

UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ DES SCIENCES ET DES TECHNIQUES

ÉCOLE DOCTORALE BIOLOGIE-SANTÉ

Année 2012

N°attribué par la bibliothèque

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

**Étude des événements iatrogènes médicamenteux
aux urgences du CHU de Nantes :
développement d'un outil d'observation
et analyse du repérage de ces événements**

THÈSE DE DOCTORAT
Discipline : Sciences de la vie
Spécialité : Sciences pharmaceutiques

*Présentée
et soutenue publiquement par*

Lucien ROULET

Le 29 octobre 2012, devant le jury ci-dessous

Président	Pr Gilles POTEL
Rapporteurs	Pr Françoise BRION Pr Jean CALOP
Examineurs	Dr Maryse LAPEYRE-MESTRE Dr Antoine DUPUIS

*Directeurs de thèse : Pr Françoise BALLEREAU
Dr Nathalie ASSERAY*

Ithaque



Lorsque tu mettras le cap sur Ithaque,
fais en sorte que ton voyage soit long,
plein d'aventures et d'expériences.
Les Lestrygons et les Cyclopes,
et la colère de Poséidon ne crains,
ils ne se trouveront point sur ton chemin
si ta pensée reste élevée, si une émotion de qualité
envahit ton esprit et ton corps. Lestrygons Cyclopes,
et la fureur de Poséidon tu n'auras à affronter
que si tu les portes en toi,
si c'est ton âme qui les dresse devant toi.

Fais en sorte que ton parcours soit long.
Que nombreux soient les matins
où - avec quel délice et quelle joie! -
tu découvriras des ports inconnus,
des ports nouveaux pour toi, et tu iras
t'arrêter devant les échoppes Phéniciennes
pour acquérir les belles marchandises
nacres, coraux, ambres, ébènes
et des parfums voluptueux,
surtout beaucoup de parfums voluptueux;
et tu iras d'une ville Egyptienne à l'autre
pour apprendre, et encore apprendre, de la bouche des savants.

La pensée d'Ithaque ne doit pas te quitter.
Elle sera toujours ta destination.
Mais n'écourte pas la durée du voyage.
Il vaut mieux que cela prenne de longues années
et que déjà vieux tu atteignes l'île,
riche de tout ce que tu as acquis sur ton parcours
et sans te dire qu'Ithaque t'amènera des richesses nouvelles.

Ithaque t'a offert le beau voyage.
Sans elle, tu n'aurais pas pris la route.
Elle n'a plus rien à te donner.

Et si tu la trouvais pauvre, Ithaque ne t'a pas trompé.
Sage à présent et plein d'expérience,
tu as certainement compris
ce que pour toi Ithaque signifie.

Soyez résolu de ne servir plus, et vous voilà libres.
Étienne de La Boétie, *Discours de la servitude volontaire*

***Ce sont rarement les réponses qui apportent la vérité,
mais l'enchaînement des questions.***
Daniel Pennac, *La fée carabine*

GLOSSAIRE

APNET	Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique
ARH/ARS	Agence Régionale de l'Hospitalisation/Agence Régionale de Santé
ASHP	American Society of Health-System Pharmacists
ATC	Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique
CAM	Comportement d'automédication
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIM10	Classification Internationale des Maladies (10 ^e version)
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPOM	Contrat Pluriannuel d'Objectifs et de Moyens
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
DGOS	Direction Générale de l'Organisation des Soins
DPP	Dossier pharmaceutique partagé
EI	Effet Indésirable
EIM	Événement Iatrogène Médicamenteux
EM	Erreur Médicamenteuse
EMIR	Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque
ENEIS	Etude Nationale des Événements Indésirables graves liés aux Soins (ENEAS en espagnol)
EUNetPaS	European Union Network for Patient Safety
IC 95%	Intervalle de Confiance à 95 %
IECA	Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
IMV	Intoxication Médicamenteuse Volontaire
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MeSH	Medical Subject Headings
NEISS-CADES	National Electronic Injury Surveillance System-Cooperative Adverse Drug Events Surveillance System
OMEDIT	Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio (rapport de cotes)
SFPC	Société Française de Pharmacie Clinique
SAMU	Service d'Aide Médicale Urgente
SAU	Service d'Accueil des Urgences
SMUR	Service Mobile d'Urgence et de Réanimation
SU	Structure d'Urgence

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	VII
GLOSSAIRE	XI
SOMMAIRE	XIII
TABLE DES ILLUSTRATIONS	XVII
INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
PREMIERE PARTIE - CRÉATION D'UN OBSERVATOIRE DES EIM DANS UN SERVICE D'URGENCE	5
CHAPITRE 1 - CONTEXTE DE LA CRÉATION DE L'OBSERVATOIRE DES EIM	7
INTRODUCTION	9
1. ÉVÉNEMENTS IATROGÈNES MÉDICAMENTEUX : QUELLES DÉFINITIONS ? QUELS MOYENS D'ÉTUDE ? QUELLE REALITÉ ? QUELS IMPACTS ?	9
2. LA IATROGÉNIE MÉDICAMENTEUSE DANS LA POLITIQUE FRANÇAISE DE SANTÉ	20
3. LES URGENCES : UN LIEU PRIVILEGIÉ POUR L'OBSERVATION DES EIM ?	23
CONCLUSION	30
CHAPITRE 2 - ÉVALUATION DE LA MÉTHODE, PREMIERS RÉSULTATS ET EXEMPLE D'APPLICATION	31
INTRODUCTION	33
1. OBJECTIFS	33
2. CHOIX MÉTHODOLOGIQUES	34
3. ÉVALUATION STRUCTURÉE ET PREMIERS RÉSULTATS	40
4. EXEMPLE D'APPLICATION A L'ÉTUDE D'UNE PROBLÉMATIQUE DE PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE	56
CONCLUSION	70

SECONDE PARTIE - TRAVAUX DE RECHERCHE RÉALISÉS SUR LE THÈME DU REPÉRAGE DES EIM.....	73
CHAPITRE 3 - CONSTRUCTION D'UN OUTIL D'ENQUÊTE SUR LES COMPORTEMENTS D'AUTOMÉDICATION CHEZ LES PATIENTS DES URGENCES.....	75
INTRODUCTION.....	77
1. UN QUESTIONNAIRE POUR DOCUMENTER LES COMPORTEMENTS D'AUTOMÉDICATION	78
2. PREMIERS RÉSULTATS DU QUESTIONNAIRE CHEZ LES PATIENTS DES URGENCES.....	94
CONCLUSION	109
CHAPITRE 4 - ÉTUDE DU REPÉRAGE DES EIM PAR LES MEDECINS DES URGENCES	113
INTRODUCTION.....	115
1. ÉTUDE DES FACTEURS ASSOCIÉS AUX EIM ET DE LEUR REPÉRAGE PAR LES MÉDECINS DES URGENCES.....	116
2. ÉTUDE DES FACTEURS ASSOCIÉS AU NON REPÉRAGE DES EIM PAR LES MÉDECINS DES URGENCES	130
CONCLUSION	155
DISCUSSION GÉNÉRALE	157
1. COMMENTAIRE DES TRAVAUX DE RECHERCHE.....	159
2. DIFFICULTÉS SÉMANTIQUES DE LA IATROGÉNIE MÉDICAMENTEUSE : DIFFÉRENCES DE CONCEPTS SELON LES ACTEURS	169
3. LA PHARMACIE CLINIQUE AUX URGENCES : A PROPOS D'UNE EXPÉRIENCE FRANÇAISE	171
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	179
TABLE DES MATIÈRES.....	183
ANNEXES.....	186

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	229
RÉSUMÉ.....	237
ABSTRACT.....	238

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableau I. Vignette clinique illustrant les différents termes utiles pour travailler sur la iatrogénie médicamenteuse	12
Tableau II. Comparaison des principales méthodes d'estimation du risque iatrogène	14
Tableau III. Disponibilité des informations nécessaires à l'évaluation de l'imputabilité de chacun des 138 médicaments suspects à l'aide du score de Naranjo, n (%).	152
Figure 1. Synthèse et illustration des principaux termes utilisés dans le domaine de la iatrogénie médicamenteuse	12
Figure 2. Répartition des interventions pharmaceutiques réalisées pendant les visites dans les services d'hospitalisation de courte durée des urgences du CHU de Nantes.	175

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La lutte contre la iatrogénie médicamenteuse repose principalement sur deux approches complémentaires : en amont, la connaissance des événements iatrogènes médicamenteux (EIM) et de leurs facteurs de risque doit permettre d'éviter leur survenue par la mise en place d'actions de prévention; en aval, l'amélioration du repérage des EIM doit permettre de mieux les prendre en charge dès lors qu'ils se sont produits. Si la littérature relative aux EIM est déjà riche, de nombreuses questions de recherche restent encore à explorer dans ce domaine.

En France, la question du risque iatrogène médicamenteux préoccupe les pouvoirs publics depuis près de quinze ans. Entre temps, les déclarations d'intention ont fait place à une politique plus volontariste, mais sans beaucoup de succès jusqu'à présent. L'échec des mesures entreprises peut être relié en grande partie aux lacunes des connaissances sur lesquelles elles reposent : un certain nombre de points critiques sont mal identifiés et nécessitent d'être explorés pour permettre leur intégration aux stratégies de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse. La pathologie iatrogène médicamenteuse reste en effet une problématique très complexe intégrant une grande diversité de situations pharmacologiques (réactions indésirables doses-dépendantes ou non, interactions pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques...), elles-mêmes modulées par de nombreux déterminants (comorbidités, erreur, mésusage...).

C'est dans ce contexte qu'un projet visant à développer la recherche consacrée à la iatrogénie médicamenteuse a vu le jour en 2006 au CHU de Nantes. Le service des urgences a été choisi pour **créer un observatoire des EIM qui a ensuite servi de support pour différents travaux de pharmaco-épidémiologie. Ces travaux se sont concentrés sur l'analyse du repérage des EIM chez les patients admis aux urgences.**

Dans un premier temps, nous rappellerons le contexte qui a conduit à la naissance de ce projet, avant de décrire l'observatoire des EIM avec ses premiers résultats et d'illustrer ses applications. Dans un second temps, nous présenterons les travaux de recherche pharmaco-épidémiologique qui ont pu être menés à partir de cette structure autour du thème du repérage des EIM par les médecins des urgences.

PREMIÈRE PARTIE
CRÉATION D'UN OBSERVATOIRE DES EIM
DANS UN SERVICE D'URGENCE

CHAPITRE 1

CONTEXTE DE LA CRÉATION DE L'OBSERVATOIRE DES EIM

INTRODUCTION

Le projet d'observatoire de la iatrogénie médicamenteuse que nous avons développé est le fruit d'une volonté médicale et pharmaceutique s'inscrivant dans un contexte politique incitatif, avec un manque de données sur ce sujet. Cette première partie a pour but de présenter le contexte dans lequel ce projet a été conçu en évoquant les principales questions qui ont accompagné sa naissance :

- Comment définir et étudier la pathologie iatrogène médicamenteuse ? Quelle est la fréquence du phénomène iatrogénique médicamenteux et quelles sont ses conséquences ?
- Quelles solutions politiques ont été imaginées en France pour y faire face ?
- Les services d'urgence, compte tenu de leurs spécificités, sont-ils un lieu pertinent pour observer la iatrogénie médicamenteuse ? Quelles en sont les limites ? Quelle est l'ampleur du phénomène au niveau de ces structures ?

1. ÉVÉNEMENTS IATROGÈNES MÉDICAMENTEUX : QUELLES DÉFINITIONS ? QUELS MOYENS D'ÉTUDE ? QUELLE RÉALITÉ ? QUELS IMPACTS ?

1.1. La terminologie et les méthodes d'étude de la iatrogénie médicamenteuse

Si de nombreux efforts ont été réalisés pour proposer des définitions validées dans la langue anglaise pour les termes utilisés dans le domaine de la iatrogénie médicamenteuse, le consensus reste parfois difficile à établir (Aronson 2005, Otero Lopez 2005). A cette problématique s'ajoute celle de la transposition de cette terminologie dans une langue étrangère dès lors que l'on quitte le monde anglo-saxon. En France, la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) a tenté de répondre à cette attente à l'occasion de la rédaction du dictionnaire de l'erreur médicamenteuse (SFPC 2006), un ouvrage très complet qui a jeté les bases d'une terminologie adéquate.

Nous avons choisi de présenter une synthèse des définitions des principaux termes qui seront utilisés dans la suite de ce mémoire. Cette synthèse se base principalement sur les définitions proposées dans le glossaire de l'*Expert Group on Safe Medication Practices* et dans le dictionnaire de l'erreur médicamenteuse (Expert Group on Safe Medication Practices 2006, SFPC 2006), complétées si nécessaire par d'autres sources. Pour chacun de ces termes, nous avons précisé sa traduction anglaise à utiliser dans les bases de données internationales, suivie du terme correspondant dans la liste normalisée des principales rubriques médicales (MeSH, *Medical Subject Headings*) de la base Medline lorsqu'il existe.

▪ **Événement indésirable**

Anglais : *Adverse event / patient safety incident (MeSH : patient safety)*

Définition : Dommage survenant chez le patient au cours de sa prise en charge, qu'il soit lié aux activités de soins ou aux conditions de vie en établissement de santé. Un événement indésirable lié aux soins est consécutif aux stratégies et actes de prévention, de diagnostic, de traitement ou de surveillance (Michel 2003, Michel 2005).

▪ **Effet indésirable d'un médicament (EI)**

Anglais : *Adverse drug reaction (MeSH : drug toxicity)*

Définition : 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.

▪ **Erreur médicamenteuse (EM)**

Anglais : *Medication error (MeSH : medication errors)*

Définition : Ecart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. L'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. Par définition, l'erreur médicamenteuse est évitable car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse d'un patient.

▪ **Événement iatrogène médicamenteux (EIM)**

Anglais : *Adverse drug event (MeSH : drug toxicity)*

Définition : Pathologie survenant chez le patient, liée à sa prise en charge médicamenteuse et résultant de soins appropriés, de soins inadaptés ou d'un déficit de soins. Les événements iatrogènes médicamenteux comprennent les effets indésirables, survenant alors que le médicament est utilisé correctement, ainsi que tout dommage résultant d'une erreur médicamenteuse, y compris une erreur par omission. L'événement iatrogène médicamenteux peut notamment se traduire par l'aggravation de la pathologie existante, l'absence d'amélioration attendue de l'état de santé, la survenue d'une pathologie nouvelle ou prévenue, l'altération d'une fonction de l'organisme, une réaction nocive due à la prise d'un médicament (Leape 2000).

▪ **Évitabilité**

Anglais : *Preventability (pas de MeSH adapté – MeSH approchant : medication errors/classification)*

Définition : Un événement indésirable est considéré dans la littérature comme évitable dès lors qu'il ne serait pas survenu si les soins avaient été conformes à la prise en charge considérée comme satisfaisante au moment de la survenue de cet événement (Michel 2005). Ainsi, l'erreur médicamenteuse est considérée comme évitable car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse d'un patient.

La différence de terminologie entre effets indésirables, erreurs médicamenteuses et EIM est particulièrement importante. En effet, le terme d'effets indésirables est trop souvent considéré comme synonyme du terme d'EIM (Leape 2000), et cette confusion se retrouve fréquemment dans les publications. A l'inverse, les erreurs médicamenteuses sont généralement considérées à part des EIM, comme si ces concepts étaient totalement indépendants.

La figure 1 propose une cartographie des définitions présentées. Le tableau I présente une vignette clinique permettant d'illustrer ces différentes notions à partir d'un même cas.

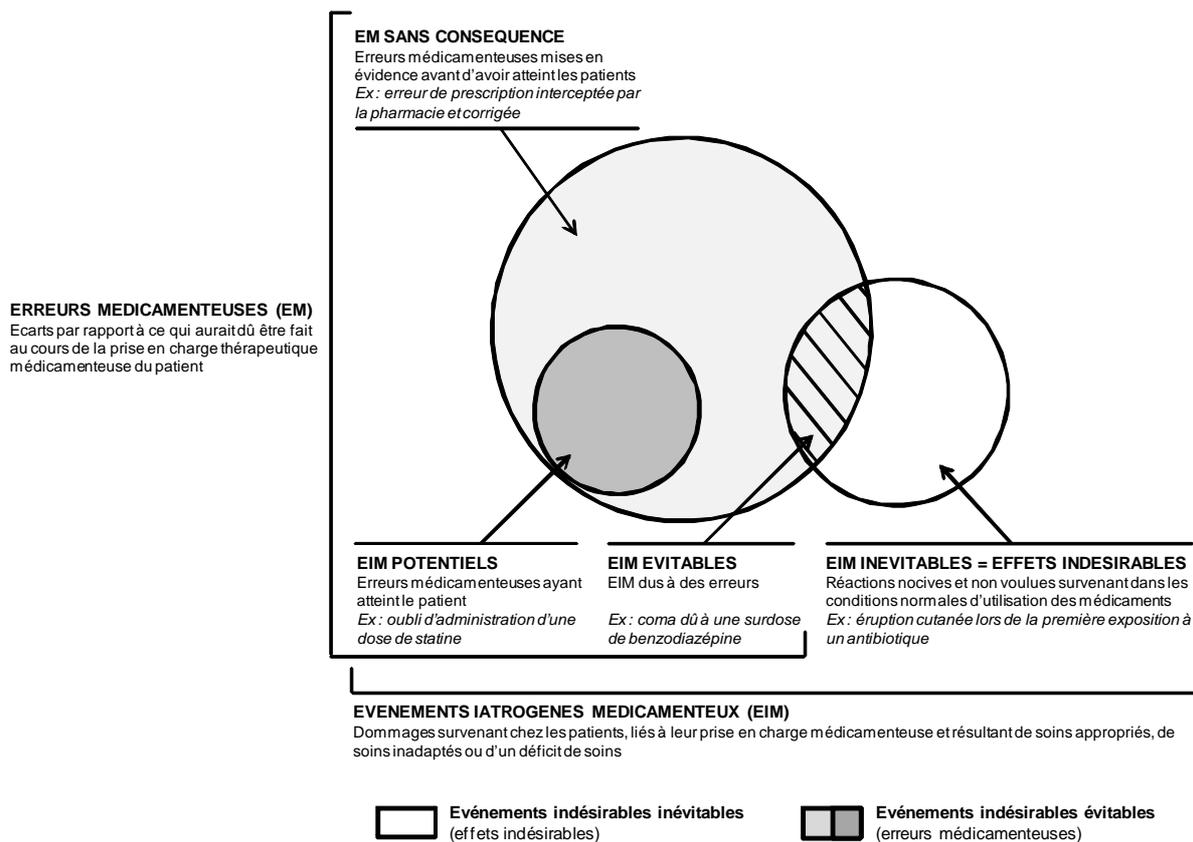


Figure 1. Synthèse et illustration des principaux termes utilisés dans le domaine de la iatrogénie médicamenteuse (d’après Gandhi 2000 et Nebeker 2004). La taille des cercles ne présume pas des fréquences relatives des différentes catégories d’événements représentées.

Tableau I. Vignette clinique illustrant les différents termes utiles pour travailler sur la iatrogénie médicamenteuse

Monsieur X, 69 ans, connu jusque là pour une hypertrophie bénigne de la prostate, est pris en charge pour un IDM avec sus-décalage du segment ST à l’ECG, avec pose d’un stent actif. Au cours de son hospitalisation dans le service de cardiologie, le traitement suivant de prévention secondaire post-infectus est prescrit :

- métoprolol 5 mg/j
- aspirine 160 mg/j
- atorvastatine 80 mg/j
- lisinopril 10 mg/j
- clopidogrel 75 mg/j

1. Au moment de préparer la première administration de ces médicaments, l’infirmière en charge du patient est interpellée par la dose de métoprolol et interroge le prescripteur. Celui-ci confirme qu’il a prescrit 5 mg/j au lieu de 50 mg/j.

*Il s’agit d’une **erreur médicamenteuse potentielle** puisqu’elle a été interceptée avant d’atteindre le patient. Elle concerne l’étape de prescription.*

PAS D’EIM

2. Le lendemain, l'infirmière qui prépare le traitement de Monsieur X est interrompue par un appel téléphonique et oublie de placer un comprimé d'atorvastatine dans son pilulier. Le patient ne remarque pas l'absence du médicament. L'oubli est mis en évidence par une autre infirmière le jour suivant lorsqu'elle consulte le récapitulatif des administrations sur le logiciel de prescription électronique.

*Il s'agit d'une **erreur médicamenteuse avérée** puisqu'elle a atteint le patient et n'a pas été mise en évidence suffisamment tôt pour être corrigée. Cette erreur par omission concerne les étapes de préparation et d'administration. Elle peut toutefois être jugée sans gravité car **sans conséquence** pour le patient.*

**EIM
POTENTIEL**

3. Un ionogramme de contrôle réalisé 5 jours plus tard révèle une hyperkaliémie asymptomatique à 5,2 mmol/L. La dose de lisinopril est réduite à 5 mg/j, ce qui conduit à une normalisation de la kaliémie dès le contrôle suivant.

*L'hyperkaliémie est un effet indésirable dose-dépendant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). Dans le cas présent, cet effet indésirable peut également être considéré comme une **erreur médicamenteuse avérée avec signe biologique** dans la mesure où le traitement par lisinopril n'a pas été initié à la dose minimale de 2,5 mg/j puis sa posologie augmentée progressivement.*

**EIM
AVÉRÉ**

4. Un mois après sa sortie d'hospitalisation, Monsieur X consulte son médecin généraliste pour une toux sèche non productive, de type irritative, qui persiste depuis plusieurs jours malgré la prise en automédication d'un sirop antitussif à base d'oxomémazine qui avait été prescrit l'hiver précédent à sa femme. Le délai de survenue et le tableau clinique étant évocateurs d'une toux aux IECA, le médecin remplace le lisinopril 5 mg/j par du candésartan 4 mg/j. Les symptômes régressent totalement dans les semaines qui suivent.

*La toux est un **effet indésirable** bien connu des IECA, favorisé par l'inhibition de la dégradation de la bradykinine. Il peut survenir malgré une posologie adéquate et peut être considéré comme **inévitabile** puisqu'imprévisible chez un patient donné, sauf s'il est déjà survenu chez ce patient avec un autre IECA.*

**EIM
AVÉRÉ**

*L'utilisation d'un sirop contenant un principe actif à propriétés anticholinergiques est contre-indiquée chez les patients présentant des risques de rétention urinaire liée à des troubles urétroprostatiques. Ce comportement d'automédication en l'absence de tout conseil d'un professionnel de santé (médecin ou pharmacien) peut être qualifié de **mésusage** au sens qu'il ne respecte pas les contre-indications formulées dans le résumé des caractéristiques du produit. Comme évoqué plus haut, il est toutefois préférable de parler d'erreur médicamenteuse liée au patient ; il s'agit ici d'une **erreur médicamenteuse avérée sans conséquence** pour le patient.*

**EIM
POTENTIEL**

5. Au cours de l'hiver suivant, Monsieur X est ré-hospitalisé dans un contexte de pneumonie aiguë communautaire. En l'absence d'évolution favorable après 48h d'une monothérapie par amoxicilline/acide clavulanique 3g/j, un traitement par clarithromycine 1g/j est introduit. Après 5 jours de cette bithérapie, l'infection évolue favorablement mais le patient se plaint de myalgies siégeant principalement aux membres inférieurs. Un bilan sanguin de contrôle met en évidence une augmentation du taux de créatine-phosphokinase (CPK) autour de 6 fois la limite supérieure. Le traitement antibiotique est poursuivi, mais celui d'atorvastatine est interrompu jusqu'à normalisation du taux de CPK puis remplacé par un traitement de pravastatine 40mg/j.

*L'introduction de la clarithromycine, un puissant inhibiteur du cytochrome P450 (CYP) 3A4, a entraîné une diminution du métabolisme hépatique de l'atorvastatine et la survenue d'un effet indésirable musculaire dose-dépendant. Cet effet indésirable est également une **erreur médicamenteuse avérée avec signe clinique et biologique** puisqu'il aurait pu être évité en adaptant la posologie de la statine à l'introduction du macrolide ou en substituant l'atorvastatine par une statine qui n'est pas substrat du CYP 3A4 (telle que la pravastatine).*

**EIM
AVÉRÉ**

Comme dans la plupart des domaines de la pharmaco-épidémiologie, trois modalités sont classiquement envisagées pour observer les EIM :

- dans les méthodes rétrospectives, le recueil est passif : il est effectué *a posteriori*, par révision du dossier médical du patient à l'issue de son hospitalisation ;
- dans les méthodes transversales, le recueil est actif : il est réalisé un jour donné auprès des équipes de soin ;
- dans les méthodes prospectives, le recueil est là aussi actif, mais il s'effectue cette fois durant toute l'hospitalisation du patient auprès des équipes de soin.

Pour évaluer la faisabilité de ces trois types de méthodes, une étude pilote a été menée par le Comité de Coordination de l'Evaluation Clinique et de la Qualité en Aquitaine dans sept établissements de soins publics et privés (Michel 2004). Les résultats de ce travail sont résumés dans le tableau II.

Tableau II. Comparaison des principales méthodes d'estimation du risque iatrogène (d'après Michel 2004)

Méthode	Efficacité	Coût	Reproductibilité du recueil et de jugement	Acceptabilité par l'équipe de soins	Conclusion
<i>Prospective</i>	La meilleure pour mesurer l'évitabilité Peut avoir une fonction d'alerte	+++	Excellente	+	Méthode la plus efficace pour mesurer l'importance du risque et pour sensibiliser les professionnels
<i>Transversale</i>	La plus faible Manque de validité à cause des erreurs de mesure (faux positifs et faux négatifs)	+	Excellente	++	Bonne méthode de sensibilisation mais prévalence biaisée par le manque de suivi Méthode insuffisante pour servir d'estimation initiale
<i>Rétrospective</i>	Bonne pour les services de chirurgie	++	Erreurs liées aux dossiers Moindre reproductibilité	+++	Bonne méthode n'occasionnant pas de surcharge de travail pour les équipes mais conditionnée par la qualité des dossiers

Il ressort clairement de cette étude que le recueil prospectif est la méthode la plus performante pour l'étude des EIM et que le recueil rétrospectif est le plus facile à mettre en œuvre.

En pratique, il existe plusieurs méthodes pour détecter et quantifier les EIM (EGSMP 2006) :

a. La notification spontanée

Cette méthode exclusivement prospective repose sur la déclaration volontaire et spontanée des événements par les professionnels de santé qui en ont connaissance. En comparaison des autres méthodes, elle reste l'une des solutions les moins coûteuses et les plus simples à mettre en œuvre, en particulier pour un recueil continu. Elle présente toutefois de nombreuses limites, notamment celle de conduire à une importante sous-estimation de la fréquence de l'événement étudié. Les systèmes de pharmacovigilance reposent essentiellement sur cette méthode.

b. L'observation directe

Cette méthode exclusivement prospective consiste en l'observation directe des professionnels pendant leur travail par des enquêteurs formés. Elle est réservée au repérage des erreurs médicamenteuses liées à la retranscription, à la dispensation et à l'administration. Elle est difficile à mettre en œuvre, même si elle est plus exhaustive.

c. La revue des dossiers médicaux

Il s'agit de la revue systématique des informations contenues dans le dossier médical (observation médicale, prescriptions, relevés d'administration...) par des professionnels entraînés (médecins, pharmaciens, infirmières). Cette méthode prospective ou rétrospective est particulièrement adaptée à l'étude des EIM, mais elle est coûteuse en temps et en personnel, et elle ne convient pas au repérage des EIM potentiels. De plus, elle est conditionnée par la qualité des dossiers (exhaustivité, lisibilité...). Il est toutefois possible de recourir à l'assistance d'outils informatiques, et notamment des logiciels d'aide à la prescription qui disposent pour la plupart d'une interface permettant au pharmacien d'analyser les prescriptions en intégrant les informations cliniques et biologiques.

d. Les interventions pharmaceutiques

A l'occasion de l'analyse des prescriptions, les pharmaciens sont amenés à contacter les médecins et à émettre des avis sur les non-conformités qu'ils ont pu observer ; ces opinions pharmaceutiques, recueillies et codifiées selon une démarche standardisée telle que celle proposée par la SFPC (Conort 2004), peuvent servir à recenser les EIM. Cette méthode exclusivement prospective nécessite théoriquement de disposer de données médicales informatisées et d'une présence pharmaceutique continue, ce qui est très rarement le cas en pratique.

e. L'utilisation des événements sentinelles

Un événement sentinelle est un signe clinico-biologique (ex : hyponatrémie) ou un événement (ex : utilisation d'un antidote) évocateur qui sert de signal d'alerte pour déclencher une

investigation et une analyse approfondie à la recherche d'un EIM. Cette méthode prospective ou rétrospective d'identification des EIM nécessite peu de moyens supplémentaires mais s'intéresse uniquement à certains types d'EIM. Intégrée aux systèmes informatiques des établissements, elle permettrait le repérage automatique des EIM.

Ainsi, aucune de ces méthodes ne permet de repérer l'ensemble des EIM se produisant. Elles ont chacune leur spécificité, leurs avantages et leurs limites, et doivent plutôt être considérées comme des outils complémentaires. Cependant, le recueil prospectif par revue systématique des dossiers s'est imposé au fil des études comme étant la méthode la plus efficace dès lors qu'il s'agit d'évaluer la fréquence des EIM (Cavell 2006).

1.2. Un phénomène difficile à quantifier

Les études sur l'incidence des EIM chez les patients ambulatoires sont rares. Dans une étude de cohorte prospective américaine, 25% des patients suivis avaient présenté au moins un EIM, dont 16% avaient dû se rendre dans un établissement de santé ; 11% des EIM étaient évitables (Gandhi 2003). Une autre étude américaine a signalé un taux d'incidence de 55 EIM pour 100 patients ambulatoires ; 38% de ces EIM ont été jugés évitables (Honigman 2001).

Dans une très récente revue systématique de la littérature, la prévalence moyenne des EIM dans le milieu ambulatoire a été estimée à 3,3% pour les études rétrospectives (intervalle interquartile : 2,3-7,1%), contre 9,7% pour les études prospectives (intervalle interquartile : 3,3-17,4%), avec une augmentation de cette prévalence proportionnellement aux groupes d'âge étudiés ; la prévalence moyenne des EIM évitables variait entre 16,5% (études réalisées depuis le milieu ambulatoire) et 52,9% (études réalisées depuis le milieu hospitalier). Quoique récente, cette revue soulignait toujours le manque de données disponibles pour le milieu ambulatoire par rapport au milieu hospitalier (Taché 2011).

Une analyse des données concernant les EIM entraînant une hospitalisation, principalement basée sur des études nord-américaines, a retrouvé des taux d'incidence entre 0,2 et 41,3 EIM pour 100 admissions, avec des valeurs moyennes allant de 2,4% à 6,7% (Einarson 1993, Lazarou 1998, Roughead 1998, Beijer 2002).

Les études européennes rapportent des taux d'incidence d'admissions dues à des EIM allant de 1,0 à 13,8 pour 100 admissions en médecine (Jamaa 1993, Mjörndal 2002, van der Hooft 2006), de 5,3 à 18,4 pour 100 admissions en gériatrie (Cunningham 1997, Somers 2003), et de

2,4 à 6,5 pour 100 admissions globales selon des études multicentriques (Schneeweiss 2002, Pirmohamed 2004).

En France, une étude réalisée dans un service de médecine interne (Lagnaoui 2000) a observé que 7,2% des admissions étaient liées à un effet indésirable. Une étude multicentrique des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) a par ailleurs retrouvé que les effets indésirables étaient responsables de 3,19% des hospitalisations en service conventionnel (Pouyane 2000). L'étude nationale *Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risques* (EMIR) a retrouvé en 2007 un taux d'incidence d'hospitalisations liées à un effet indésirable de 3,60% (Castot 2008). Enfin, deux Enquêtes Nationales ont été réalisées en 2004 et 2009 pour mesurer la fréquence des Evénements Indésirables graves associés aux Soins (ENEIS). Ces enquêtes ont révélé une proportion de séjours-patients causés par un EIM grave de 1,5% en 2004, contre 2,1% en 2009. La différence entre ces deux mesures n'est pas significative, permettant de conclure à une absence d'amélioration de la situation en 5 ans (DREES 2011).

Plus récemment, une revue systématique de la littérature a retrouvé qu'environ 5,3% des hospitalisations étaient liées à un effet indésirable (intervalle interquartile : 2,7-9,0%), avec là encore une augmentation de cette prévalence proportionnellement aux groupes d'âge étudiés. Les auteurs soulignaient que les études ayant utilisé des méthodes combinées de détection des effets indésirables (comme la revue des dossiers médicaux associée à un entretien avec les patients) retrouvaient des prévalences d'effets indésirables supérieures à celles qui s'étaient basées uniquement sur une revue des dossiers médicaux (Kongkaew 2008).

Les taux d'EIM sont également très variables dans les études portant sur les EIM survenant en cours d'hospitalisation.

Aux Etats-Unis, des études prospectives ont rapporté des taux d'incidence allant de 2,4 à 6,5 EIM pour 100 patients hospitalisés (Bates 1993, Bates 1995, Classen 1997).

Des études réalisées dans des hôpitaux européens ont retrouvé des incidences supérieures (7,0-11,0%) pour les patients hospitalisés dans les services de médecine (Fattinger 2000, Emerson 2001, Hardmeier 2004).

En France, une étude transversale réalisée par les CRPV un jour donné dans des services de médecine, de chirurgie et de long séjour des hôpitaux publics a montré que 10,3% des patients hospitalisés présentaient un effet indésirable, pour un taux d'incidence estimé à 1,8% (Imbs 1999). Les enquêtes ENEIS ont révélé une incidence de 1,3 EIM grave pour 1 000 jours d'hospitalisation en 2004, contre 1,7‰ en 2009. Là aussi, la différence non significative permet de conclure à une absence d'amélioration (DREES 2011).

Enfin, une revue de la littérature a retrouvé une prévalence globale de 6,1 EIM pour 100 hospitalisations, avec une grande variabilité observée entre les résultats des différentes études (Krähenbühl-Melcher 2007).

1.3. Le coût humain et financier

Les EIM ont également un impact à l'échelle individuelle (prolongation d'hospitalisation, décès) et collective (dépenses supplémentaires supportées par la société).

Aux Etats-Unis, plusieurs travaux consacrés aux EIM chez les patients hospitalisés ont évalué ces impacts. L'un d'entre eux a par exemple conclu qu'un EIM était associé à une prolongation d'hospitalisation d'environ 2 jours et à un quasi doublement du risque de mortalité (Classen 1997). Plus récemment, les effets indésirables étaient toujours classés entre la 4^e et la 6^e cause de mortalité aux Etats-Unis, les effets indésirables mortels représentant 0,32% des décès de patients hospitalisés (Davies 2007).

Parmi les études ayant analysé précisément les coûts excédentaires hospitaliers moyens dus aux EIM aux Etats-Unis, plusieurs (Evans 1994, Bates 1997, Classen 1997) ont estimé des coûts moyens d'EIM d'environ 2 000 \$US par cas (de 1 939 \$US à 2 595 \$US), contre une seule (Schneider 1995) qui retrouvait des coûts inférieurs à 1 000 \$US par cas (783 \$US). Les admissions dues aux EIM représentaient entre 6 885 et 7 857 \$US par événement (Evans 1994). En extrapolant ces résultats à tous les patients des hôpitaux aux Etats-Unis, les coûts hospitaliers supplémentaires ont été estimés à plusieurs milliards de dollars par an (1,56-4 milliards \$US par an) (Classen 1997). Enfin, il a été évalué que les coûts liés aux EIM conduisant à un passage aux urgences ou à une hospitalisation ont dépassé les 177 milliards de \$US aux Etats-Unis en 2000 (Rodriguez-Monguio 2003).

En Europe, quelques études ont également évalué l'impact des EIM.

Une étude réalisée dans la population générale suédoise a conclu que les effets indésirables mortels représentaient à eux seuls environ 3% des décès, toutes causes confondues (Wester 2008).

Une étude effectuée en Espagne a montré que 4,7% des hospitalisations étaient provoquées par des EIM évitables qui entraînaient des coûts moyens de 3 000 € par événement (Otero Lopez 2001).

En Allemagne, une première étude a estimé les frais d'hospitalisation liée aux médicaments à 3 700 €, et le coût annuel direct pour l'Allemagne à 400 millions d'euros (Schneeweiss 2002). Très récemment, une nouvelle étude ciblant les services de médecine interne a calculé que le coût moyen de traitement d'un seul effet indésirable était d'environ 2 250 €, soit un coût total estimé à 434 millions d'euros par an pour l'Allemagne ; compte tenu de la proportion de cas évitables (20,1%), le potentiel d'économie réalisable a été estimé à 87 millions d'euros par an (Rottenkolber 2011).

En France, plusieurs enquêtes des CRPV ont fourni des résultats concernant l'impact des effets indésirables.

En 1997, une première étude a estimé qu'un effet indésirable survenait chez près d'1,3 millions de patients par an durant un séjour à l'hôpital (Imbs 1999).

En 1998, une deuxième étude a observé que le taux de mortalité directement imputable aux effets indésirables était de 0,12%. Sur la base des statistiques nationales de l'époque, les auteurs ont estimé que chaque année en France, 134 159 admissions étaient dues à des effets indésirables, ce qui représentait 1 285 256 jours d'hospitalisation (Pouyanne 2000).

Enfin, l'étude nationale EMIR a estimé qu'en 2007, le nombre annuel moyen de jours d'hospitalisation dus à un effet indésirable s'élevait à 1 480 885 (Castot 2008).

Les données de la littérature confirment donc la réalité du phénomène et son ampleur, avec des conséquences importantes sur le plan humain comme sur le plan financier.

Toutefois, l'évaluation du coût des EIM reste un exercice difficile à mener en raison du grand nombre de facteurs à prendre en compte, qu'ils soient liés au patient, à la pathologie, au traitement, au prescripteur, à l'environnement, à la méthode de recueil, ou encore au contexte économique et réglementaire.

D'autre part, la grande diversité des résultats disponibles renvoie à l'hétérogénéité des études, sur le plan de la définition des événements observés, des méthodes de collecte ou d'observation de ces événements, et des sites choisis pour leur étude. Cette grande variabilité rend difficile leur transposition au contexte de soins français. Les données disponibles en France sont d'ailleurs très limitées et concernent principalement les seuls effets indésirables, dans la mesure où la plupart des études ont été réalisées par les CRPV.

Il existe donc un réel besoin de structures de recherche en pharmaco-épidémiologie capables de fournir des données plus larges sur le phénomène iatrogénique médicamenteux en France.

2. LA IATROGÉNIE MÉDICAMENTEUSE DANS LA POLITIQUE FRANÇAISE DE SANTÉ

2.1. La prise de conscience : des intentions, mais pour quels résultats ?

Depuis plusieurs années, de nombreuses initiatives pour améliorer la sécurité des patients ont vu le jour au niveau international et témoignent de la prise de conscience générale (Kohn 1999, DHEG 2000, Brunner 2001, Department of Health 2001, NSCPS 2002, NPSA 2004, CMCE 2006, WAPS 2006, DIHI 2007).

En France, la prise de conscience remonte à 1996, lorsque la Conférence nationale de santé a fait de la réduction de l'incidence des « *accidents iatrogéniques évitables médicamenteux et non médicamenteux* » l'une des dix priorités proposées au gouvernement français, avant de fixer comme objectif, deux ans plus tard, de réduire la iatrogénie évitable d'un tiers dans les cinq années à venir (Paillerets 1998). L'objectif de réduction des événements iatrogènes a finalement été inscrit dans la loi française¹.

Suite aux recommandations de la Conférence nationale de santé, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé s'est engagée dans un programme d'évaluation, de prévention et de gestion des risques iatrogènes médicamenteux évitables.

Ces enquêtes, réalisées par le Réseau des CRPV sur un échantillon représentatif de services de médecine et spécialités médicales des hôpitaux publics, ont déjà été présentées dans le chapitre précédent. Dans la première, datant de 1998, les hospitalisations liées à un effet indésirable représentaient 3,19% des cas, correspondant à une moyenne d'environ 1,3 millions de jours d'hospitalisation par an (Pouyane 2000). Dans la seconde (EMIR), datant de 2007, 3,60% des séjours hospitaliers étaient motivés par un effet indésirable, correspondant à une moyenne d'environ 1,5 millions de jours d'hospitalisation par an (Castot 2008).

Ces résultats similaires révèlent qu'en l'espace de 10 ans, la situation n'a pas évolué, ce qui remet en question l'efficacité des actions menées sur cette période.

¹ La loi 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique fixe en effet comme objectif de « *réduire la fréquence des événements iatrogènes d'origine médicamenteuse survenant en ambulatoire et entraînant une hospitalisation, en passant de 130 000 par an à moins de 90 000 d'ici 2008* ».

2.2. Une politique plus volontariste

Devant ce constat, les pouvoirs publics ont défini de nouveaux axes politiques autour de la gestion du risque médicamenteux et du bon usage des produits de santé.

Avec la mise en place de la procédure de certification des établissements de santé, les organisations et les processus de soins ont été examinés. Au vu des résultats des premières évaluations, le circuit du médicament est apparu comme l'une des principales failles des processus de prise en charge. Dans ce cadre, la nouvelle version (V2010) s'est davantage orientée sur sa sécurisation et sur la lutte contre la iatrogénie. Concernant l'organisation du circuit du médicament, le manuel qui sert de guide pour la V2010 rappelle que « *la mise en place d'une démarche qualité concertée de ce processus systémique complexe, pluriprofessionnel, présentant de nombreuses interfaces concourt à la prévention de la iatrogénie médicamenteuse évitable* » et rattache la « *démarche qualité de la prise en charge médicamenteuse du patient*ⁱⁱ » aux pratiques exigibles prioritaires relatives à la sécurité des soins. Parmi les éléments d'appréciation retenus, la V2010 évalue les établissements sur leur capacité à entreprendre « *des actions de sensibilisation et de formation des professionnels au risque d'erreurs médicamenteuses* » et à organiser « *le recueil et l'analyse des erreurs médicamenteuses* ». Pour répondre à tous ces objectifs relatifs au risque médicamenteux, il est essentiel d'améliorer nos connaissances sur les EIM. Enfin, sur le plan pratique, la démarche de certification prévoit « *l'intégration d'indicateurs d'activité et notamment de qualité* » : le suivi des EIM est une source évidente de tels indicateurs. La révision 2011 du manuel de certification confirme l'importance donnée à ces problématiques.

Un nouveau cadre réglementaire et économique dans l'utilisation des produits de santé est venu compléter cette politique d'évaluation, avec l'apparition des notions de bon usage et d'efficience. Les Contrats de Bon Usage ont ainsi été créés en 2005ⁱⁱⁱ, et leur suivi a été confié à de nouvelles structures placées sous la tutelle des ARH – devenues ARS : les Observatoires des Médicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques (OMEDIT). Outre le développement de la politique régionale hospitalière de bon usage des produits de santé, les OMEDIT ont pour mission de promouvoir le bon usage, avec une vision stratégique permettant d'intégrer les progrès thérapeutiques. Ainsi, l'OMEDIT des Pays de la Loire s'est

ⁱⁱ Manuel de certification des établissements de santé V2010, pratiques exigibles prioritaires, sécurité des soins, critère 20.a.

ⁱⁱⁱ Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale.

engagé en 2006 à « *participer à la lutte contre la iatrogénie*^{iv} » dans son plan d'actions pour les années à venir. « *La qualité, la sécurité des soins et la gestion des risques* » font partie des objectifs fixés par le Contrat Pluriannuel d'Objectifs et de Moyens (CPOM) signé avec l'ARS des Pays de la Loire pour la période 2008-2012.

2.3. Vers une politique efficiente ?

L'absence d'évolution des résultats entre 1998 et 2007 a montré que l'impact des politiques mises en œuvre restait modeste et qu'au-delà, une véritable « révolution culturelle » dans la conception du soin médicamenteux était indispensable.

S'il est encore trop tôt pour l'affirmer, il semble que cette révolution soit amorcée. En effet, suite à l'écho qu'a trouvé au sein de l'opinion publique le décès accidentel d'un enfant en décembre 2008 à l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul (Paris), un tournant s'est opéré dans notre politique de santé qui a conduit à la parution, le 6 avril 2011, de l'arrêté relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé (dit « arrêté RETEX »)^v. Suite à cette erreur d'administration, l'enquête a en effet mis en évidence un manque de pilotage stratégique de la démarche de sécurisation du circuit du médicament, une logique de moyen prédominante, une culture de sécurité peu partagée et une analyse des risques peu développée, invitant à une refonte profonde de la réglementation. Ce nouvel arrêté prévoit notamment la création d'un système de management de la qualité spécifique à la prise en charge médicamenteuse du patient, inscrivant enfin cette dernière dans la politique de gestion des risques associés aux soins préalablement définie par les autorités^{vivii}.

Dans un rapport publié quelques mois après la parution de cet arrêté^{viii}, l'Inspection générale des affaires sociales (Igas) a souligné que "*l'importance des enjeux de qualité, de sécurité et d'efficience en matière de circuit du médicament justifie la poursuite voire l'accélération des efforts déployés ces dernières années*", allant même jusqu'à suggérer la mise en place d'indicateurs au niveau régional et national pour avoir un système de surveillance spécifique

^{iv} La Lettre de l'Agence Régionale d'Hospitalisation des Pays de la Loire, n°30, novembre 2006.

^v Publié au Journal Officiel n°0090 du 16 avril 2011 page 6687 (NOR: ETSH1109848A).

^{vi} Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (HPST)

^{vii} Décret n° 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé

^{viii} Consultable sur : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/114000684/index.shtml>

des événements indésirables graves médicamenteux. Depuis, une circulaire de la Direction Générale de l'Organisation des Soins (DGOS) est venue compléter l'arrêté du 6 avril 2011^{ix}. Elle est accompagnée d'un guide destiné aux professionnels impliqués dans la prise en charge médicamenteuse du patient en établissement de santé^x, et qui vise notamment à optimiser la prise en charge médicamenteuse des patients. Ce référentiel fixe désormais des exigences, et non plus des modes opératoires, dont l'évaluation sera intégrée dans les critères du référentiel de certification.

Avec ces nouveaux outils, la France s'est dotée de moyens réglementaires supplémentaires pour lutter contre la iatrogénie médicamenteuse. Toutefois, en l'état actuel des choses, leur mise en œuvre représente une gageure pour les établissements de santé compte tenu des délais impartis et des investissements qu'ils impliquent. Les progrès apportés par ces nouvelles exigences dépendront notamment des moyens alloués et de l'implication des professionnels de santé, en particulier en milieu hospitalier ; mais ils doivent surtout être alimentés par des données pertinentes, issues de travaux de recherche consacrés à l'étude du phénomène iatrogénique médicamenteux dans sa dimension la plus large. Les services d'urgence peuvent jouer un rôle précurseur et exemplaire dans cette démarche.

3. LES URGENCES : UN LIEU PRIVILÉGIÉ POUR L'OBSERVATION DES EIM ?

3.1. Les structures hospitalières d'urgence en France

Notamment créés pour réguler l'accès à l'hôpital, en fonction du caractère plus ou moins urgent des problèmes posés par les patients dont la prise en charge ne pouvait être programmée par les services de spécialité, les services d'urgence occupent désormais une position toute particulière au sein de notre système de santé. Face à l'option alternative qui consistait à donner à la médecine de ville et de proximité la tâche d'évaluer puis d'orienter vers les services hospitaliers adéquats les situations pathologiques urgentes et imprévues, le sas des services d'urgence s'est en effet rapidement imposé. Au cours du temps, les urgences

^{ix} Circulaire DGOS/PF2/2012/72 du 14 février 2012 relative au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé.

^x Consultable sur : <http://www.sante.gouv.fr/guide-qualite-de-la-prise-en-charge-medicamenteuse-outils-pour-les-etablissements-de-sante.html>

ont été progressivement perçues par la population comme un recours rapide et efficace dans de nombreuses situations réellement urgentes ou seulement imprévues (Danet 2004).

Ainsi, les urgences se retrouvent plus que jamais à l'interface entre la ville et l'hôpital. Véritable porte d'entrée et plateforme de régulation du système de santé, elles sont devenues un acteur incontournable dans l'organisation de la permanence d'accès aux soins. Accueillir tout le monde, à toute heure du jour et de la nuit, quel que soit le jour de la semaine : ces caractéristiques font des services d'urgence un lieu privilégié pour l'observation de la iatrogénie médicamenteuse.

En se professionnalisant, les services d'urgence répondent désormais à un certain nombre de critères, dont la permanence des soins, plus de 60% du travail s'effectuant en dehors des heures ouvrables. Cette professionnalisation s'est accompagnée d'une redéfinition de leur organisation (Carrasco 2003).

Ainsi, les décrets n° 95-647 du 9 mai 1995 et n° 97-615 du 30 mai 1997 ont structuré l'accueil des urgences sur le territoire, en distinguant différents types de services ayant des missions sensiblement différentes : les Services d'Accueil des Urgences (SAU), les Unités de Proximité d'Accueil, de Traitement et d'Orientation des Urgences et les Pôles Spécialisés des Urgences. Avec les décrets n° 2006-576 et n° 2006-577 du 22 mai 2006, ce découpage a disparu au profit de la création d'une seule entité appelée Structure d'Urgence (SU).

Pour être autorisés par l'ARS à exercer l'activité d'accueil et de traitement des urgences, les établissements doivent disposer d'un certain nombre de moyens lourds : SMUR, réanimation, plateau technique d'imagerie, de biologie, de chirurgie et d'anesthésie fonctionnel en permanence, et d'un éventail de spécialistes (psychiatres, pédiatres...). Les établissements qui ne disposent pas d'un plateau technique suffisant peuvent toutefois obtenir une autorisation pour exercer l'activité de médecine d'urgence à condition d'intégrer le « réseau de prise en charge des urgences »^{xi} : ils doivent pour cela passer des conventions avec des établissements disposant d'un plateau technique hautement spécialisé en vue d'organiser la prise en charge directe des patients dont les soins relèvent de ces spécialités^{xii}.

Cette organisation structurée en réseau contribue à l'intérêt des urgences comme site d'observation de la iatrogénie médicamenteuse : la répartition des SU sur le territoire assure un recrutement très large en termes d'usagers, comme le confirme l'enquête nationale réalisée en janvier 2002 par la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des

^{xi} Article R. 6123-9 du CSP.

^{xii} Article R. 6123-32-2 du CSP.

Statistiques auprès d'un échantillon de patients pris en charge dans 150 services d'urgence (Carrasco 2003).

Les passages se concentraient pour les deux tiers dans les SAU^{xiii}. Si le quart des usagers avait moins de 15 ans et 43% moins de 25 ans, les nourrissons étaient, proportionnellement à leur nombre dans la population, presque deux fois et demi plus nombreux à les fréquenter. Les personnes de plus de 70 ans ne représentaient, quant à elles, que 14% de l'ensemble des usagers. La fréquentation des urgences, équivalente le week-end et la semaine, était plus faible la nuit. Près des trois quarts des patients arrivaient sans avoir consulté de médecin et par leurs propres moyens. 19% étaient ensuite hospitalisés, les personnes de plus de 70 ans l'étant dans plus de la moitié des cas. Il convient en effet de rappeler que l'admission dans une SU ne constitue pas une hospitalisation : c'est une consultation qui peut donner lieu soit à une hospitalisation, soit à l'orientation vers une filière de soins ambulatoire.

Ces données illustrent la diversité de la population accueillie dans les services d'urgence, que ce soit en termes d'âge, de sexe ou de pathologies. Choisir les SU pour observer le phénomène iatrogénique médicamenteux permet donc d'espérer approcher une bonne représentativité des patients étudiés par rapport à la population générale.

3.2. Les EIM aux urgences en chiffres

L'intérêt d'étudier les EIM chez les patients des urgences est bien connu et a donné lieu à une littérature abondante au niveau international. Ces études ont fait appel aux différentes méthodes de recueil évoquées précédemment.

Comme dans les études évaluant la fréquence des EIM dans les services de médecine et de gériatrie, les données de fréquence des EIM aux urgences sont particulièrement hétérogènes : de 1,3 à 28,1% si l'on considère les valeurs extrêmes retrouvées parmi l'ensemble des études (Tafreshi 1999, Capuano 2004) ; de 2,5 à 22,2% si l'on se limite aux études prospectives multicentriques réalisées en France (Queneau 2005, Queneau 2007), dans les pays européens (Wasserfallen 2001, Trifiro 2005) et dans le reste du monde (Budnitz 2006). Une revue de la littérature a estimé que 28% des visites aux urgences étaient liées à un EIM, sur la base de 8 études rétrospectives et de 4 études prospectives publiées entre 1966 et 2001 (Patel 2002).

^{xiii} L'enquête a été réalisée avant la création des Structures d'Urgence.

Concernant l'impact financier des EIM en France, une évaluation du coût des hospitalisations pour EIM a été réalisée en 2002 en confrontant des données issue de l'Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique (APNET) sur les EIM observés dans 9 Services d'Accueil et d'Urgences français, les données du Registre de l'Observatoire Régional des Urgences Midi-Pyrénées, ainsi que les données médico-économiques et comptables de l'Agence Régionale d'Hospitalisation Midi-Pyrénées. Après extrapolation au niveau national du coût des EIM estimé en région Midi-Pyrénées, le coût hospitalier direct des seuls EIM admis dans les Services d'Accueil et d'Urgences pour l'ensemble des établissements publics français a été estimé à l'époque à environ 636 millions d'euros (Trinh-Duc 2006).

La variabilité des fréquences retrouvées dans la littérature reflète une fois encore la diversité des contextes et des méthodes, notamment concernant la définition de l'événement étudié. Si certaines de ces études se sont limitées aux effets indésirables, la plupart d'entre elles recherchaient en effet des EIM ; pourtant, une lecture attentive des articles correspondants met en évidence la variété des événements qualifiés d'*adverse drug events* (EIM). Ainsi, ces résultats confirment l'importance de la pathologie iatrogène médicamenteuse que l'on observe chez les patients des urgences, mais ils doivent également attirer l'attention du chercheur sur l'importance des choix sémantiques et méthodologiques pour étudier les EIM aux urgences. Si la question de la terminologie sera abordée plus spécifiquement à la fin de ce travail, nous allons à présent examiner les spécificités et les limites méthodologiques propres au contexte des urgences.

3.3. Spécificités et limites de l'étude des EIM aux urgences

De par leur positionnement au sein du système de santé, les SU apparaissent comme un site intéressant pour l'observation de la pathologie iatrogène médicamenteuse. Mais leurs spécificités conduisent à adopter une méthodologie particulière pour tenir compte des contraintes imposées par ce choix.

a. Objectif de l'observation des EIM

S'il est possible de se concentrer sur les EIM qui sont liés à la prise en charge dans les SU, les urgences offrent surtout l'opportunité d'étudier les EIM survenant en milieu ambulatoire, qu'ils soient ou non la cause de l'admission. Dans cette perspective, il est possible

d'implanter aux urgences une structure consistant en un système de surveillance en santé publique. A notre connaissance, la principale structure de ce type existant à ce jour dans le monde est le programme national américain de surveillance des EIM (*National Electronic Injury Surveillance System-Cooperative Adverse Drug Events Surveillance System*, NEISS-CADES ; Budnitz 2005, Budnitz 2006). Créé en 1971 par la *Consumer Product Safety Commission* (CPSC), le programme NEISS a pour objectif de détecter les dommages associés aux produits de consommation. Avec le soutien de la *Food and Drug Administration* (FDA) et des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), un sous-programme consacré aux EIM (CADES) a été développé au début des années 2000. Intégrant plus de 60 établissements de santé à travers l'ensemble des Etats-Unis, ce système de surveillance active a été conçu pour détecter spécifiquement les EIM survenus dans le milieu ambulatoire (Jhung 2007).

Les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) ont développé 9 critères pour évaluer les performances d'un système de surveillance en santé publique : son utilité, sa simplicité, sa flexibilité, son acceptabilité, sa sensibilité, sa valeur prédictive positive, sa représentativité et sa rapidité (Klauke 1988). L'une des principales qualités d'un système de surveillance réside dans sa capacité à sélectionner un échantillon représentatif de la population qu'il étudie, à défaut de pouvoir procéder à un recueil exhaustif. Ce critère est d'autant plus important lorsque ce système opère dans un contexte soumis à une forte variabilité journalière, hebdomadaire et saisonnière, comme c'est le cas dans une SU. Toutefois, il ne garde son sens que si l'objectif de cette structure est de mesurer la fréquence de l'événement étudié avec la meilleure précision possible.

Viser un tel objectif requiert des moyens d'étude très importants, *a fortiori* si l'on souhaite utiliser la méthode d'observation de référence (à savoir la revue systématique de dossiers), et présente un rapport coût-efficacité qui a été discuté compte tenu des ressources nécessaires pour tendre vers l'exhaustivité du recueil (Stone 1999).

Indépendamment de ces obstacles organisationnels, il s'avère particulièrement difficile, aux urgences, de mesurer avec précision la fréquence des EIM présentés par les patients dans le milieu ambulatoire. En effet, une part non négligeable des EIM échappent à un système de surveillance situé aux urgences, soit parce qu'ils sont traités en ambulatoire, soit parce qu'ils échappent à toute prise en charge par le système de santé (Stone 1999).

On peut enfin s'interroger sur l'échelle d'observation idéale d'un phénomène tel que la iatrogénie médicamenteuse. Rassembler les données provenant du pays tout entier, comme le fait le programme américain NEISS-CADES, garantit en effet une puissance d'analyse remarquable et constitue un appui solide pour définir les orientations d'une politique de santé publique à l'échelle nationale. Cette démarche part toutefois du principe que la typologie des

EIM est globalement la même sur l'ensemble du territoire. Or des variations dans les situations locales sont susceptibles de contribuer à des différences dans la distribution des EIM sur un territoire (Stone 1998). De ce point de vue, travailler à l'échelon régional, par exemple en étudiant les EIM au niveau d'un bassin de population considéré comme cohérent, présente un intérêt pour proposer des interventions beaucoup plus adaptées aux problématiques locales, même si elles ne bénéficient pas des mêmes moyens qu'un programme national.

b. Identification et caractérisation des EIM

Le contexte d'un service d'urgence rend difficile la caractérisation de la iatrogénie médicamenteuse chez les patients admis aux urgences (Stone 1998), notamment parce que :

- l'accès à l'historique médical du patient en général, et à son historique médicamenteux en particulier, est souvent partiel voire impossible, surtout lorsqu'il dépend des déclarations du patient ;
- l'accès aux données d'évolution de l'état du patient est très difficile, notamment lorsque ce-dernier n'est pas hospitalisé par la suite ;
- les missions de ces structures donnent la priorité à la prise en charge de l'épisode aigu, ce qui implique de libérer les lits d'autant plus vite que les patients affluent dans le service. Ces conditions ne sont pas favorables à une réévaluation de l'état physiopathologique du patient dans son ensemble, ni à une réflexion sur la participation éventuelle des médicaments à sa pathologie.

Par ailleurs, ces conditions d'observation permettent difficilement de réunir les informations nécessaires pour mesurer l'évitabilité des EIM et distinguer les effets indésirables des erreurs médicamenteuses. Il est donc préférable de se limiter à l'étude des EIM dans leur ensemble.

c. Évaluation du lien de causalité entre un traitement et un événement indésirable

En ce qui concerne l'imputabilité des médicaments, des méthodes largement validées existent, mais elles sont limitées à l'évaluation de l'imputabilité des médicaments dans la survenue des effets indésirables. En France, la méthode de référence est celle utilisée par les CRPV (Bégaud 1985) ; dans les études internationales, on retrouve essentiellement le score d'imputabilité de Naranjo (Naranjo 1981 ; annexe 1). Aux urgences, la recherche d'imputabilité ne peut pas se concevoir comme en pharmacovigilance, qui donne une place importante aux critères chronologiques. En effet, aucun de ces outils n'est réellement adapté au contexte des urgences, où l'accès à l'historique médicamenteux du patient et aux données d'évolution est aléatoire, et il n'existe aucune alternative validée à notre connaissance. De

plus, certains auteurs défendent l'idée selon laquelle il faut privilégier un haut niveau de sensibilité plutôt qu'un haut niveau de spécificité lorsque l'on étudie les facteurs de risque associés à la survenue d'un EIM, et qu'il ne faut pas se contenter de suivre les critères d'évaluation d'un outil formalisé (van den Bemt 2000). Au final, la meilleure solution serait de combiner l'utilisation d'un outil validé avec la démarche de diagnostic clinique pour rendre compte de la complexité des situations d'EIM.

d. Évaluation de la gravité des EIM

La mesure de la gravité des EIM est possible mais reste là encore difficile. En pharmacovigilance, elle est basée sur l'analyse des données d'évolution. Ces données ne sont généralement pas directement accessibles aux urgences. Il est toutefois possible d'utiliser un outil spécifique aux urgences : la Classification Clinique des Malades des Urgences (Fourestie 1994). Cet algorithme permet d'identifier les patients stables (classe I et II), potentiellement instables (classe III) ou instables de façon patente (classe IV et V) dès leur admission à l'accueil des urgences et de leur attribuer un degré de priorité, auquel correspond un délai de prise de charge (SFMU 2004) :

- urgence vitale ou absolue : prise en charge sans délai ;
- urgence immédiate : délai < 20 minutes ;
- urgence vraie : délai < 1 heure ;
- urgence ressentie ou relevant d'une consultation : délai indéterminé (variable selon le flux).

Cette classification permet donc d'évaluer la gravité de l'événement qui justifie la consultation sans avoir besoin de connaître son évolution.

En revanche, lorsque l'évolution est connue, une classification plus traditionnelle peut être utilisée, tels que les critères communs de terminologie des événements indésirables (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, Trotti 2003): (A) résolution spontanée des symptômes ; (B) régression après traitement symptomatique ; (C) hospitalisation sans mise en jeu du pronostic vital ; (D) mise en jeu du pronostic vital ; et (E) décès.

CONCLUSION

Cette analyse du contexte dans lequel le projet est né permet de mettre en évidence les points critiques suivants :

- La fréquence des EIM observés aux urgences s'étend de 1,3 à 28,1% selon les publications. Ces variations tiennent beaucoup aux choix méthodologiques. Ceux-ci sont donc primordiaux : la définition des événements recherchés doit être consensuelle ; la méthode de recueil doit être idéalement prospective et se baser sur la revue systématique des dossiers médicaux par des enquêteurs entraînés ; le lieu d'observation doit être clairement défini.
- La iatrogénie médicamenteuse est un important problème d'actualité par sa fréquence, et au-delà par ses conséquences humaines et financières. Le manque de données sur ce sujet en France, combiné à un contexte politique incitatif, invite à la mise en œuvre de projets de recherche consacrés à cette problématique.
- Par leur situation sanitaire (interface ville-hôpital) et géographique (répartition sur l'ensemble du territoire), leur mission (permanence d'accès aux soins) et leurs usagers (bonne représentativité de la population générale), les SU se révèlent être un lieu intéressant pour l'observation de la iatrogénie médicamenteuse. Compte tenu des spécificités et des limites de ce choix (accès partiel à l'historique du patient et aux données d'évolution...), il est préférable d'étudier les EIM dans leur ensemble, sans chercher à mesurer leur fréquence exacte ni à évaluer leur évitabilité.

Dès 2006, l'OMEDIT des Pays de la Loire s'engageait à participer à la lutte contre la iatrogénie. Dans le cadre des objectifs fixés par le Contrat Pluriannuel d'Objectifs et de Moyens (CPOM) signé avec l'ARS des Pays de la Loire pour la période 2008-2012, le CHU de Nantes a initié en octobre 2006 un projet d'observatoire de la iatrogénie médicamenteuse au niveau de son service d'urgence, principalement orienté vers la recherche en pharmaco-épidémiologie. Le chapitre suivant décrit les différentes étapes de la mise en place de cette structure de recherche.

CHAPITRE 2

ÉVALUATION DE LA MÉTHODE, PREMIERS RÉSULTATS ET EXEMPLE D'APPLICATION

INTRODUCTION

Sur la base des points critiques identifiés à l'issue de notre analyse préliminaire, mais aussi d'un contexte réglementaire et institutionnel favorable, le bienfondé d'un projet de recherche consacré à l'étude des EIM et qui serait localisé dans un service d'urgence a été acté.

Après avoir justifié les objectifs et les options méthodologiques retenus pour construire ce projet, nous présenterons une évaluation structurée de l'observatoire et de ses premiers résultats, ainsi qu'une illustration de ses applications possibles dans la recherche en pharmaco-épidémiologie.

1. OBJECTIFS

L'observatoire des EIM des urgences du CHU de Nantes a été créé dans le but de développer une structure d'enquête pharmaco-épidémiologique centrée sur le risque médicamenteux iatrogène. Cet objectif principal s'est enrichi de perspectives dépassant le cadre d'un projet de recherche.

1.1. Objectifs scientifiques

La iatrogénie médicamenteuse, nous l'avons vu, est un phénomène difficile à quantifier sur la seule base d'études ponctuelles. De plus, la transposabilité des résultats obtenus à l'échelle nationale, et *a fortiori* internationale, est limitée.

Nous avons également discuté de la pertinence d'une mesure précise de la fréquence des EIM chez les patients admis aux urgences, à la fois en termes de faisabilité et de rapport coût-bénéfice attendu.

Sur la base de ces éléments, nous avons identifié qu'il existait un réel intérêt au développement, à l'échelon local, d'une structure d'observation prospective, pour dresser un bilan de la situation de la problématique iatrogénique médicamenteuse dans le bassin de population d'une grande structure de soins, mais aussi pour suivre son évolution dans le temps et évaluer l'impact des interventions entreprises dans ce domaine. Cet observatoire devait également permettre de repérer les populations les plus à risque d'EIM et les classes

pharmacologiques les plus fréquemment en cause, pour identifier les cibles nécessitant une surveillance accrue par les professionnels de santé. En pratique, nous avons donc choisi de développer une structure d'enquête prospective, capable de sélectionner à leur arrivée aux urgences les patients les plus à risque de présenter un EIM, en fournissant une mesure reproductible de la fréquence de ces événements, et en collectant autour de ces EIM un ensemble de données modulable en fonction des projets.

A partir des données collectées, nous avons souhaité que cette structure puisse jouer le rôle d'un « laboratoire » de pharmaco-épidémiologie grâce auquel de nouveaux outils ou méthodes d'enquête, de recueil, de diagnostic ou de formation pourraient être développés et évalués, avant de servir de base à la réalisation d'études *ad hoc*. En effet, l'un des avantages majeurs d'une structure d'observation prospective consiste en la possibilité d'introduire de nouvelles variables dans le recueil afin de tester de nouvelles hypothèses de recherche.

1.2. Perspectives non scientifiques

Il nous est rapidement apparu qu'un observatoire porté par des pharmaciens devait aussi être l'occasion de développer une activité de pharmacie clinique variée et de promouvoir la formation des étudiants en pharmacie à l'occasion de leur cinquième année hospitalo-universitaire. Dans la mesure où ces étudiants ont été impliqués dans l'observatoire depuis sa création, le projet a de fait présenté dès ses débuts une vocation pédagogique forte. Leur participation au projet s'inscrivait parfaitement dans le cadre de leurs stages hospitaliers obligatoires puisqu'elle représentait un bon moyen de les amener à réaliser leurs différents objectifs hospitalo-universitaires : entrer en contact avec les patients et les médecins, apprendre à analyser un dossier médical, être sensibilisés au concept d'EIM et à ses conséquences ainsi qu'au moyen de les repérer (Bourdon 2008).

2. CHOIX MÉTHODOLOGIQUES

Une fois les objectifs définis, un certain nombre d'options méthodologiques et organisationnelles ont ensuite été examinées pour construire le projet.

2.1. Quels événements recueillir ?

Compte tenu des spécificités propres à l'observation de la iatrogénie médicamenteuse aux urgences présentées dans le chapitre précédent, il a été décidé de limiter le champ d'investigation de l'observatoire aux EIM dans leur ensemble, sans distinction d'évitabilité entre effets indésirables et erreurs médicamenteuses. Pour les mêmes raisons, nous n'avons pas jugé possible de détecter dans ce contexte les EIM liés à un échec thérapeutique, à une inobservance ou à une situation d'abus.

Les EIM liés à l'activité de soins aux urgences n'étaient pas concernés. Seuls les EIM observés à l'admission aux urgences ont été pris en compte, qu'ils soient ou non la cause de la consultation aux urgences. En d'autres termes, les EIM repérés fortuitement à l'occasion d'un passage aux urgences alors qu'ils n'avaient aucun rapport avec le motif d'admission ont été recensés au même titre que ceux qui étaient à l'origine de l'admission.

Comme dans la majorité des études consacrées aux EIM, les intoxications médicamenteuses volontaires (IMV) ont été exclues. Une étude ancillaire a permis de confirmer la pertinence de ce choix en mettant en évidence les grandes différences entre les IMV et les autres types d'EIM.

Roulet L, Asseray N, Dary M et al. Patients admis aux urgences pour une intoxication médicamenteuse volontaire : une population à part ? 4^e Rencontres Convergences Santé Hôpital, 23-25 septembre 2009, Reims. Voir annexe 2A.

Au final, nous avons retenu comme critère de jugement principal l'EIM tel que défini dans le cadre du programme national américain de surveillance des EIM, NEISS-CADES (Budnitz 2005, Jung 2007). Cette définition présentait le double avantage de correspondre strictement à la définition des événements que nous souhaitons utiliser et de proposer une classification simple des EIM selon les 4 catégories suivantes :

- effets indésirables *stricto sensu* (effets pharmacologiques indésirables survenant aux doses recommandées),
- réactions allergiques (effets indésirables à médiation immunologique),
- intoxications médicamenteuses involontaires (effets toxiques liés à une dose excessive accidentelle ou à une altération des capacités d'excrétion),

- effets indirects consécutifs à l'exposition à un médicament (par exemple, chutes secondaires à la prise d'un psychotrope ou infections secondaires à la prise d'un immunosuppresseur).

2.2. Où situer le recueil aux urgences ?

Le pôle des urgences du CHU de Nantes représente l'une des plus grandes structures d'urgence de France. Indépendamment de la taille de cet établissement universitaire, cette position s'explique par l'originalité de son organisation. En effet, le pôle des urgences regroupe une grande variété de services dont la complémentarité assure une cohérence dans la prise en charge des patients. En un sens, cet ensemble reconstitue une filière de soins à part entière, depuis la prise en charge pré-hospitalière (SAMU-SMUR) à l'hospitalisation de très courte durée (1 service accueillant les patients jusqu'à 48 heures après leur admission) ou de court séjour (3 services de Médecine Polyvalente d'Urgence), en passant par l'accueil des patients en fonction de leur typologie (accueils médical, traumatologique, pédiatrique et psychiatrique). Au moment de la création du projet, seules les urgences gynéco-obstétricales dépendaient d'un autre pôle que celui des urgences.

Ces différentes structures d'urgence sont physiquement séparées dans notre établissement, y compris pour les accueils médical et traumatologique qui disposent de locaux proches mais distincts. Dans la mesure où nous souhaitons étudier les EIM au sein d'une population « tout venant » et afin d'optimiser les ressources disponibles, un premier choix a consisté à écarter les profils de patients plus spécifiques (accueils pédiatrique, psychiatrique et gynéco-obstétrical) pour se concentrer sur l'accueil général (médical et traumatologique) des patients adultes.

Après un premier tri par une équipe médicale d'orientation, ces patients sont redirigés vers l'accueil médical ou traumatologique en fonction de leur principal motif de consultation.

Une étude pilote a permis de montrer que l'accueil traumatologique de notre service d'urgence présentait un intérêt moindre que l'accueil médical du point de vue de l'observatoire. Les patients consultant pour des motifs traumatologiques étaient globalement plus jeunes, prenaient moins de médicaments que ceux admis pour des motifs médicaux et étaient de fait moins à risque de présenter un EIM au moment de leur admission.

Au final, il a donc été décidé de positionner l'observatoire au niveau de l'accueil médical des urgences.

2.3. Comment organiser le recueil ?

Une bonne expérience du fonctionnement des urgences permet de repérer les différentes populations admises en fonction du moment de la semaine ; ainsi, les admissions des soirs de fin de semaine, moments propices aux occasions festives, ou des journées du week-end, périodes d'activités sportives ou de plein air, ont peu de points communs avec les admissions des soirs de semaine. Confirmant ces intuitions, une étude pilote s'intéressant au taux d'EIM en fonction de la période de la journée et de la semaine a fait apparaître que les patients qui étaient présents à l'accueil médical des urgences pendant les matinées des jours de la semaine étaient plus âgés que la population globale des patients admis dans ce secteur, avec des pathologies plus graves et des traitements habituels plus nombreux, et présentaient donc plus souvent un EIM à l'admission.

Ainsi, pour répondre à l'objectif de mettre en œuvre une structure d'enquête qui ciblerait les patients les plus à risque d'EIM, il a été décidé de limiter la collecte des données aux matinées des jours de la semaine. En pratique, ces plages de recueil correspondaient avec le stage hospitalo-universitaire des étudiants en cinquième année de pharmacie. Ces étudiants ont un niveau de connaissances homogène et suffisant pour assumer la tâche de recueil (la revue des dossiers et l'identification des EIM restant du seul ressort des investigateurs).

En pratique, le questionnaire présenté en annexe 3 a été utilisé comme support pour guider les étudiants dans leurs échanges avec les patients et pour consigner les informations obtenues. Les données recueillies pendant cet entretien pharmaceutique initial, au moment du passage des patients aux urgences, étaient complétées lors d'une étape de suivi des dossiers. Les étudiants étaient également chargés de la saisie et du contrôle des données. Enfin, l'étape de revue systématique des dossiers était limitée par le temps que l'équipe d'investigateurs pouvait consacrer à cette tâche. Les plages de recueil ont donc été limitées à un certain nombre de matinées par trimestre de stage, selon un tirage au sort assurant une représentation équilibrée des différents jours de la semaine.

2.4. Comment interagir avec les soignants des urgences ?

Comme dans tout service d'accueil des urgences, une présence médicale et infirmière permanente est organisée afin de garantir la continuité des soins. Ces contraintes impliquent

une très forte rotation des équipes, rendant plus difficile l'instauration d'une collaboration étroite avec les soignants.

Chaque patient admis dans notre service d'accueil des urgences est pris en charge par un interne en médecine. La décision médicale finale est systématiquement supervisée par un médecin sénior. Du fait de la taille du service et des contraintes évoquées précédemment, ce sont plusieurs dizaines de médecins internes et séniors qui se succèdent chaque mois en journée, mais aussi pendant les périodes de garde. La médecine d'urgence n'étant toujours pas une spécialité à part entière en France, ces médecins ont des formations très variées : médecine générale, médecine interne, pneumologie, néphrologie, anesthésie-réanimation... (Adnet 2004).

Compte tenu de cette organisation et de l'étendue de la période de recueil (plusieurs mois pour l'ensemble des travaux présentés dans ce mémoire), nous avons considéré qu'il n'était pas possible d'informer *a priori* tous les intervenants potentiels, hormis les responsables des unités médicales concernées. Les enquêteurs ont donc informé les soignants présents au début de chaque plage de recueil de leur qualité d'étudiants en pharmacie et de la raison de leur présence.

2.5. Quels enquêteurs et quels experts choisir ?

L'un des principaux obstacles à l'aboutissement d'un projet réside dans la mise à disposition de ressources suffisantes en personnel qualifié.

Nous avons déjà évoqué la question du choix des enquêteurs. Hormis le recueil des données, l'autre étape clé consiste en la revue systématique des dossiers de tous les patients inclus. Pour ce faire, un binôme médecin-pharmacien expérimenté a été proposé, avec la participation d'un pharmacologue pour résoudre les litiges et apporter son expertise sur les cas les plus complexes.

Pour respecter les bonnes pratiques de recherche clinique, il aurait été indispensable que chaque dossier soit revu en parallèle par 2 binômes d'experts, mais nous n'avons pas obtenu les ressources suffisantes pour procéder ainsi. Cette limite illustre les difficultés inhérentes à la mise en œuvre d'un projet aussi ambitieux qu'un observatoire dans le contexte économique actuel de notre système de santé.

2.6. Quel cadre éthique fixer ?

Le projet d'observatoire est assimilable à une étude observationnelle non interventionnelle. La principale difficulté tient au fait qu'une partie des patients admis à l'accueil des urgences n'est pas en état de donner son consentement d'une manière provisoire (confusion ou perte de connaissance liée à une pathologie ou à un traitement, barrière linguistique...) ou permanente (démence, handicap psychomoteur...) (Kendrick 2007).

Une notice d'information a donc été rédigée et remise systématiquement aux patients en capacité de donner leur réponse sur le moment ; ceux qui refusaient de participer étaient exclus de l'étude. Pour les autres patients, la notice était systématiquement remise à leur accompagnant, ou placée dans leurs effets personnels s'ils n'étaient pas accompagnés, afin qu'ils puissent manifester ultérieurement leur refus de participer à l'étude en contactant les investigateurs (annexe 4).

Concernant le traitement des données, le recueil était effectué sur un questionnaire anonymisé (annexe 3) par le biais d'un cahier d'inclusion (annexe 5). Dans la base de données, les informations recueillies étaient uniquement rattachées au numéro d'inclusion correspondant. Tous les documents papier étaient conservés dans un local fermé à clé et la base de données sur un serveur sécurisé.

Le projet a reçu l'approbation du comité d'éthique de l'établissement (*Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé*) et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Durant la phase préparatoire du projet (octobre 2006 à septembre 2007), un travail préliminaire a été réalisé sous la direction du Professeur Françoise Ballereau qui comprenait l'intégration des externes en pharmacie au sein du service des urgences, la construction et l'amélioration progressive du questionnaire et du fichier de recueil, et enfin la validation de la faisabilité de l'observatoire.

Asseray N, Dablaing M, Potel G, et al. Mise en place d'un observatoire de la iatrogénie liée aux produits de santé aux urgences dans un CHU français. Faisabilité de la méthode et présentation des premiers résultats. 2^e congrès international du Groupe d'étude sur l'interdisciplinarité et les représentations sociales (GEIRSO), 14-17 octobre 2007, Montréal. Voir annexe 2B.

A l'issue de la première phase de recueil de l'observatoire, nous avons souhaité procéder à une analyse de ses résultats et de la méthode que nous avons développée.

3. ÉVALUATION STRUCTURÉE ET PREMIERS RÉSULTATS

3.1. Présentation du premier article

Dans cet article, nous présentons les résultats des deux premières années de l'observatoire (janvier 2008 à décembre 2009). A partir des données collectées pendant cette période, nous avons procédé à une évaluation structurée des propriétés de l'observatoire sur la base des recommandations des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) mises à jour en 2001 (German 2001). Les 9 critères proposés dans ces recommandations sont à l'origine destinés à l'évaluation des systèmes de surveillance en santé publique. Nous avons adapté certains de ces critères dans la mesure où l'observatoire relève plus d'une structure d'enquête que d'un système de surveillance *stricto sensu* ; en particulier, la notion de représentativité perdait de sa pertinence compte tenu du design que nous avons retenu. Toutefois, ce référentiel nous a semblé un outil intéressant pour structurer notre évaluation.

Article 1.

**IMPLEMENTING A CLINICAL PHARMACY SURVEY
OF ADVERSE DRUG EVENTS (CPSA)
IN A FRENCH EMERGENCY DEPARTMENT**

Roulet L, Asseray N, Dary M, Chiffolleau A, Potel G, Ballereau F

Soumis à : *International Journal of Clinical Pharmacy* (IF: 1,037 / IF médian : 2,153)

Status : *publié* – Epub 2012 Aug 25

Implementing a clinical pharmacy survey of adverse drug events in a French emergency department

Lucien Roulet · Nathalie Asseray · Martin Dary ·
Anne Chiffolleau · Gilles Potel · Françoise Ballereau

Received: 5 April 2012 / Accepted: 13 August 2012
© Springer Science+Business Media B.V. 2012

Abstract *Background* The prevalence of adverse drug events (ADEs) occurring in the ambulatory setting is high, requiring the development of a coherent and comprehensive patient-safety policy framework. Former experiences demonstrated that emergency department (ED) surveillance can help characterise the burden of outpatient ADEs. We developed a clinical pharmacy programme called the clinical pharmacy survey of adverse drug events (CPSA) to support interventions and research projects in the area of ADE prevention and management. *Objective* To design a survey to identify and describe ADEs in patients visiting the medical ED of our tertiary care hospital. We report the results of the first 2 years of CPSA implementation and an assessment of its performance. *Setting* The medical ED of a French 3,000-bed tertiary care hospital. *Method* Between January 2008 and December 2009, adult patients visiting our medical ED were included during randomised time slots. Data were collected by pharmacy students. ADEs were documented by a trained physician pharmacist team using the chart review method. *Main outcome measure* The primary outcome was the number of patients visiting our ED with an ADE. The CPSA attributes were assessed on

the basis of the Centers for Disease Control and Prevention's 2001 updated guidelines for evaluating public health surveillance systems. *Results* Of the 1,035 included patients, 201 experienced an ADE at the ED visit (19.4 %; 95 % confidence interval 15.8–23.0 %). Forty-seven ADEs (23.4 %) were unrelated to the patient's chief complaint. An ADE was the leading cause of 154 in the 1,035 admissions (14.9 %). The assessment of our method on the basis of the Centers for Disease Control and Prevention guidelines showed good performances in terms of data quality, stability, flexibility, timeliness, and acceptability, but not in terms of simplicity and representativeness. The profile of patients with an ADE at admission and detected ADEs did not significantly differ between years 2008 and 2009. *Conclusion* Our experience demonstrates that clinical pharmacists can successfully implement a survey process of ADEs in an ED over time. Our method seems basic enough to suit most health care facilities with pharmacy students.

Keywords Adverse drug event · CPSA · Emergency department · France · Pharmacoepidemiology · Survey

L. Roulet · N. Asseray · M. Dary · G. Potel
Emergency Department, Teaching Hospital, Nantes, France

L. Roulet (✉) · N. Asseray · G. Potel · F. Ballereau
Faculty of Medical Sciences, UPRES EA 3826, 1 rue Gaston
Veil, 44035 Nantes, France
e-mail: lucien.roulet@gmail.com

A. Chiffolleau
Department of Clinical Pharmacology, Teaching Hospital,
Nantes, France

F. Ballereau
Medqual, Teaching Hospital, Nantes, France

Impact of findings on practice

- Our experience demonstrates that adverse drug events (ADEs) are frequent in patients visiting emergency departments (EDs) and can be successfully recognised through a physician–pharmacist collaboration.
- Implementing CPSA to identify and characterise ADEs occurring in the ambulatory setting is successful.
- This programme also gives the clinical pharmacist a wide range of opportunities, as much in the clinical field (medication history and reconciliation) as in the

educational field (teaching and training for pharmacy students).

the clinical pharmacy survey of adverse drug events (CPSA).

Introduction

Adverse drug events (ADEs) are defined as injuries (i.e., noxious or harmful effects) resulting from drug-related medical interventions [1]. ADEs have substantial consequences, including hospital admission, prolonged hospital stay, additional resource utilisation, and lower patient satisfaction [2–8]. In the emergency department (ED) context, patients with ADEs have a higher severity score than patients without ADEs, with even worse outcomes [9].

Although less studied than the prevalence of ADEs occurring in the inpatient setting, the prevalence of ADEs occurring in the ambulatory setting appears to be high (3.3–9.7 %) [10]. With the population aging and the trend of transferring prescription medications to over-the-counter availability, ambulatory patient drug use will likely increase in the future, with an expected increase in the number and cost of ADEs [11, 12]. To face this challenge in ADE prevention and management, the development of a coherent and comprehensive patient-safety policy framework has been encouraged [13].

Drug safety monitoring most often relies on spontaneous reporting. Due to a high rate of under-reporting, this method detects only a minority of ADEs and is susceptible to variations in reporting rates over time [14]. These major limitations should be overcome by active surveillance systems that detect ADEs more proactively (e.g., by monitoring electronic medical records) [15].

A decade ago, the implementation of an active surveillance system for ADEs was proposed to address medication safety issues in the outpatient setting [16, 17]. In this context, a United States ED injury surveillance system was adapted for ADE reporting (the “national electronic injury surveillance system–cooperative adverse drug events surveillance system” [NEISS–CADES]) [18]. This experience demonstrated that population-based ED surveillance can help characterise the burden of outpatient ADEs, prioritise areas for further research and intervention, and monitor progress on ADE prevention [18, 19].

In Europe, injury surveillance systems have also been implemented in EDs, but to the best of our knowledge none of these specifically focus on injuries related to ADEs [20]. In accordance with the European patient-safety policy framework [21, 22] and its translation into our local health policy, we developed a clinical pharmacy programme to support interventions and research projects in the area of ADE prevention and management. This programme consisted of an ED implementation of a survey structure called

Aim of the study

To design a survey to identify and describe ADEs in patients visiting the medical ED of our tertiary care hospital. To assess the survey’s performance on the basis of the results of the first 2 years of implementation.

Methods

Survey design and setting

The CPSA was designed to identify and describe ADEs that occurred in patients before their ED visits. It is known that the injuries captured by ED surveillance systems, including ADEs, may not be representative of injuries seen over a wider area because some of these injuries may be treated elsewhere [23]. To take into account this limitation, we developed a method that permitted us to identify the greatest number of ADEs with the smallest operation costs instead of measuring the “true” rate of ADEs in the patients visiting our ED.

The CPSA was established in the medical ED of a French 3,000-bed tertiary care hospital with an annual medical ED census of 64,000 visits. The trauma ED, gynaecological ED and psychiatric ED are physically separated from the medical ED and were not considered for this project. Patients visiting our medical ED were managed by fellow physicians. Each fellow physician was supervised by a senior physician with a qualification in emergency medicine.

Ethical concerns

We conducted a non-interventional survey. Oral consent was obtained from patients (or their support person when necessary). Every included patient received an information form that mentioned the investigators’ contact information and gave them the opportunity to retract at any time during the survey. Data were made anonymous before analysis. Institutional Review Board approval was obtained.

Selection of participants

In a pilot study conducted prior to the start of the CPSA project, patients who were present in our medical ED on weekday mornings were more frequently shown to have an ADE when visiting the medical ED compared to the overall population of the patients who visited the medical ED at

other times of the day and on other days of the week during the same period. Therefore, to address the objective of implementing a survey process that would focus on ADEs, data collection was limited to weekday mornings.

All adult patients presenting to the medical ED of the study hospital between January 2008 and December 2009 were eligible for enrolment. Among the 523 weekdays of the 2008–2009 period, 160 time slots were randomly selected. This weekday sampling allowed for a total balanced number of time slots per weekday and a balanced number of time slots per quarter of the year. All patients who were physically present in the ED at the beginning of each time slot were screened for eligibility, regardless of entry date or severity level. Patients were definitely included if: (1) they (or their support person) agreed to participate in the study, (2) they did not visit the ED because of an intentional drug poisoning, and (3) it was their first visit to the ED during the study period.

Data collection and processing

The investigators in this study were an emergency physician with special experience in internal medicine and a trained clinical pharmacist who did not intervene in the care of included patients.

Data were collected by teams of 2 or 3 pharmacy students (fifth professional year degree) completing a 3-month course in the ED on weekday mornings during their university hospital internship [24]. They became familiar with the data collection process during a standardised 1-week pilot period. The students were trained by the clinical pharmacist investigator to review all available ED charts (e.g., physician notes and orders, laboratory reports, nursing notes and discharge instructions) and interview the patients when possible. First, the students observed the trainer conducting patient interviews. Second, the students interviewed patients in the presence of the trainer, who assessed the moment when they became able to conduct patient interviews by themselves. Information was prospectively collected in real time after patient inclusion, at the time of the care, under close supervision of the investigators.

The data collected included: (1) socio-demographic characteristics, (2) medical history, (3) current clinical status, and (4) final diagnosis. Special attention was focused on drug exposure during the 2 weeks preceding the ED visit. Prescription medications were listed on the basis of all available order forms and ED medical history. Over-the-counter medications and homoeopathy and herbal products were retrieved from the patient interview using a list of standardised questions. If data collected during ED visit were insufficient to identify an ADE with certainty,

further information was obtained from other medical correspondence but not from the patients themselves.

Outcome definition

The primary outcome was the number of patients visiting the medical ED with an ADE according to the definition used by the NEISS–CADES [18, 25]. The NEISS–CADES defines an ADE as an injury related to the patient use of a drug and resulting from: (1) an allergic reaction (immunologically mediated effect), (2) an adverse effect (undesirable pharmacologic effect at a recommended dose), (3) an unintentional overdose (toxic effect linked to excess dose or impaired excretion), or (4) a secondary effect (e.g., falls and secondary infections). This definition excludes drug therapeutic failures, drug withdrawal, drug abuse, intentional drug poisonings, and ADEs that occurred as a result of ED medical treatment.

The investigators reviewed all cases together to identify ADEs. Contentious issues were resolved by consensus and the expertise of a pharmacologist when required. The CPSA focussed on ADEs that were either the cause for the patient to visit the ED, or were unrelated to the patient's chief complaint. ADE identification never relied on the pharmacy students; however, as part of their clinical pharmacy training, the students were encouraged to report any ADE that they could identify at the time of the care to the emergency physicians.

ADE severity was assessed according to the 5 stage common terminology criteria for adverse events [26]: (A) spontaneous regression, (B) regression after symptomatic treatment, (C) hospitalisation with no life-threat, (D) life-threatening risk, and (E) death. Drug causality was assessed according to the validated Naranjo Probability Scale [27]. When two or more drugs were considered for imputability, a Naranjo score was calculated for each drug, from which the case was assigned a global causality: “doubtful,” “possible,” “probable,” “definite”.

Data management

Data were collected in a case report form (Sphinx 5 software, Sphinx Développement, Chavanod, France). Patients were identified only by numbers on these reports, assuring individual anonymity. Data completeness and quality were monitored weekly by investigators. Drugs were classified by pharmacy students on the basis of the anatomical therapeutic chemical classification index (World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology). Injuries associated with ADEs were coded by the investigators according to the International Classification of Diseases 10th revision (World Health Organization: International statistical classification of disease and

related health problems, Tenth Revision [ICD-10], Geneva: World Health Organization; 1992).

Operation evaluation process

The Centers for Disease Control and Prevention's 2001 updated guidelines for evaluating public health surveillance systems [28] were used to assess the performance of our survey method. These guidelines identify 9 system attributes as criteria for evaluating the performance of a surveillance system (see the list with definitions in the "Appendix"). Representativeness was assessed by comparing the main characteristics of included patients with the main characteristics of all patients who visited our medical ED during the study period. Data quality was assessed by calculating the completeness rate of the data recorded in the final database and the proportion of observations with sufficient information to determine whether an ADE was present or not at the ED visit. The stability of collected data over time was assessed by comparing the data from 2008 and 2009. Positive predictive value and sensitivity in ADE screening were not assessable because the gold standard method (i.e., systematic chart review by trained investigators) [29] was used for ADE diagnosis. We did not have the resources to achieve a quantitative or qualitative assessment of the remaining 4 attributes (simplicity, flexibility, timeliness, and acceptability), but we performed an empirical evaluation of these issues.

Statistical analysis

A Student's *t* test was used to compare differences between the means for normally distributed variables, and a Wilcoxon rank sum test was used for other variables. A comparison of groups for categorical variables was tested by a χ^2 test. The level of significance was set at 5 %. All analyses were performed using SAS statistical software (SAS 9.1; SAS Institute, Cary, NC, USA).

Results

Description of the study population and the collected ADEs

Of the 1,052 patients who met inclusion criteria, 1,035 were considered for analysis (Fig. 1). Their characteristics are presented in Table 1. We determined that 201 patients experienced an ADE at the ED visit (19.4 %; 95 % confidence interval 15.8–23.0 %).

Overall ADEs were most frequently: (1) bleeding (15.4 %), (2) acute renal failure (11.4 %), (3) secondary infectious disease (11.4 %), and (4) water-electrolyte

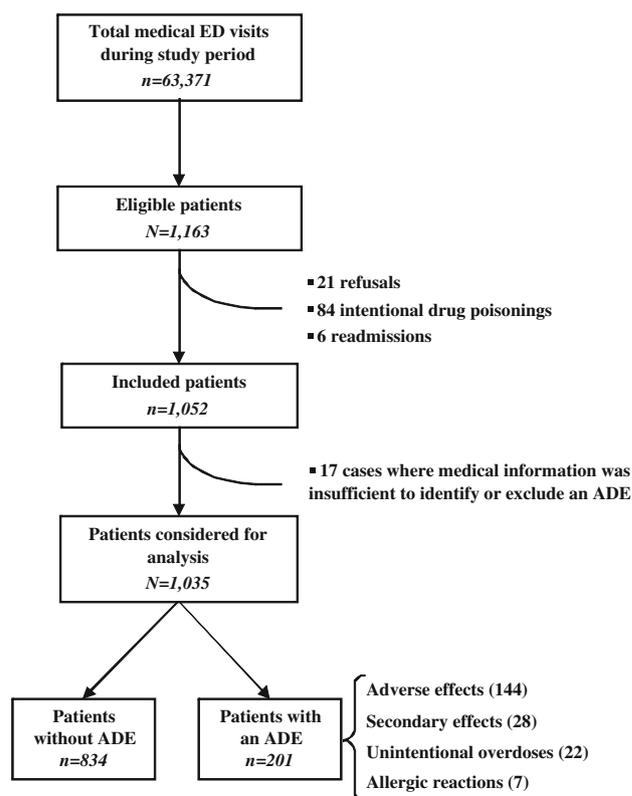


Fig. 1 Patient flow. ED emergency department, ADE adverse drug event

imbalance (10.4 %). Of the identified ADEs, 118 (58.7 %) led to hospitalisation (C–E gravity categories), and 20 of these were deemed to be life-threatening (D category) and 4 were fatal (E category; 3 intracerebral bleedings while on antithrombotic therapy, 1 complicated *Clostridium difficile* colitis secondary to amoxicillin/clavulanic acid therapy). Forty-seven ADEs (23.4 %) were unrelated to the patient's chief complaint. An ADE was the leading cause of 154 in the 1,035 ED visits (14.9 %).

The number of drugs involved in the occurrence of ADEs ranged from 1 to 5 per patient with an ADE (median: 1). Drug categories most commonly causing ADEs were: (1) agents acting on the renin-angiotensin system (12.7 %), (2) antithrombotic agents (11.1 %), and (3) diuretics (10.8 %).

Representativeness

The patients included in the CPSA differed significantly from the general population of the patients visiting the medical ED during the same period, except for gender. Included patients were older, stayed longer in the ED, and were more likely to be hospitalised than the overall medical ED patients (Table 1).

Table 1 Baseline characteristics of the study population and representativeness

	Included patients (<i>n</i> = 1,035)	Total medical ED visits (<i>n</i> = 63,371)	<i>p</i> value
Age in years, mean (SD)	61.5 (21.9)	53.5 (23.2)	<0.001
Female sex, <i>n</i> (%)	502 (48.5)	31,271 (49.4)	>0.05
Length of stay in ED (h), mean (SD)	13.1 (7.5)	7.7 (5.4)	<0.001
Hospitalisation, <i>n</i> (%)	597 (57.7)	28,740 (45.4)	<0.001

SD standard deviation, ED emergency department

Table 2 Comparison of the characteristics of patients included in 2008 and 2009

	2008 (<i>n</i> = 570)	2009 (<i>n</i> = 465)	<i>p</i> value
Age in years, mean (SD)	62.7 (21.7)	60.1 (22.2)	>0.05
Female sex, <i>n</i> (%)	291 (51.1)	211 (45.4)	>0.05
Length of stay in ED (h), mean (SD)	13.0 (7.6)	13.3 (7.3)	>0.05
Hospitalisation after the ED visit, <i>n</i> (%)	339 (59.5)	258 (55.5)	>0.05
Number of daily medications, mean (SD)	4.8 (3.8)	4.8 (3.9)	>0.05
ADE at the ED visit, <i>n</i> (%)	111 (19.5)	90 (19.4)	>0.05

SD standard deviation, ED emergency department, ADE adverse drug event

Data quality

Data completeness was 100 %, except for self-medication (67.7 %), which could not be retrieved in all situations (i.e., in patients which could not be interviewed). Despite the completeness of the data collection, the medical information available for 17 of the 1,035 included patients (1.6 %) was insufficient to identify or exclude an ADE (Fig. 1).

Stability

The profile of included patients, patients with an ADE at the ED visit and detected ADEs did not significantly differ between years 2008 and 2009 (Tables 2, 3). The main ADE injury categories and the main drug categories most frequently involved in the occurrence of ADEs were the same in 2008 and 2009 (Tables 4, 5). The project was conducted without interruption.

Simplicity

The amount of information recorded for each case was extensive and acquired from several sources, which

required some time and effort for data collection. The turnover of pharmacy students necessitated repeated training sessions and regular data monitoring. However, analysis was easily completed after data entry.

Flexibility

Through the CPSA, a broad range of ADEs was captured without changing the system's case definition or data elements.

Timeliness

We estimated that the patient interview did not exceed 30 min. Most cases were reported in the database within 15 days of the ED visit in cases of discharge, and within 30 days in cases of hospitalisation. In extreme cases, reporting was completed within 3 months of the ED visit.

Acceptability

Acceptance from ED staff was estimated as good. The participation rate of included patients was high (98.2 %; Fig. 1).

Discussion

Approximately 1 in 5 patients screened through the CPSA experienced an ADE at the ED visit, and ADEs accounted for nearly 1 in 6 of these medical ED visits. The assessment of our method on the basis of Centers for Disease Control and Prevention (CDC) guidelines showed good performance in terms of data quality, stability, flexibility, timeliness, and acceptability.

EDs serve as an interface between hospitals and communities and are specialised to allow for the recognition and emergent care of any patient's chief complaint or severity level. They represent an ideal place to identify and characterise ADEs occurring in the ambulatory setting by taking advantage of the hospital environment [16, 18, 30].

We found a higher ADE frequency than the proportion reported previously in prospective studies (1.3–12.0 %) [19, 31–35], regardless of the variations in case definition, study design and patient populations [36]. Included patients were older, stayed longer in the ED, and were more frequently hospitalised than overall medical ED patients. This selection bias made our study population poorly representative and more susceptible to exhibit ADEs. However, any surveillance conducted in hospital EDs does not capture untreated ADEs or ADEs treated in other healthcare settings, and therefore fails in assessing the actual rate of

Table 3 Comparison between 2008 and 2009 for characteristics of patients with an ADE and characteristics of ADEs

	2008 (n = 111)	2009 (n = 90)	p value
Characteristics of patients with an ADE at ED visit			
Age in years, mean (SD)	69.1 (20.1)	71.2 (17.6)	>0.05
Female sex, n (%)	60 (54.1)	46 (51.1)	>0.05
Length of stay in ED (h), mean (SD)	14.7 (7.3)	14.3 (8.7)	>0.05
Hospitalisation after the ED visit, n (%)	80 (72.1)	58 (64.4)	>0.05
Number of daily medications, mean (SD)	6.7 (3.9)	7.5 (3.5)	>0.05
Characteristics of ADEs			
ADE relation with the patient's chief complaint, n (%)	86 (77.5)	68 (75.6)	>0.05
ADE classification, n (%)			>0.05
Adverse effects	78 (70.3)	66 (73.3)	
Secondary effects ^a	16 (14.4)	12 (13.3)	
Unintentional overdoses	11 (9.9)	11 (12.2)	
Allergic reactions	6 (5.4)	1 (1.1)	
ADE causality assessment, n (%)			>0.05
Definite	0	2 (2.2)	
Probable	38 (34.2)	26 (28.9)	
Possible	73 (65.8)	62 (68.9)	
Doubtful	0	0	
Hospitalisation ADE severity category (C-E), n (%)	67 (60.4)	51 (56.7)	>0.05
Number of suspected drugs per ADE case, mean (SD)	1.5 (0.8)	1.5 (0.8)	>0.05

ADE adverse drug event, ED emergency department, SD standard deviation

^a Secondary effects included cases of falls (n = 4) and secondary infections (n = 24)

Table 4 Frequency of ADE injury categories in 2008 and 2009

Rank	2008 (n = 111)		2009 (n = 90)	
	ADE injury categories	n (%)	ADE injury categories	n (%)
1	Bleeding	16 (14.4)	Bleeding	15 (16.7)
2	Acute renal failure	13 (11.7)	Infectious disease	11 (12.2)
3	Infectious disease	12 (10.8)	Acute renal failure	10 (11.1)
4	Water-electrolyte imbalance	11 (9.9)	Water-electrolyte imbalance	10 (11.1)

ADE adverse drug event, n total number of adverse drug events

Table 5 Frequency of drug categories involved in ADE in 2008 and 2009

Rank	2008 (n = 168)		2009 (n = 138)	
	Drug categories (ATC class codes)	n (%)	Drug categories (ATC class codes)	n (%)
1	Agents acting on the RAS (C09)	22 (13.1)	Antithrombotic agents (B01A)	18 (13.0)
2	Diuretics (C03)	20 (11.9)	Agents acting on the RAS (C09)	17 (12.3)
3	Antithrombotic agents (B01A)	16 (9.5)	Opioids (N02A)	15 (10.9)
4	Beta-blocking agents (C07)	15 (8.9)	Diuretics (C03)	13 (9.4)

ADE adverse drug event, ATC anatomical therapeutic chemical, RAS renin-angiotensin system, n total number of suspected drugs

ADEs among ED patients [23, 25]. For this reason, we voluntarily designed our CPSA to achieve a focus on drug-related issues rather than measure the “true” rate of ADEs. We regard this selection bias as a part of the CPSA design that efficiently selects patients at risk for ADEs and thus who are more likely to benefit from medication safety interventions. This defines the difference between our survey process and other injury surveillance systems.

In our study, data validity was ensured by the close supervision of students by the investigators and the use of

several different sources of information, including patient and/or relative interviews. ADE identification and injury coding were performed by the investigator team. The robustness of the CPSA design was supported by the strong stability of the results between years 2008 and 2009, especially with regard to the studied ADE rate. Whether CPSA methodology can be generalised to other facilities has yet to be examined. Some performance attributes also have to be more carefully assessed (e.g., the strict measure

of timeliness or the ability of the CPSA to monitor changes in detected ADEs over time).

Another comprehensive evaluation of a public health surveillance system for ADEs, the NEISS–CADES, was performed on the basis of CDC guidelines. It provided evidence that 3 of the 9 attributes were limitations of the system (stability, simplicity, and sensitivity) [25]. The NEISS–CADES operates in more than 60 hospital EDs drawn from a nationally representative sample. On the basis of a strong design, the NEISS–CADES demonstrates very good performance. However the development of such ambitious surveillance systems necessitates huge resources that are hardly retrievable without the direct support of public health authorities. Moreover, it implies the implementation of a multicentric computer-based data entry system to record case reports, and the training of multiple coders that are located in all the participating hospitals. With regard to the CPSA system, administrative requirements and resource expenditures are minimal and consist of providing the pharmacy students with a workspace and computer station. Moreover, the pharmacy students collect data in a minimally obtrusive manner and the system imposes no additional time or resource demands on clinical staff. In our opinion, the CPSA system can be implemented easily in other health care facilities, provided that they have pharmacy students.

Data collected through the CPSA allow for the characterisation of the ADEs that occur in the ambulatory setting. The communication of these results among our ED staff should allow for the improvement of their ability to recognise ADEs in patients visiting our medical ED. The CPSA results should also help local stakeholders prioritise areas for further research and intervention.

Pharmacists have been involved in the ED for decades, providing consultations on medication issues, identifying and reducing medication errors, and conducting medication histories at hospital admission [37]. Our CPSA project gave new opportunities for clinical pharmacy in the ED. In the context of their clinical pharmacy training, pharmacy students were introduced to the ADE identification process when attending the review sessions of the investigators. Moreover, the students performed medication reconciliation and could point out to the emergency physicians some drug-related situations that directly affected ED patient care (e.g., treatment mistranscription on the ED chart).

Conclusion

The CPSA collects complete and valid information on key data elements such as patient diagnosis or the names of drugs involved in ADEs, with a good acceptance from emergency staff and patients. In our opinion, our method is

basic enough to suit most health care facilities with pharmacy students, including those with no computerised physician order entry or monitoring. Our experience also suggests that a physician-pharmacist team can collaborate to identify ADEs. Although the CPSA requires time and medical-pharmaceutical staff, it shows that ED surveillance of ADEs is feasible over time with limited infrastructure. The CPSA should support some interventions for preventing ADEs in vulnerable patients, heightening the clinical staff's awareness for ADEs, and providing efficient training for students in clinical pharmacy.

Acknowledgments The authors thank Guillaume Brément, Sébastien Ruaud, Claire Denis, Laura Bloino, Claire Delville, Marion Cruveilhier, Romain Goument, Pierre-Yves Joubi, Emilie Peron, Thibaut Grare, Emilie Simon, Florence Renaudineau, Julie Lambert, Xavier Guy, Charlotte Bronsard, Alice Bozec, Emilie Bouju, Cyrille Puel and Mélanie Bonal for carrying out data collection.

Funding None.

Conflicts of interests The authors have no conflict of interest to declare.

Appendix

Definitions of the nine attributes of a surveillance system (excerpt from the Centers for Disease Control and Prevention's 2001 updated guidelines for evaluating public health surveillance systems [28])

1. *Simplicity*

The simplicity of a public health surveillance system refers to both its structure and ease of operation. Surveillance systems should be as simple as possible while still meeting their objectives.

2. *Flexibility*

A flexible public health surveillance system can adapt to changing information needs or operating conditions with little additional time, personnel, or allocated funds.

3. *Data quality*

Data quality reflects the completeness and validity of the data recorded in the public health surveillance system.

4. *Acceptability*

Acceptability reflects the willingness of persons and organizations to participate in the surveillance system.

5. *Sensitivity*

The sensitivity of a surveillance system refers to the proportion of cases of a disease (or other health-related event) detected by the surveillance system.

6. Predictive value positive

Predictive value positive (PVP) is the proportion of reported cases that actually have the health-related event under surveillance.

7. Representativeness

A public health surveillance system that is representative accurately describes the occurrence of a health-related event over time and its distribution in the population by place and person.

8. Timeliness

Timeliness reflects the speed between steps in a public health surveillance system.

9. Stability

Stability refers to the reliability (i.e., the ability to collect, manage, and provide data properly without failure) and availability (the ability to be operational when it is needed) of the public health surveillance system.

References

- Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA*. 1995;274(1):29–34.
- Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse drug events Prevention Study Group. *JAMA*. 1997; 277(4):307–11.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(15):1200–5.
- Gandhi TK, Burstin HR, Cook EF, Puopolo AL, Haas JS, Brennan TA, et al. Drug complications in outpatients. *J Gen Intern Med*. 2000;15(3):149–54.
- Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18,820 patients. *BMJ*. 2004;329 (7456):15–9.
- Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf*. 2007;30(5):379–407.
- Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother*. 2008;42 (7):1017–25.
- Hohl CM, Nosyk B, Kuramoto L, Zed PJ, Brubacher JR, Abu-Laban RB, et al. Outcomes of emergency department patients presenting with adverse drug events. *Ann Emerg Med*. 2011;58 (3):270–9.
- Queneau P, Bannwarth B, Carpentier F, Guliana JM, Bouget J, Trombert B, Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique (APNET), et al. Emergency department visits caused by adverse drug events: results of a French survey. *Drug Saf*. 2007;30(1):81–8.
- Taché SV, Sönnichsen A, Ashcroft DM. Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother*. 2011;45(7–8):977–89.
- Budnitz DS, Layde PM. Outpatient drug safety: new steps in an old direction. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(2):160–5.
- Bourgeois FT, Shannon MW, Valim C, Mandl KD. Adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(9):901–10.
- Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. To err is human: building a safer health system. Washington, DC: National Academy Press; 2000. ISBN: 9780309068376.
- Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385–96.
- Johansson S, Wallander MA, de Abajo FJ, García Rodríguez LA. Prospective drug safety monitoring using the UK primary-care general practice research database: theoretical framework, feasibility analysis and extrapolation to future scenarios. *Drug Saf*. 2010;33(3):223–32.
- Hafner JW Jr, Belknap SM, Squillante MD, Bucheit KA. Adverse drug events in emergency department patients. *Ann Emerg Med*. 2002;39(3):258–67.
- Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003;289(9):1107–16.
- Budnitz DS, Pollock DA, Mendelsohn AB, Weidenbach KN, McDonald AK, Annest JL. Emergency department visits for outpatient adverse drug events: demonstration for a national surveillance system. *Ann Emerg Med*. 2005;45(2):197–206.
- Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, Mendelsohn AB, Schroeder TJ, Annest JL. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA*. 2006;296(15):1858–66.
- Stone DH, Morrison A, Ohn TT. Developing injury surveillance in accident and emergency departments. *Arch Dis Child*. 1998; 78(2):108–10.
- Council of Europe, Committee of Ministers. Resolution ResAP (2001)2 concerning the pharmacist's role in the framework of health security. 2001. <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=193721&Site=CM&BackColorInternet=C3C3C3&BackColorIntranet=EDB021&BackColorLogged=F5D383>, 30 June 2012.
- Council of Europe, Committee of Ministers. Recommendation Rec(2006)7 on management of patient safety and prevention of adverse events in health care. 2006. <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1005439&Site=CM&BackColorInternet=C3C3C3&BackColorIntranet=EDB021&BackColorLogged=F5D383>, 30 June 2012.
- Stone DH, Morrison A, Smith GS. Emergency department injury surveillance systems: the best use of limited resources? *Inj Prev*. 1999;5(3):166–7.
- Bourdon O, Ekeland C, Brion F. Pharmacy education in France. *Am J Pharm Educ*. 2008;72(6):132.
- Jhung MA, Budnitz DS, Mendelsohn AB, Weidenbach KN, Nelson TD, Pollock DA. Evaluation and overview of the national electronic injury surveillance system—cooperative adverse drug event surveillance project (NEISS-CADES). *Med Care*. 2007;45(10 Suppl 2):S96–102.
- Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol*. 2003;13(3):176–81.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–45.
- German RR, Lee LM, Horan JM, Milstein RL, Pertowski CA, Waller MN, Guidelines Working Group Centers for Disease

- Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the Guidelines Working Group. *MMWR Recomm Rep*. 2001;50 (RR-13):1–35.
29. Bates DW, Evans RS, Murff H, Stetson PD, Pizziferri L, Hripcsak G. Detecting adverse events using information technology. *J Am Med Inf Assoc*. 2003;10(2):115–28.
 30. Kendrick D, Lyons R, Christie N, Towner E, Bengler J, Groom L, et al; UK Burden of Injury Study Group. Recruiting participants for injury studies in emergency departments. *Inj Prev*. 2007;13 (2):75–7.
 31. Capuano A, Motola G, Russo F, Avolio A, Filippelli A, Rossi F, et al. Adverse drug events in two emergency departments in Naples, Italy: an observational study. *Pharmacol Res*. 2004;50(6): 631–6.
 32. Trifirò G, Calogero G, Ippolito FM, Cosentino M, Giuliani R, Conforti A, et al. Adverse drug events in emergency department population: a prospective Italian study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14(5):333–40.
 33. Patel KJ, Kedia MS, Bajpai D, Mehta SS, Kshirsagar NA, Gogtay NJ. Evaluation of the prevalence and economic burden of adverse drug reactions presenting to the medical emergency department of a tertiary referral centre: a prospective study. *BMC Clin Pharmacol*. 2007;7:8.
 34. Zed PJ, Abu-Laban RB, Balen RM, Loewen PS, Hohl CM, Brubacher JR, et al. Incidence, severity and preventability of medication-related visits to the emergency department: a prospective study. *CMAJ*. 2008;178(12):1563–9.
 35. Hohl CM, Zed PJ, Brubacher JR, Abu-Laban RB, Loewen PS, Pursell RA. Do emergency physicians attribute drug-related emergency department visits to medication-related problems? *Ann Emerg Med*. 2010;55(6):493–502.
 36. Dean B. Adverse drug events: what's the truth? *Qual Saf Health Care*. 2003;12(3):165–6.
 37. Cohen V, Jellinek SP, Hatch A, Motov S. Effect of clinical pharmacists on care in the emergency department: a systematic review. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(15):1353–61.

3.2. Discussion

Près d'un patient suivi par l'observatoire sur 5 présentait un EIM à l'admission. Environ 1 de ces admissions sur 6 a été causée par un EIM ; 3 EIM sur 5 ont conduit à une hospitalisation. Les saignements représentaient la principale catégorie d'EIM. Les EIM repérés impliquaient jusqu'à 5 médicaments ; la principale classe médicamenteuse représentée était celle des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine.

Comme attendu, les patients inclus dans l'observatoire étaient plus âgés et plus souvent hospitalisés, en moyenne, que la population générale des patients admis à l'accueil médical des urgences pendant la même période. Ce biais de sélection répondait à notre objectif de sélectionner les patients les plus à risque de présenter un EIM, ce que confirme le taux élevé d'EIM que nous avons repéré dans notre échantillon (19,4%).

La plupart des patients pré-inclus ont accepté de participer à l'étude. Les données manquantes ne concernaient que les informations relatives à l'automédication, ce qui était attendu puisqu'elles ne pouvaient être obtenues que des patients eux-mêmes et que près d'un tiers d'entre eux n'ont pas pu être interrogés.

Les deux principales limites que nous avons relevées sont :

- la nécessité de pouvoir disposer d'un grand nombre d'enquêteurs, par exemple dans le cadre d'un établissement hospitalo-universitaire ;
- la complexité du dispositif, de la formation et l'encadrement des groupes d'enquêteurs à la revue approfondie de tous les dossiers, en passant par le recueil et la saisie d'une grande quantité de données.

Au final, le bilan de ces deux premières années de fonctionnement de l'observatoire est positif, en dépit des limites que nous venons d'évoquer. Même si notre échantillon n'est pas représentatif de la population globale admise dans notre accueil médical et que les équipes d'enquêteurs changent tous les trimestres, la comparaison des données de 2008 et 2009 est très satisfaisante. Comme l'attestent la grande stabilité du taux d'EIM, des types d'EIM ou encore des classes médicamenteuses impliquées dans les EIM repérés par l'observatoire au cours de ces deux années, il est malgré tout possible de sélectionner de manière reproductible les patients les plus à risque de présenter un EIM. La reproductibilité de la mesure dans cette structure de type *observatoire* est la base pour permettre l'étude du phénomène iatrogénique dans le temps et l'évaluation de l'impact de futures interventions.

En effet, contrairement aux objectifs d'un système traditionnel de surveillance en santé publique, la réalisation des objectifs que nous avons définis ne nécessite pas de mesurer avec précision la fréquence absolue des EIM, mais plutôt de garantir une bonne reproductibilité de cette mesure dans le temps afin de pouvoir étudier le phénomène sur un mode prospectif et dynamique.

De la même manière, il n'est pas utile d'investir des moyens conséquents pour garantir la représentativité de l'échantillon étudié – sous réserve de connaître précisément l'écart qui existe entre cet échantillon et la population dont il est issu. Compte tenu des objectifs fixés, l'enjeu est avant tout de recueillir des informations dans les situations les plus à risque d'EIM pour constituer un ensemble de données sur lequel travailler. Dans cette perspective, il s'avère plus pertinent de chercher à créer une structure capable de repérer un maximum d'EIM chez un minimum de patients, c'est-à-dire d'optimiser le rapport entre le nombre d'EIM captés et les ressources nécessaires pour capter ces EIM.

En pratique, l'observatoire est une structure qui s'est pérennisée dans le service des urgences du CHU de Nantes. Les équipes d'enquêteurs sont composées de 3 étudiants de pharmacie en cinquième année, encadrés sur le terrain par 2 pharmaciens seniors spécialisés en pharmacie clinique. Ces derniers collaborent avec 2 médecins spécialisés en médecine d'urgence pour l'expertise bimensuelle des dossiers et l'analyse des données. Un interne en pharmacie est également impliqué dans le projet dès que possible, dans le cadre de sa formation post-grade. L'implication des étudiants en pharmacie dans l'observatoire représente un atout pédagogique fort et s'intègre dans la dynamique créée à la même époque par d'autres projets.

Le projet européen EUNetPaS (European Union Network for Patient Safety) lancé en 2008 était destiné à élaborer des bonnes pratiques relatives à la sécurité de la prise en charge médicamenteuse pour améliorer la continuité des soins en cas d'hospitalisation (Zikos 2010). Au cours du second semestre 2009, plusieurs établissements français ont travaillé sur ces bonnes pratiques qui comprenaient notamment la conciliation des traitements médicamenteux à l'admission et à la sortie, et la remise d'une carte de traitement à la sortie (EUNetPaS 2010). Au niveau international, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a initié en 2006 le projet «High 5s» avec la mission d'améliorer la sécurité des soins sur 5 grands problèmes de sécurité pour le patient à l'hôpital, dont la sécurité de la prescription médicamenteuse aux points de transition du parcours de soins (Leotsakos 2009). Pour répondre à ce dernier objectif, un protocole opérationnel standardisé consacré à la conciliation médicamenteuse (Med'Rec) a été développé pour prévenir les erreurs de médication résultant d'informations

incomplètes ou mal communiquées aux étapes de transition de la prise en charge médicamenteuse du patient hospitalisé. Ce protocole prévoit l'obtention, à l'admission, de la liste complète des médicaments pris par le patient à son domicile (bilan médicamenteux optimisé). La comparaison de cette liste avec les prescriptions établies à l'admission, lors des transferts et à la sortie du patient, doit permettre d'identifier toutes les divergences et d'en informer les prescripteurs. Depuis 2010, la France participe à ce projet prévu pour une durée de 5 ans.

L'observatoire des EIM est une structure au sein de laquelle les étudiants en pharmacie assument de fait la première étape de la conciliation médicamenteuse, sur la base du bilan médicamenteux optimisé qu'ils réalisent à l'admission des patients aux urgences. Notre structure fait donc écho à la démarche initiée par les projets EUNetPaS et Med'Rec. Afin de compléter cette démarche dans notre établissement, il est à présent nécessaire de développer les autres étapes de la conciliation médicamenteuse, avec l'intervention d'un pharmacien clinicien dans les services où les patients sont hospitalisés et surtout à leur sortie, sur le modèle du CHU de Grenoble où cette démarche a été formalisée (Allenet 2010) et son acceptabilité par les soignants démontrée (Bourget 2007). Dans un premier temps, ce projet de conciliation médicamenteuse sera focalisé sur les patients âgés de 75 ans et plus hospitalisés dans les services d'aval des urgences et dans les structures gériatriques, avec une extension prévue vers les prescriptions de sortie afin de renforcer le lien ville-hôpital (médecins traitants, établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes...)

L'un des avantages majeurs d'une structure d'observation prospective consiste en la possibilité d'introduire de nouvelles variables dans le recueil afin de tester de nouvelles hypothèses de recherche. Pour illustrer ce point fort de notre observatoire, nous avons choisi de nous intéresser à la problématique des interactions entre les médicaments et la consommation de pamplemousse.

4. EXEMPLE D'APPLICATION A L'ÉTUDE D'UNE PROBLÉMATIQUE DE PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE

4.1. Présentation du deuxième article

Depuis sa découverte, le potentiel d'interaction du pamplemousse a été largement étudié et de nombreux médicaments ont ainsi pu être identifiés comme étant à risque d'interagir avec ce fruit. Il reste pourtant difficile d'apprécier le nombre de patients réellement exposés à ce risque d'interaction compte tenu de l'absence de données épidémiologiques sur la consommation de pamplemousse en France, et plus largement dans le monde.

Afin de tester la flexibilité de notre observatoire, nous avons donc décidé d'introduire dans le questionnaire de recueil deux nouveaux items relatifs à la consommation de pamplemousse : le premier pour explorer la forme consommée et le second la fréquence de consommation. Ces nouvelles questions ont été validées au cours du deuxième trimestre 2009 et les données recueillies au cours du deuxième semestre 2009 ont été publiées.

L'objectif du travail présenté dans cet article était d'évaluer la prévalence de la consommation de pamplemousse chez les patients admis dans notre service des urgences médicales et l'impact potentiel de cette consommation sur le risque d'interactions médicamenteuses.

Article 2.

**CONSOMMATION DE JUS DE PAMPLEMOUSSE
ET RISQUE D'INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
ÉTUDE TRANSVERSALE
DANS UN SERVICE D'URGENCES MÉDICALES**

*Roulet L, Asseray N, Mottier ML, Chiffolleau A,
Potel G, Lapeyre-Mestre M, Ballereau F*

Soumis à : *Thérapie* (IF: 0,303 / IF médian : 2,153)

Status : *publié* - 2011;66(5):421-9

Consommation de jus de pamplemousse et risque d'interactions médicamenteuses : étude transversale dans un service d'urgences médicales

Lucien Roulet^{1,2}, Nathalie Asseray^{2,3}, Marie-Line Mottier⁴, Anne Chiffolleau⁵, Gilles Potel^{1,2}, Maryse Lapeyre-Mestre⁶ et Françoise Ballereau^{2,7}

1 Service des Urgences, CHU Hôtel-Dieu, Nantes, France

2 EA 3826, Unité de Thérapeutique, Université de Nantes, France

3 Pôle d'Information Médicale, d'Évaluation et de Santé Publique (PIMESP), CHU Saint-Jacques, Nantes, France

4 Service de Pharmacie, Centre Hospitalier de la Région d'Annecy, Annecy, France

5 Service de Pharmacologie Clinique, CHU Hôtel-Dieu, Nantes, France

6 EA 3696, Unité de Pharmaco-épidémiologie, Service de Pharmacologie Clinique, Faculté de Médecine, Université de Toulouse-UPS, Toulouse, France

7 Medqual, Centre d'information et de ressources pour le bon usage des médicaments, CHU Saint-Jacques, Nantes, France

Texte reçu le 28 septembre 2010 ; accepté le 28 mars 2011

Mots clés :

Citrus paradisi ;
service médical
d'urgence ;
interactions
aliments-médicaments ;
toxicité
médicamenteuse ;
pharmacologie
clinique

Résumé – Objectif. Évaluer la prévalence de la consommation de pamplemousse chez les patients admis dans un service d'urgences médicales et l'impact potentiel de cette consommation sur le risque d'interactions médicamenteuses. **Méthodes.** Étude observationnelle transversale réalisée au deuxième semestre 2009. L'analyse des données recueillies a notamment recherché les principaux médicaments connus pour être à risque d'interaction avec le pamplemousse et la présence éventuelle d'un événement iatrogène médicamenteux. **Résultats.** Parmi 162 patients interrogés, 59 (36 %) rapportaient une consommation de pamplemousse (toutes formes et fréquences confondues) et 11 (7 %) présentaient une prescription à risque d'interaction médicamenteuse. Aucun événement iatrogène médicamenteux imputable à une interaction avec le pamplemousse n'a été identifié. Les inhibiteurs calciques et les inhibiteurs de l'HMG-coA-réductase ont été les médicaments à risque d'interaction les plus souvent retrouvés. **Conclusion.** Les prescriptions à risque d'interaction avec le pamplemousse restent fréquentes et impliquent des classes médicamenteuses couramment utilisées mais semblent avoir peu de conséquences cliniques.

Keywords:

Citrus paradisi;
emergency medical
services;
food-drug interactions;
drug toxicity;
pharmacology
clinical

Abstract – Grapefruit Consumption and Food-Drug Interaction Hazard. Objective. To estimate the prevalence of grapefruit consumption in patients admitted to a tertiary care emergency department (ED) and its potential impact on the risk of fruit-drug interaction. **Methods.** Observational cross-sectional study conducted in a medical ED between July and December 2009. Data analysis searched for the main drugs which can dramatically interact with grapefruit and for adverse drug events (ADEs). Among the 162 patients who were interviewed, 59 (36%) reported grapefruit consumption (regardless form or frequency) and 11 (7%) were prescribed a treatment with a risk of fruit-drug interaction. No ADE could be related to an interaction with grapefruit. Calcium channel blockers and HMG-coA-reductase inhibitors mostly accounted for drugs at risk of interaction in grapefruit consumers. **Conclusion.** These results give evidence of the sizeable risk of grapefruit-drug interaction in the prescriptions of patients admitted to a medical ED, with a high proportion of commonly used medicines but poor clinical consequences.

1. Introduction

Le nom générique « pamplemousse » recouvre deux espèces bien différentes : le vrai pamplemousse (*Citrus maxima*), dont le fruit piriforme et très acide peut atteindre 8 kilogrammes, et le pomelo (*Citrus x paradisi*), agrume arrondi, à peau mince, jaune ou rose, d'une dizaine de centimètres de diamètre, et dont il existe de nombreuses variétés destinées à la consommation.

L'effet inducteur enzymatique du jus de pamplemousse a été découvert à l'occasion d'une étude d'interaction entre la féléodipine, un inhibiteur calcique, et l'éthanol dont le goût était masqué par du jus de pamplemousse.^[1] Il s'explique principalement par l'inhibition de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) au niveau de l'intestin grêle, qui survient dès les premières heures suivant la consommation d'un verre de jus de pamplemousse (perte d'activité enzymatique de 47 % quatre heures après).^[2] Ce tropisme intestinal a été confirmé par l'absence totale d'effet du jus de pamplemousse sur le métabolisme hépatique de médicaments normalement sensibles à cette interaction par voie orale, dès lors que ceux-ci étaient administrés par voie injectable.^[3-5] Le jus de pamplemousse inhibe également la glycoprotéine-P (P-gp).^[6,7] Cette interaction, moins importante que la précédente sur le plan clinique, concerne surtout les médicaments qui sont des substrats de la P-gp mais pas du CYP3A4.^[8] Enfin, le jus de pamplemousse bloque l'activité d'un transporteur protéique de la famille des polypeptides organo-anioniques de transport (*organic anion-transporting polypeptides* ou OATP), mais cette interaction ne s'applique qu'aux substrats spécifiques de ce transporteur.^[9,10]

Pour expliquer l'action enzymatique du pamplemousse, de nombreuses substances ont été identifiées, parmi lesquelles des flavonoïdes (naringine, naringénine, quercétine, kaempférol) et plusieurs furanocoumarines dont la bergamottine et son métabolite, la 6',7'-dihydroxybergamottine.^[11-14] Ces composés sont naturellement présents dans la chair du fruit entier dont la consommation peut être à l'origine d'une interaction.^[15] Les procédés industriels de fabrication du jus de pamplemousse comprennent l'extraction du jus par pression des fruits entiers et sa pasteurisation, ainsi qu'une éventuelle étape de concentration.^[16] Ces différents traitements expliquent la présence de substances pharmacologiquement actives dans ces produits manufacturés. Les concentrations en composés actifs étant plus élevées dans l'écorce du fruit que dans sa chair, les jus du commerce contenant des extraits d'écorce ont donc un potentiel d'interactions supérieur.^[17] Il reste de toute façon très difficile de prévoir une interaction avec le jus de pamplemousse compte tenu de la grande variabilité des teneurs en composés actifs entre les jus de différentes marques et entre les différents lots d'une même marque,^[18,19] mais aussi du fait de la grande variabilité inter- et intra-individuelle en termes de richesse intestinale en CYP3A4.^[20,21]

En pratique, l'ingestion d'un seul verre de jus de pamplemousse (250 mL) semble suffisante pour obtenir un effet inhibiteur maximal. L'effet de cette inhibition est rapide (dès 4 heures après l'ingestion du premier verre selon certains auteurs) et prolongé puisque la synthèse de nouvelles enzymes est nécessaire. Ainsi, pour prévenir tout risque d'interaction, un délai minimal de 24 heures devrait être respecté entre l'ingestion de jus de pamplemousse et la prise d'un médicament.^[22-24]

Depuis sa découverte, le potentiel d'interaction du pamplemousse a été largement étudié et de nombreux médicaments ont ainsi pu être identifiés comme étant à risque d'interagir avec ce fruit.^[25-32] La longue liste de ces interactions ne doit pas faire banaliser leurs conséquences qui peuvent être graves. Ainsi, un décès lié à la terfinadine, un anti-histaminique non sédatif retiré du marché à la fin des années 1990 du fait de son potentiel arythmogène, a pu être imputé à l'interaction entre ce médicament et le jus de pamplemousse.^[33] Il est pourtant difficile d'apprécier le nombre de patients réellement exposés à ce risque d'interaction. Nous n'avons pas trouvé de données épidémiologiques précises sur la consommation de pamplemousse en France ni sur la fréquence des interactions médicamenteuses observées avec la consommation de ce fruit.

Dans le cadre d'un projet de recherche mené dans un service d'urgence hospitalo-universitaire et portant sur les événements iatrogènes médicamenteux (EIM), des informations sont recueillies sur les habitudes de consommation de pamplemousse des patients inclus. Les objectifs de ce travail étaient : (i) d'estimer la prévalence de la consommation de pamplemousse chez les patients admis dans un service d'urgences médicales, et (ii) de mesurer l'impact potentiel de cette consommation en termes de iatrogénie médicamenteuse.

2. Méthodes

2.1. Schéma d'étude

Cette étude observationnelle transversale s'est déroulée à l'accueil médical des urgences adultes d'un centre hospitalier universitaire français, service qui a comptabilisé plus de 35 000 admissions en 2009. Les accueils des urgences traumatologiques, psychiatriques et gynécologiques étant géographiquement distincts de l'accueil médical, ces services n'ont pas été pris en compte pour l'étude.

2.2. Modalités d'inclusion

Tous les patients admis aux urgences médicales entre le 1^{er} juillet 2009 et le 31 décembre 2009 étaient éligibles. Le recueil a été effectué durant les matinées de la semaine par des étudiants

de pharmacie en stage clinique de cinquième année hospitalo-universitaire.

Trente matinées d'inclusion ont été tirées au sort afin d'assurer une répartition équilibrée des différents jours de la semaine. Tous les patients présents à l'accueil médical des urgences à 9 heures étaient pré-inclus ; le reste de la matinée était consacré à la vérification des critères d'inclusion et au recueil. Si l'un des patients pré-inclus quittait le service dans les minutes suivant le début de la période d'inclusion, il était remplacé par le patient suivant.

Les patients étaient inclus : (1) s'ils acceptaient de participer à l'étude ; (2) s'ils n'étaient pas admis pour une intoxication médicamenteuse volontaire ; et (3) s'ils n'avaient pas déjà été inclus lors d'une précédente admission.

2.3. Modalités de recueil

Les enquêteurs ont été formés et entraînés par un pharmacien (LR) à examiner seuls toutes les sources d'information disponibles (dossiers médical et infirmier, comptes rendus d'hospitalisation, ordonnances de sortie. . .) et à interroger les patients et/ou leurs accompagnants lorsque cela était possible. Les patients hospitalisés étaient suivis pour collecter les données d'évolution. En cas de retour à domicile, des informations complémentaires pouvaient être obtenues auprès des correspondants médicaux, mais jamais auprès des patients eux-mêmes.

2.4. Données recueillies

Les données recueillies comprenaient : (1) les caractéristiques sociodémographiques ; (2) les antécédents médicaux et chirurgicaux ; (3) l'historique médicamenteux ; (4) les informations relatives à l'épisode en cours ; (5) les données d'évolution. Les patients étaient interrogés sur leur consommation de pamplemousse en termes de forme (jus de fruit du commerce, jus de fruit pressé et/ou fruit entier) et de fréquence (une fois par semaine ou moins, plusieurs fois par semaine, une fois par jour ou plus).

2.5. Définition d'un événement iatrogène médicamenteux ou EIM

Un effet indésirable d'un médicament est défini par le décret n° 2004-99 du 29 janvier 2004 comme « toute réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit ». Notre définition des EIM incluait les effets indésirables, les erreurs médicamenteuses et les interactions

médicamenteuses ayant eu des conséquences cliniques et/ou biologiques significatives. Les EIM résultant d'interruptions de traitement dans des délais incompatibles ou d'inobservance, en raison d'informations souvent peu fiables, n'ont pas été retenus, ainsi que les EIM résultant de la prise en charge thérapeutique à l'accueil des urgences.

Les données ont été analysées en binôme par un pharmacien expérimenté dans le domaine de la iatrogénie médicamenteuse (LR) et un médecin spécialisé en médecine d'urgence et en médecine interne (NA). L'identification des EIM a été effectuée à partir des informations cliniques et biologiques recueillies à l'inclusion ou issues du dossier informatisé du patient en les confrontant aux connaissances en thérapeutique du binôme médecin-pharmacien. Une vérification était effectuée par la consultation des résumés des caractéristiques des produits. En cas de doute ou de discordance, une expertise pharmacologique a été sollicitée (AC). Les cas litigieux ont été résolus par consensus. Dans le cas où plusieurs EIM étaient retrouvés chez un même patient, seul le plus cliniquement pertinent a été retenu. Les événements identifiés pouvaient être responsables de l'admission ou être découverts à l'occasion du passage aux urgences sans en être la cause.

La gravité des EIM a été évaluée selon les *common terminology criteria for adverse events* (CTCAE).^[34] Ils comprennent cinq niveaux de gravité croissante : (A) régression spontanée ; (B) régression sous traitement symptomatique ; (C) hospitalisation sans risque vital ; (D) pronostic vital engagé ; (E) décès à l'accueil des urgences.

Les effets indésirables graves et/ou inattendus ont été déclarés au Centre régional de pharmacovigilance et enregistrés dans la banque nationale de pharmacovigilance.

2.6. Facteurs étudiés

Les médicaments ont été codés sur la base de la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC). Les diagnostics des urgences et les EIM ont été codés d'après la 10^e version de la classification internationale des maladies (CIM-10).

Pour identifier les prescriptions à risque d'interaction cliniquement significative avec le pamplemousse, nous avons utilisé une liste de 25 médicaments établie d'après les données de la littérature.^[28,29,32,35] Cette liste comprenait 13 médicaments du système cardio-vasculaire (diltiazem, féléodipine, lercanidipine, nicardipine, nitrendipine, vérapamil, céliprolol, atorvastatine, simvastatine, digoxine, amiodarone, sildénafil et cilostazol), 5 anti-infectieux (clarithromycine, saquinavir, indinavir, itraconazole, halofantrine), 3 psychotropes (buspirone, carbamazépine, diazépam), 2 immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus), 1 anti-histaminique (féxofénadine) et 1 cytotoxique anticancéreux (étoposide). Le cisapride n'a pas été pris en compte car son usage

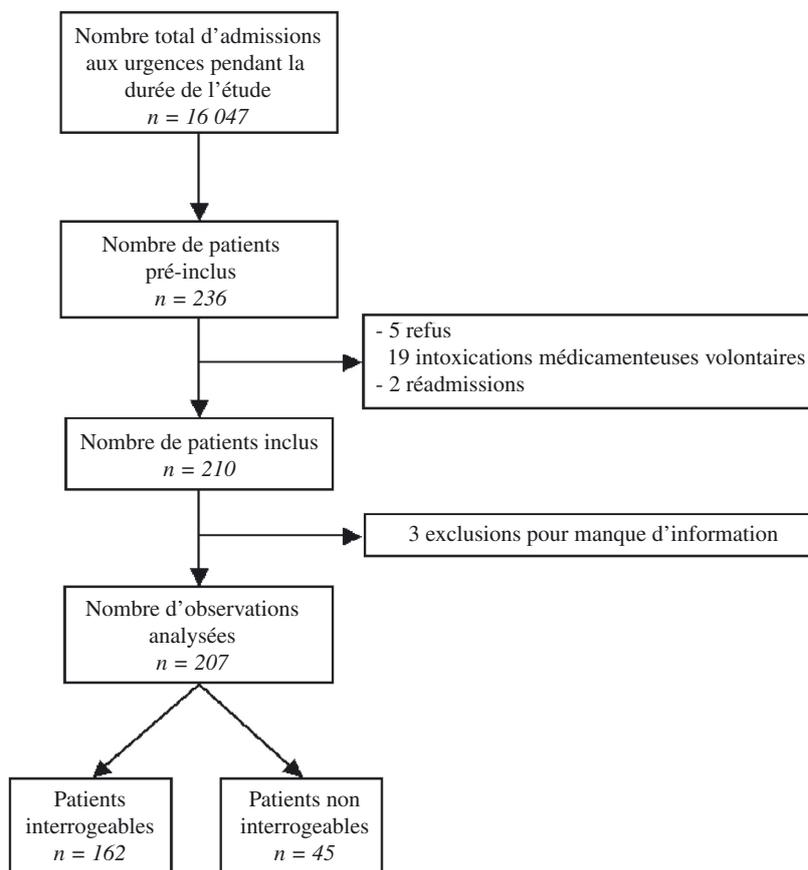


Fig. 1. Diagramme présentant les différentes étapes d'inclusion des patients dans l'étude.

Tableau I. Caractéristiques des patients inclus.

	Total (n = 207)	Pas d'EIM (n = 167)	EIM (n = 40)	p
Âge en années, moyenne (± e.t.)	55,8 (± 22,5)	51,8 (± 21,7)	72,5 (± 17,5)	< 0,001
Femmes, n (%)	93 (44,9)	69 (41,3)	24 (60,0)	0,033
Nombre de médicaments prescrits, moyenne (± e.t.)	4,7 (± 4,2)	3,9 (± 3,8)	8,1 (± 3,9)	< 0,001
Hospitalisation suite au passage aux urgences, n (%)	98 (47,3)	75 (44,9)	23 (57,5)	0,15

EIM : événement iatrogène médicamenteux ; e.t. : écart-type

est restreint aux enfants de moins de 36 mois, de même que le midazolam dont l'utilisation est réservée à l'anesthésie-réanimation.

2.7. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SAS (SAS 9.1 ; SAS Institute, North Carolina, Texas, États-Unis). La comparaison des groupes d'intérêt a utilisé le test de Student pour les variables quantitatives et le test du Chi² de Pearson pour les variables qualitatives. Le seuil de signification des tests a été fixé à 5 % en formulation bilatérale.

2.8. Considérations éthiques

Une notice d'information était systématiquement remise au patient ou à son accompagnant, ou placée dans les effets personnels des patients non interrogeables et non accompagnés afin que ces derniers puissent manifester ultérieurement leur refus de participer à l'étude.

Cette étude non interventionnelle a reçu l'approbation du comité d'éthique de l'établissement et de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Tableau II. Caractéristiques des 162 patients interrogés sur leur consommation de pamplemousse.

	Non consommateurs de pamplemousse (n = 103)	Consommateurs de pamplemousse (n = 59)	
		Une fois par semaine au plus (n = 47)	Plus d'une fois par semaine (n = 12)
Âge en années, moyenne (\pm e.t.)	54,0 (\pm 21,5)	49,2 (\pm 21,6)	61,4 (\pm 23,1)
Femmes, n (%)	40 (38,8)	25 (53,2)	7 (58,3)
Nombre de médicaments prescrits, moyenne (\pm e.t.)	4,7 (\pm 4,3)	3,9 (\pm 3,7)	5,5 (\pm 4,3)
Hospitalisation suite au passage aux urgences, n (%)	45 (43,7)	17 (36,2)	8 (66,7)
Forme de pamplemousse consommée, n (%)			
Jus de fruit du commerce	-	13 (27,7)	4 (33,3)
Jus de fruit pressé	-	7 (14,9)	1 (8,3)
Fruit entier	-	20 (42,5)	7 (58,4)
Plusieurs formes (dont jus de fruit du commerce)	-	7 (14,9)	0
EIM, n (%)	16 (15,5)	6 (12,8)	4 (33,3)

EIM : événement iatrogène médicamenteux ; **e.t.** : écart-type

3. Résultats

Sur les 236 patients pré-inclus, 5 ont refusé de participer à l'étude, 19 étaient admis pour une intoxication médicamenteuse volontaire et 2 avaient déjà été inclus une première fois dans l'étude (réadmissions). Parmi les 210 patients inclus, 3 ont été secondairement exclus pour manque d'information (données disponibles insuffisantes pour déterminer si le patient présentait ou non un EIM à l'admission). Au final, 207 observations ont été analysées (figure 1). Les caractéristiques de ces patients sont présentées dans le tableau I. Un seul patient inclus est décédé aux urgences, suite à un accident vasculaire cérébral hémorragique massif.

Parmi les patients inclus, 45 n'ont pas pu être interrogés (pertes de connaissance, confusions, démences, barrière linguistique...). Ces patients différaient des personnes interrogées selon l'âge moyen (respectivement 65,3 \pm 22,7 *versus* 53,1 \pm 21,7 ans ; $p = 0,002$), selon la fréquence d'hospitalisation (62,2 % *versus* 43,2 % ; $p = 0,024$) et selon la fréquence d'EIM (31,1 % *versus* 16,0 % ; $p = 0,024$), mais pas selon le sexe (46,7 % de femmes *versus* 44,4 %) ni selon le nombre moyen de médicaments prescrits (5,5 \pm 4,2 *versus* 4,5 \pm 4,1).

Parmi les 162 sujets (78,3 %) qui ont pu être interrogés, 59 (36,4 %) ont déclaré consommer du pamplemousse, toutes formes et toutes fréquences confondues (tableau II). Seuls 3 patients ont déclaré consommer du pamplemousse au moins une fois par jour, dont 2 sous forme de fruit entier et 1 seul sous forme de jus de fruit du commerce. Au total, 5 patients interrogés (3,1 %) consommaient plus d'une fois par semaine du jus de pamplemousse. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre consom-

Tableau III. Répartition des médicaments à risque d'interaction en fonction de la consommation de pamplemousse.

	Consommateurs de pamplemousse (n = 59)	Non consommateurs de pamplemousse (n = 103)
Médicaments	15	23
cardio-vasculaires		
Lercanidipine	3	2
Atorvastatine	2	8
Simvastatine	2	1
Vérapamil	2	1
Amiodarone	1	3
Céliprolol	1	0
Digoxine	1	2
Diltiazem	1	3
Féلودipine	1	0
Nicardipine	1	3
Autres classes	1	6
Carbamazépine	1	1
Clarithromycine	0	1
Etoposide	0	1
Féxofénadine	0	1
Tacrolimus	0	2

mateurs (toutes formes et toutes fréquences confondues) et non consommateurs selon l'âge (51,7 \pm 22,3 *versus* 54,0 \pm 21,5 ans), le nombre de médicaments du traitement habituel (4,2 \pm 3,9 *versus* 4,7 \pm 4,3), la fréquence d'hospitalisation suite au passage aux urgences (42,4 % *versus* 43,7 %) et la présence d'EIM à l'admission aux urgences (16,9 % *versus* 15,5 %). La proportion de femmes était plus importante chez les consommateurs (54,2 %

Tableau IV. Description des 11 patients consommateurs de pamplemousse et dont le traitement comportait au moins un médicament à risque d'interaction.

Sexe	Âge (années)	Co-morbidités*	Diagnostic des urgences	Forme(s) consommée(s)	Fréquence de consommation	Nombre total de médicaments	Médicaments à risque d'interaction
F	61	AVC, BPCO, IRC modérée, tumeur solide non métastasée	Exacerbation de BPCO (hémorragie GI [#])	Jus de fruit du commerce	1 fois par jour ou plus	10	Diltiazem Simvastatine
H	77	Diabète, IRC débutante, tumeur solide non métastasée	Malaise non hypotensif	Fruit entier	Plusieurs fois par semaine	6	Féلودipine
H	76	Anévrisme de l'aorte	Appendicite aiguë	Fruit entier	Plusieurs fois par semaine	4	Lercanidipine Simvastatine
H	61	IDM, diabète	Epistaxis [#]	Fruit entier	1 fois par semaine ou moins	6	Lercanidipine
F	91	IRC modérée	Hémorragie GI [#]	Fruit entier	1 fois par semaine ou moins	10	Lercanidipine
F	84	Insuffisance cardiaque, IRC sévère	Décompensation d'insuffisance cardiaque	Jus de fruit pressé	1 fois par semaine ou moins	9	Nicardipine Amiodarone
H	62	Diabète, néphropathie diabétique	Cholélithiase	Fruit entier	1 fois par semaine ou moins	16	Vérapamil
F	71	Diabète, IRC modérée	Gastro-entérite infectieuse (IRA [#])	Fruit entier	Plusieurs fois par semaine	10	Céliprolol Vérapamil
H	68	-	Constipation	Fruit entier	1 fois par semaine ou moins	6	Carbamazépine
F	86	AVC	Hernie hiatale (hémorragie GI [#])	Fruit entier	1 fois par semaine ou moins	4	Digoxine Atorvastatine
H	61	UG, IH légère, tumeur solide non métastasée	Hémorragie GI	Plusieurs (dont jus de fruit du commerce)	1 fois par semaine ou moins	4	Atorvastatine

AVC : accident vasculaire cérébral ; **BPCO** : broncho-pneumopathie chronique obstructive ; **F** : femme ; **H** : homme ; **GI** : gastro-intestinale ; **IDM** : infarctus du myocarde ; **IH** : insuffisance hépatique ; **IRA** : insuffisance rénale aiguë ; **IRC** : insuffisance rénale chronique ; **UG** : ulcère gastrique
*Telles que définies pour le calcul du score de Charlson. [36]

[#]Événement iatrogène médicamenteux (EIM). Sont notés entre parenthèse les EIM qui n'étaient pas à l'origine de l'admission aux urgences.

versus 38,8 %), mais cette différence était à la limite de la significativité ($p = 0,058$).

Sur les 25 médicaments à risque d'interaction étudiés, 15 ont été identifiés chez les patients interrogés, dont 11 dans le groupe des consommateurs (tableau III). Onze des 59 patients consommateurs de pamplemousse (18,6 %) étaient exposés à un médicament à risque d'interaction (dont 5 patients exposés à 2 médicaments à risque), correspondant à une prévalence de situations à risque d'interaction dans l'ensemble de la population interrogée de 6,8 % (11/162). Parmi ces 11 patients, 4 ont déclaré consommer du pamplemousse plus d'une fois par semaine, dont

1 seul sous forme de jus de fruit du commerce. Enfin, 5 de ces 11 patients à risque d'interaction présentaient un EIM à leur admission aux urgences, mais aucun de ces EIM n'a pu être relié à une interaction entre leur traitement et leur consommation de pamplemousse (tableau IV).

4. Discussion

Au sein de la population interrogée aux urgences, nous avons recensé plus d'un tiers de consommateurs de pamplemousse (toutes formes et toutes fréquences confondues), mais moins de

7 % de prescriptions à risque d'interaction médicamenteuse et aucun EIM imputable à une interaction avec le pamplemousse. Ce dernier était consommé dans près de la moitié des cas sous forme de fruit entier et à une fréquence excédant rarement une fois par semaine. Les inhibiteurs calciques étaient les médicaments à risque d'interaction les plus souvent retrouvés chez les consommateurs.

Au sein de notre population, nous avons observé que la consommation de pamplemousse était répandue mais le plus souvent occasionnelle. L'intérêt principal de ce travail est de fournir une première estimation de la fréquence de consommation de pamplemousse et de prescriptions à risque d'interaction dans une population « tout venant ». Nous n'avons en effet pas retrouvé de données dans la littérature auxquelles confronter directement nos résultats. À titre indicatif, on citera la cohorte européenne EPIC qui a étudié la relation entre la consommation de pamplemousse sous forme de fruit entier et le risque de cancer du sein et les taux sériques d'hormones sexuelles.^[37] Parmi les 2 282 cas inclus en France pour cette étude, 66 % ont rapporté une consommation de pamplemousse sous forme de fruit entier ; ces données concernaient toutefois une population très particulière, puisqu'il s'agissait de femmes âgées de 56 à 70 ans, ayant toutes un cancer du sein et recrutées parmi les assurées sociales du régime des enseignants.^[38] Par ailleurs, cette étude ne donnait pas de renseignement sur la fréquence de consommation mais rapportait celle-ci à un poids moyen journalier de pamplemousse.

Dans un communiqué de presse de l'Union nationale interprofessionnelle des jus de fruits (UNIJUS) présentant le cumul annuel mobile au 11 octobre 2009, le jus de pamplemousse jaune représentait 1,4 % des volumes vendus et le jus de pamplemousse rose 1,8 %, tous circuits de distribution confondus.^[39] Ces données semblent confirmer la très faible consommation régulière de jus de pamplemousse que nous avons observée (5/162, soit 3,1 %).

Si la consommation sous forme de jus de fruit variait peu avec l'âge, celle du fruit entier était en revanche beaucoup plus importante avec l'âge (21,2 % chez les sujets de 50 ans et plus *versus* 11,7 % chez les sujets de moins de 50 ans), ce qui concorde avec les données de la littérature.^[37,40] Nous n'avons pas retrouvé de différence entre consommateurs et non consommateurs, si ce n'est une plus forte proportion de femmes consommatrices, comme ceci est observé au niveau national.^[41] La catégorie socioprofessionnelle est également connue pour influencer la consommation des fruits et des légumes,^[42] mais cette caractéristique ne fait pas partie des informations recueillies dans le cadre de notre observatoire.

Dans notre étude, le pamplemousse était consommé environ pour moitié sous forme de jus de fruit (jus de fruit du commerce : 28,8 % ; jus de fruit pressé : 13,5 %), alors que les patients à risque d'interaction consommaient surtout le fruit entier. De plus, cette

consommation était rarement régulière (au plus une fois par semaine dans 79,6 % des cas). Selon les données de la littérature, on retrouve des composés pharmacologiquement actifs dans toutes les formes de pamplemousse sans qu'il ne soit possible d'en prédire la composition exacte, y compris pour les produits manufacturés.^[15,18,19] De même, la fréquence de consommation ne semble pas être un bon facteur prédictif d'interaction puisque l'ingestion d'un seul verre de jus de pamplemousse suffit à produire un effet inhibiteur maximal et prolongé pendant au moins 24 heures.^[22,24] Enfin, le métabolisme enzymatique intestinal connaît une grande variabilité inter- et intra-individuelle.^[20,21] L'intégration de ces nombreux paramètres de variabilité conduit donc à recommander l'éviction stricte du pamplemousse sous toutes ses formes du régime des patients chez lesquels on souhaite introduire un médicament à risque d'interaction. D'autres stratégies sont à l'étude pour éliminer le potentiel d'interaction du jus de pamplemousse, tel le traitement thermique ou l'irradiation ultra violet (UV).^[43,44]

La prescription de médicaments à risque d'interaction concernait 25,4 % (15/59) des consommateurs et 28,2 % (29/103) des non consommateurs. Dans les deux groupes, il s'agissait essentiellement de médicaments du système cardio-vasculaire. On retrouve cette prédominance dans les situations à risque que nous avons identifiées avec une forte représentation des inhibiteurs calciques, suivis par les inhibiteurs de l'HMG-coA-réductase. La fréquence de ces situations parmi les admissions aux urgences médicales n'est pas négligeable puisqu'elle représente près d'1 patient sur 10 au total et près d'1 consommateur sur 5. Il est également important de noter que dans la moitié des cas, 2 médicaments à risque d'interaction ont été repérés. Pourtant, parmi les 11 consommateurs de pamplemousse exposés à un médicament à risque d'interaction, aucun EIM imputable à une interaction avec le pamplemousse n'a été repéré. Ce résultat doit être mis en perspective avec le fait que la plupart des médicaments à risque d'interaction identifiés chez ces patients (inhibiteurs calciques, statines) ont une marge thérapeutique assez large et que les principaux effets indésirables attendus avec ces classes (hypotension, rhabdomyolyse) sont doses-dépendants. D'autre part, la probabilité d'observer un effet indésirable, même fréquent (1-10 %), dans un échantillon de 11 patients demeure très faible.

Le taux élevé de données manquantes (21,7 %) concernant la consommation de pamplemousse était attendu dans le contexte d'un service d'accueil des urgences où de nombreux patients ne sont pas en mesure d'être interrogés de manière contributive (douleur, dyspnée, troubles cognitifs, barrière linguistique...). Plus âgés d'une dizaine d'années en moyenne, ces patients semblaient avoir un profil de gravité supérieur à celui des patients interrogés dans la mesure où ils étaient plus souvent hospitalisés et présentaient beaucoup plus souvent un EIM à l'admission. Il serait donc important de les prendre en compte pour pouvoir évaluer le

phénomène de manière objective. Toutefois, le choix des urgences comme terrain d'étude reste un bon moyen d'inclure des sujets représentatifs du bassin de population couvert par notre centre hospitalier universitaire. Des données provenant d'autres centres seraient nécessaires pour confirmer les tendances que nous avons observées à l'échelle de la population française.

Comme dans la plupart des investigations sur des problématiques liées à l'alimentation, nous nous sommes basés sur des données déclaratives. Dans ces conditions, les biais d'information sont très probables et nous ont vraisemblablement conduits à mésestimer la fréquence de consommation. Par ailleurs, des informations, telles que les quantités consommées ou la chronologie des prises n'ont pas été recueillies, et ces lacunes ont pu nous empêcher de diagnostiquer des EIM liés à une interaction entre le traitement et la prise de pamplemousse. À l'inverse, il est possible que les conseils délivrés aux patients (par la notice, les soignants ou tout autre support d'information) assurent une prévention efficace dans de nombreux cas. Il serait intéressant de prendre en compte cette hypothèse lors de prochains travaux sur ce thème.

En conclusion, ces résultats constituent à notre connaissance la première analyse quantitative portant sur les interactions entre le pamplemousse et les médicaments, groupe d'interactions par ailleurs bien étudié sur le plan qualitatif. Ils montrent que les situations à risque d'interaction avec le pamplemousse sont assez fréquentes et impliquent des classes médicamenteuses couramment utilisées, tout en semblant rassurants quant à leurs conséquences cliniques. Des données supplémentaires sont toutefois nécessaires pour confirmer ces tendances et en améliorer la précision sur le plan quantitatif.

Remerciements

Les auteurs remercient Julie Lambert, Charlotte Bronsard, Xavier Guy, Emilie Bouju, Cyrille Puel, Alice Bozec et Mélanie Bonal pour leur participation à cette étude en tant qu'enquêteurs.

Conflits d'intérêts. Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts.

Références

- Bailey DG, Spence JD, Edgar B, *et al.* Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine. *Clin Invest Med* 1989; 12(6): 357-62
- Schmiedlin-Ren P, Edwards DJ, Fitzsimmons ME, *et al.* Mechanisms of enhanced oral availability of CYP3A4 substrates by grapefruit constituents. Decreased enterocyte CYP3A4 concentration and mechanism-based inactivation by furanocoumarins. *Drug Metab Dispos* 1997; 25(11): 1228-33
- Ducharme MP, Warbasse LH, Edwards DJ. Disposition of intravenous and oral cyclosporine after administration with grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57(5): 485-91
- Lundahl J, Regårdh CG, Edgar B, *et al.* Effects of grapefruit juice ingestion-pharmacokinetics and haemodynamics of intravenously and orally administered felodipine in healthy men. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52(2): 139-45
- Uno T, Ohkubo T, Sugawara K, *et al.* Effects of grapefruit juice on the stereoselective disposition of nifedipine in humans: evidence for dominant presystemic elimination at the gut site. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56(9-10): 643-9
- Wang EJ, Casciano CN, Clement RP, *et al.* Inhibition of P-glycoprotein transport function by grapefruit juice psoralen. *Pharm Res* 2001; 18(4): 432-8
- Tian R, Koyabu N, Takanaga H, *et al.* Effects of grapefruit juice and orange juice on the intestinal efflux of P-glycoprotein substrates. *Pharm Res* 2002; 19(6): 802-9
- Spahn-Langguth H, Langguth P. Grapefruit juice enhances intestinal absorption of the P-glycoprotein substrate talinolol. *Eur J Pharm Sci* 2001; 12(4): 361-7
- Uno T, Yasui-Furukori N. Effect of grapefruit juice in relation to human pharmacokinetic study. *Curr Clin Pharmacol* 2006; 1(2): 157-61
- Bailey DG, Dresser GK, Leake BF, *et al.* Naringin is a major and selective clinical inhibitor of organic anion-transporting polypeptide 1A2 (OATP1A2) in grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81(4): 495-502
- Bailey DG, Arnold JM, Strong HA, *et al.* Effect of grapefruit juice and naringin on nisoldipine pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54(6): 589-94
- Miniscalco A, Lundahl J, Regårdh CG, *et al.* Inhibition of dihydropyridine metabolism in rat and human liver microsomes by flavonoids found in grapefruit juice. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 261(3): 1195-9
- Manthey JA, Buslig BS. Distribution of furanocoumarins in grapefruit juice fractions. *J Agric Food Chem* 2005; 53(13): 5158-63
- Sakamaki N, Nakazato M, Matsumoto H, *et al.* Contents of furanocoumarins in grapefruit juice and health foods. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi* 2008; 49(4): 326-31
- Bailey DG, Dresser GK, Kreeft JH, *et al.* Grapefruit-felodipine interaction: effect of unprocessed fruit and probable active ingredients. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68(5): 468-77
- Johnson TK. La production de jus d'agrumes et l'application des technologies au marché des agrumes frais. Symposium sur les agrumes Chine/FAO 2001: 83-9. <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/006/x6732f/x6732f11.pdf>
- Brill S, Zimmermann C, Berger K, *et al.* *In vitro* interactions with repeated grapefruit juice administration: to peel or not to peel? *Planta Med* 2009; 75(4): 332-5
- Fukuda K, Guo L, Ohashi N, *et al.* Amounts and variation in grapefruit juice of the main components causing grapefruit-drug interaction. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2000; 741(2): 195-203
- De Castro WV, Mertens-Talcott S, Rubner A, *et al.* Variation of flavonoids and furanocoumarins in grapefruit juices: a potential source of variability in grapefruit juice-drug interaction studies. *J Agric Food Chem* 2006; 54(1): 249-55
- Bailey DG, Arnold JM, Bend JR, *et al.* Grapefruit juice-felodipine interaction: reproducibility and characterization with the extended release drug formulation. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40(2): 135-40
- Paine MF, Khalighi M, Fisher JM, *et al.* Characterization of interintestinal and intrainestinal variations in human CYP3A-dependent metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283(3): 1552-62
- Lundahl JU, Regårdh CG, Edgar B, *et al.* The interaction effect of grapefruit juice is maximal after the first glass. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54(1): 75-81
- Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, *et al.* Grapefruit juice-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46(2): 101-10

24. Lilja JJ, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP3A4 substrate simvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68(4): 384-90
25. Ameer B, Weintraub RA. Drug interactions with grapefruit juice. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33(2): 103-21
26. Kane GC, Lipsky JJ. Drug-grapefruit juice interactions. *Mayo Clin Proc* 2000; 75(9): 933-42
27. Lohezic-Le Devehat F, Marigny K, Doucet M, *et al.* Grapefruit juice and drugs: a hazardous combination? *Thérapie* 2002; 57(5): 432-45
28. Maskalyk J. Grapefruit juice: potential drug interactions. *CMAJ* 2002; 167(3): 279-80
29. Dahan A, Altman H. Food-drug interaction: grapefruit juice augments drug bioavailability. Mechanism, extent and relevance. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58(1): 1-9
30. Palumbo G, Bacchi S, Palumbo P, *et al.* Grapefruit juice: potential drug interaction. *Clin Ter* 2005; 156(3): 97-103
31. Bressler R. Grapefruit juice and drug interactions. Exploring mechanisms of this interaction and potential toxicity for certain drugs. *Geriatrics* 2006; 61(11): 12-8
32. Straughan JL. Grapefruit-drug interactions. *Cardiovasc J S Afr* 2007; 18(1): 39-40
33. Spence JD. Drug interactions with grapefruit: whose responsibility is it to warn the public? *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61(4): 395-400
34. Trotti A, Colevas AD, Setser A, *et al.* CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13(3): 176-81
35. Base de données "Les interactions médicamenteuses". S. Garcia, B. Charpiat, *et al.* Mise à jour du 4 mai 2010. <http://www.adiph.org>
36. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, *et al.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5): 373-83
37. Spencer EA, Key TJ, Appleby PN, *et al.* Prospective study of the association between grapefruit intake and risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 2009; 20(6): 803-9
38. Riboli E, Hunt KJ, Slimani N, *et al.* European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public Health Nutr* 2002; 5(6B): 1113-24
39. Union Nationale Interprofessionnelle des Jus de Fruits (UNIJUS). Communiqué de presse du 19 novembre 2009. http://www.jusdefruit.org/fichiers/20091207101948_20091207_cp_unijus_marche_fin_octobre2009.pdf
40. Thornsby S, Spreen T. The US grapefruit market. *Fruit and Tree Nuts Situation and Outlook Yearbook* 2000; 289: 46-56
41. De Saint Pol T. La consommation alimentaire des hommes et femmes vivant seuls. Insee première n° 1194 (4 pages). Mai 2008. <http://www.insee.fr/fr/ffc/ipweb/ip1194/ip1194.pdf>
42. Caillavet F, Lecogne C, Nichèle V. La consommation alimentaire: des inégalités persistantes mais qui se réduisent. In: Cinquante ans de consommation en France. Insee. 2009: 49-62. http://www.insee.fr/fr/ffc/docs_ffc/ref/conso09e.pdf
43. Uesawa Y, Mohri K. UV-irradiated grapefruit juice loses pharmacokinetic interaction with nifedipine in rats. *Biol Pharm Bull* 2006; 29(6): 1286-9
44. Uesawa Y, Mohri K. The use of heat treatment to eliminate drug interactions due to grapefruit juice. *Biol Pharm Bull* 2006; 29(11): 2274-8

Correspondance et offprints : Lucien Roulet, Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4 - 1211 Genève 14, Suisse.
E-mail : lucien.roulet@gmail.com

4.2. Discussion

Au sein de la population interrogée aux urgences, nous avons recensé plus d'un tiers de consommateurs de pamplemousse (toutes formes et toutes fréquences confondues), mais moins de 7% de prescriptions à risque d'interaction médicamenteuse et aucun EIM imputable à une interaction avec le pamplemousse. Ce dernier était consommé dans près de la moitié des cas sous forme de fruit entier et à une fréquence excédant rarement une fois par semaine. Les inhibiteurs calciques étaient les médicaments à risque d'interaction les plus souvent retrouvés chez les consommateurs.

Comme pour les informations relatives à l'automédication, les données de consommation de pamplemousse n'ont pu être recueillies qu'auprès des patients qui étaient en état d'être interrogés au moment de leur passage aux urgences. Ainsi, aux biais d'information inhérents au recueil de données déclaratives, s'est ajouté un biais de sélection qui a pu nous conduire à mésestimer la fréquence de situations à risque d'interaction, et surtout la fréquence d'EIM imputables à une interaction avec le pamplemousse.

Il n'en reste pas moins que la pertinence de ces résultats est réelle, en ceci qu'ils font apparaître une tendance pouvant servir de base à la conduite d'études *ad hoc* pour approfondir une thématique donnée. De fait, une structure d'observation comme la nôtre se révèle l'indispensable complément des modèles pharmaco-épidémiologiques habituels. A l'image des drones militaires qui sont devenus le préalable incontournable à l'engagement de moyens militaires toujours plus précieux sur le théâtre des opérations, ce type de structure est amené à jouer un rôle toujours plus important dans le domaine de la recherche clinique. En faisant surgir de nouvelles problématiques sur la base des tendances qui se dessinent au fil du temps, comme en permettant aux chercheurs de tester leurs hypothèses de travail avant de lancer une étude plus spécifique, son intérêt semble majeur, *a fortiori* dans le contexte actuel de contraction des ressources allouées à la recherche clinique.

CONCLUSION

Les perspectives qu'offre cette première phase de déploiement de l'observatoire sont variées et dépassent le seul cadre des urgences. En effet, l'amélioration des connaissances que l'observatoire apporte sur les EIM observés aux urgences bénéficie en premier lieu aux équipes médicales prenant en charge ces patients. Mais ce travail de sensibilisation et d'information sur la iatrogénie médicamenteuse ne saurait se limiter aux seuls médecins des urgences : les résultats de nos observations doivent aussi bénéficier au réseau de santé de ville. De tels projets doivent donc prévoir de communiquer régulièrement leurs résultats aux médecins libéraux et aux pharmaciens d'officine de la région concernée.

Si beaucoup d'EIM surviennent en milieu ambulatoire, l'hôpital lui aussi n'est pas indemne de risques. L'observatoire de la iatrogénie tel que nous le présentons dans ce travail est tourné vers l'amont (repérage des événements présentés par les patients à leur admission aux urgences). A terme, on pourrait imaginer qu'il soit aussi tourné vers le service des urgences lui-même (observation des EIM survenant à l'occasion de la prise en charge aux urgences) et même vers l'aval (observation des EIM survenant dans des services hospitaliers sentinelles).

Enfin, cette première expérience pourra servir de base à la création de structures similaires dans les autres établissements de santé de la région. A terme, un réseau, pourrait ainsi se dessiner.

Quelles que soient les pistes envisagées, le rôle du pharmacien clinicien reste central pour animer ces structures, coordonner les différentes actions et collaborer étroitement avec l'équipe médicale en lui apportant son expertise sur le médicament. La présence d'un pharmacien aux urgences reste aussi l'occasion de promouvoir le bon usage des médicaments par des actions ciblées sur les spécificités de ce contexte de soins, telles que la sécurisation de l'utilisation de ces produits en situations d'urgence ou les prescriptions téléphoniques émanant du SAMU.

Après avoir illustré la capacité de notre structure d'enquête à répondre à des questions de recherche ponctuelles, nous allons à présent montrer qu'elle peut également servir de base à la réalisation de travaux pharmaco-épidémiologiques plus ambitieux en présentant les résultats de nos travaux sur le repérage des EIM dans le contexte des urgences.

QUE RETENIR EN PRATIQUE

Observatoire des EIM aux urgences

Sur la base d'un questionnaire d'enquête tel que celui présenté dans l'annexe 3, des étudiants en pharmacie encadrés ou des pharmaciens séniors peuvent réaliser des interventions de pharmacie clinique dans un service d'urgence, sous la forme d'entretiens avec les patients.

Ces interventions peuvent être de différente nature :

- participation à la conciliation médicamenteuse à l'hôpital en réalisant un bilan médicamenteux optimisé à l'admission,
- analyse du traitement à la recherche d'EIM en portant une attention particulière aux médicaments à marge thérapeutique étroite (annexe 6),
- évaluation de l'observance du patient,
- évaluation de la consommation de pamplemousse et du potentiel d'interaction avec le traitement,
- éducation thérapeutique du patient,
- repérage des situations de vulnérabilité sociale,
- transmission d'informations pertinentes aux acteurs intra- et extra-hospitaliers,
- déclarations de pharmacovigilance.

Les pharmaciens ont également un rôle à jouer dans l'amélioration du bon usage des médicaments d'urgence en travaillant sur leur stockage, notamment pour limiter les risques de confusion propres à l'utilisation de ces produits en situations d'urgence.

Enfin, les pharmaciens peuvent intervenir au niveau de la prise en charge pré-hospitalière en collaborant avec les médecins urgentistes et les pharmaciens d'officine sur le thème des prescriptions téléphoniques émanant du SAMU.

Consommation de pamplemousse et interactions médicamenteuses

Aux urgences comme dans tout autre contexte bénéficiant d'une présence pharmaceutique (officine, établissement de santé), l'entretien avec le patient peut être l'occasion d'évaluer le potentiel d'interaction entre le traitement et la consommation de pamplemousse. Le pharmacien pourra s'appuyer sur la liste indicative de médicaments à risque d'interaction présentée en annexe 7, en gardant à l'esprit que tout travail de ce type ne conserve sa pertinence qu'au prix d'une actualisation régulière des données.

SECONDE PARTIE

***TRAVAUX DE RECHERCHE RÉALISÉS SUR
LE THÈME DU REPÉRAGE DES EIM***

CHAPITRE 3
CONSTRUCTION D'UN OUTIL D'ENQUÊTE
SUR LES COMPORTEMENTS
D'AUTOMÉDICATION CHEZ LES PATIENTS
DES URGENCES

INTRODUCTION

Dans un projet de recherche consacré au repérage des EIM, la qualité de l'anamnèse médicamenteuse est de toute évidence un critère déterminant. En effet, la connaissance précise de l'exposition médicamenteuse des patients est un pré-requis indispensable pour que le médecin des urgences puisse établir un lien entre un médicament et une situation pathologique.

Pour établir la liste des médicaments prescrits aux patients dans les jours précédant leur admission aux urgences et donc potentiellement impliqués dans un EIM, nous pouvions nous baser sur un ensemble de sources qui comprenaient :

- l'entretien médical d'admission, via sa retranscription sur le dossier des urgences ;
- les informations fournies par le médecin traitant du patient, soit dans le courrier par lequel il adressait son patient aux urgences, soit par entretien téléphonique avec le médecin des urgences ;
- les informations mentionnées dans les courriers des éventuels précédents séjours ;
- les ordonnances, voire le sac de médicaments apportés par le patient ;
- l'entretien direct de nos enquêteurs avec le patient et/ou son accompagnant.

Le croisement de ces différentes sources permettait de garantir autant que possible la qualité de l'anamnèse médicamenteuse dans ce contexte.

Toutefois, la récolte d'informations en vue d'identifier un EIM ne devrait pas se satisfaire de la liste des seuls médicaments prescrits. Il nous semblait indispensable d'avoir une vision de l'ensemble du traitement des patients inclus, et donc de recenser les médicaments qui sortent du champ de la prescription *lege artis* pour tomber dans celui de l'automédication.

La plupart des études sur les EIM n'intègrent malheureusement pas cette dimension. Il est en effet méthodologiquement compliqué de s'engager sur cette voie dès lors que l'on entend obtenir une liste exacte et exhaustive des médicaments pris en automédication. Le recueil rétrospectif, à partir de bases de données, se limite aux données de vente des médicaments d'automédication et fait donc l'impasse sur de nombreux autres comportements d'automédication, tels que la prise d'un médicament restant d'une ancienne prescription ou prescrit à un tiers. En toute rigueur, ces informations ne peuvent qu'être collectées prospectivement, auprès des patients eux-mêmes. Avec le déploiement progressif du dossier pharmaceutique partagé (DPP) sur le territoire français (Le Neveu 2012), une nouvelle source d'information sera à l'avenir disponible pour la conciliation médicamenteuse à l'admission. Il serait en effet très utile de pouvoir croiser les informations fournies par les patients avec les données des professionnels, qui comprennent aussi bien les médicaments prescrits que non

prescrits. L'intérêt du DPP dans ce contexte sera conditionné par l'acceptation de ce dossier par les patients et l'implication des pharmaciens dans l'alimentation de cette base de données. Le principal obstacle à la prise en compte de l'automédication résidait à notre sens dans l'absence d'un outil d'enquête qui permettrait de recueillir ces informations d'une manière efficace, le seul outil disponible pour l'heure aux urgences étant consacré à l'anamnèse médicamenteuse du traitement habituel, sans cibler spécifiquement les médicaments d'automédication (De Winter 2011). L'enjeu était aussi de disposer d'un outil suffisamment standardisé pour comparer les résultats de différentes études. Nous avons donc décidé de développer un outil d'anamnèse médicamenteuse adapté à l'automédication pour répondre à ce besoin, au niveau de l'observatoire et plus largement pour la recherche en pharmaco-épidémiologie.

1. UN QUESTIONNAIRE POUR DOCUMENTER LES COMPORTEMENTS D'AUTOMÉDICATION

1.1. Présentation du troisième article

Dans cet article, nous présentons la construction d'un questionnaire ciblant l'automédication, ainsi qu'une évaluation de son intérêt.

Un préalable essentiel a consisté en la définition du champ d'investigation de cet outil. Dépassant le cadre économique et réglementaire des « médicaments d'automédication » vendus en officine, nous avons abordé l'automédication comme un ensemble de comportements adoptés par les patients pour accéder au médicament en dehors du cadre de la prescription médicale. En effet, plus qu'une classe officinale, c'est bien le comportement du patient en dehors de tout contrôle médical qui doit faire considérer des situations d'exposition au médicament très différentes de celles associées aux prescriptions médicales.

Ce questionnaire est composé de deux parties regroupant une vingtaine de questions. Il est construit de manière à balayer de façon standardisée les principales situations d'automédication pour limiter au maximum les biais d'information au moment du recueil. Un soin tout particulier a été apporté à sa rédaction, les termes étant choisis pour faciliter autant que possible la compréhension des questions par les patients interrogés et éviter toute ambiguïté (contenu validé sur un échantillon de 121 patients entre octobre et décembre 2008). Nous n'avons pas encore mis en œuvre une procédure d'évaluation structurée de notre questionnaire. Toutefois, nous avons tenu à évaluer son intérêt en comparant le taux de comportements d'automédication rapporté par les patients à l'aide du questionnaire à celui obtenu avec une question ouverte non spécifique.

Article 3.

**A QUESTIONNAIRE TO DOCUMENT
SELF-MEDICATION HISTORY IN ADULT PATIENTS
VISITING EMERGENCY DEPARTMENTS**

*Roulet L, Asseray N, Foucher N,
Potel G, Lapeyre-Mestre M, Ballereau F*

Soumis à : *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* (IF: 2,528 / IF médian : 2,153)

Status : *publié* - Epub 2012 Nov 5

ORIGINAL REPORT

A questionnaire to document self-medication history in adult patients visiting emergency departments

Lucien Roulet^{1,2*}, Nathalie Asseray^{1,2}, Nadine Foucher^{1,3}, Gilles Potel^{1,2}, Maryse Lapeyre-Mestre^{4,5} and Françoise Ballereau^{2,3}

¹Emergency Department, Teaching Hospital, Nantes, France

²UPRES EA 3826, Faculty of Medical Sciences, Nantes, France

³Medqual, Teaching Hospital, Nantes, France

⁴Pharmacoepidemiology Unit, UMR Inserm 1027, UPS (Toulouse 3), Toulouse, France

⁵Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medical Sciences, Toulouse, France

ABSTRACT

Purpose To develop the first questionnaire to obtain a complete medication history by documenting self-medication history in adult patients admitted to a medical emergency department (ED).

Methods A Questionnaire to document Self-Medicating Behaviours (QSMB) was developed between January and September 2008 (reference period), tested and refined between October and December 2008, and used routinely between January and December 2009 (routine period) in a tertiary care medical ED. The rate of SMBs measured with QSMB during the routine period was compared to the SMB rate measured with a spontaneous reporting method during the reference period. As survey teams changed every trimester, we also analysed the evolution of SMB rate over time.

Results QSMB is divided into two parts. The first part consists of 20 closed-ended questions exploring all indications and dimensions of self-medication. The second part assesses the characteristics of each medication mentioned by the patient in the first 20 questions. The patients interviewed during reference and routine periods did not significantly differ. The routine period patients reported a third more SMBs (89.8% vs 57.6%, respectively; $p < 0.0001$) and twice more self-medication drugs than the reference period patients. SMB rate was significantly different between the survey teams during the reference period ($p < 0.0001$), but not during the routine period ($p = 0.078$).

Conclusions This questionnaire complements the traditional tools that are already available to collect medication histories of prescribed drugs. It may improve the recognition of iatrogenic conditions related to self-medication, and provide support to public health efforts and research programs on self-medication. Copyright © 2012 John Wiley & Sons, Ltd.

KEY WORDS—self-medication; questionnaires; emergency service; hospital; drug toxicity; prevention and control; pharmacoepidemiology

Received 2 July 2012; Revised 24 September 2012; Accepted 1 October 2012

INTRODUCTION

The World Health Organisation defines self-medication as “the use of medicinal products by the consumer to treat self-recognised disorders or symptoms, or the intermittent or continued use of a medication prescribed by a physician for chronic or recurring diseases or symptoms”.¹ There is a general worldwide trend in promoting self-medication to improve the access to

treatment while minimising health care costs.² However, self-medication is associated with a significant risk of drug-related problems, including drug misuse or abuse, significant drug–drug interactions, and adverse drug reactions leading to hospital admissions.^{3–6} In this context, obtaining a complete self-medication history is key to identifying potential adverse drug events (ADEs) and preventing medication errors.^{3,7}

Medication histories acquired following emergency department (ED) admission are often incomplete or inaccurate,^{8,9} which may negatively affect care in both ED¹⁰ and outpatient settings.¹¹ Additionally, over-the-counter medications, dietary supplements, and vitamins are often omitted when compiling a medication

*Correspondence to: Lucien Roulet, Mailing address: EA3826, Faculté de Médecine, 1 rue Gaston Veil, 44035 Nantes, France. E-mail: lucien.roulet@gmail.com

history.^{9,12} The contribution of a pharmacist to provide ED medication reconciliation is important.^{9,13} However, clinical pharmacists are not involved in many EDs, and obtaining medication histories often fall to emergency physicians who have little time to develop this critical component of patient interview.¹⁴

There have been some attempts to help emergency physicians standardise medication reconciliation,¹⁵ but there is still a need for an effective tool that specifically assesses self-medicating behaviours (SMBs) in ED patients. A few pharmacoepidemiological surveys addressed self-medication issues,^{5,16} but the questionnaires used in these studies have not been published.

The development of this tool resulted from a research project on ADEs conducted in a tertiary care ED,^{17,18} where included patients were asked about their SMBs. This experience motivated us to address the need for an epidemiological tool to gather SMB information and thus facilitate a full medication history. We developed a structured questionnaire to obtain self-medication histories in adult patients admitted to a medical ED. In this article, we describe how we designed and implemented this questionnaire.

METHODS

Study design and setting

A cross-sectional observational study (subsequently referred as “the main study”) was conducted between January 2008 and December 2009 in the medical ED of a 3 000-bed tertiary care hospital with an annual ED census of 64 000 visits. The trauma, gynaecological, and psychiatric EDs are physically separated from the medical ED and were not included in this study. Institutional Review Board approval was obtained.

Parallel to the main study, a Questionnaire to document SMB (QSMB) was developed between January and September 2008; during the same period, spontaneous report of self-medication use was collected (“reference period”). The QSMB was tested and refined between October and December 2008 (“test period”). Finally, the QSMB was routinely used between January and

December 2009 (“routine period”). The different study phases are summarised in Figure 1.

Participant selection

All adult patients presenting to the medical ED of the study hospital between January 2008 and December 2009 were eligible for enrolment in the main study. Out of 523 weekdays during the study period, 160 time slots were randomly selected, which allowed us to balance the number of time slots per weekday and per yearly quarter. All patients who were physically present in the ED at the beginning of each time slot were screened for eligibility, regardless of entry date or illness severity. Patients were included in the main study if: (i) they (or their support person) agreed to participate in the study, (ii) they did not visit the ED due to intentional drug poisoning, and (iii) it was their first visit to the ED during the study period.

Patients included in the main study were excluded from the self-medication study if: (i) they were included in the main study during the test period (Figure 1), or (ii) the ED staff determined that they were unable to participate in an interview with a pharmacist due to cognitive impairment or language barrier.

SMB definition

Based on the literature¹⁹ and our experience in collecting ED self-medication history, we distinguished four situations that define a SMB: (i) use of an old prescription (the patient decided to use a medication that was previously prescribed for a limited period but was not entirely consumed at this time), (ii) circle (the medication was not prescribed to the patient but was obtained through a friend or family member), (iii) over-the-counter (the medication was not prescribed to the patient but was purchased in a pharmacy), and (iv) mailing (the medication was not prescribed to the patient but was bought through the mail or online).

The indications for self-medication explored by the questionnaire were obtained from a literature review^{19–25} and a French self-medication guide.²⁶

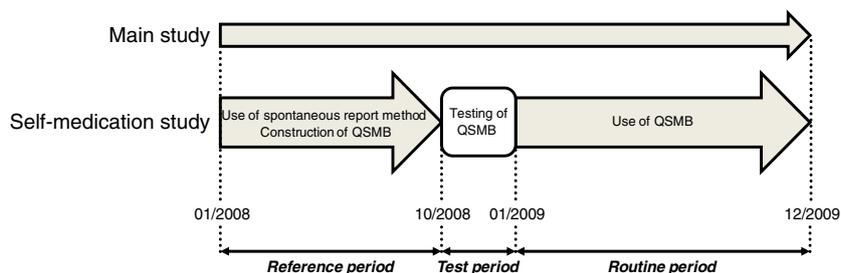


Figure 1. Summary diagram of the different study phases. QSMB, questionnaire to document self-medicating behaviours

Data collection and processing

Data were collected by pre-graduate pharmacists (fifth year graduate students) completing a 3-month training course in the ED on weekday mornings during their university hospital internship.²⁷ They became familiar with the data collection process during a 1-week pilot period. First, the students observed an ED clinical pharmacist conducting patient interviews. Second, the students interviewed patients in the presence of the trainer who determined when they were able to conduct patient interviews by themselves.

The data collected included: (i) socio-demographic characteristics, (ii) medical history, (iii) current clinical status, and (iv) final diagnosis. The patients included in the self-medication study were also asked about their SMBs. During the reference period, self-medication histories were acquired with an open-ended question inviting spontaneous self-medication use reporting (Table 1). The final version of the QSMB was used during the routine period (see results).

Data management

Data were collected in a case report form (Sphinx 5 software, Sphinx Développement, Chavanod, France). The investigators monitored data completeness and quality weekly. Drugs were classified on the basis of the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index (World Health Organisation Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) except for homoeopathy and herbal products, which were coded as two separate categories.

Preliminary QSMB assessment

After verifying that the patients interviewed during the reference and routine periods were not significantly different with regard to baseline characteristics, we assessed the utility of QSMB by comparing the SMB rates measured during these two periods. As survey teams changed every trimester, we also analysed the evolution of SMB rate over time. SMB rate was defined as the proportion of interviewed patients who reported at least one SMB over their entire lifetime.

Data analysis

A Student's *t*-test was used to compare differences between the means of normally distributed variables, and a Wilcoxon rank sum test was used for other variables. Categorical variables were tested with a Chi-square test. The level of significance was set at 5%. All analyses were performed using SAS statistical software (SAS 9.1; SAS Institute, Cary, North Carolina, USA).

RESULTS

Of the 1052 patients who met the inclusion criteria of the main study, 17 were secondly excluded because the ED medical investigations were insufficient to identify an ADE with certainty, 121 because they were included during the test period, and 330 because they could not be interviewed due to cognitive impairment or language barrier. Ultimately, 584 patients were included in the self-medication study (Figure 2).

The 330 patients who could not be interviewed differed from the 584 included patients in terms of mean age (70.1 ± 20.7 vs 57.5 ± 21.3 years, respectively; $p < 0.0001$), mean number of prescribed drugs (5.9 ± 3.9 vs 4.3 ± 3.7 , respectively; $p < 0.0001$), and hospitalisation rate (74.2% vs 49.7%, respectively; $p < 0.0001$).

QSMB construction

The final version of the QSMB is presented in Table 2. The QSMB is structured to document SMBs regardless of when they occurred during the patient's life. It is divided into two parts. The first part consists of 20 closed-ended questions exploring all indications and dimensions of self-medication and includes intentional redundancies to minimise recall bias. The second part assesses the characteristics of each medication mentioned by the patient in the first 20 questions, including dosage, time between last dose and ED visit, and origin.

The QSMB was designed to standardise self-medication history. We used simple, unambiguous words that took into account differences in patients' beliefs about medicines (e.g. some patients do not regard acetaminophen or aspirin as medications; for

Table 1. French-original (A1) and English-translated (A2) versions of the open-ended question inviting to the spontaneous report of self-medication use

A1	
En dehors du traitement prescrit par votre médecin, vous arrive-t-il de prendre d'autres médicaments pour vous soigner ?	Oui / Non
A2	
Apart from treatment(s) prescribed by your general practitioner, do you sometimes take any other medication to treat yourself?	Yes / No

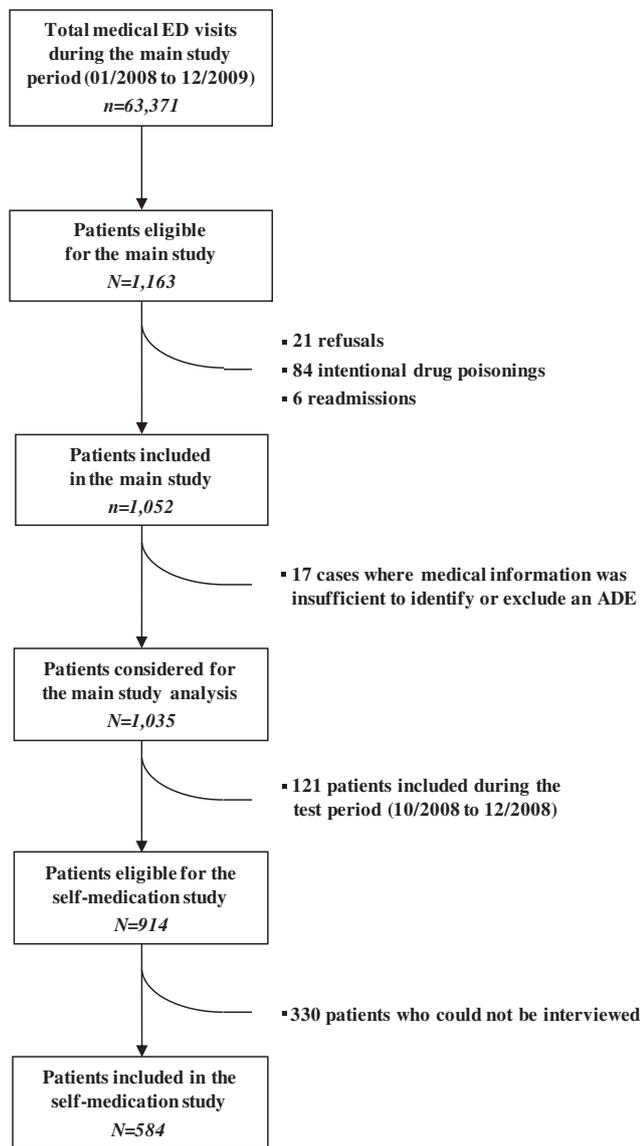


Figure 2. Patient flow. ED, emergency department

this reason, we asked “do you sometimes take **something else** to treat yourself” rather than “do you sometimes take **any other medication** to treat yourself”).

To avoid omissions during the patient interview, users are advised to read the questions of QSMB first part in the order they come in, and to record each drug name at the time it is mentioned by the patient. The second part of the QSMB is used to focus on each medication previously cited and clarify its characteristics.

Preliminary QSMB assessment

The patients interviewed during the two study periods did not significantly differ for baseline characteristics,

except age (Table 3). The routine period patients reported a third more SMBs than the reference period patients (89.8% vs 57.6%, respectively), with a nearly double increase in the mean number of self-medication drugs. SMB rate was significantly different between the survey teams during the reference period ($p < 0.0001$), but not during the routine period ($p = 0.078$).

DISCUSSION

We describe the first structured questionnaire to document self-medication history in adult ED patients. Compared with spontaneous reporting, QSMB use was associated with a significant increase in the number of SMBs and self-medication drugs reported, with acceptable reproducibility between user groups. The results of this comparison were predictable but provide an objective evidence for the utility of QSMB. A stringent assessment procedure is now required to validate this tool.

In this study, we considered self-medication as a set of behaviours regarding access to health care rather than a class of health products. In our opinion, it is crucial to make this distinction when conducting pharmacoepidemiological research on self-medication because these behaviours involve socio-demographic (age, gender, education), cultural (health care organisation, individual relationship with health in general and medication in particular), and economical aspects (income, medication costs, access to medication reimbursement).¹⁹

Asking a wide range of closed-ended questions rather than a single open-ended question requires more effort and approximately doubles the time to document self-medication histories, which can make the patient uncomfortable and the questionnaire difficult to administer by ED physicians when a pharmacist is not available. However, the QSMB offers several major advantages. It examines the most common situations of self-medication with a structured procedure during a standardised interview. Describing numerous specific situations rather than asking a confusing question also helps the patient to better understand what is expected and communicate with the interviewer. All these strategies improve the reproducibility of self-medication history regardless of the surveyor and minimise the information bias due to patient recall bias and interviewer subjectivity. Once appropriate validation steps have been taken, the QSMB should serve as a useful tool for assessing health policies or conducting pharmacoepidemiological research on self-medication. Indeed, this questionnaire has already been used in a prospective multicentre survey.²⁸

Overall, we measured an SMB rate of 89.8% with the QSMB. The drug categories most commonly reported

A QUESTIONNAIRE TO DOCUMENT SELF-MEDICATION HISTORY

Table 2. French-original (B1) and English-translated (B2) versions of the questionnaire used to document self-medicating behaviours

B1

1. En dehors du traitement prescrit par votre médecin, vous arrive-t-il de prendre autre chose pour vous soigner :	
✓ pour les rhumes ?	Oui / Non
✓ pour les douleurs (mal de tête, mal de dos, rhumatismes...), par exemple un médicament contenant du paracétamol, du tramadol, de la codéine ou un anti-inflammatoire (y compris en crème ou pommade) ?	Oui / Non
✓ pour la migraine ?	Oui / Non
✓ pour la toux ?	Oui / Non
✓ pour faire un régime ?	Oui / Non
✓ pour la fatigue ?	Oui / Non
✓ pour la déprime ?	Oui / Non
✓ pour le sommeil ?	Oui / Non
✓ pour l'anxiété ?	Oui / Non
✓ pour les nausées ou les vomissements ?	Oui / Non
✓ pour les brûlures d'estomac ?	Oui / Non
✓ pour la constipation ?	Oui / Non
✓ pour les troubles digestifs (diarrhée, ballonnements) ?	Oui / Non
✓ pour les problèmes de peau ?	Oui / Non
✓ pour les infections urinaires ?	Oui / Non
✓ pour arrêter de fumer ?	Oui / Non
2. En dehors du traitement prescrit par votre médecin, vous arrive-t-il de prendre des produits :	
✓ à base de plantes (tisanes, gélules) ?	Oui* / Non
✓ à base d'huiles essentielles ?	Oui* / Non
✓ d'homéopathie ?	Oui* / Non
*Si oui, dans quelle indication ?	
3. Utilisez-vous parfois des médicaments pris dans une armoire à pharmacie familiale ? (si oui, lesquels)	
	Oui / Non

Pour chaque réponse positive du patient à l'une des questions précédentes, demander le nom du ou des médicaments concernés. Pour chaque médicament cité, préciser les informations suivantes :

Posologie :
Délai entre la dernière prise et la consultation aux urgences : heures/jours/mois (entourer)
Origine du médicament :
<input type="checkbox"/> médicament qui restait au patient d'une ancienne prescription
<input type="checkbox"/> médicament non prescrit au patient mais fourni par un membre de son entourage
<input type="checkbox"/> médicament non prescrit mais acheté par le patient dans une pharmacie
<input type="checkbox"/> médicament non prescrit mais acheté par le patient par correspondance, sur internet...

Table 2. (Continued)

B2

1. Apart from treatment(s) prescribed by your general practitioner, do you sometimes take something else to treat yourself:	
✓ for colds?	Yes / No
✓ for pain (headache, backache, rheumatism...), for example acetaminophen, tramadol, codeine or anti-inflammatory drugs?	Yes / No
✓ for migraine?	Yes / No
✓ for cough?	Yes / No
✓ for losing weight?	Yes / No
✓ for tiredness?	Yes / No
✓ for low spirits?	Yes / No
✓ for sleep disorders?	Yes / No
✓ for stress?	Yes / No
✓ for nausea or vomiting?	Yes / No
✓ for heartburn?	Yes / No
✓ for constipation ?	Yes / No
✓ for digestive disorders (diarrhea, bloating)?	Yes / No
✓ for skin disorders?	Yes / No
✓ for urinary tract infections?	Yes / No
✓ for smoking cessation?	Yes / No
2. Apart from treatment(s) prescribed by your general practitioner, do you take sometimes:	
✓ herbal products (teas, capsules)?	Yes* / No
✓ products based on essential oils?	Yes* / No
✓ homeopathy products?	Yes* / No
*If so, what for?	
3. Do you sometimes use medications that can be found in a family medicine cabinet? (if so, which ones?)	
	Yes / No

Every time the patient answers “yes” to one of the previous questions, ask the name of the relevant medication(s). For each medication mentioned by the patient, provide the following information:

Dosage :

Time between last dose and emergency department visit: hours/days/months (choose)

Medication origin:

- medication formerly prescribed and not entirely used
- medication not prescribed to the patient but provided by a friend or family member
- medication not prescribed to the patient but purchased by the patient over the counter at a pharmacy
- medication not prescribed to the patient but purchased by the patient by mail or the internet

A QUESTIONNAIRE TO DOCUMENT SELF-MEDICATION HISTORY

Table 3. Comparison of patients interviewed in 2008 and 2009

	Patients interviewed in 2008 (SR) (n = 269)	Patients interviewed in 2009 (QSMB) (n = 315)	p-value
Age in years, mean (SD)	59.9 (21.2)	55.4 (21.3)	0.011
Female sex, n (%)	126 (46.8)	138 (43.8)	0.46
Hospitalisation after ED visit, n (%)	144 (53.5)	146 (46.4)	0.084
Number of prescribed drugs, mean (SD)	4.2 (3.5)	4.4 (3.8)	0.58
Self-medicating behaviours, n (%)	155 (57.6)	283 (89.8)	<0.0001
Number of self-medication drugs, mean (SD)	1.0 (1.2)	2.6 (1.8)	<0.0001

SR, spontaneous report; QSMB, questionnaire to document self-medicating behaviours; SD, standard deviation; ED, emergency department.

with a SMB were: (i) analgesics (ATC code N02), (ii) cough and cold preparations (ATC R05), and (iii) phytotherapy.²⁹ A French study found that 87.5% of the 200 included patients reported self-medicating.²⁰ However, we found limited comparable data in the literature. Most published surveys were conducted in the outpatient setting,³⁰ in countries with very different health care systems compared to France (e.g. Spain,^{21,23,31} Chile,²⁵ Egypt,³² Finland³³). A standardised tool such as the QSMB may be useful for comparing self-medication data from different care settings.

Currently, the only gold standard test to confirm self-medication history is plasma screening.³⁴ This is not usually feasible and is only useful in detecting recently administered compounds. Our method for documenting self-medication histories is based on declarative data. In these conditions, information bias is very likely and may result in SMB underestimation. Nevertheless, the patient interview is the only way to assess SMBs in routine practice. Medication histories are often acquired by physicians, but pharmacists are especially suited to acquire and supervise accurate medication history collection.⁹ Moreover, pharmacist-acquired medication histories have fewer errors in documentation¹³ and can identify more drug-related problems than those detected by usual care procedures.³⁵

ED personnel are expected to compile a list of medications, reconcile them, and pass them along to the next provider for every patient, a process which is expected to reduce medication error rates.¹⁰ To avoid discrepancies in medication information obtained in the ED,¹¹ a full medication reconciliation process should be based on the consultation with the patient, their family and, when appropriate, their pharmacy and primary care doctor.⁸ In our study, the students questioned the included patients about their SMBs, and they also collected a complete medication history of prescribed drugs using all available ED charts (e.g. physician notes and orders, general practitioner's referral letter, and prescription information). The next step should be to assess how QSMB implementation, in combination with traditional medication history, could

improve the accuracy of the ED medication reconciliation process.

If the QSMB is used to identify SMBs that may cause or contribute to ADE occurrence, we encourage the investigators to add two further aspects to our definition of a SMB: medication misuse and conditional prescription. In the first case, the medication is usually prescribed to the patient, but the latter deliberately alter the dose and/or duration of treatment, which may cause or contribute to ADE occurrence. In the second case, the medication is prescribed to the patient apart from its usual treatment, and the patient is told to take it "on demand", "if necessary", or "in case of". Frequency is left to the patient's discretion, in a sort of "medically supervised self-medication". These prescriptions are usually limited in terms of daily frequency ("no more than ... a day"), but the prescriber rarely gives instructions for use over time: the patient can chronically self-medicate, even after a new treatment has been prescribed or a new disease has appeared. When this happens, the conditional prescription is no longer appropriate given new contraindications or drug-drug interactions. Using the QSMB with this enlarged SMB definition, a multicentre survey in 11 emergency French departments found that 52 of the 3027 included patients (1.72%) experienced an ADE related to self-medication.²⁸ Analgesics (ATC N02) were the drug category most commonly causing ADEs related to self-medication.

This report provides a preliminary assessment of our questionnaire, which has some inherent flaws.

The comparison of different self-medication rates is not optimal given that the patients were sampled at different times. It would have been preferable to randomly use the two interview methods (spontaneous reporting vs QSMB) in patients admitted during the same period. However, both samples were collected over several months and were obtained using the same method. Although they were significantly different with regard to age, this was not considered relevant in the context of our study. Moreover, the number of prescribed drugs was very similar in both groups.

Another limitation is that self-medication histories were only recorded on weekday mornings, which decreases the representativeness of our study population.

The content of the QSMB was validated by a senior clinical pharmacist, a senior clinical pharmacologist with special experience in pharmacoepidemiology, and a group of 11 senior emergency physicians (APNET study group).²⁸ However, patients only stay a short time in the ED environment, which did not allow us to assess inter-rater validity. This test could be more easily performed in a different setting, such as community pharmacies or general private practice.

Finally, we did not determine if prescribing decisions or clinical outcomes are changed as a result of QSMB use. Despite these uncertainties, the utility of this questionnaire is significant given the serious need for a tool to conduct research on self-medication issues, which is highlighted by the results of its first implementation in the research field.¹⁹

In conclusion, our results demonstrate the utility of a structured questionnaire to explore SMBs. The QSMB complements traditional tools used to collect medication histories of prescribed drugs. This questionnaire was developed to document self-medication history in ED patients, but we encourage its use in other medical environments and countries. Implementing tools that facilitate self-medication history collection should improve the recognition of iatrogenic conditions related to self-medication and more largely provide support to public health efforts and research programs on this issue.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

This manuscript has not been published and is not submitted or accepted elsewhere.

KEY POINTS

- Patients in many countries self-medicate, which creates the potential for drug-related problems that represent a major safety issue.
- There is a real need for a structured pharmacoepidemiological tool to support the research on self-medication issues.
- We present the first structured questionnaire to document self-medication history in adult patients who visit emergency departments.
- Compared with spontaneous patient self-reporting, questionnaire use was associated with a significant increase in patients reporting self-medicating behaviours and drugs.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Guillaume Brément, Sébastien Ruaud, Claire Denis, Laura Bloino, Pierre-Yves Joubi, Emilie Peron, Thibaut Grare, Emilie Simon, Florence Renaudineau, Julie Lambert, Xavier Guy, Charlotte Bronsard, Alice Bozec, Emilie Bouju, Cyrille Puel, and Mélanie Bonal for carrying out data collection.

REFERENCES

1. WHO. Guidelines for the Regulatory Assessment of medicinal Products for use in Self-Medication. Geneva; 2000. <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2218e/s2218e.pdf> (accessed 1 July 2012).
2. Bond C, Hannaford P. Issues related to monitoring the safety of over-the-counter (OTC) medicines. *Drug Saf* 2003; **26**(15): 1065–1074.
3. Honig PK, Gillespie BK. Drug interactions between prescribed and over-the-counter medication. *Drug Saf* 1995; **13**(5): 296–303.
4. Indermitte J, Reber D, Beutler M, et al. Prevalence and patient awareness of selected potential drug interactions with self-medication. *J Clin Pharm Ther* 2007; **32**(2): 149–159.
5. Eickhoff C, Hämmerlein A, Griese N, et al. Nature and frequency of drug-related problems in self-medication (over-the-counter drugs) in daily community pharmacy practice in Germany. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; **21**(3): 254–260.
6. Olivier P, Bertrand L, Tubery M, et al. Hospitalizations because of adverse drug reactions in elderly patients admitted through the emergency department: a prospective survey. *Drugs Aging* 2009; **26**(6): 475–482.
7. Ruiz ME. Risks of self-medication practices. *Curr Drug Saf* 2010; **5**(4): 315–323.
8. Caglar S, Henneman PL, Blank FS, et al. Emergency department medication lists are not accurate. *J Emerg Med* 2011; **40**(6): 613–616.
9. De Winter S, Spriet I, Indevuyt C, et al. Pharmacist- versus physician-acquired medication history: a prospective study at the emergency department. *Qual Saf Health Care* 2010; **19**(5): 371–375.
10. Mills PR, McGuffie AC. Formal medicine reconciliation within the emergency department reduces the medication error rates for emergency admissions. *Emerg Med J* 2010; **27**(12): 911–915.
11. Sharma AN, Dvorkin R, Tucker V, et al. Medical Reconciliation in Patients Discharged from the Emergency Department. *J Emerg Med* 2012; **43**(2): 366–373.
12. Vilches A, Suman A. Awareness of over-the-counter drug use by elderly patients. A hospital-based questionnaire survey. *Age Ageing* 2004; **33**(2): 205–206.
13. Hayes BD, Donovan JL, Smith BS, et al. Pharmacist-conducted medication reconciliation in an emergency department. *Am J Health Syst Pharm* 2007; **64**(16): 1720–1723.
14. Hummel J, Evans PC, Lee H. Medication reconciliation in the emergency department: opportunities for workflow redesign. *Qual Saf Health Care* 2010; **19**(6): 531–535.
15. De Winter S, Vanbrabant P, Spriet I, et al. A simple tool to improve medication reconciliation at the emergency department. *Eur J Intern Med* 2011; **22**(4): 382–385.
16. Kimland E, Böttiger Y, Lindemalm S. Recent drug history in children visiting a pediatric emergency room and documentation in medical records. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; **67**(10): 1085–1089.
17. Roulet L, Asseray N, Mottier ML, et al. Grapefruit consumption and food-drug interaction hazard. *Therapie* 2011; **66**(5): 421–429.
18. Roulet L, Ballereau F, Hardouin JB, et al. Assessment of adverse drug event recognition by emergency physicians in a French teaching hospital. *Emerg Med J* 2012 [Epub ahead of print].
19. Segall A. A community survey of self-medication activities. *Med Care* 1990; **28**(4): 301–310.
20. Hugues FC, le Jeanne C, Saubadu S, et al. A survey of self medication. Comparison of results obtained at two centers. *Therapie* 1990; **45**(4): 325–329.
21. Figueiras A, Caamaño F, Gestal-Otero JJ. Sociodemographic factors related to self-medication in Spain. *Eur J Epidemiol* 2000; **16**(1): 19–26.
22. Bergmann JF. Self-medication: from European regulatory directives to therapeutic strategy. *Fundam Clin Pharmacol* 2003; **17**(3): 275–280.
23. Carrasco-Garrido P, Jiménez-García R, Barrera VH, et al. Predictive factors of self-medicated drug use among the Spanish adult population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; **17**(2): 193–199.
24. De Bolle L, Mehuys E, Adriaens E, et al. Home medication cabinets and self-medication: a source of potential health threats? *Ann Pharmacother* 2008; **42**(4): 572–579.

A QUESTIONNAIRE TO DOCUMENT SELF-MEDICATION HISTORY

25. Fuentes Albarrán K, Villa Zapata L. Analysis and quantification of self-medication patterns of customers in community pharmacies in southern Chile. *Pharm World Sci* 2008; **30**(6): 863–868.
26. Baumelou A, Etienne L. *The VIDAL Self-care and Over-The-Counter Medication Guide (2nd edition)*. Editions du Vidal: Paris, 2007; 400 pp.
27. Bourdon O, Ekeland C, Brion F. Pharmacy Education in France. *Am J Pharm Educ* 2008; **72**(6): 132.
28. Asseray N, Ballereau F, Trombert-Pavot B, *et al.* Adverse drug events caused by self-medication. Preliminary results of a prospective multicentric survey in 11 emergency French departments (APNET study group). *Fundam Clin Pharmacol* 2012; **26**(S1): 42(31-P227).
29. Roulet L, Asseray N, Foucher N, *et al.* Behaviours of self-medication in patients admitted to a medical emergency department. *Thérapie* in press.
30. Simoens S, Lobeau M, Verbeke K, *et al.* Patient experiences of over-the-counter medicine purchases in Flemish community pharmacies. *Pharm World Sci* 2009; **31**(4): 450–457.
31. Carrasco-Garrido P, Hernández-Barrera V, López de Andrés A, *et al.* Sex-differences on self-medication in Spain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; **19**(12): 1293–1299.
32. Sallam SA, Khallafallah NM, Ibrahim NK, *et al.* Pharmacoepidemiological study of self-medication in adults attending pharmacies in Alexandria, Egypt. *East Mediterr Health J* 2009; **15**(3): 683–691.
33. Sihvo S, Klaukka T, Martikainen J, *et al.* Frequency of daily over-the-counter drug use and potential clinically significant over-the-counter-prescription drug interactions in the Finnish adult population. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; **56**(6–7): 495–499.
34. Moore N, Pierfitte C, Pehourcq F, *et al.* Comparison of patient questionnaires, medical records, and plasma assays in assessing exposure to benzodiazepines in elderly subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2001; **69**(6): 445–450.
35. Viktil KK, Blix HS, Moger TA, *et al.* Interview of patients by pharmacists contributes significantly to the identification of drug-related problems (DRPs). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; **15**(9): 667–674.

1.2. Discussion

L'évaluation qualitative de notre questionnaire s'est révélée très positive. Du fait de sa structure et de sa longueur, il peut sembler fastidieux et long à utiliser au premier abord. En pratique, ces caractéristiques ont montré tout leur intérêt, et ce à plusieurs niveaux.

D'une part, les patients ont globalement très bien accueilli ce questionnaire. Quiconque s'est déjà retrouvé une fois dans sa vie aux urgences mesure à quel point l'attente est une composante majeure de la consultation aux urgences. Dans ce contexte, l'entretien pharmaceutique est généralement un moment privilégié d'échange avec le patient : il apprécie qu'un soignant passe du temps à ses côtés et perçoit cette intervention comme une partie intégrante de sa prise en charge aux urgences.

D'autre part, le questionnaire s'est révélé être une aide précieuse pour les étudiants en pharmacie. Qu'ils l'utilisent en routine pour une activité de pharmacie clinique, ou comme outil d'enquête dans le cadre d'un projet de recherche, il constitue en effet un support rassurant sur lequel s'appuyer pour engager l'échange avec les patients. Suivre le questionnaire leur permet également d'utiliser des termes simples, à la portée du plus grand nombre, et d'éviter ainsi un langage trop technique comme on l'observe fréquemment dans la bouche des professionnels de santé.

Les médecins des urgences eux-mêmes ont bénéficié indirectement du questionnaire dans la mesure où il a permis dans quelques cas de mettre en évidence une automédication pertinente du point de vue de la prise en charge mais qui avait échappé à l'anamnèse médicale.

Enfin, avec ce questionnaire, nous mettons à la disposition des investigateurs un outil d'enquête adapté à l'étude de l'automédication. Outre le soin apporté à sa conception pour limiter les biais d'information, il offre une certaine flexibilité en fonction de l'objectif fixé. Ainsi, dans les études qui souhaitent explorer le lien entre l'automédication et la survenue d'un EIM, la définition des comportements explorés par le questionnaire peut être élargie afin d'y inclure les prescriptions conditionnelles et les mésusages médicamenteux.

Les situations d'automédication explorées par le questionnaire sont sensiblement les mêmes dans de nombreux pays : ce sont surtout les réponses à ces questions qui dépendent fortement du contexte d'enquête. Toutefois, la traduction anglaise du questionnaire devrait impérativement être validée avant d'être utilisée dans un autre pays.

L'évaluation de l'intérêt de notre questionnaire, par comparaison avec une question ouverte non spécifique, a montré que son utilisation permettait de recenser un tiers de comportements d'automédication supplémentaire et de doubler le nombre moyen de médicaments déclarés

dans ce contexte. Cette évaluation présente comme limite de s'être basée sur une comparaison de type « avant-après », et non sur la comparaison de deux échantillons tirés au sort au sein d'une même population de patients (l'une interrogée avec la question ouverte non spécifique, l'autre avec notre questionnaire). La comparaison que nous avons réalisée reste cependant possible dans la mesure où nous avons vérifié que les populations des deux périodes d'étude ne différaient pas significativement, et qu'aucune modification dans l'organisation du service n'est effectivement intervenue entre ces deux périodes. Les enquêteurs ayant recueilli les données pendant ces deux périodes étaient également différents, mais il existait de toute manière un roulement comparable au sein de chacune des deux phases de recueil. Nous avons d'ailleurs analysé la variabilité du taux de comportements d'automédication recensés par chaque groupe d'enquêteurs et avons constaté que si ces taux variaient significativement au cours de la période de référence (avec la question ouverte non spécifique), ce n'était plus le cas pendant la phase d'utilisation du questionnaire. Au final, ces résultats tendent à montrer que la méthode d'enquête que nous proposons (avec une formation standardisée des enquêteurs puis l'utilisation d'un questionnaire structuré) est efficace pour améliorer non seulement la performance de l'anamnèse médicamenteuse d'automédication, mais aussi la reproductibilité de cette anamnèse entre les enquêteurs. Une fois encore, ces observations préliminaires devront être confirmées par une étude de validation *ad hoc*.

En dépit des progrès importants apportés par ce questionnaire pour l'anamnèse médicamenteuse au sein de notre observatoire, nous avons pu mesurer à quel point il est difficile de réaliser une étude pharmaco-épidémiologique sur l'automédication. En effet, malgré le soin apporté à la construction de cet outil d'enquête et à la formation de ses utilisateurs, l'investigateur se heurte toujours à la limite quasi indépassable de la fiabilité du patient : quelle que soit la pertinence de l'outil utilisé, quelles que soient les compétences de l'enquêteur, le patient reste la seule et unique source d'information disponible.

Si nous avons construit le questionnaire avec le souci de prévenir les biais d'information, il reste impossible d'écarter tout risque de biais de mémorisation ou de prévarication. L'option méthodologique qui consiste à rencontrer le patient à son domicile et à revoir avec lui l'ensemble des médicaments présents dans son armoire à pharmacie reste réservée à des études disposant de moyens considérables et ne suffit pas à lever totalement ce doute. En théorie, le seul moyen de confirmer avec certitude les déclarations d'un patient serait de réaliser en parallèle un dépistage plasmatique à la recherche de traces de médicaments (Matsika 2004). Pour une étude pharmaco-épidémiologique, un tel contrôle présenterait des difficultés importantes sur les plans éthique, financier et organisationnel. De plus, cette méthode perd tout son sens dans le contexte d'une étude qui recherche tout type de

médicament, pourvu qu'il ait été utilisé dans un but d'automédication, et sans délai particulier depuis l'exposition.

Enfin, la capacité du patient à participer à l'entretien pharmaceutique au moment de l'enquête constitue un obstacle supplémentaire, en particulier dans un service d'urgence.

Notre expérience montre que le questionnaire que nous avons développé s'intègre sans peine à l'entretien pharmaceutique avec le patient, permettant ainsi de compléter l'anamnèse médicamenteuse telle qu'elle est habituellement réalisée. A notre sens, les perspectives qu'offrent ce questionnaire sont nombreuses, à la fois dans le domaine de la santé publique, compte tenu de la tendance actuelle à la promotion de l'automédication, et dans celui de la recherche en pharmaco-épidémiologie, encore très pauvre sur les problématiques liées à l'automédication. L'enjeu était pour nous de mettre à la disposition des investigateurs un outil d'enquête fiable et simple d'utilisation, qui leur permette de conduire des études sur les comportements d'automédication, mais aussi de comparer leurs résultats. Notre questionnaire a d'ailleurs déjà été utilisé dans une étude multicentrique réalisée dans onze structures d'urgence en France, et dont les résultats préliminaires ont fait l'objet de la communication suivante :

Asseray N, Ballereau F, Trombert B et al. Adverse drug events caused by self-medication. Preliminary results of a prospective multicentric survey in 11 emergency French departments (APNET study group). Fundamental and Clinical Pharmacology. 2012. 26(S1):42(31-P227). Voir annexe 2C.

Les premiers résultats des travaux réalisés dans le cadre de notre observatoire ont constitué un préalable à ce projet multicentrique. Le chapitre suivant est consacré à la présentation des résultats de cette première étude des comportements d'automédication basée sur notre questionnaire.

2. PREMIERS RÉSULTATS DU QUESTIONNAIRE CHEZ LES PATIENTS DES URGENCES

2.1. Présentation du quatrième article

En France comme dans de nombreux pays à travers le monde, l'automédication est encouragée par les pouvoirs publics dans un souci d'améliorer l'accès des patients aux médicaments sans dépendre de la disponibilité des prescripteurs, mais aussi de reporter une partie des dépenses de santé sur les patients. Cet enjeu de santé publique est contrebalancé par le risque iatrogène élevé qui reste associé à l'automédication.

Face à ce contexte ambivalent de promotion et de risque, la recherche reste très limitée. En effet, les travaux consacrés à l'étude des comportements d'automédication demeurent rares et ciblent le plus souvent une pathologie, une classe thérapeutique ou une zone géographique donnée, sans aborder la problématique d'une manière plus globale. Ces données générales font *a fortiori* défaut dès lors que l'on s'intéresse à la population française.

L'article présenté dans ce chapitre avait pour but de décrire les comportements d'automédication (CAM) chez les patients admis dans notre service des urgences médicales et d'étudier les facteurs associés à ces CAM. Nous avons pour cela utilisé les données recueillies à l'aide du questionnaire structuré dans le cadre de l'observatoire durant l'année 2009.

Article 4.

**ÉTUDE DES COMPORTEMENTS D'AUTOMÉDICATION
CHEZ LES PATIENTS ADMIS
DANS UN SERVICE D'URGENCES MÉDICALES**

*Roulet L, Asseray N, Foucher N,
Potel G, Lapeyre-Mestre M, Ballereau F*

Soumis à : *Thérapie* (IF: 0,303 / IF médian : 2,153)

Status : *accepté pour publication le 22 juin 2012*

????????????????????

Étude des comportements d'automédication chez les patients admis dans un service d'urgences médicales

Lucien Roulet^{1,2}, Nathalie Asseray^{1,2}, Nadine Foucher³, Gilles Potel^{1,2}, Maryse Lapeyre-Mestre^{4,5}
et Françoise Ballereau^{2,3}

1 Service des Urgences, CHU Hôtel-Dieu, Nantes, France

2 EA 3826, Unité de Thérapeutique, Université de Nantes, France

3 Medqual, Centre d'Information et de Ressources pour le Bon Usage des Médicaments, CHU Saint-Jacques, Nantes, France

4 Équipe de Pharmaco-épidémiologie, UMR Inserm 1027, UPS (Toulouse 3), Toulouse, France

5 Service de Pharmacologie Clinique, Faculté de Médecine, Toulouse, France

Texte reçu le 28 février 2012 ; accepté le 22 juin 2012

Mots clés :

automédication ;
urgences ; accès aux
soins ; santé publique ;
pharmaco-épidémiologie

Résumé – Objectifs. Décrire les comportements d'automédication (CAM) chez les patients admis dans un service d'urgences médicales ; étudier les facteurs associés aux CAM. **Méthodes.** Étude observationnelle transversale réalisée en 2009. Les patients inclus étaient interrogés sur leurs CAM à l'aide d'un questionnaire structuré. La recherche des facteurs associés aux CAM a utilisé une régression logistique multivariée. **Résultats.** Parmi les 315 patients interrogés, 239 (75,9 %) ont déclaré au moins un CAM au cours de leur vie, dont 43,9 % dans les 7 jours précédant l'admission aux urgences. Certains des médicaments recensés représentaient un risque en termes de iatrogénie médicamenteuse. Après ajustement, un âge ≥ 80 ans, un nombre de médicaments prescrits ≥ 4 et une situation de vulnérabilité sociale étaient associés à l'absence de CAM. **Conclusion.** La description des CAM et l'analyse de leurs déterminants sont nécessaires pour améliorer le repérage des situations iatrogènes liées à l'automédication chez les patients des urgences.

Keywords:

self-medication; emer-
gency medical services;
health services accessi-
bility; public health;
pharmacoepidemiology

Abstract – Behaviours of Self-medication in Patients Admitted to a Medical Emergency Department. Objective. To describe the behaviours of self-medication (BSM) in patients admitted to a tertiary care medical emergency department (ED); to study the factors associated with BSM. **Methods.** Observational cross-sectional study conducted in 2009. Included patients were interviewed about their BSM using a standardized questionnaire. The search for factors associated with BSM used multivariate logistic regression analysis. **Results.** Among the 315 patients who were interviewed, 239 (75.9%) reported one BSM or more in their lives and 105 (43.9%) within 7 days of admission to the ED. Some of the medications reported during interviews are known to be associated with adverse drug events. After adjustment, BSM were conversely associated with an age ≥ 80 years, a number of prescribed medications ≥ 4 and a social vulnerability condition. **Conclusion.** The description of BSM and the analysis of their determinants are necessary to improve the recognition of adverse events related to self-medication in ED patients.

1. Introduction

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'automédication comme « la sélection et l'utilisation de médicaments par des personnes pour traiter une maladie ou des symptômes qu'elles ont identifiés elles-mêmes ».^[1] En France, l'automédication a été définie par le Conseil national de l'Ordre des médecins comme « l'utilisation, hors prescription médicale, par des personnes pour elles-mêmes ou pour leurs proches et de leur propre initiative, de médicaments considérés comme tels et ayant reçu l'AMM (autorisation de mise sur le marché), avec la possibilité d'assistance et de conseils de la part des pharmaciens ».^[2] La terminologie de « médicaments d'automédication » n'existe pas en tant que telle, ni dans le Code de la Santé Publique (qui parle de « médicaments disponibles en accès direct dans les officines de pharmacie »), ni dans celui de la Sécurité sociale (qui traite seulement des médicaments remboursables). D'autres termes sont utilisés (médication officinale, médication familiale, médicaments conseil, médicaments *over the counter*) sans qu'aucun ne parvienne à rendre compte du phénomène dans sa globalité. Au final, l'expression la plus précise pour désigner ces produits serait celle de « médicaments adaptés à un usage d'automédication ». Mais bien plus qu'une catégorie de produits de santé, l'automédication relève de la notion de comportement d'accès aux soins et intègre des dimensions socio-démographiques (âge, sexe, éducation), culturelles (organisation du système de santé, rapport des individus à leur santé en général et aux médicaments en particulier) et économiques (revenus individuels, prix des médicaments, accès au remboursement).^[3,4]

Dans notre pays, la politique de santé actuelle tend à limiter le nombre de spécialités remboursées et à promouvoir l'accès du médicament « au patient-consommateur », notamment avec le décret du 30 juin 2008 qui autorise l'accès direct à certains médicaments au sein des pharmacies d'officine dans un espace spécialement dédié à cet effet. Cette évolution, que l'on observe dans la plupart des pays, a pour objectif affiché d'améliorer l'accès aux médicaments pour le patient tout en limitant les dépenses de santé ;^[5] elle fait aussi de l'automédication un enjeu de santé publique dans la mesure où cette pratique reste associée à un risque élevé de iatrogénie médicamenteuse (erreur ou retard de diagnostic, non respect des contre-indications, interaction avec le reste du traitement...)^[6,7]

Les travaux consacrés à l'étude des comportements d'automédication demeurent pourtant rares et ciblent le plus souvent une pathologie,^[8] une classe thérapeutique^[9] ou une zone géographique^[10] données, sans aborder la problématique d'une manière plus globale. Ces données générales sont *a fortiori* manquantes dès lors que l'on s'intéresse à la population française.

Dans le cadre d'un projet de recherche mené dans un service d'urgence hospitalo-universitaire et portant sur les événements iatrogènes médicamenteux (EIM), les patients inclus ont été interrogés sur leurs comportements d'automédication. L'objectif

principal de ce travail était de décrire les comportements d'automédication chez les patients admis dans un service d'urgences médicales. L'objectif secondaire était d'explorer les facteurs associés à ces comportements.

2. Méthodes

2.1. Schéma d'étude

Ce travail a été réalisé dans le cadre d'une étude observationnelle transversale consacrée aux EIM et ayant déjà fait l'objet de publications.^[11,12] Il s'est déroulé à l'accueil médical des urgences adultes d'un centre hospitalier universitaire français, service qui comptabilise près de 40 000 admissions par an. Les accueils des urgences traumatologiques, psychiatriques et gynécologiques étant géographiquement distincts de l'accueil médical, ces services n'ont pas été pris en compte pour l'étude.

2.2. Modalités d'inclusion

Tous les patients admis aux urgences médicales entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2009 étaient éligibles pour l'étude principale. Le recueil a été effectué durant les matinées de la semaine par des étudiants de pharmacie en stage clinique de cinquième année hospitalo-universitaire. Quatre-vingt cinq matinées d'inclusion ont été tirées au sort afin d'assurer une répartition équilibrée des différents jours de la semaine. Les patients étaient inclus : 1) s'ils acceptaient de participer à l'étude ; 2) s'ils n'étaient pas admis pour une intoxication médicamenteuse ; et 3) s'ils n'avaient pas déjà été inclus lors d'une précédente admission.

2.3. Définition d'un comportement d'automédication (CAM)

Nous avons considéré l'automédication en tant que comportement d'accès aux soins. Sur la base de la littérature^[4] et de notre expérience de l'anamnèse médicamenteuse aux urgences, nous avons distingué quatre situations d'automédication qui définissent un CAM : 1) « reste d'une ancienne prescription » (le patient prend l'initiative d'utiliser un médicament qui lui a été prescrit pour une durée déterminée et dont toutes les doses dispensées n'ont pas été consommées dans le cadre de cette ancienne prescription) ; 2) « entourage » (le médicament n'est pas prescrit au patient mais ce dernier l'a obtenu par l'intermédiaire d'un membre de son entourage) ; 3) « vente libre en pharmacie » (le médicament n'est pas prescrit au patient mais ce dernier l'a acheté en pharmacie) ; et 4) « correspondance » (le médicament n'est pas prescrit au patient mais ce dernier l'a acheté par correspondance, sur Internet...).

2.4. Questionnaire de recueil des données d'automédication

Ce questionnaire est destiné à explorer les CAM sans limite dans le temps. Il a été construit à partir de l'expérience acquise au cours de plusieurs mois d'interrogation des patients des urgences sur leurs pratiques d'automédication. Il a été testé et finalisé au cours d'une période de trois mois (octobre à décembre 2008). Il se divise en deux parties (annexe 1) :

- la première partie consiste en une série de 20 questions explorant l'ensemble des indications et des dimensions de l'automédication et incluant volontairement des redondances afin de minimiser le biais de mémorisation ;
- la seconde partie permet de recueillir les caractéristiques de chaque médicament cité par le patient au cours de la première partie (posologie, chronologie de prise et origine).

2.5. Données recueillies

Les données recueillies comprenaient : 1) les caractéristiques socio-démographiques ; 2) les antécédents médicaux et chirurgicaux ; 3) l'historique médicamenteux ; 4) les informations relatives à l'épisode en cours ; 5) les données d'évolution. Les comorbidités ont été évaluées sur la base du score de Charlson^[13] et la vulnérabilité sociale (définie comme une précarité de la situation économique du patient justifiant l'attribution de prestations sociales et/ou résultant en une couverture sanitaire insuffisante) à l'aide d'un questionnaire validé dans notre service d'urgences.^[14] Lorsque cela était possible, les patients étaient interrogés sur leurs CAM à l'aide du questionnaire structuré précédemment décrit.

Au cours du deuxième semestre 2009, ce recueil a été complété en interrogeant les patients déclarant un CAM sur les sources d'informations auxquelles ils avaient éventuellement eu recours avant d'utiliser ces médicaments (médecin, pharmacien, notice, Internet, livre, magazine), ainsi que sur leur avis concernant la qualité de cette information en termes de bénéfices et de risques.

2.6. Modalités de recueil

Les enquêteurs ont été formés et entraînés par un pharmacien à interroger les patients en utilisant le questionnaire structuré. Après une phase d'observation, ils interrogeaient des patients en présence du formateur jusqu'à ce que celui-ci estime leur maîtrise du questionnaire suffisante pour conduire les entretiens seuls.

2.7. Facteurs étudiés

Les médicaments ont été codés sur la base de la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) ; les produits de phytothérapie ont été regroupés dans une même catégorie, de

même que les produits d'homéopathie. Les diagnostics des urgences et les EIM ont été codés d'après la 10^e version de la classification internationale des maladies (CIM-10).

2.8. Analyse statistique

La comparaison des groupes d'intérêt a utilisé le test de Student ou le test de Wilcoxon pour les variables quantitatives et le test du Chi² de Pearson pour les variables qualitatives. Le seuil de significativité des tests a été fixé à 5 % en formulation bilatérale. Le lien entre la déclaration d'un CAM et les covariables étudiées a été testé dans un premier temps par des modèles logistiques bivariés. Les variables ont été retenues pour l'analyse multivariée avec un seuil de 20 %. La sélection des variables dans les modèles multivariés a été réalisée selon une procédure manuelle pas à pas descendante. Seuls les interactions cliniquement pertinentes ont été testées. L'adéquation du modèle a été testée (Hosmer et Lemeshow). Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS (SAS 9.1; SAS Institute, North Carolina, Texas, USA).

2.9. Considérations éthiques

Une notice d'information était systématiquement remise au patient ou à son accompagnant, ou placée dans les effets personnels des patients non interrogeables et non accompagnés afin que ces derniers puissent manifester ultérieurement leur refus de participer à l'étude.

Cette étude non interventionnelle a reçu l'approbation du comité d'éthique de l'établissement et de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

3. Résultats

Sur les 472 patients inclus dans l'étude principale, 7 ont été secondairement exclus pour manque d'information (données disponibles insuffisantes pour déterminer si le patient présentait ou non un EIM à l'admission). Parmi les 465 patients restants, 150 (32,3 %) n'ont pas pu être interrogés (état de conscience altéré, agitation, confusion, barrière linguistique). Les 315 patients restants ont été pris en compte pour l'étude sur les CAM (figure 1). Les caractéristiques de ces patients sont présentées dans le tableau I.

En 2009, plus de 3 patients interrogés aux urgences sur 4 ont déclaré avoir déjà eu au moins un CAM au cours de leur vie, dont 43,9 % (105/239) au cours des 7 jours précédant l'admission aux urgences (tableau II). Parmi les patients interrogés sur leurs sources d'information (deuxième semestre 2009), près des trois quarts ont eu recours à au moins une source d'information au préalable, mais la moitié seulement estimait avoir été suffisamment informée sur les bénéfices et les risques des médicaments pris ;

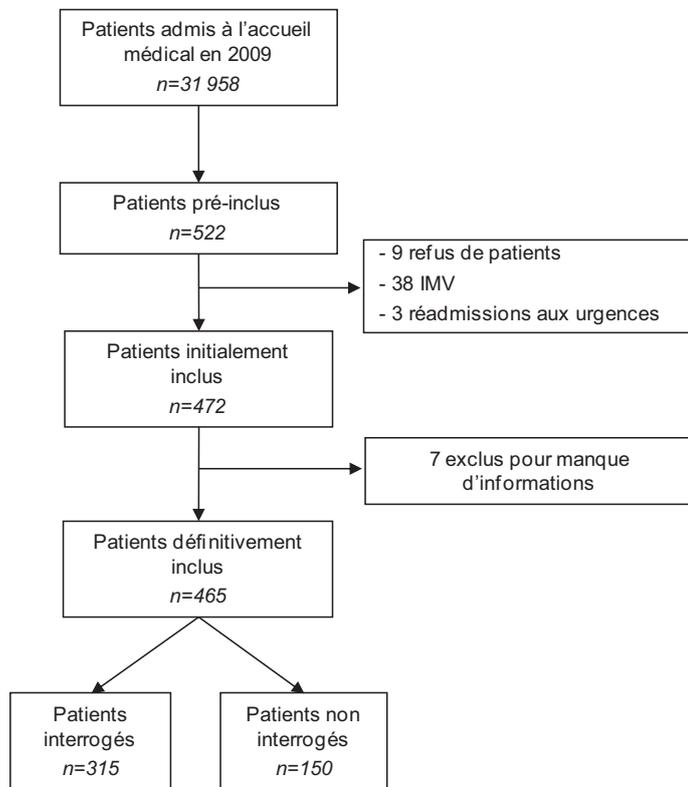


Fig. 1. Diagramme présentant les différentes étapes d'inclusion des patients dans l'étude.

IMV : intoxication médicamenteuse volontaire.

parmi ceux qui n'ont eu recours à aucune source d'information, près d'un tiers (10/33) estimait avoir été suffisamment informé sur les bénéfices et/ou sur les risques de ces médicaments.

Les principales classes de médicaments associées à un CAM chez les patients interrogés sont présentées dans la figure 2. Les médicaments contenant du paracétamol représentaient 93,1 % (162/174) des analgésiques contre 3,5 % (6/174) pour ceux contenant de l'aspirine. Un tiers (21/66) des médicaments contre la toux et le rhume était des expectorants et la pseudoéphédrine en association et représentait plus de la moitié (13/23) des médicaments pour le nez. Les médicaments liés à des problèmes d'acidité étaient essentiellement des antiacides (38/40) ; le lopéramide représentait la moitié (18/36) des anti-diarrhéiques, le phloroglucinol 57,1 % (16/28) des médicaments utilisés en cas de troubles fonctionnels gastro-intestinaux et les laxatifs de contact 7,4 % (2/27) des laxatifs. Les produits dits de « médecine douce » (phytothérapie, homéopathie) représentaient 11,2 % de l'ensemble des médicaments recensés.

Les patients ayant déclaré au moins un CAM différaient significativement des autres patients interrogés sur la même période en termes d'âge moyen (respectivement $53,7 \pm 21,1$ vs. $61,0 \pm 21,2$ ans ; $p = 0,0068$), de nombre moyen de médicaments

du traitement habituel ($4,0 \pm 3,6$ vs. $5,9 \pm 4,1$; $p = 0,0001$) et de score de Charlson moyen ($1,2 \pm 2,1$ vs. $2,0 \pm 2,6$; $p = 0,0083$). Après ajustement sur les principaux facteurs de confusion, un âge supérieur à 80 ans, un traitement habituel comportant 4 médicaments ou plus et l'existence d'une vulnérabilité sociale ont été identifiés comme étant des facteurs associés à l'absence de CAM chez les patients interrogés aux urgences (tableau III).

4. Discussion

Au sein de la population interrogée en 2009 aux urgences, plus de 3 patients sur 4 ont déclaré avoir déjà eu au moins un CAM au cours de leur vie, dont la moitié environ au cours des 7 jours précédant l'admission aux urgences. Les analgésiques représentaient la principale classe de médicaments associée aux CAM. Après ajustement, un âge élevé, un nombre important de médicaments habituels et une situation de vulnérabilité sociale sont apparus être associés à l'absence de CAM chez les patients interrogés.

L'intérêt principal de ce travail est de dresser un premier état des lieux des CAM dans une population « tout venant » et notamment d'en évaluer la fréquence. Au sein de notre population, nous avons observé que les CAM étaient très répandus. Une étude observationnelle française de 1987 a retrouvé 87,5 % d'automédication au sein de deux groupes de patients (100 bien portants, 100 victimes d'une pathologie traumatique aiguë).^[15] Dans une enquête réalisée au premier trimestre 2010 dans deux officines françaises, le taux d'automédication déclaré par les 100 patients interrogés dépassait 90 %.^[16] À titre indicatif, on citera également les résultats de trois sondages réalisés au cours de la dernière décennie au sein de la population française.^[17-19] Dans ces échantillons, 6 à 8 adultes sur 10 déclaraient avoir déjà pratiqué l'automédication et près d'1 sur 5 le faisait régulièrement ; le recours à l'automédication diminuait avec l'âge ; le médecin, le pharmacien et la notice représentaient les principales sources d'information. Ces données, bien qu'anciennes ou concernant uniquement le marché de l'automédication à l'officine, sont globalement concordantes avec nos résultats. Les études conduites à l'étranger dans la population adulte générale rapportent elles aussi des fréquences proches : entre 75,0 et 81,1 % d'une manière générale,^[20,21] de 12,7 à 20,2 % dans les deux semaines précédentes,^[22-24] 28 % dans les deux derniers jours.^[25] Toutefois, ces données sont issues de pays dont les systèmes de santé sont très différents du système français (Chili,^[20] Égypte,^[21] Espagne,^[22-24] Finlande^[25]), ce qui rend difficile leur comparaison directe avec nos résultats.

L'analyse des médicaments utilisés en automédication fait ressortir la place majeure occupée par le paracétamol, toutes classes confondues. Du point de vue de l'antalgie, nos résultats témoignent en effet d'un faible recours à l'aspirine et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens en automédication, mais ils rendent également compte de la banalisation de l'usage du paracétamol ; dans ce contexte, l'information des patients sur l'hépatotoxicité de cet

Tableau I. Caractéristiques des patients interrogés en 2009.

	Patients interrogés en 2009 (n = 315)
Âge en classes, n (%)	
Moins de 40 ans	84 (26,7)
40-59 ans	88 (27,9)
60-79 ans	92 (29,2)
80 ans et plus	51 (16,2)
Femmes, n (%)	138 (43,8)
Hospitalisation suite au passage aux urgences, n (%)	146 (46,4)
Nombre de médicaments prescrits, moyenne (écart-type)	4,4 (3,8)

Tableau II. Analyse des comportements d'automédication rapportés par les patients des urgences interrogés en 2009.

	Patients interrogés en 2009 (n = 315)
Patients ayant déclaré au moins un CAM au cours de leur vie, n (%)	239 (75,9)
Nombre de médicaments d'automédication cités par les patients, moyenne (e.t.)	1,9 (1,6)
Patients ayant déclaré au moins un CAM récent (< 7 jours), n (%)	105 (33,3)
Sources d'information*, n (%)	
Plusieurs sources	49 (37,4)
Aucune recherche	33 (25,2)
Notice	22 (16,8)
Médecin	12 (9,2)
Pharmacien	10 (7,6)
Internet	3 (2,3)
Magazine, livre	0
Données manquantes	2 (1,5)
Qualité de l'information*, n (%)	
Suffisante sur les bénéfices et les risques	72 (55,0)
Insuffisante sur les bénéfices et les risques	34 (26,0)
Sans opinion	12 (9,1)
Suffisante sur les bénéfices mais pas les risques	9 (6,9)
Suffisante sur les risques mais pas sur les bénéfices	2 (1,5)
Données manquantes	2 (1,5)
	Médicaments ayant fait l'objet d'un CAM (n = 585)
Origine des médicaments, n (%)	
Vente libre en pharmacie	436 (74,5)
Reste d'une ancienne prescription	73 (12,5)
Entourage	53 (9,1)
Correspondance	13 (2,2)
Données manquantes	10 (1,7)

CAM : comportement d'automédication ; **e.t.** : écart type.

* Items évalués sur une période de 6 mois (juillet à décembre 2009 ; 131 patients déclarant un CAM sur cette période).

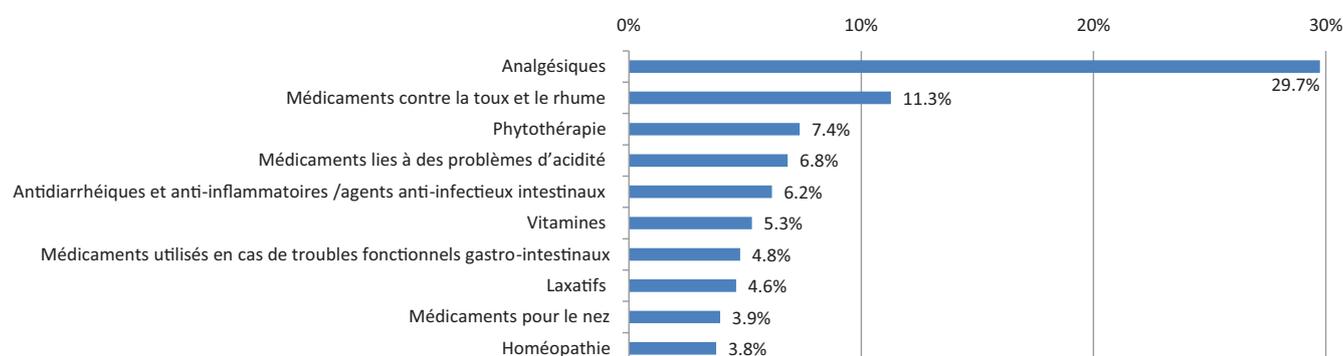


Fig. 2. Classes de médicaments les plus fréquemment associées à un comportement d'automédication chez les patients interrogés aux urgences en 2009.

Tableau III. Analyse multivariée des facteurs associés à l'absence de comportement d'automédication chez les patients interrogés aux urgences.

Covariables	Odds ratio ajustés (intervalle de confiance à 95 %)	p
Âge \geq 80 ans	2,10 (1,04-4,22)	0,039
Nombre de médicaments prescrits \geq 4	2,38 (1,28-4,42)	0,006
Vulnérabilité sociale*	2,27 (1,13-4,54)	0,021

* Telle que définie par Pascal *et al*^[14].

antalgique est essentielle, d'autant plus que cette toxicité peut se manifester à posologie usuelle et en l'absence de vulnérabilité hépatique.^[26] Nos résultats sont également rassurants concernant l'utilisation encore marginale de classes qui ne devraient pas relever de l'automédication telles que les antisécrotoires gastriques ou les laxatifs de contact (dits « irritants »). En revanche, ils révèlent le recours fréquent à des médicaments dont le rapport bénéfice/risque est défavorable tels que la pseudoéphédrine, dont l'utilisation a été associée à des effets indésirables graves, parfois mortels (poussées hypertensives, accidents vasculaires cérébraux...),^[27] ainsi qu'à des cas d'abus et de dépendance ;^[28] le phloroglucinol, dont l'efficacité est peu documentée mais qui peut provoquer des réactions allergiques graves ;^[29] ou encore le lopéramide, un antidiarrhéique apparenté aux opiacés qui peut aggraver les colites à *Clostridium difficile* par inhibition du péristaltisme intestinal^[30] et auquel on devrait préférer les antisécrotoires intestinaux. Enfin, ils montrent que la phytothérapie représente la troisième catégorie en fréquence ; or les patients semblent considérer ces produits comme plus « naturels » et donc plus sûrs que les médicaments traditionnels, et ils hésitent moins à les consommer sans avis médical et à les associer à leur traitement habituel,^[31] malgré les risques qui y sont associés.^[32,33] Par ailleurs, l'entretien avec les patients a permis d'identifier deux groupes de patients pour lesquels des interventions devraient être proposées : d'une part,

ceux qui s'estimaient insuffisamment informés malgré leurs recherches ; d'autre part, ceux qui s'estimaient suffisamment informés alors qu'ils n'avaient effectué aucune recherche. Sur la base de ces résultats, un travail ciblé de communication auprès des patients pourrait être entrepris en collaboration avec les pharmaciens d'officine dont le rôle est primordial en matière d'accès à l'automédication,^[34,35] comme le confirment nos résultats sur l'origine des médicaments déclarés.

L'étude des déterminants des comportements de santé est très dépendante de la structure du système de santé d'un pays ainsi que de son histoire et de sa culture ; par exemple, une étude récemment réalisée au Brésil a révélé que l'automédication était principalement motivée chez les personnes interrogées par le mécontentement qu'elles ressentaient face aux longues périodes d'attente et à la mauvaise qualité des services publics de santé.^[36] Plusieurs hypothèses peuvent expliquer l'association que nous avons retrouvée entre certaines caractéristiques et l'absence de CAM. Concernant les personnes de 80 ans et plus, on peut évoquer un phénomène générationnel, mêlant une méconnaissance de l'automédication et une grande confiance envers le corps médical, ainsi que la problématique de la dépendance plus fréquente à un tiers pour l'accessibilité au médicament (à domicile comme en institution) ; d'autres études ont retrouvé une diminution de la tendance à l'automédication avec l'âge.^[23,24,37] On peut penser que les

patients polymédiqués s'automédiquent moins car ils bénéficient d'un suivi plus régulier et donc d'un accès plus aisé à la prescription ; il ressort également des entretiens que ces patients sont généralement moins enclin à consommer des médicaments supplémentaires et sont conscients du risque d'interaction qui peut exister entre les médicaments d'automédication et leur traitement habituel, comme ont déjà pu le constater d'autres auteurs.^[37,38] Enfin, les patients en situation de vulnérabilité sociale disposent d'un faible pouvoir d'achat qui les rend dépendants du remboursement des médicaments et limite leur accès à l'automédication compte tenu du prix généralement élevé de ces spécialités. De fait, le niveau de revenu, mais aussi la catégorie socio-professionnelle et l'appréciation de son propre état de santé sont également connus pour influencer les CAM^[39,40] et il serait utile d'intégrer ces dimensions dans de futurs travaux sur les déterminants de l'automédication.

Le taux élevé de données manquantes (32,3 %) concernant les CAM était attendu dans le contexte d'un service d'accueil des urgences où de nombreux patients ne sont pas en mesure d'être interrogés de manière contributive (douleur, dyspnée, troubles cognitifs, barrière linguistique...). Comme montré lors d'une précédente étude,^[11] ces patients étaient plus âgés et semblaient avoir un profil de gravité supérieur à celui des patients interrogés dans la mesure où ils étaient plus souvent hospitalisés et présentaient plus souvent un EIM à l'admission. Il serait donc important de les prendre en compte pour pouvoir évaluer les CAM de manière objective. Toutefois, le choix des urgences comme terrain d'étude reste un bon moyen d'inclure des sujets représentatifs du bassin de population couvert par notre centre hospitalier universitaire. Des données provenant d'autres centres seraient nécessaires pour confirmer les tendances que nous avons observées à l'échelle de la population française.

Comme dans toute investigation portant sur l'automédication, nous nous sommes basés sur des données déclaratives. Dans ces conditions, les biais d'information sont très probables et nous ont vraisemblablement conduits à mésestimer la fréquence des CAM. Le questionnaire que nous avons utilisé nous a toutefois permis de retrouver une fréquence de CAM très proche de celle estimée par d'autres approches méthodologiques.

En conclusion, ce travail constitue à notre connaissance la première analyse quantitative et qualitative portant sur les CAM dans une population « tout venant » en France. Il montre que ces comportements sont très fréquents et impliquent dans certains cas des médicaments qui peuvent représenter un risque en termes de iatrogénie médicamenteuse ; ils devraient ainsi amener les pouvoirs publics à reconsidérer leur politique de promotion de l'automédication et à lutter contre la banalisation grandissante des médicaments. La description des CAM et l'analyse de leurs déterminants sont des approches complémentaires pour améliorer le repérage des situations iatrogènes liées à l'automédication chez les patients des urgences, et plus généralement pour construire des programmes de santé publique pertinents pour l'éducation des patients.^[22]

Remerciements

Les auteurs remercient Emilie Peron, Thibaut Grare, Pierre-Yves Joubi, Florence Renaudineau, Emilie Simon, Julie Lambert, Charlotte Bronsard, Xavier Guy, Emilie Bouju, Cyrille Puel, Alice Bozec et Mélanie Bonal pour leur participation à cette étude en tant qu'enquêteurs.

Conflits d'intérêts. Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer en rapport avec cette étude.

Abréviations. ATC : (classification) anatomique, thérapeutique et chimique ; CAM : comportements d'automédication ; CIM-10 : 10^e version de la classification internationale des maladies ; CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés ; EIM : événements iatrogènes médicamenteux ; OMS : Organisation mondiale de la santé.

Références

- Guidelines for the Regulatory Assessment of medicinal Products for use in Self-Medication, OMS, Geneva 2000. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2218e/>
- Pouillard J. Rapport adopté lors de la session du Conseil national de l'Ordre des médecins. L'automédication. Février 2001. <http://www.conseil-national.medecin.fr/system/files/automedication.pdf?download=1>
- Coulomb A, Baumelou A. Situation de l'automédication en France et perspectives d'évolution marché, comportements, positions des acteurs. Rapport du groupe de travail ministériel animé par A. Coulomb et A. Baumelou rendu en décembre 2006 à Mr Xavier Bertrand, Ministre de la Santé et des Solidarités. <http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/074000030/0000.pdf>
- Segall A. A community survey of self-medication activities. *Med Care* 1990; 28(4): 301-10
- Bond C, Hannaford P. Issues related to monitoring the safety of over-the-counter (OTC) medicines. *Drug Saf* 2003; 26(15): 1065-74
- Honig PK, Gillespie BK. Drug interactions between prescribed and over-the-counter medication. *Drug Saf* 1995; 13(5): 296-303
- Ruiz ME. Risks of self-medication practices. *Curr Drug Saf* 2010; 5(4): 315-23
- Mehuys E, Van Bortel L, De Bolle L, *et al.* Self-medication of upper gastrointestinal symptoms: a community pharmacy study. *Ann Pharmacother* 2009; 43(5): 890-8
- Théophile H, Miremont-Salamé G, Abouelfath A, *et al.* Patterns of laxative use in self-medication. *Ann Pharmacother* 2009; 43(12): 2122-3
- You JH, Wong FY, Chan FW, *et al.* Public perception on the role of community pharmacists in self-medication and self-care in Hong Kong. *BMC Clin Pharmacol* 2011; 11:19
- Roulet L, Asseray N, Mottier ML, *et al.* Consommation de jus de pamplemousse et risque d'interactions médicamenteuses : étude transversale dans un service d'urgences médicales. *Thérapie* 2011; 66(5): 421-9
- Roulet L, Ballereau F, Hardouin JB, *et al.* Assessment of adverse drug event recognition by emergency physicians in a French teaching hospital. *Emerg Med J* 2012 Feb 25

13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, *et al.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5): 373-83
14. Pascal J, Abbey-Huguenin H, Agard C, *et al.* Development of a tool for the identification of socially vulnerable hospital patients. *Presse Med* 2004; 33(11): 710-5
15. Hugues FC, Le Jeune C, Saubadu S, *et al.* A survey of self medication. Comparison of results obtained at two centers. *Therapie* 1990; 45(4): 325-9
16. Grare T. L automédication : enquête descriptive et comparative du comportement de personnes fréquentant une officine parisienne et une officine vendéenne : les rôles du pharmacien dans l'encadrement de cette pratique. Thèse pour le diplôme d'État de docteur en pharmacie présentée et soutenue publiquement à Nantes le 9 novembre 2011. <http://archive.bu.univ-nantes.fr/pol-lux/show.action?id=a528bd06-fd3f-4061-b163-3857b157a3c5>
17. Information et automédication. Sondage TNS-Sofres réalisé en mars 2001 pour l'AFIPA. http://www.afipa.org/fichiers/3949_etude1.pdf
18. Libre accès aux médicaments sans ordonnance en officine : point de vue du grand public. Sondage TNS Healthcare réalisé en janvier 2008 pour l'AFIPA. http://www.afipa.org/fichiers/4303_synthese_presse_enquete-tns_healthcare-afipa.pdf
19. Les Français et l'automédication. Sondage Viavoice réalisé en avril 2008 pour 20 Minutes. http://www.institut-viavoice.com/docs/Viavoice_20_Minutes_17avril2008.pdf?phpMyAdmin=c9ISYReXLYdts7Spleqam7%2CBWb-0&phpMyAdmin=c058d288159326dced08701ffa657ddb
20. Fuentes Albarrán K, Villa Zapata L. Analysis and quantification of self-medication patterns of customers in community pharmacies in southern Chile. *Pharm World Sci* 2008; 30(6): 863-8
21. Sallam SA, Khallafallah NM, Ibrahim NK, *et al.* Pharmacoepidemiological study of self-medication in adults attending pharmacies in Alexandria, Egypt. *East Mediterr Health J* 2009; 15(3): 683-91
22. Figueiras A, Caamaño F, Gestal-Otero JJ. Sociodemographic factors related to self-medication in Spain. *Eur J Epidemiol* 2000; 16(1): 19-26
23. Carrasco-Garrido P, Jiménez-García R, Barrera VH, *et al.* Predictive factors of self-medicated drug use among the Spanish adult population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17(2): 193-9
24. Carrasco-Garrido P, Hernández-Barrera V, López de Andrés A, *et al.* Sex-differences on self-medication in Spain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19(12): 1293-9
25. Sihvo S, Klaukka T, Martikainen J, *et al.* Frequency of daily over-the-counter drug use and potential clinically significant over-the-counter-prescription drug interactions in the Finnish adult population. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56(6-7): 495-9
26. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, *et al.* Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296(1): 87-93
27. Bharatula A, New PW. Cough mixture dependence and stroke: implications for pseudoephedrine regulation. *Med J Aust* 2011; 194(8): 427
28. Orriols L, Gaillard J, Lapeyre-Mestre M, *et al.* Evaluation of abuse and dependence on drugs used for self-medication: a pharmacoepidemiological pilot study based on community pharmacies in France. *Drug Saf* 2009; 32(10): 859-73
29. Phloroglucinol: serious allergic reactions. *Prescrire Int* 2010; 19(109): 218
30. Kato H, Kato H, Iwashima Y, *et al.* Inappropriate use of loperamide worsens *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Hosp Infect* 2008; 70(2): 194-5
31. Lynch N, Berry D. Differences in perceived risks and benefits of herbal, over-the-counter conventional, and prescribed conventional, medicines, and the implications of this for the safe and effective use of herbal products. *Complement Ther Med* 2007; 15(2): 84-91
32. Consolini AE, Ragone MI. Patterns of self-medication with medicinal plants and related adverse events--a South American survey. *Curr Drug Saf* 2010; 5(4): 333-41
33. Kennedy DA, Seely D. Clinically based evidence of drug-herb interactions: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9(1): 79-124
34. Bond CM, Bradley C. Over the counter drugs. The interface between the community pharmacist and patients. *BMJ* 1996; 312(7033): 758-60
35. Simoens S, Lobeau M, Verbeke K, *et al.* Patient experiences of over-the-counter medicine purchases in Flemish community pharmacies. *Pharm World Sci* 2009; 31(4): 450-7
36. Naves Jde O, Castro LL, Carvalho CM, *et al.* Self-medication: a qualitative approach of its motivations. *Cien Saude Colet* 2010; 15 Suppl 1: 1751-62
37. De Bolle L, Mehuys E, Adriaens E, *et al.* Home medication cabinets and self-medication: a source of potential health threats? *Ann Pharmacother* 2008; 42(4): 572-9
38. Indermitte J, Reber D, Beutler M, *et al.* Prevalence and patient awareness of selected potential drug interactions with self-medication. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32(2): 149-59
39. Stoller EP. Prescribed and over-the-counter medicine use by the ambulatory elderly. *Med Care* 1988; 26(12): 1149-57
40. Fillenbaum GG, Hanlon JT, Corder EH, *et al.* Prescription and nonprescription drug use among black and white community-residing elderly. *Am J Public Health* 1993; 83(11): 1577-82

Correspondance et offprints : Lucien Roulet, Service de Pharmacie, Hôpital du Valais (RSV), Institut Central (ICHV), Avenue du Grand Champsec 86, 1951 Sion, Suisse
E-mail : lucien.roulet@gmail.com

Annexe 1

Questionnaire structuré sur les comportements d'automédication

1. En dehors du traitement prescrit par votre médecin, vous arrive-t-il de prendre autre chose pour vous soigner :	
✓ pour les rhumes ?	Oui / Non
✓ pour les douleurs (mal de tête, mal de dos, rhumatismes...), par exemple un médicament contenant du paracétamol, du tramadol, de la codéine ou un anti-inflammatoire (y compris en crème ou pommade) ?	Oui / Non
✓ pour la migraine ?	Oui / Non
✓ pour la toux ?	Oui / Non
✓ pour faire un régime ?	Oui / Non
✓ pour la fatigue ?	Oui / Non
✓ pour la déprime ?	Oui / Non
✓ pour le sommeil ?	Oui / Non
✓ pour l'anxiété ?	Oui / Non
✓ pour les nausées ou les vomissements ?	Oui / Non
✓ pour les brûlures d'estomac ?	Oui / Non
✓ pour la constipation ?	Oui / Non
✓ pour les troubles digestifs (diarrhée, ballonnements) ?	Oui / Non
✓ pour les problèmes de peau ?	Oui / Non
✓ pour les infections urinaires ?	Oui / Non
✓ pour arrêter de fumer ?	Oui / Non

2. En dehors du traitement prescrit par votre médecin, vous arrive-t-il de prendre des produits :	
✓ à base de plantes (tisanes, gélules) ?	Oui* / Non
✓ à base d'huiles essentielles ?	Oui* / Non
✓ d'homéopathie ?	Oui* / Non

*Si oui, dans quelle indication :

3. Utilisez-vous parfois des médicaments pris dans une armoire à pharmacie familiale ? (si oui, lesquels)	Oui / Non
---	-----------

Pour chaque réponse positive du patient à l'une des questions précédentes, demander le nom du ou des médicaments concernés. Pour chaque médicament cité, préciser les informations suivantes :

Posologie :
Délai entre la dernière prise et la consultation aux urgences : heures/jours/mois (entourer)
Origine du médicament :
<input type="checkbox"/> médicament qui restait au patient d'une ancienne prescription
<input type="checkbox"/> médicament non prescrit au patient mais fourni par un membre de son entourage
<input type="checkbox"/> médicament non prescrit mais acheté par le patient dans une pharmacie
<input type="checkbox"/> médicament non prescrit mais acheté par le patient par correspondance, sur Internet...

2.2. Discussion

Trois patients interrogés sur quatre ont déclaré au moins un CAM au cours de leur vie, dont près de la moitié dans les sept jours précédant l'admission aux urgences. Certains des médicaments recensés représentaient une balance bénéfico-risque défavorable en termes de iatrogénie médicamenteuse. Après justement sur les principaux facteurs de confusion, un âge supérieur à 80 ans, un traitement habituel comportant 4 médicaments ou plus et l'existence d'une vulnérabilité sociale ont été identifiés comme étant des facteurs associés à l'absence de CAM chez les patients interrogés aux urgences.

Comme évoqué précédemment, il a été très difficile de comparer nos résultats à ceux publiés dans la littérature. En France, notamment, les seules données récentes disponibles sont issues de sondages commandés par les firmes pharmaceutiques s'intéressant à l'automédication. Ce premier état des lieux des CAM dans une population « tout venant », aussi bien en termes de fréquence que d'origine des médicaments ou de sources d'information consultées, est donc particulièrement important.

L'étude des facteurs associés aux CAM que nous proposons contribue également à mieux cerner le profil des patients qui ont recours à l'automédication. Il ne s'agissait pas de l'objectif principal de ce travail et nous ne saurions donc en tirer des conclusions définitives. Toutefois, les tendances que nous avons dégagées semblent confirmer l'expérience que la plupart des pharmaciens peuvent avoir sur la base de leur observation des rapports entre les patients et les médicaments. Ainsi, nous faisons l'hypothèse que le rapport à l'automédication se joue notamment autour de trois axes de conditionnement de ces comportements : l'importance accordée à la parole médicale, la qualité du suivi médical et la capacité d'investissement dans les dépenses de santé.

La description des CAM et l'analyse de leurs déterminants sont des approches complémentaires pour améliorer le repérage des situations iatrogènes liées à l'automédication. Néanmoins, la principale limite de ce travail reste de ne pas avoir étudié à proprement parler le lien entre les CAM et la survenue d'un EIM. En 2009, nous n'avons mis en évidence qu'1 EIM en lien avec l'automédication sur les 90 EIM observés chez les patients inclus dans l'observatoire (1 cas d'angine ulcérée associée à une automédication par des doses élevées d'ibuprofène). Ce résultat laisse à penser que la prévalence des EIM en lien avec un CAM est faible parmi les patients consultant les urgences médicales et amène à formuler trois hypothèses pour l'expliquer.

La première hypothèse consiste à considérer que notre résultat est fidèle à la réalité, à savoir que la prévalence des EIM en lien avec un CAM était effectivement très faible au sein de notre population à l'époque de l'étude. Elle pourrait s'expliquer par l'accès encore relativement limité à l'automédication dans notre pays au moment du recueil de ces données, alors qu'en parallèle l'accès à la consultation médicale (ambulatoire ou aux urgences) restait facile pour la majeure partie de la population.

La deuxième hypothèse consiste à conclure que la survenue de ce type d'EIM en milieu ambulatoire est avérée, mais que ces cas atteignent très rarement les urgences parce qu'ils sont suffisamment peu graves dans l'ensemble pour être pris en charge en ambulatoire, voire pour ne nécessiter aucune consultation.

La dernière hypothèse fait appel aux biais méthodologiques :

- biais de sélection, dans la mesure où les plages d'inclusion étaient limitées aux matinées des jours de semaine ;
- biais d'information, avec l'impossibilité d'interroger sur leurs CAM un certain nombre de patients inclus qui appartenaient justement à un groupe plus à risque en termes d'EIM (plus âgés, plus fréquemment hospitalisés) ;
- biais d'interprétation lié à un défaut de puissance, compte tenu de la taille limitée de notre échantillon - cette dernière hypothèse est soutenue par le fait que le nombre d'EIM reliés à un CAM était supérieur en 2008 (7 cas sur un total de 111 EIM), tout en constituant un collectif de cas bien trop faible pour pouvoir estimer une prévalence et la comparer avec celle de 2009.

2.3. Perspectives

Les limites et les biais mis en évidence par cette première analyse des CAM ont été pris en compte dans le projet multicentrique réalisé ultérieurement pour étudier spécifiquement l'association entre les CAM et l'observation d'un EIM chez les patients admis aux urgences (cf supra).

La participation de 11 services d'urgence a permis de recruter un échantillon dont la taille était dimensionnée en rapport avec la très faible fréquence supposée de ce type d'EIM. Dans cette étude, les patients ont inclus sur des plages tirées au sort pour être représentatives de tous les jours de la semaine et de toutes les périodes de la journée. Le recueil a inclus des patients de l'accueil médical, mais aussi de l'accueil traumatologique car ces zones ne sont pas distinctes dans la plupart des services d'urgence français. Les patients étaient cette fois

inclus dès leur admission aux urgences, et non en fonction de leur présence dans le service à un temps donné ; c'est pourquoi les équipes d'enquêteurs associaient aux étudiants en pharmacie des étudiants en médecine chargés de procéder à l'anamnèse médicale d'entrée.

Les premiers résultats de cette étude indiquent que la fréquence des EIM liés aux CAM n'excéderait pas 2%. Ils sont propres au contexte sanitaire français de l'époque à laquelle l'étude a été réalisée (2010), et restent donc susceptibles d'évoluer en fonction des orientations politiques relatives à la promotion de l'automédication dans notre pays. Dans tous les cas, le développement du DPP sur le territoire français représentera un outil de choix pour aider les pharmaciens à prévenir le risque iatrogène lié à l'automédication, non seulement à l'officine (Le Neveu 2012), mais aussi dans les établissements de santé qui vont bientôt bénéficier de cet outil^{xiv}.

CONCLUSION

Un des axes de recherche développés dans le cadre de l'observatoire des EIM a abouti à la réalisation d'un travail précurseur sur l'automédication, avec la construction d'un questionnaire structuré pour l'anamnèse d'automédication et la première analyse quantitative et qualitative des CAM dans une population « tout venant » en France. L'ensemble de ces travaux ont mis en évidence les difficultés inhérentes à l'étude des CAM. Ils ont toutefois confirmé que ces comportements sont fréquents au sein de la population française et impliquent dans certains cas des médicaments qui peuvent représenter un risque en termes de iatrogénie médicamenteuse.

L'expérience ainsi acquise a servi de base à la conception d'un projet de plus grande envergure consacré à la iatrogénie médicamenteuse associée à l'automédication. L'étude multicentrique réalisée en France en 2010 a retrouvé une faible prévalence d'EIM liés à l'automédication. Aussi rassurant soit-il, ce résultat ne doit cependant pas nous faire oublier qu'il a été obtenu dans un contexte général encore marqué par la prudence, tant au niveau de la mentalité des patients que de la législation sur l'automédication (malgré l'assouplissement récent de cette dernière). Loin d'inviter à poursuivre la politique de promotion de l'automédication et à banaliser l'utilisation des médicaments, il devrait plutôt soutenir une politique de prévention de la iatrogénie basée sur la régulation de l'accès au médicament et l'accompagnement des usagers, notamment par le développement du conseil thérapeutique pharmaceutique dans un but d'éducation sanitaire des patients.

^{xiv} Décret n° 2012-1131 du 5 octobre 2012 relatif à la consultation et à l'alimentation du dossier pharmaceutique par les pharmaciens exerçant dans les pharmacies à usage intérieur.

Au final, ce premier projet de recherche nous a permis de doter l'observatoire d'un outil optimisant l'anamnèse médicamenteuse, une étape essentielle pour pouvoir réaliser des travaux pharmaco-épidémiologiques consacrés à l'étude du repérage des EIM.

Le chapitre suivant présente l'autre axe de recherche que nous avons développé en parallèle sur cette même thématique de l'identification des EIM.

QUE RETENIR EN PRATIQUE

Définition d'un comportement d'automédication (CAM)

Du point de vue de l'analyse pharmaceutique, l'automédication doit être considérée comme un comportement d'accès aux soins plus que comme une catégorie de produits de santé. Les CAM recouvrent 4 grands types de situations : reste d'une ancienne prescription, conseil de l'entourage, vente libre en pharmacie, achat par correspondance.

Du point de vue de la iatrogénie médicamenteuse, on peut y ajouter 2 dimensions supplémentaires : le mésusage et la prescription conditionnelle.

Les CAM des patients admis aux urgences en 2009

Parmi les médicaments utilisés en 2009 dans le cadre d'un CAM, nous avons identifié un recours fréquent au paracétamol (à mettre en perspective avec son hépatotoxicité potentielle), ainsi qu'à des médicaments dont le rapport bénéfice/risque est défavorable (pseudoéphédrine, phloroglucinol, lopéramide) ou encore à la phytothérapie (dont le potentiel iatrogène est sous-estimé par les patients). L'analyse de nos résultats semblait indiquer que le rapport à l'automédication se joue notamment autour de 3 axes de conditionnement de ces comportements : l'importance accordée à la parole médicale, la qualité du suivi médical et la capacité d'investissement dans les dépenses de santé. L'entretien avec les patients a permis d'identifier 2 groupes de patients pour lesquels des interventions devraient être proposées : d'une part ceux qui s'estimaient insuffisamment informés malgré leurs recherches ; d'autre part, ceux qui s'estimaient suffisamment informés alors qu'ils n'avaient effectué aucune recherche. L'extrapolation de ces résultats à la population générale doit tenir compte du fait qu'ils ont été obtenus à partir d'un échantillon issu d'un service d'urgence médicale.

CAM et conciliation médicamenteuse à l'admission

Promue par des projets internationaux tels que High 5s ou EUNetPaS, la conciliation médicamenteuse dépend en grande partie de la qualité du bilan médicamenteux optimisé réalisé à l'admission. Si cette démarche est déjà bien formalisée pour les traitements prescrits (voir Allenet 2010), elle requiert des outils plus spécifiques pour les médicaments d'automédication. Le questionnaire présenté dans l'article 3 et le DPP actuellement en cours de déploiement répondent à ce besoin et représentent une aide pour le pharmacien, dans les établissements de santé aussi bien qu'à l'officine.

CHAPITRE 4

ÉTUDE DU REPÉRAGE DES EIM PAR LES MÉDECINS DES URGENCES

INTRODUCTION

La qualité de l'anamnèse médicamenteuse est un préalable essentiel pour pouvoir repérer l'étiologie médicamenteuse d'une situation pathologique quelle qu'elle soit.

Parallèlement au travail d'amélioration de l'anamnèse médicamenteuse décrit dans le chapitre précédent, nous avons également décidé d'explorer deux axes de recherche complémentaires :

- le premier consiste à travailler sur l'amont, la connaissance des EIM et de leurs facteurs de risque devant aider au repérage des EIM, mais aussi permettre d'éviter leur survenue par la mise en place d'actions de prévention (*axe prévention*);
- le second concerne l'aval, l'amélioration du repérage des EIM devant permettre de mieux les prendre en charge dès lors qu'ils se sont produits (*axe prise en charge*).

Pour suivre l'*axe prévention*, nous avons cherché à mieux connaître les caractéristiques des situations et des patients les plus à risque d'EIM parmi ceux qui présentaient un EIM à l'admission aux urgences.

Les facteurs de risque d'EIM ont été déjà bien étudiés dans la littérature, mais surtout chez les patients hospitalisés (Carbonin 1991, Classen 1997, Pouyane 2000, van den Bemt 2000, Passarelli 2005) et moins en milieu ambulatoire (Gandhi 2003).

La polymédication apparaît comme l'un des principaux facteurs associés à l'observation des EIM (Carbonin 1991, van den Bemt 2000, Hafner 2002, Gandhi 2003, Passarelli 2005, Tipping 2006, Queneau 2007) mais d'autres facteurs ont été identifiés :

- l'âge (Classen 1997, Pouyane 2000, Hafner 2002, Queneau 2007) ;
- le sexe (Classen 1997, Pouyane 2000, Hafner 2002) ;
- l'hospitalisation (Carbonin 1991, Hafner 2002, Tipping 2006, Queneau 2007) ;
- un contexte polypathologique (Carbonin 1991, Passarelli 2005) ;
- certaines classes médicamenteuses (antibiotiques, médicaments du système nerveux central, médicaments du système gastro-intestinal ; van den Bemt 2000) ;
- certains terrains (pathologies métaboliques, patients polypathologiques ; Hafner 2002, Passarelli 2005) ;
- la démence (Zanocchi 2006) ;
- l'alcoolisme (Carbonin 1991).

Cependant, le lien entre certains facteurs et l'observation d'un EIM est discuté, notamment en ce qui concerne l'âge et le sexe (Carbonin 1991, van den Bemt 2000, Gandhi 2003). Par ailleurs, nous disposons de peu de données dans le cadre particulier des urgences, en

particulier en France (Hafner 2002, Tipping 2006, Queneau 2007). D'après ces trois études, les facteurs qui ont pu être significativement associés à l'observation d'EIM après ajustement étaient l'âge, le sexe, l'hospitalisation et le nombre de médicaments, ainsi que la prise de certaines classes médicamenteuses (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, anti-inflammatoires non stéroïdiens et warfarine) chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

Suivre l'axe *prise en charge* supposait en premier lieu d'évaluer la capacité des médecins à repérer les EIM détectés par l'observatoire.

Nous n'avons retrouvé que peu de données dans la littérature sur l'étude du repérage des EIM par les médecins des urgences, mais ces données mettaient en évidence une proportion significative d'EIM non repérés au moment de la prise en charge aux urgences (Hohl 2005, Hohl 2010). A notre connaissance, cette problématique n'a pas encore été étudiée en France.

Cette revue de la littérature nous a donc conforté dans l'idée que des investigations étaient encore nécessaires pour mieux connaître les facteurs associés à la survenue des EIM observés chez les patients admis aux urgences et évaluer leur repérage par les médecins des urgences, tout particulièrement en France compte tenu du peu de données disponibles dans ce contexte.

1. ÉTUDE DES FACTEURS ASSOCIÉS AUX EIM ET DE LEUR REPÉRAGE PAR LES MÉDECINS DES URGENCES

1.1. Présentation du cinquième article

Dans cet article, nous présentons une étude dont l'objectif principal était d'évaluer le repérage des EIM par les médecins de l'accueil des urgences. Les objectifs secondaires étaient :

- d'examiner les différences entre les EIM repérés par les médecins et les EIM non repérés ;
- d'identifier les facteurs associés aux EIM présents chez les patients à leur admission aux urgences (indépendamment de leur repérage par les médecins).

Les EIM ont été identifiés, conformément au protocole de l'observatoire, par un médecin spécialisé en médecine d'urgence et un pharmacien clinicien qui n'étaient pas directement impliqués dans la prise en charge des patients. L'expertise d'un pharmacologue clinique indépendant de l'étude était requise en cas de doute ou de désaccord.

Un EIM était considéré comme « repéré » par le médecin des urgences dès que le dossier faisait apparaître la notion de suspicion, de diagnostic ou de prise en charge d'un EIM (par exemple, par l'optimisation du traitement, l'arrêt d'un médicament suspect ou encore la prescription d'un traitement symptomatique). Un EIM était considéré comme «non repéré» si aucun de ces éléments n'était retrouvé. Cette définition se base sur le principe qu'aucune amélioration de la prise en charge médicamenteuse d'un patient n'est attendue si le médecin ne fait pas mention de l'EIM sur le dossier ou qu'il ne prend pas de mesure correctrice, même s'il a bien repéré ou suspecté cet EIM.

Parmi les 423 patients inclus, 95 présentaient un EIM à leur admission, dont 33 (34,7%) ont été repérés par les médecins des urgences.

Dans les cas où le médicament a été jugé seul en cause dans l'EIM, le taux de repérage était de 57,1%, versus 25,4% dans les cas où le médicament est intervenu comme un facteur favorisant ou aggravant dans une situation pathologique multifactorielle. En d'autres termes, les EIM étaient d'autant mieux repérés que leur imputabilité était élevée. C'est la seule différence qui a pu être mise en évidence entre les EIM repérés et les EIM non repérés.

Enfin, l'observation d'un EIM à l'admission était plus fréquemment associée à des situations médicales complexes (plusieurs diagnostics principaux), à une admission pour une pathologie endocrinienne ou métabolique, et à la présence d'au moins un médicament du système cardiovasculaire dans le traitement habituel.

Article 5.

**ASSESSMENT OF ADVERSE DRUG EVENT RECOGNITION
BY EMERGENCY PHYSICIANS
IN A FRENCH TEACHING HOSPITAL**

*Roulet L, Ballereau F, Hardouin JB, Chiffolleau A,
Moret L, Potel G, Asseray N*

Soumis à : *Emergency Medicine Journal* (IF: 1,439 / IF médian : 1,081)

Status : *publié* - Epub 2012 Feb 25

Assessment of adverse drug event recognition by emergency physicians in a French teaching hospital

Lucien Roulet,^{1,2} Françoise Ballereau,^{2,3} Jean-Benoît Hardouin,^{4,5} Anne Chiffolleau,⁶ Leila Moret,⁴ Gilles Potel,^{1,2} Nathalie Asseray^{2,3}

► An additional appendix is published online only. To view this file please visit the journal online (<http://emj.bmj.com/content/early/recent>).

¹Emergency Department, Teaching Hospital, Nantes, France

²UPRES EA 3826 'Clinical and Experimental Therapeutics of Infectious Diseases', Faculty of Medical Sciences, Nantes, France

³MEDQUAL, Medical Information, Evaluation and Public Health Unit, Teaching Hospital, Nantes, France

⁴UPRES EA 4275 'Biostatistics, Clinical Research and Subjective Measures in Health Sciences', Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nantes, France

⁵Platform of Biometry, Teaching Hospital, Nantes, France

⁶Department of Clinical Pharmacology, Teaching Hospital, Nantes, France

Correspondence to

Dr Nathalie Asseray, Mailing address: EA3826, Faculté de Médecine, 1 rue Gaston Veil, Nantes 44035, France; nathalie.asseray@chu-nantes.fr

Prior presentations Part of these results were presented in the ACCP congress, April 2009, Orlando, USA.

Accepted 28 January 2012

ABSTRACT

Objectives The frequency and the severity of drug-related visits in emergency department (ED) make the improvement of adverse drug event (ADE) recognition a crucial issue. As part of a research project aiming to improve the diagnosis and the management of ADEs in ED, the authors conducted a pilot study whose primary objective was to assess ADE recognition by emergency physicians.

Methods The patients presenting to the ED were included at randomised time periods between 1 October 2007 and 31 March 2008 in this prospective cross-sectional study. The primary outcome was the frequency of ADEs that were attributed to a medication-related problem by the emergency physician.

Results A total of 423 patients met the inclusion criteria, of which 95 experienced an ADE (22.5%; 95% CI 18.6% to 26.7%). Emergency physicians correctly attributed 33 of these cases (34.7%; 95% CI 25.3% to 45.2%) to a medication-related problem. Of the 28 cases in which the ADE was considered as a 'direct drug effect' (29.5%; 95% CI 20.6% to 39.7%), 16 were correctly identified by emergency physicians (57.1%; 95% CI 37.2% to 75.5%). Of the 67 cases in which the ADE was considered as a 'drug involvement in a multifactorial pathological condition' (70.5%; 95% CI 60.3% to 79.4%), 17 were correctly attributed (25.4%; 95% CI 15.5% to 37.5%).

Conclusions ADEs are frequent in EDs and are not well recognised by emergency physicians, especially when the drug is involved in a multifactorial pathological condition.

INTRODUCTION

Emergency departments (EDs) are an essential part of healthcare systems and serve as an interface between hospital and community. EDs are specialised to allow for the recognition and emergent care of any patient's chief complaint or condition severity. This context makes the ED an ideal place to identify and manage adverse drug events (ADEs).

ADEs are injuries resulting from a drug-related medical intervention¹ that are suspected to be a significant comorbidity in many ED patients. Numerous studies have assessed ADE frequency in EDs (1.3% to 22.2%).²⁻¹⁵ Some of these studies have demonstrated that ED patients with ADEs had a higher severity score than patients without ADEs⁴ and were hospitalised more frequently,^{11 15} with longer median length of stay¹⁵ and even worse outcomes.⁴ It is also clear that ADEs leading to an ED visit result in increased healthcare resource utilisation and cost.¹⁶

Because of the frequency and the severity of ED drug-related visits, it is crucial that more efforts are used to improve the ED management of ADEs. The medical management of drug-related problems consists mostly in drug regimen optimisation or drug discontinuation at ED and communication with other care providers.¹⁷ However, successful treatment first depends on the ability of emergency physicians to attribute ADEs to a medication-related problem and intervene when necessary.

Recent data have suggested that emergency physicians are moderately successful in identifying ADEs in patients presenting to the ED.^{18 19} Some specificities of ED medical practice (eg, incomplete medication history or unavailability of drug dechallenge outcome) also make drug causality assessment difficult¹⁹ and should be considered before for developing a quality improvement project in this area. This pilot study set the groundwork for a larger project that aims to improve the physician's overall ability to diagnose and manage ADEs in the ED.

This research has been done to assess the emergency physician's skill in diagnosing ADEs. The primary objective was to quantify ADE recognition by emergency physicians. Secondary objectives were: (1) to examine the differences between attributed and unattributed ADE groups and (2) to identify factors that were associated with ADEs in ED patients.

MATERIAL AND METHODS

Study design and setting

This cross-sectional observational study was conducted at a 3000-bed tertiary care hospital with an annual ED census of 64 000 visits. Trauma ED, gynaecological ED and psychiatric ED are physically separated from medical ED and have not been considered for this project. Medical staffing in this ED consisted of junior emergency physicians with senior supervision, with the result that any final medical decision was checked by a senior emergency physician.

The study was approved by our Institutional Ethics Board. Clinicians involved in the care of included patients were unaware of the study.

Study population

All patients presenting to the ED of the study hospital between 1 October 2007 and 31 March 2008 were eligible for enrolment. Data were collected by pharmacy students (fifth professional year degree) completing a final course in ED on weekdays mornings. Fifty collection periods were

defined with manual calendar randomisation to ensure a regular distribution of weekdays. All patients registered in the ED at the beginning of each period were included, regardless of severity level. Patients were excluded if: (1) they were 15 years old or less; (2) they were trauma patients; (3) they were gynaecological patients; (4) they presented for acute psychological disturbances or (5) they (or their relative in case of disability) did not agree to complete the survey. Identifying patient numbers were subsequently checked and in case of repeated ED admissions, only the first visit was considered for analysis.

Data collection

Information was prospectively collected in real time after patient inclusion, during the care. Trained pharmacist students on final course reviewed all available ED charts (ie, clinician records, nursing notes, emergency medical services logs and discharge instructions) and interviewed the patients and/or their relatives when possible. Supervision was done by clinical pharmacists, fellow and professor. Hospitalised patients were followed to collect information about their progress and outcome. In cases of discharge, further information could be obtained from any medical correspondence but not from the patients themselves.

Data collection included: (1) socio-demographic characteristics; (2) medical history; (3) current clinical status; and (4) patient outcome. Special attention was focused on drug exposure, including self-medication, during the 2 weeks preceding the ED visit. Drugs were classified on the basis of the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index, which is recommended by WHO for drug utilisation studies (see online appendix). The emergency physician's diagnosis was coded according to the International Classification of Diseases 10th revision. Cases with two or more final diagnoses were recorded as poly pathology.

Primary outcome measure

The primary outcome was the frequency of ADEs that were attributed to a medication-related problem by the treating emergency physician. An ADE was considered 'attributed' if any evidence of ADE suspicion, ADE diagnosis or ADE management (eg, drug regimen optimisation, drug discontinuation, prescription of a symptomatic treatment) was documented on the ED chart. An ADE was labelled as 'unattributed' when no evidence was found that the emergency physician recognised or provided management of the ADE.

We defined an ADE as an injury (ie, noxious or harmful effect) resulting from a drug-related medical intervention.¹ This definition included adverse drug reactions (ADRs), medication errors and drug interactions. ADRs are defined according to WHO as 'noxious and/or unintended responses to medication which occur despite appropriate drug dosage for prophylaxis, diagnosis or therapy of the indicating medical condition.'²⁰ Non-compliance, intentional drug poisonings and ADEs that occurred as a result of ED medical treatment were excluded.

ADEs were identified on the basis of reviewing ED charts, patient interviews and using validated databases of known drug side-effects. When two ADEs or more occurred in the same patient, only the most clinically relevant ADE was considered. Data were reviewed by a trained pharmacist and an emergency physician with special skill in internal medicine. Contentious issues were resolved by consensus and the expertise of a pharmacologist when required. ADEs were all events identified via formal diagnosis by ED staff, as well as those detected by investigators during data reviews. Thus, the study focused on

ADEs either that had been the cause for the patient to present to the ED or were unrelated to the patient's chief complaint.

ADE severity was assessed according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events.²¹ This assessment includes five stages of increasing severity: (A) spontaneous regression; (B) regression after symptomatic treatment; (C) hospitalisation with no life-threat; (D) life-threatening risk; and (E) death. No attempt was made to assess ADE preventability.

The drug effects were classified into the following two categories: (1) 'direct drug effect' (when the drug was judged to be the only cause of the pathological condition, eg, cough with ACE inhibitors) and (2) 'drug involvement in a multifactorial pathological condition' (when the drug was judged not to be the only cause of the pathological condition, but to have participated as a facilitating or aggravating factor, eg, patient death consecutive to intracerebral aneurysmal rupture while vitamin K antagonist therapy). The agreement of this original approach with the validated Naranjo ADR Probability Scale²² was tested on a randomised sample of observations.

Data analysis

Comparison of means between groups had been tested for a Student's test for normally distributed variables and by a Wilcoxon rank sum test for the other variables. Comparison of groups for qualitative variables had been tested by a χ^2 test. The link between ADE and covariables had been tested in a first time by univariate logistic models. Only variables with $p < 0.2$ had been retained for the multivariate analysis. Selection of the variables of the multivariate model had been realised with a manual backward procedure. Only clinically relevant interactions had been tested. Outliers and influent observations were studied and the model fit was tested (Hosmer and Lemeshow). The κ index between ADE classification and the ADR Probability Scale was computed (and tested as equal or not to 0). All analyses were performed using SAS statistical software (SAS V.9.1; SAS Institute).

RESULTS

Four hundred and twenty-three patients met inclusion criteria (figure 1). The characteristics of the study population are presented in table 1. Included patients differed from the overall medical ED patients admitted during the study period for mean age (respectively 62.4 ± 22.2 vs 54.9 ± 23.2 years, $p < 0.0001$) and hospitalisation rate (61.0 vs 52.2%, $p < 0.0001$), but not for gender.

Using the inclusion criteria, it was determined that 95 patients experienced an ADE (22.5%; 95% CI 18.6% to 26.7%). Emergency physicians attributed 33 of these cases (34.7%; 95% CI 25.3% to 45.2%) to a medication-related problem. Drugs were judged to be the only cause of the event in 28 patients (29.5%; 95% CI 20.6% to 39.7%). Of these 28 cases, 16 were identified by emergency physicians as medication-related (57.1%; 95% CI 37.2% to 75.5%). In 67 cases (70.5%; 95% CI 60.3% to 79.4%), the drug effect was combined with the influence of other pathological factors. Of these, 17 (25.4%; 95% CI 15.5% to 37.5%) were attributed to an ADE by the emergency physician (figure 2).

Sixty-nine ADEs (72.6%) led to hospitalisation, of which seven were deemed to be serious (D gravity category). An average of 1.3 (SD 0.5) drugs was judged to be implicated in ADE occurrence.

While classifying ADEs, it had been noticed that a Naranjo 'doubtful' or 'possible' score corresponded to our 'drug involvement' category and a Naranjo 'possible' or 'definite' score

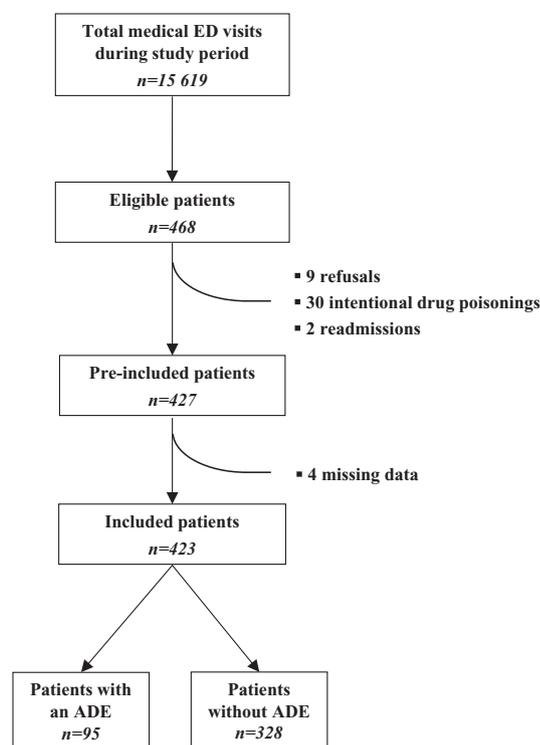


Figure 1 Patient flow. ADE, adverse drug event; ED, emergency department.

corresponded to our 'proper drug effect' category. Agreement between our ADE assessment method and the ADR probability scale was correct ($\kappa=0.83$; 95% CI 0.44 to 1.00).

In 68 cases (70.5%), only one drug was involved in the ADE, usually a daily medical prescription (96.1%) or occasionally

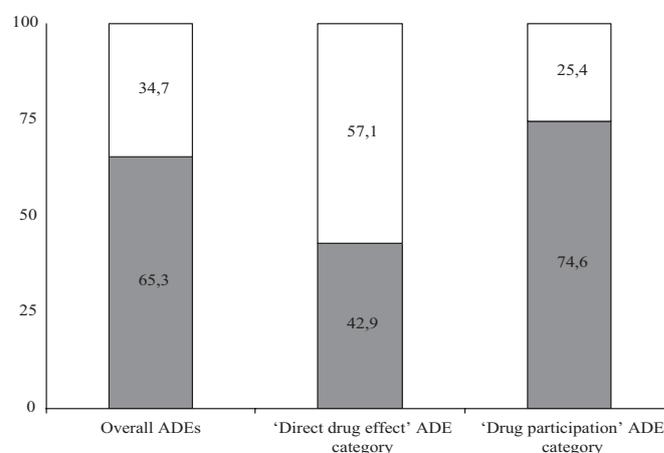


Figure 2 Attribution rate for different adverse drug event (ADE) categories.

a self-medication drug (3.9%). Considering the whole ADEs (whether attributed or not), the classes of medications most frequently implicated in ADE occurrence were: (1) ATC-C 'cardiovascular system drugs' (36.2%); (2) ATC-N 'nervous system drugs' (17.3%); (3) ATC-A 'alimentary tract or metabolism drugs' (11.0%); (4) ATC-B 'blood and blood forming organs' (8.7%); and (5) ATC-M 'musculo-skeletal system drugs' (8.7%). The 'drug involvement' category represented 51.5% of attributed ADEs (17/33) and 80.6% of unattributed ADEs (50/62) (table 2).

The results of the comparison between ADEs and non-ADEs patients are presented in table 1 (univariate analysis). After adjustment for possible confounders, the multivariate analysis has shown that ADEs were significantly more frequent in hospitalised patients (OR=5.06; 95% CI 1.71 to 14.92; $p=0.003$), in cases with involuntary intoxication (OR=5.5; 95% CI 1.46 to

Table 1 Characteristics of the study population and comparison between ADE and no ADE groups

	Study population (n=423)	ADE group (n=95)	No ADE group (n=328)	p Value
Female sex, n (%)	210 (49.7)	44 (46.3)	166 (50.6)	0.46
Age in years, mean (SD)	62.4 (± 22.2)	67.4 (± 21.8)	61.0 (± 22.2)	0.013
Triage acuity score*, median (minimum–maximum)	2 (1–4)	2 (1–3)	2 (1–4)	0.58
Final ED diagnosis, n (%)				
Polypathology	36 (8.5)	15 (15.8)	21 (6.4)	0.0039
Involuntary intoxications	12 (2.8)	6 (6.3)	6 (1.8)	0.020
Endocrine and metabolic diseases	14 (3.3)	8 (8.4)	6 (1.8)	0.0016
Other diagnosis classes	361 (85.4)	66 (69.5)	295 (90.0)	–
ED outcome, n (%)				
Discharge	165 (39.0)	25 (26.3)	140 (42.7)	0.0040
Hospitalisation	258 (61.0)	70 (73.7)	188 (57.3)	
Death	0	0	0	
Number of daily medications, mean (SD)	4.7 (± 3.7)	6.0 (± 3.6)	4.3 (± 3.6)	0.0025
ATC category of daily medications, n (%)				
ATM drugs (ATC A)	193 (45.6)	54 (56.8)	139 (42.4)	0.0013
Blood and blood forming organs (ATC B)	133 (31.4)	36 (37.9)	97 (29.6)	0.13
Cardiovascular drugs (ATC C)	233 (55.1)	69 (72.6)	164 (50.0)	<0.0001
Musculo-skeletal drugs (ATC M)	71 (16.8)	21 (22.1)	50 (15.2)	0.11
Nervous system drugs (ATC N)	218 (51.5)	58 (61.1)	160 (48.8)	0.0035
Self-medication, n (%)				
Yes	72 (17.0)	14 (14.7)	58 (17.7)	0.63
No	254 (60.1)	61 (64.2)	193 (58.8)	
Unknown	97 (22.9)	20 (21.1)	77 (23.5)	

*Our ED triage acuity score includes four stages of increasing priority: (1) life-threatening situation; (2) situation with no life-threat but rapid care is needed; (3) situation within emergency ability but care can be delayed; (4) situation not within emergency ability but within ambulatory setting ability. Data were missing for 15 patients. ADE, adverse drug event; ATC, Anatomical Therapeutic Chemical; ATM, alimentary tract or metabolism; ED, emergency department.

Table 2 Comparison between attributed and unattributed ADE patients

	Attributed ADEs (n=33)	Unattributed ADEs (n=62)	p Value
Age in years, mean (SD)	62.6 (23.4)	70.0 (20.7)	0.11
Female sex, n (%)	13 (39.4)	31 (50.0)	0.32
ED outcome, n (%)			0.74
Discharge	8 (24.2)	17 (27.4)	
Hospitalisation	25 (75.8)	45 (72.6)	
Death	0	0	
Number of daily medications, mean (SD)	6.9 (4.2)	5.5 (3.1)	0.12
ADE mechanism, n (%)			0.003
Direct drug effect	16 (48.5)	12 (19.4)	
Drug involvement in a multifactorial pathological condition	17 (51.5)	50 (80.6)	
ADE severity, n (%)			0.98
Spontaneous regression	2 (6.1)	4 (6.5)	
Regression after symptomatic treatment	7 (21.2)	13 (21.0)	
Hospitalisation with no life-threat	21 (63.6)	41 (66.1)	
Life-threatening risk	3 (9.1)	4 (6.5)	
Death	0	0	
Number of drugs implicated in ADE occurrence, mean (SD)	1.3 (0.6)	1.3 (0.5)	0.81

ADE, adverse drug event; ED, emergency department.

20.69; $p=0.012$), polypathological condition (OR=3.68; 95% CI 1.65 to 8.23; $p=0.001$), endocrine or metabolic pathology (OR=5.37; 95% CI 1.59 to 18.09; $p=0.013$) or in patients with daily prescription of cardiovascular system drugs (OR=2.77; 95% CI 1.24 to 6.15; $p=0.007$). Polymedication was significantly associated with ADE observation only in patients discharged after ED examination (OR=1.39; 95% CI 1.16 to 1.67; $p<0.0001$). Neither outlier nor influent observation was detected. A good fit of our model was not rejected ($p=0.56$).

DISCUSSION

These results suggest an ADE frequency higher than 20%, but not readily identified by the emergency physicians. 'Drug involvement in a multifactorial pathological condition' was both the most frequent and the less attributed ADE category. The observation of an ADE in ED patients was most often associated with polypathology, endocrine or metabolic diseases and cardiovascular system drugs.

Some studies found an ADE frequency similar to ours (20.1% to 22.2%),^{3 4 13} but most found a lower frequency (1.3% to 12.6%).^{2 5-8 10-12 14 15} Many investigators chose an outcome definition which excluded events when causes other than drugs were possible and thus were likely to underestimate ADE frequency. An association with polypathology^{13 23 24} and/or metabolic pathologies was previously found.^{11 24} Polypathology is frequently accompanied by polymedication and thus is expected to be associated with ADE observation. Concerning endocrine or metabolic diseases, our results have important implications because diabetes and hydro-electrolyte disorders are very common clinical situations in EDs.

We voluntarily chose a pragmatic definition of the primary outcome to reflect as well as possible on the awareness of the emergency physicians. Asking emergency clinicians for their diagnosis could be a way to examine their ability to detect an ADE but does not demonstrate whether they clinically intervened. The management of drug-related problems and the reduction of their recurrence yet depend on clinical interventions

such as medication regimen optimisation, follow-up plans or patients' and care providers' feedback and education.

A stringent study recently examined the frequency of drug-related visits that emergency physicians attributed to medication-related problems.¹⁹ In agreement with these first results, we found that a significant proportion of drug-related visits are not deemed medication related by emergency physicians. Nevertheless, our data show a higher proportion of unattributed ADEs. This is consistent with the fact that this study did not focus on just ADEs leading to ED presentation, but instead included ADEs unrelated to the patients' chief complaint, a type of ADEs whose diagnosis was expected to be more difficult.¹⁸ One of the most patent explanations for these findings consists in the information bias resulting from ED context. Emergency physicians may have attributed more drug-related visits to ADEs if additional information, which became available during the follow-up period, had been available to them during the ED visit. As a consequence of the ED organisation, medical care essentially focuses on the patient's chief complaint with little time for further investigation. When patients present with minor complaints, emergency physicians generally just treat the patient's symptoms without taking a more detailed medication history and can miss the opportunity to identify an ADE. Factors such as crowding or high workload may also have influenced ADE identification.

BIAS AND LIMITATIONS

No relationship was found between age or gender and ADE observation. This is consistent with the hypothesis that age or gender is not an independent risk factor for ADE because it does not take into account patient-specific physiological and functional characteristics.²⁵ However, many studies found a link between increasing age or female gender and risk for ADE.^{4 5 11} In the same way, polymedication is a well-known risk factor for ADEs,^{11 13 23 24 26} but the number of daily medications was unexpectedly associated with ADEs only in discharged patients. These discrepancies raise concerns about the relevance of our results and suggest we have not adjusted for some confounders, such as for comorbid conditions. The strong association with the 'polypathology' condition is consistent with this hypothesis.

Data were collected prospectively and their reliability was ensured by examination of various information sources including patient interviews. However, some data were difficult to retrieve in the ED context (eg, complete medication history when the patient's interview was impossible or condition evolution in discharged patients) and there may have been some difficulties in concluding an ADE. Another limitation was that our study relied on a single investigator team to identify ADEs. Finally, the classification of drugs and diagnoses only at the first level of ATC classification index and International Classification of Diseases 10th revision simplified data analysis but made interpretation of the results more difficult.

Even though the results of this monocentric study could vary depending on emergency structure and healthcare system organisation, we are convinced that lack of recognition of ADE by emergency physicians is a general issue concerning any European ED structure. Another limitation is related to our sampling design that included only weekday morning patients. This may lead to a selection bias which could be confirmed by the fact that included patients were older and more frequently hospitalised than the overall medical ED patients and by the fact that our ADE frequency is higher than the proportion reported previously

in literature, regardless of the variations in case definition, study design and patient populations.

CONCLUSIONS

This pilot study confirms the low rate of ADEs attributed to a medication-related problem by the emergency physicians, especially when the drug is involved in a multifactorial pathological condition. Our findings partly reflect the natural limitation of ADE identification in the ED, where working diagnoses are made according to incomplete information, and underscore the need for specific help to improve the performance of emergency physicians in this task. In addition to well known risk factors such as polypharmacy and poly pathology, our findings emphasise that ED final diagnosis should be considered for identifying patients that emergency physicians need to be vigilant for ADE. Further research is now required to improve ADE recognition in ED context. Our experience also suggests that physician–pharmacist collaboration may improve the management of drug-related issues.

Acknowledgements The authors thank Christelle Bordet, Marjolaine Dablaing, Claire Heauville, Jeanne Mendoumengué, Constance Riom, Guillaume Brement and Sébastien Ruaud for carrying out the patient interviews, and Sophie Bour for the linguistic support.

Contributors Each author has actively contributed to the work. They have contributed to, have seen and have approved the final version of the manuscript. Special contribution: LR, Fellow, in scientific course (Thesis), at first line for research implementation, data collection and results, writing the manuscript. FB, Director of thesis, (clinical pharmacist). J-BH, Bio statistics. AC, Expert for pharmacology intervened for contentious files (in confirming or not the ADEs if necessary). LM, Expert in public health and professional practices assessment, methodology support. GP, Director of the emergency ward, active contributor for the implementation of the study. NA, Codirector of thesis (physician in emergency and internal medicine), reviewing systematically all data, assessment of ADEs. Correction of the manuscript, in a collaborative manner with the director.

Competing interests None.

Ethics approval The project was approved by the GNEDS (Groupe Nantais d’Ethique dans le Domaine de la Santé).

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERENCES

- Bates DW, Cullen DJ, Laird N, *et al*. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implications for prevention. *JAMA* 1995;**274**:29–34.
- Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, *et al*. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA* 2006;**296**:1858–66.
- Queneau P, Trombert B, Carpentier F, *et al*; APNET. [Adverse drug effects: a prospective study by Apnet performed in seven emergency care units in France: propositions for preventive measures] (In French). *Ann Pharm Fr* 2005;**63**:131–42.
- Queneau P, Bannwarth B, Carpentier F, *et al*; APNET. Emergency department visits caused by adverse drug events: results of a French survey. *Drug Saf* 2007;**30**:81–8.
- Trifirò G, Calogero G, Ippolito FM, *et al*. Adverse drug events in emergency department population: a prospective Italian study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;**14**:333–40.
- Wasserfallen J, Livio F, Buclin T, *et al*. Rate, type, and cost of adverse drug reactions in emergency department admissions. *Eur J Intern Med* 2001;**12**:442–7.
- Corral Baena S, Guerrero Aznar MD, Beltran Garcia M, *et al*. Use of MBDS as a tool for the detection of drug-related adverse events. *Farm Hosp* 2004;**28**:258–65.
- Capuano A, Motola G, Russo F, *et al*. Adverse drug events in two emergency departments in Naples, Italy: an observational study. *Pharmacol Res* 2004;**50**:631–6.
- Sánchez Cuervo M, Delgado Téllez de Cepeda L, Delgado Silveira E, *et al*. [Detection and analysis of adverse drug reactions in a general hospital’s emergency department] (In Spanish). *Farm Hosp* 2006;**30**:78–84.
- Zanocchi M, Tibaldi V, Amati D, *et al*. Adverse drug reactions as cause of visit to the emergency department: incidence, features and outcomes. *Recenti Prog Med* 2006;**97**:381–8.
- Hafner JW Jr, Belknap SM, Squillante MD, *et al*. Adverse drug events in emergency department patients. *Ann Emerg Med* 2002;**39**:258–67.
- Yee JL, Hasson NK, Schreiber DH. Drug-related emergency department visits in an elderly veteran population. *Ann Pharmacother* 2005;**39**:1990–5.
- Tiping B, Kalula S, Badri M. The burden and risk factors for adverse drug events in older patients: a prospective cross-sectional study. *S Afr Med J* 2006;**96**:1255–9.
- Patel KJ, Kedia MS, Bajpai D, *et al*. Evaluation of the prevalence and economic burden of adverse drug reactions presenting to the medical emergency department of a tertiary referral centre: a prospective study. *BMC Clin Pharmacol* 2007;**7**:8.
- Zed PJ, Abu-Laban RB, Balen RM, *et al*. Incidence, severity and preventability of medication-related visits to the emergency department: a prospective study. *CMAJ* 2008;**178**:1563–9.
- Field TS, Gilman BH, Subramanian S, *et al*. The costs associated with adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. *Med Care* 2005;**43**:1171–6.
- Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician’s guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med* 2004;**140**:795–801.
- Hohl CM, Robitaille C, Lord V, *et al*. Emergency physician recognition of adverse drug-related events in elder patients presenting to an emergency department. *Acad Emerg Med* 2005;**12**:197–205.
- Hohl CM, Zed PJ, Brubacher JR, *et al*. Do emergency physicians attribute drug-related emergency department visits to medication-related problems? *Ann Emerg Med* 2010;**55**:493–502.
- WHO. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1972;**498**:1–25.
- Trotti A, Colevas AD, Setser A, *et al*. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003;**13**:176–81.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, *et al*. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;**30**:239–45.
- Carbonin P, Pahor M, Bernabei R, *et al*. Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients? *J Am Geriatr Soc* 1991;**39**:1093–9.
- Passarelli MC, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging* 2005;**22**:767–77.
- Gurwitz JH, Avorn J. The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1991;**114**:956–66.
- Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, *et al*. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med* 2003;**348**:1556–64.

1.2. Discussion

La définition du repérage d'un EIM par les médecins est une question méthodologique importante.

Dans la méthode utilisée par Hohl *et al* (Hohl 2010), des pharmaciens cliniciens analysaient les dossiers des patients inclus et déterminaient si l'admission était, selon eux, liée ou non à un EIM. Ils interrogeaient ensuite les médecins des urgences ayant pris en charge les patients inclus afin de recueillir leur opinion sur le lien éventuel entre l'admission et un EIM. Les avis du pharmacien et du médecin étaient comparés dans un second temps, un comité d'adjudication étant consulté en cas de désaccord entre les deux professionnels.

Cette méthode semble le meilleur moyen de déterminer si les médecins ont repéré ou non un EIM. Pourtant, nous ne l'avons pas reprise dans notre étude car elle nous semblait présenter une limite majeure, à savoir qu'elle est totalement déconnectée de la réalité clinique. En effet, ce qui compte sur le plan de la gestion des risques, c'est moins l'intime conviction du médecin que la réalité de la prise en charge du patient au moment de son passage aux urgences. Ainsi, l'avis *a posteriori* du médecin sur le possible lien entre une admission et un EIM ne présume pas du fait qu'il a effectivement repéré cet EIM pendant qu'il s'occupait du patient et qu'il a pris les décisions diagnostiques et thérapeutiques nécessaires. Ces mesures consistent à confirmer le diagnostic ou rechercher des diagnostics différentiels en réalisant les explorations adéquates ; à adapter le traitement médicamenteux (arrêt du ou des médicaments suspectés, adaptation posologique) et à prescrire un traitement symptomatique si nécessaire ; à prescrire les mesures de surveillance adaptées ; et à transmettre l'information sur un éventuel EIM (confirmé ou seulement suspecté) au moment de l'hospitalisation du patient afin que le service d'accueil prenne en compte cette hypothèse diagnostique.

C'est pourquoi nous avons jugé plus pertinent d'utiliser une définition pragmatique du repérage des EIM, basée sur la mise en évidence d'une intervention médicale ou d'un diagnostic clair d'EIM dans le dossier médical du patient. De plus, interroger les médecins sur leur opinion relative à un lien éventuel entre une admission et un EIM avait d'autant moins de sens que notre projet avait pour but de recenser tous les EIM, qu'ils soient cause ou non de l'admission (cf chapitre 2, paragraphe 1.2).

Les facteurs associés à l'observation d'un EIM que nous avons identifiés font ressortir quelques situations ou profils de patients plus à risque en termes de iatrogénie médicamenteuse. Ces résultats manquent néanmoins de finesse, d'autres sont surprenants

voire contradictoires par rapport aux données de la littérature, ce qui souligne les limites de notre analyse. Elle s'est en effet basée sur des données datant du début du projet. Les comorbidités des patients n'étaient pas recueillies, et il est probable que l'absence d'ajustement sur ce facteur de confusion important ait biaisé l'analyse. Par ailleurs, le codage des médicaments et des pathologies était incomplet (seuls les premiers niveaux de codage de l'ATC et de la CIM10 étaient utilisés), et ce manque de précision n'a pas permis d'analyser finement l'implication de certains groupes de pathologies ou de certaines classes médicamenteuses. Par la suite, le score de Charlson (Charlson 1987) a été déterminé pour chaque patient inclus et les codes ATC et CIM10 complets ont été relevés dans la base de données.

Enfin, cette étude a été l'occasion de tester une nouvelle approche dans la classification des EIM. La repérabilité d'un EIM semble intuitivement corrélée au niveau d'imputabilité des médicaments suspects. L'un des principaux critères qui détermine l'imputabilité d'un médicament dans la survenue d'un EIM est la place de ce dernier dans le diagnostic différentiel. De fait, le diagnostic d'effet indésirable médicamenteux est le plus souvent un diagnostic d'exclusion, et l'impossibilité d'écarter une autre cause non médicamenteuse diminue fortement le score d'imputabilité dans les différents algorithmes utilisés en pharmacovigilance.

Cette approche de l'analyse des cas supposés d'EIM est très adaptée à la pharmacovigilance qui se concentre par définition sur le médicament. En revanche, elle est assez éloignée de la pratique clinique, où le sujet de préoccupation n'est pas un médicament mais bien un patient. La démarche diagnostique se soucie davantage d'évaluer si un médicament peut être impliqué ou non dans la pathologie à prendre en charge, que de mesurer avec précision le lien de causalité entre l'exposition à ce médicament et la pathologie observée. Pour illustrer cette différence d'approche, prenons l'exemple d'un patient traité au long cours par fluindione pour une fibrillation atriale, qui est admis aux urgences pour la prise en charge d'un traumatisme crânien consécutif à une chute et chez lequel l'imagerie met en évidence un hématome sous-dural. L'analyse de ce cas selon les critères de la pharmacovigilance va conduire à attribuer une imputabilité *possible* à l'anticoagulant dans la survenue de ce saignement. Pour le médecin des urgences, il est certain que la fluindione n'a aucun lien avec la chute responsable de cette hémorragie, mais il est également certain qu'elle participe au saignement comme un facteur favorisant et aggravant. Contrairement au résultat ambigu de l'imputabilité de pharmacovigilance, le degré de certitude acquis par le médecin sur la base de son jugement

clinique ne laisse aucun doute sur l'attitude à adopter, à savoir arrêter immédiatement l'anticoagulant et administrer de la vitamine K, voire du complexe prothrombique.

Cette réflexion sur le sens clinique de l'imputabilité des médicaments nous a conduits à classer les EIM dans l'une ou l'autre des catégories suivantes :

- effet indésirable *stricto sensu*, dans les cas où le médicament était seul en cause ;
- participation iatrogène à une situation pathologique multifactorielle, dans les cas où le médicament n'était pas seul en cause mais intervenait comme un facteur favorisant ou aggravant dans la situation observée.

Une analyse préliminaire a confirmé que la première catégorie correspondait à des EIM dont l'imputabilité était classée comme *probable* ou *certaine* par les méthodes de pharmacovigilance telles que le score de Naranjo (Naranjo 1981), alors que la seconde correspondait à un niveau d'imputabilité *douteux* ou *possible* pour ces méthodes.

Comme attendu, nos résultats ont montré que les situations de participation du médicament à une situation pathologique multifactorielle (*participations iatrogènes*) étaient plus fréquentes et surtout moins facilement repérées par les médecins que les situations dans lesquelles le médicament était seul en cause.

Une perspective de recherche ouverte par ce travail consisterait à évaluer les conséquences cliniques du non repérage en termes de morbi-mortalité. La comparaison de la gravité des événements entre EIM repérés et non repérés n'a pas mis en évidence de différence significative, mais la taille des échantillons et la méthodologie n'étaient pas adaptées à l'étude comparative des conséquences de ces deux catégories d'EIM.

L'analyse attentive des dossiers des patients hospitalisés suite à leur admission aux urgences montrait qu'un grand nombre des EIM non repérés aux urgences ont ensuite été diagnostiqués durant l'hospitalisation des patients concernés. A l'occasion de l'étude de l'impact clinique du non repérage des EIM aux urgences, il serait utile de s'intéresser en particulier aux EIM qui n'ont été repérés ni aux urgences, ni au cours de l'hospitalisation, ainsi qu'au retard pouvant survenir dans le diagnostic de ces EIM ou dans l'adaptation des traitements pour évaluer son impact sur le pronostic.

Le résultat principal de cette étude reste assurément la proportion importante d'EIM non repérés par les médecins des urgences. Un tel résultat appelait à approfondir nos recherches sur ce thème, et plus particulièrement sur les moyens d'expliquer ces difficultés de repérage dans le but de proposer des solutions pour l'améliorer.

2. ÉTUDE DES FACTEURS ASSOCIÉS AU NON REPÉRAGE DES EIM PAR LES MÉDECINS DES URGENCES

2.1. Présentation du sixième article

Cet article est basé sur la même méthodologie que l'article précédent, mais en se concentrant cette fois sur les EIM non repérés par les médecins des urgences. Dans l'étude précédemment décrite, une comparaison simple des EIM repérés et non repérés n'avait pas mis en évidence de différence significative, excepté en fonction de la nature des EIM : les participations iatrogènes étaient moins facilement repérées par les médecins que les situations dans lesquelles le médicament était seul en cause.

A l'occasion d'un travail similaire sur le repérage des EIM par les médecins des urgences, Hohl *et al* (Hohl 2010) avaient cherché les facteurs associés au repérage, et en se limitant à 4 variables définies *a priori* (âge, sexe, nombre de comorbidités et gravité de l'EIM). Ainsi, il n'existait pas à notre connaissance d'étude qui se soit spécifiquement intéressée aux causes du non repérage des EIM.

Dans cet article, nous avons recherché les facteurs associés au non repérage des EIM et qui étaient liés aux patients et aux EIM. Sur la base des résultats de notre précédente étude qui avait fait ressortir le rôle important joué par l'imputabilité dans le repérage des EIM, nous avons également examiné dans quelle mesure les limites de l'évaluation de l'imputabilité aux urgences selon une méthode simple (score de Naranjo) pouvaient contribuer au non repérage, en mettant notamment l'accent sur le critère d'exclusion d'une autre cause non médicamenteuse.

Article 6.

**ADVERSE DRUG EVENT NON-RECOGNITION
IN EMERGENCY DEPARTMENTS:
AN EXPLORATORY STUDY ON FACTORS
RELATED TO PATIENTS AND DRUGS**

*Roulet L, Ballereau F, Hardouin JB,
Chiffolleau A, Potel G, Asseray N*

Soumis à : *Journal of Emergency Medicine* (IF: 1.306/ IF médian : 1,081)

Status : *en cours de reviewing*

Background: Many adverse drug events (ADEs) are not identified by emergency physicians. Research has been done to study risk factors for ADEs and help the emergency physicians to diagnose ADEs. However, no research has specifically examined the underlying causes of ADE unattribution to a medication-related problem in ED patients.

Study Objectives: We conducted an exploratory study in a medical emergency department (ED) to search for the factors associated with ADE non-recognition that are related to ED patients and ADEs.

Methods: Observational study carried out in the medical ED of a French tertiary care hospital. Adult patients were included at randomised time periods between January and December 2009. The study focused on all ADEs, whether related or not to the patient's chief complaint. An ADE was considered "attributed" if any evidence of ADE suspicion, ADE diagnosis and/or ADE management was documented on ED charts. Factors associated with ADE non-recognition were identified using multiple logistic regression analysis.

Results: Of the 465 included patients, 90 experienced an ADE at ED visit (19.4%; 95% CI 15.9% to 23.2%). Emergency physicians correctly recognised 36 of these cases (40.0%; 95% CI 29.8% to 50.9%). On multivariate analysis, ADE non-recognition was significantly associated with the following variables: i) non-relation between the ADE and the patient's chief complaint; ii) daily prescription of 4 drugs or more; and iii) "hospitalisation" ADE severity category.

Conclusions: Our results emphasise the importance of searching for ADEs in the patients whose chief complaint does not seem to be drug-related or with daily polypharmacy.

Version provisoire soumise le 26.07.12

Adverse Drug Event Non-Recognition in Emergency Departments: An Exploratory Study on Factors Related to Patients and Drugs

Key-words: Emergency department; Adverse drug event; Pharmacoepidemiology; Physicians; Diagnosis.

ARTICLE SUMMARY

1) Why is this topic important?

Adverse drug events (ADEs) are a significant cause of morbidity in patients presenting to the emergency department (ED). However, many ADEs are not identified by emergency physicians.

2) What does this study attempt to show?

We conducted an exploratory study to search for the factors associated with ADE non-recognition that are related to ED patients and ADEs.

3) What are the key findings?

ADE non-recognition was significantly associated with non-relation between the ADE and the patient's chief complaint, daily prescription of 4 drugs or more, and ADEs leading to hospitalisation.

4) How is patient care impacted?

These results may help emergency physicians to better identify the patients in which they are more likely to miss ADEs.

INTRODUCTION

Emergency departments (EDs) are an essential part of health care systems and serve as an interface between hospitals and communities. EDs are specialised to allow for the recognition and emergent care of any patients' chief complaint or condition severity. This context makes the ED an ideal place to study adverse drug events (ADEs).(1,2)

ADEs are a significant cause of morbidity in many patients presenting to the ED,(1,3-8) with higher severity(1,6,8) and substantially increased health services utilisation and cost.(9)

Successful treatment of ADEs first depends on the ability of emergency physicians to attribute ADEs to a medication-related problem and intervene when necessary, especially with drug regimen optimisation or drug discontinuation at ED, and communication with other care providers.(10) Recent data yet suggest that emergency physicians are moderately successful in identifying ADEs in patients presenting to the ED,(11,12) and less able to identify ADEs that are not related to the patient's chief complaint.(13)

Research was done to study how best to improve the emergency physician's skill in diagnosing ADEs. Risk factors for ADEs were highly studied in hospitalised patients,(14-17) and to a lesser extent in ED patients.(1,6,8,12) Clinical decision rules were recently developed to identify ED patients at high risk for ADEs who require medication review by a medication specialist.(18) However, to date, no research has specifically examined the underlying causes of ADE unattribution to a medication-related problem in ED patients.

We conducted an exploratory study to contribute to the research on the factors associated with ADE non-recognition in ED patients. The study objective was to search for the factors associated with ADE non-recognition that are related to ED patients and ADEs.

MATERIALS AND METHODS

Study Design and Setting

This exploratory study was conducted in the medical ED of a French 3,000-bed tertiary care hospital with a total annual ED census of 64,000 visits. The trauma ED, gynaecological ED, and psychiatric ED are physically separated from the medical ED and were not considered for this study.

At the time of the study, emergency medicine in France was a supra-specialty which was not recognised as a stand-alone specialty.(19) At any time of day or week, every patient admitted to our medical ED was managed by a fellow physician who was supervised by a senior

physician with a qualification in emergency medicine. Emergency physicians that intervened in our medical ED during the study were unaware of its specific objective, even if they were informed that a research project on ADEs in ED patients was conducted there.

Institutional Review Board approval for non interventional studies was obtained.

Selection of Participants

All adult patients presenting to the medical ED of the study hospital between January 2009 and December 2009 were eligible for enrolment. Eighty-five time slots were randomly selected among the 261 weekdays of year 2009. This weekday sampling allowed for a total balanced number of time slots per weekday and for a balanced number of time slots per quarter of the year. All patients who were physically present in the ED at the beginning of each time slot were screened for eligibility, regardless of entry date or severity level. Patients were definitely included if: (1) they (or their support person) agreed to participate in the study; (2) they did not visit the ED because of an intentional drug poisoning; and (3) it was their first visit to the ED during the study period.

Data Collection and Processing

The investigators in this study were an emergency physician with special experience in internal medicine and a trained clinical pharmacist who both did not intervene in the care of included patients. They are subsequently referred as “the investigator pair”.

Data were collected by 12 pre-graduate pharmacists (fifth professional year degree) completing a training course in ED on weekday mornings during their university hospital internship.(20) The students became familiar with the data-collection process during a standardised 1-week pilot period. They were trained by the clinical pharmacist to review all available ED charts (e.g., clinician records, nursing notes, emergency medical services logs, and discharge instructions) and interview the patients or their relatives when possible. Information was prospectively collected in real time after patient inclusion, at the time of the care, under daily supervision.

Data were collected in a standardised abstraction form (Sphinx 5 software, Sphinx Développement, Chavanod, France). The data collected included: (1) socio-demographic characteristics; (2) medical history; (3) current clinical status; and (4) final diagnosis. Special attention was focused on drug exposure during the 2 weeks preceding the ED visit. If data collected during the ED visit were insufficient to identify an ADE with certainty, further information was obtained from other medical correspondence but not from the patients themselves.

Drugs were classified by pharmacy students on the basis of the Anatomical Therapeutic Chemical classification index (World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology). ED diagnosis and injuries associated with ADEs were coded by the investigator pair according to the International Classification of Diseases 10th revision (World Health Organization: International statistical classification of disease and related health problems, Tenth Revision [ICD-10], Geneva: World Health Organization; 1992). The Charlson Comorbidity Index,(21) one of the most extensively studied comorbidity index for predicting mortality,(22) was used to assess the burden of concomitant disease for each patient.

Methods of measurement

ADEs were classified according to the definition used by the “National Electronic Injury Surveillance System: Cooperative Adverse Drug Events Surveillance System” (NEISS-CADES).(2) The NEISS-CADES defines an ADE as an injury related to the patient use of a drug and resulting from: (1) an allergic reaction (immunologically mediated effect); (2) an adverse effect (undesirable pharmacologic effect at a recommended dose); (3) an unintentional overdose (toxic effect linked to excess dose or impaired excretion); or (4) a secondary effect (e.g., falls and secondary infections). This definition excludes drug therapeutic failures, drug withdrawal, drug abuse, intentional drug poisonings and ADEs that occurred as a result of ED medical treatment.

The investigator pair reviewed all cases together to identify ADEs. ADEs were identified on the basis of collected data, using clinical knowledge and validated databases of known adverse drug reactions also accessible to the ED physicians. Contentious issues were resolved by consensus, and when required by the expertise of a pharmacologist who was not involved in the research project. The study focussed on ADEs that were either the cause for the patient to visit the ED, or were unrelated to the patient’s chief complaint.

ADE severity was assessed according to the 5 stage Common Terminology Criteria for Adverse Events:(23) (A) spontaneous regression; (B) regression after symptomatic treatment; (C) hospitalisation with no life-threat; (D) life-threatening risk; and (E) death. Drug causality was assessed according to the 4 stage Naranjo Probability Scale:(24) “doubtful” (score 0), “possible” (score 1-4), “probable” (score 5-8), or “definite” (score 9 or more). When two or more drugs were assessed in a clinical scenario suspicious for an ADE, the drug with the highest probability score was considered for the attribution of a global causality level to the ADE case.

Finally, the investigator pair examined whether or not the identified ADEs were recognised by the ED physicians.

Outcome measures

The primary outcome was the frequency of ADEs that were attributed to a medication-related problem by emergency physicians. An ADE was considered “attributed” if any evidence of ADE suspicion, ADE diagnosis or ADE management (e.g., drug regimen optimisation, drug discontinuation, prescription of a symptomatic treatment, hospitalisation for further investigation) was documented on ED charts. An ADE was labelled as “unattributed” when no evidence was found that the emergency physician suspected, recognised or provided management of the ADE; conversely, an ADE could be labelled as “attributed” despite it was not explicitly documented in the ED charts.(12)

Primary data analysis

A Student's t-test was used to compare differences between the means for normally distributed variables, and a Wilcoxon rank sum test was used for the other variables. A comparison of groups for categorical variables was tested by a Chi-square test or a Fisher's exact test. The level of significance was set at 5%.

To explore the factors associated with ADE non-recognition, the following variables of interest were studied after verifying that no data were missing: age, gender, Charlson comorbidity score, priority at the ED visit (triage acuity score), number of daily medications, ADE diagnosis, drug categories causing ADEs, relation between ADE and the patient's chief complaint, ADE causality assessment, ADE severity. The link between ADE non-recognition and covariables was first tested by univariate logistic models. Only the variables with $p < 0.2$ were retained for multivariate analysis. After assessing for collinearity, variables were selected in multivariate logistic models with a manual backward procedure including clinical judgment. Only clinically relevant interactions were tested. The model fit was tested (Hosmer-Lemeshow test). All analyses were performed using SAS statistical software (SAS 9.1; SAS Institute, Cary, North Carolina, USA).

RESULTS

Of the 472 patients who met inclusion criteria, 7 (1.5%) were secondly excluded because the ED medical investigations were insufficient to identify an ADE with certainty (Figure 1). The baseline characteristics of the 465 patients considered for analysis are presented in Table 1.

We determined that 90 patients experienced an ADE at ED visit (19.4%; 95% confidence interval [CI] 15.9% to 23.2%). Emergency physicians attributed 36 of these cases (40.0%; 95% CI 29.8% to 50.9%) to a medication-related problem (Table 2).

ADE diagnoses were most frequently: (1) bleeding (16.7%); (2) secondary infectious disease (12.2%); (3) water-electrolyte imbalance (11.1%); (4) acute renal failure (11.1%); (5) constipation (7.8%); and (6) consciousness disorders (7.8%). Of the identified ADEs, 51 (56.7%) led to hospitalisation (C to E gravity categories), and 6 of these were deemed to be serious and 2 were fatal (2 intracerebral bleedings while on antithrombotic therapy). Drug categories most commonly causing ADEs were: (1) antithrombotic agents (13.0%); (2) agents acting on the renin-angiotensin system (12.3%); (3) opioids (10.9%); (4) diuretics (9.4%; furosemide: 8.0%); and (5) glucocorticoids (7.2%).

On univariate analysis, ADE non-recognition was significantly associated with an increasing age, an increasing number of daily medications, the non-relation between the ADE and the patient's chief complaint, a "possible" ADE causality category, and a "hospitalisation" ADE severity category (Table 2). An ADE diagnosis of bleeding was more frequent in patients with an attributed ADE than in patients with an unattributed ADE (respectively 27.8 vs 9.3%, $p=0.021$).

All included patients were considered for multivariate analysis. After adjustment for confounders, ADE non-recognition was significantly associated with the non-relation between the ADE and the patient's chief complaint, a daily prescription of 4 drugs or more, and a "hospitalisation" ADE severity category (Table 3). A good fit of our model was not rejected ($p=0.80$).

DISCUSSION

The results of this study confirm that ADEs, although frequent among patients visiting our ED, are incompletely recognised by emergency physicians. On multivariate analysis, ADE non-recognition was significantly associated with the non-relation between the ADE and the patient's chief complaint, a daily prescription of 4 drugs or more, and an ADE leading to hospitalisation.

As previously substantiated,(11,12) we observed that a significant proportion of ADEs are not correctly identified by emergency physicians. Focusing on 4 covariates defined *a priori*, Hohl *et al.* suggested an association between younger age and ADE attribution to a medication-

related problem.(11) We specifically examined the factors related to ADE non-recognition by emergency physicians.

Our findings confirm that ADEs leading to an ED visit are much more recognised than the ADEs that are not related to the patient's chief complaint, a type of ADEs whose diagnosis was expected to be more difficult.(13) As a consequence of the ED organisation with high workload and little time for extensive investigations, emergency physicians usually focus on the patient's chief complaint. In accordance with former hypotheses,(11) we assume that emergency physicians can miss the opportunity to identify an ADE for this reason.

Our results also demonstrate that ADE non-recognition is strongly associated with polypharmacy. If polypharmacy is a well known risk factor for ADEs,(1,6,16-18) it is also clear that effort and time required to monitor a prescription consistently increase with the number of medications. Moreover, medication histories obtained from ED staff are often incomplete.(25) Further research should examine to what extent these factors can explain some failures in the identification of ADEs by emergency physicians.

We found that ADEs whose severity required an hospitalisation were statistically less recognised, which is of concern because drug-related problems are an important cause of hospital admission.(26) These cases corresponded mostly to complex medical situations with a need for further investigations to ascertain ADE diagnosis. Emergency physicians could have recognised more ADEs if additional information that became available during the hospitalisation had been available to them during the ED visit. A next step could be to address the issue of the recognition of these complex ADEs in the subsequent chain of care.

Our findings suggest several ways to improve the ADE non-recognition by emergency physicians, i. e. strengthening medication histories, monitoring polypharmacy prescriptions, and paying greater attention to conditions that are not related to the patient's chief complaint. Apart from the ED implementation of new supportive solutions such as computer-assisted prescription writing(27) or standardised questions to improve medication reconciliation,(28) the involvement of a pharmacist may be a way to achieve these objectives. Clinical pharmacists were shown to be efficient in providing a variety of services including medication reconciliation, prescription monitoring, and drug-related-problem reporting in ED.(29) Establishing a pharmacy presence in the ED could also give the opportunity for regular education and training of emergency physicians, e.g. with a regular report of non-recognised ADEs or an introduction to the basics for drug causality assessment.

We did not find in the literature any study that specifically searched for the factors associated with the ADE unattribution to a medication-related problem in ED. The purpose of this work was to provide material of interest to develop a stringent research on the factors

associated with ADE non-recognition in the ED patients. In this exploratory study, we specifically focused on the factors that are associated with patients and ADEs. However ED organisation and ED physicians are two other aspects that are likely to influence ADE recognition. E.g., it is well known that ED volumes vary depending on the moment of the day or of the week; or that in some places, the "easier" shifts go preferentially to experienced physicians with greater seniority. Such confounders may affect the likelihood of identifying an ADE. Finally, on the basis of our experience and a literature review,(1,6,8,12,18) we propose four interrelated sets of factors, which we regard as essential to consider in future research on ADE unrecognition: the first two groups are related to the patients and their medications, and the two others are related to the ED services and their medical staff (Figure 2).

Limitations

Unless information was collected prospectively and its reliability ensured by examining various information sources including patient interviews, some data were difficult to retrieve in the ED context (e.g., self-medication data when the patient's interview was impossible or rechallenge outcome in discharged patients). This may have led us to miss some ADEs or underestimate their causality assessment.

Another limitation was that this study relied on a single investigator pair to identify ADEs and their recognition by ED physicians. However, it made the reproductibility of encoding sure, and contentious or uncertain issues were resolved by an independent expert.

The external validity of our results has several limitations: the study was restricted to the medical part of our ED, in a single setting, and the sampling design included only weekday morning patients. Selection bias is confirmed by the fact that included patients were older and more frequently hospitalised than the overall patients visiting our medical ED on the same period (data not shown). Nevertheless, the primary outcome was the proportion of recognised ADEs and not the true ADE rate. We found a proportion of recognised ADEs very similar to data previously published,(11) suggesting that this selection bias could have affected the true ADE rate but not the proportion of recognised ADEs.

CONCLUSION

Our results emphasize the importance of searching for ADEs in the patients whose chief complaint does not seem to be drug-related or with daily polypharmacy. They may help

emergency physicians to better identify the patients in which they are more likely to miss ADEs. We propose that future research on the factors associated with ADE non-recognition in ED should consider the complex relationship between patients, ADEs, ED organisation, and ED physicians. Our experience suggests that a benefit can be expected from a physician-pharmacist team, not only to identify ADEs in ED routine practice, but also to explore the factors likely to affect ADE recognition.

REFERENCE LIST

1. Hafner JW Jr, Belknap SM, Squillante MD, et al. Adverse drug events in emergency department patients. *Ann Emerg Med.* 2002;39(3):258-67.
2. Budnitz DS, Pollock DA, Mendelsohn AB, et al. Emergency department visits for outpatient adverse drug events: demonstration for a national surveillance system. *Ann Emerg Med.* 2005;45(2):197-206.
3. Capuano A, Motola G, Russo F, et al. Adverse drug events in two emergency departments in Naples, Italy: an observational study. *Pharmacol Res.* 2004;50(6):631-6.
4. Trifiro G, Calogero G, Ippolito FM, et al. Adverse drug events in emergency department population: a prospective Italian study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005;14(5):333-40.
5. Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA.* 2006;296:1858-66.
6. Queneau P, Bannwarth B, Carpentier F, et al, APNET. Emergency department visits caused by adverse drug events: results of a French survey. *Drug Saf.* 2007;30(1):81-8.
7. Patel KJ, Kedia MS, Bajpai D, et al. Evaluation of the prevalence and economic burden of adverse drug reactions presenting to the medical emergency department of a tertiary referral centre: a prospective study. *BMC Clin Pharmacol.* 2007;7:8.
8. Zed PJ, Abu-Laban RB, Balen RM, et al. Incidence, severity and preventability of medication-related visits to the emergency department: a prospective study. *CMAJ.* 2008;178(12):1563-9.
9. Hohl CM, Nosyk B, Kuramoto L, et al. Outcomes of emergency department patients presenting with adverse drug events. *Ann Emerg Med.* 2011;58(3):270-9.
10. Nebeker, Barach P, Samore M. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med.* 2004;140:795-801.
11. Hohl CM, Zed PJ, Brubacher JR, et al. Do Emergency Physicians Attribute Drug-Related Emergency Department Visits to Medication-Related Problems? *Ann Emerg Med.* 2010;55(6):493-502.
12. Roulet L, Ballereau F, Hardouin JB, et al. Assessment of adverse drug event recognition by emergency physicians in a French teaching hospital. *Emerg Med J.* Published Online First: 25 February 2012.
13. Hohl CM, Robitaille C, Lord V, et al. Emergency physician recognition of adverse drug-related events in elder patients presenting to an emergency department. *Acad Emerg Med.* 2005;12(3):197-205.
14. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, et al. Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs and attributable mortality. *JAMA.* 1997;277(4):301-6.
15. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, et al. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *French Pharmacovigilance Centres. BMJ.* 2000;320(7241):1036.
16. van den Bemt PM, Egberts AC, Lenderink AW, et al. Risk factors for the development of adverse drug events in hospitalized patients. *Pharm World Sci.* 2000;22(2):62-6.
17. Passarelli MC, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging.* 2005;22(9):767-77.
18. Hohl CM, Yu E, Hunte GS, et al. Clinical Decision Rules to Improve the Detection of Adverse Drug Events in Emergency Department Patients. *Acad Emerg Med.* 2012;19(6):640-9.
19. Adnet F, Lapostolle F. International EMS systems: France. *Resuscitation.* 2004;63(1):7-9.
20. Bourdon O, Ekeland C, Brion F. Pharmacy Education in France. *Am J Pharm Educ.* 2008;72(6):132

21. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
22. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, et al. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol.* 2003;56(3):221-9.
23. Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol.* 2003;13(3):176-81.
24. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45.
25. De Winter S, Spriet I, Indevuyst C, et al. Pharmacist- versus physician-acquired medication history: a prospective study at the emergency department. *Qual Saf Health Care.* 2010;19(5):371-5.
26. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother.* 2008;42(7):1017-25.
27. Bizovi KE, Beckley BE, McDade MC, et al. The effect of computer-assisted prescription writing on emergency department prescription errors. *Acad Emerg Med.* 2002;9(11):1168-75.
28. De Winter S, Vanbrabant P, Spriet I, et al. A simple tool to improve medication reconciliation at the emergency department. *Eur J Intern Med.* 2011;22(4):382-5.
29. Cohen V, Jellinek SP, Hatch A, et al. Effect of clinical pharmacists on care in the emergency department: a systematic review. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(15):1353-61.

TABLES

Table 1. Baseline characteristics of the study population.

	Included patients (n=465)
Age in years, mean (SD)	60.1 (22.2)
Female sex, n (%)	211 (45.4)
Charlson score, n (%)	
0	217 (46.7)
1-3	162 (34.8)
≥ 4	86 (18.5)
Triage acuity score, median (min-max)	2 (1-4)
ED outcome, n (%)	
Discharge	206 (44.3)
Hospitalization	258 (55.5)
Death in ED	1 (0.2)
Number of daily medications, n (%)	
0	72 (15.5)
1-3	127 (27.3)
≥ 4	266 (57.2)
Self-medication, n (%)	
Yes	283 (60.9)
No	39 (8.4)
Unknown	143 (30.7)

ADE, adverse drug event; *SD*, standard deviation; *ATC*, Anatomical Therapeutic Chemical; *ATM drugs*, alimentary tract or metabolism drugs. ED triage acuity score included 4 stages of

decreasing priority: (1) life-threatening situation; (2) situation with no life-threat but rapid care is needed; (3) situation within emergency ability but care can be delayed; and (4) situation not within emergency ability but within ambulatory setting ability.

Table 2. Characteristics of attributed and unattributed adverse drug events to a medication-related problem.

	Attributed ADEs (n=36)	Unattributed ADEs (n=54)	p-value
Patients			
Age in years, mean (SD)	63.8 (20.0)	76.1 (13.8)	0.0030
Female sex, n (%)	15 (41.7)	31 (57.4)	0.14
Hospitalisation after the ED visit, n (%)	20 (55.6)	38 (70.4)	0.20
Number of daily medications, mean (SD)	6.6 (3.0)	8.1 (3.7)	0.048
Charlson score, mean (SD)	1.9 (2.4)	2.2 (2.1)	0.22
Injuries			
Relation between the ADE and the patient's chief complaint, n (%)	33 (91.7)	35 (64.8)	0.0039
ADE classification, n (%)			
Adverse effects	23 (63.9)	43 (79.6)	0.098
Secondary effects*	5 (13.9)	7 (13.0)	0.90
Unintentional overdoses	7 (19.4)	4 (7.4)	0.089
Allergic reactions	1 (2.8)	0	NA
ADE causality assessment, n (%)			
Definite	1 (2.8)	1 (1.9)	NA
Probable	16 (44.4)	10 (18.5)	0.007
Possible	19 (52.8)	43 (79.6)	0.007
Doubtful	0	0	NA
ADE severity, n (%)			0.019
Hospitalisation (C-E severity categories)	15 (41.7)	36 (66.7)	
Discharge (A-B severity categories)	21 (58.3)	18 (33.3)	
Number of suspected drugs per ADE case, mean (SD)	1.6 (0.9)	1.5 (0.8)	0.39

ADE, adverse drug event; *SD*, standard deviation; *ATC*, Anatomical Therapeutic Chemical;

ATM drugs, alimentary tract or metabolism drugs; *NA*, not applicable.

*Secondary effects included cases of falls (1) and secondary infections (11).

Table 3. Multivariate analysis of factors associated with adverse drug event unattribution to a medication-related problem.

Covariates	Adjusted odds ratio of ADE unattribution to a medication-related problem (95% CI)
Age \geq 80 years	1.18 (0.37-3.81)
Female sex	1.61 (0.56-4.64)
Number of daily medications \geq 4	6.74 (1.18-38.47)
Non-relation between the ADE and the patient's chief complaint	6.76 (1.51-30.15)
ADE leading to hospitalisation (C to E severity categories)	4.41 (1.38-14.06)
Involvement of an antithrombotic agent in ADE occurrence	0.28 (0.07-1.11)

ADE, adverse drug event.

FIGURES

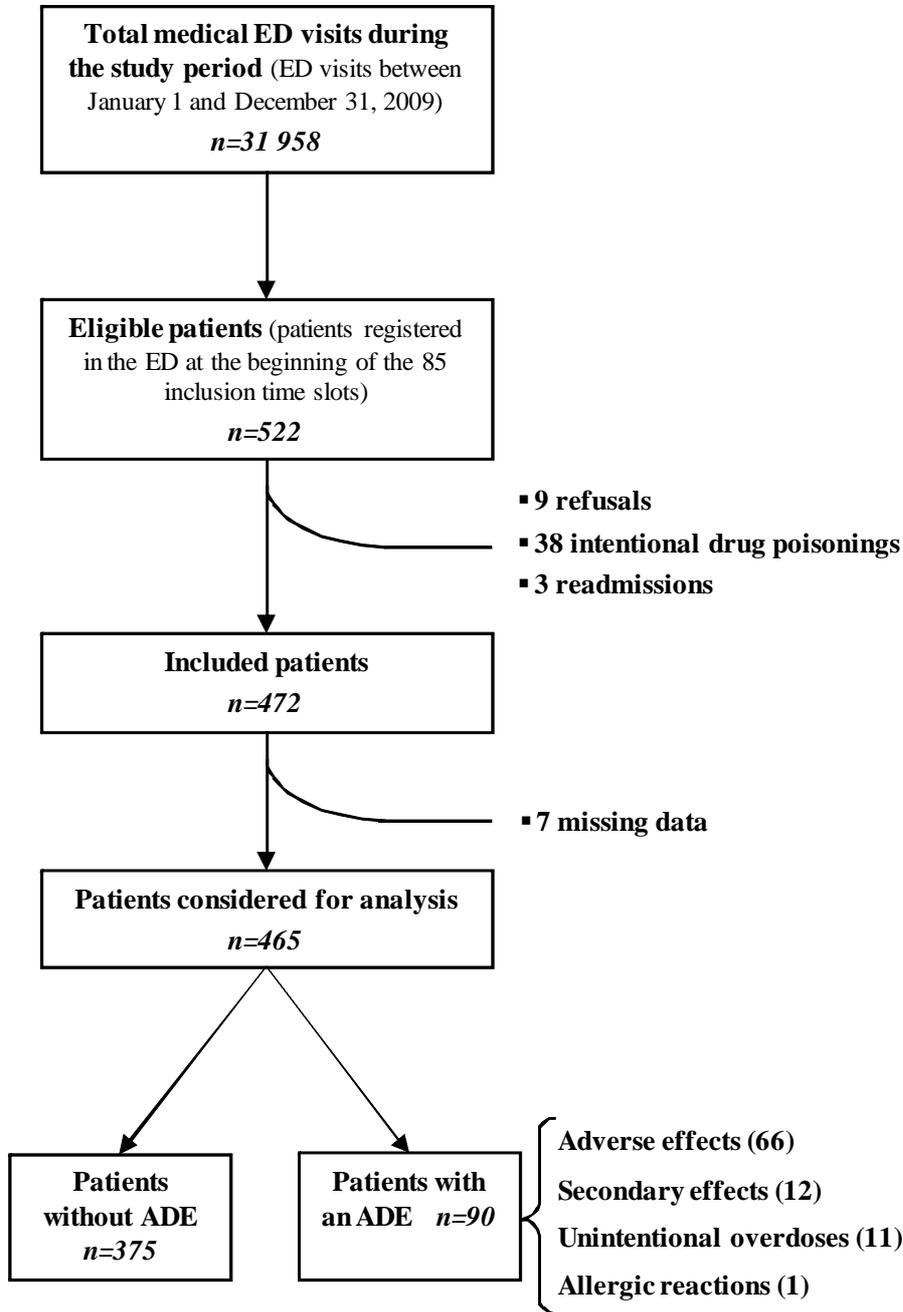


Figure 1. Patient flow. *ED*, emergency department; *ADE*, adverse drug event.

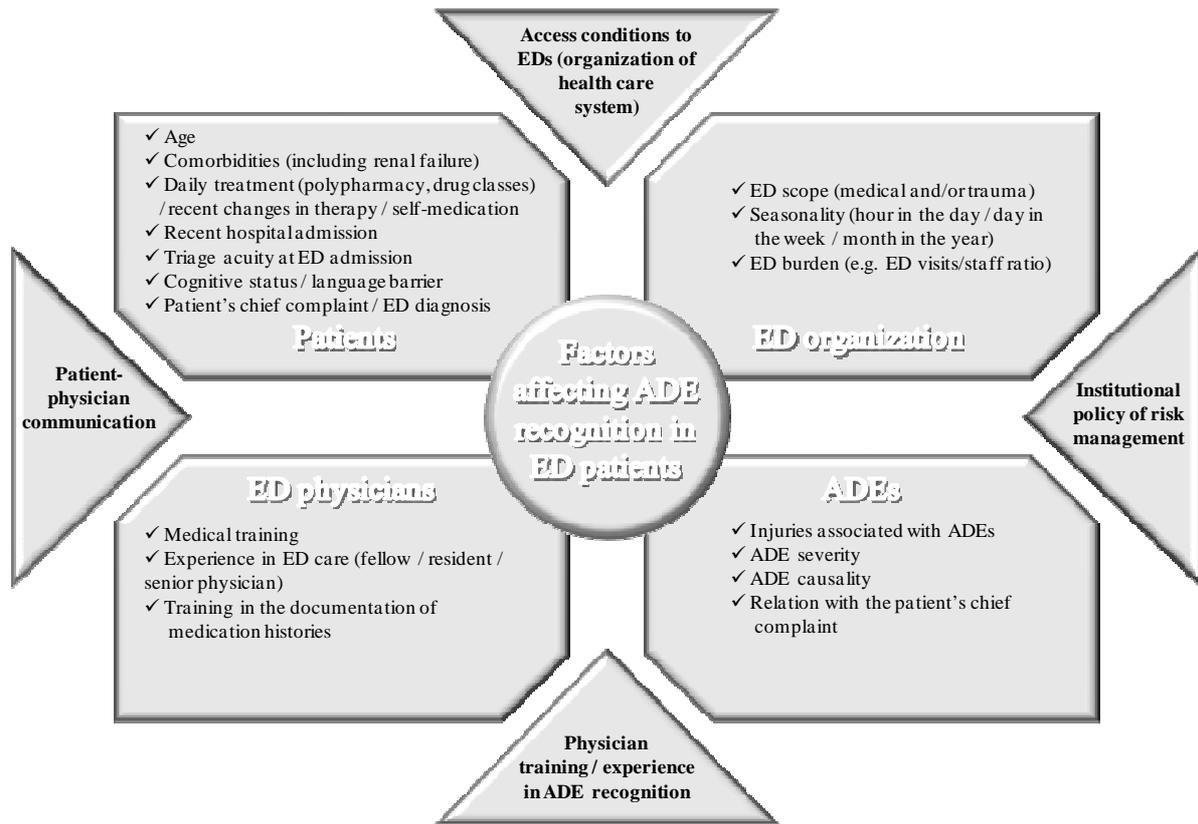


Figure 2. Factors that should be considered when exploring the causes for ADE non-recognition in emergency department patients. ADE, adverse drug event; ED, emergency department.

Synthèse des résultats de l'article et résultats complémentaires

Parmi les 465 patients inclus, 90 présentaient un EIM à leur admission, dont 36 (40,0%) ont été repérés par les médecins des urgences.

Après ajustement sur les principaux facteurs de confusion liés aux patients et aux EIM, le non repérage d'un EIM par les médecins des urgences était significativement associé à l'absence de lien entre l'admission aux urgences et l'EIM, à la présence d'au moins 4 médicaments dans le traitement habituel et à une gravité d'EIM ayant entraîné une hospitalisation.

Concernant l'évaluation de l'imputabilité, 38 EIM ont été classés "probables" ou "certains" (31,1%; IC 95% 21,8% à 41,7%); aucun EIM n'a été jugé "douteux". Seuls 5 items sur les 10 que comporte le score de Naranjo ont pu être complétés de manière satisfaisante pour la plupart des médicaments suspects avec les informations disponibles dans les dossiers des patients (tableau III). La cinquième question (recherche d'autres causes non médicamenteuses) était la seule pour laquelle le ratio réponses positives/réponses négatives était nuancé. Dans la mesure où le score final varie de ± 3 points selon la réponse à cette seule question, nous avons considéré que celle-ci avait un poids majeur dans le score final attribué au médicament. Pour tester cette hypothèse, nous avons choisi d'attribuer un poids nul à une réponse positive pour cette question (au lieu de -1), sans changer le poids attribué à une réponse négative (+2). En appliquant cette modification, le nombre de médicaments avec un score d'imputabilité "probable" est passé de 33 (22,9%) à 109 (79,0%).

2.2. Discussion

Les résultats de cette étude permettent de mieux comprendre les circonstances qui rendent plus difficile le repérage des EIM par les médecins des urgences. En toute logique, il ressort globalement que cette difficulté augmente avec la complexité des situations auxquelles les médecins sont confrontés.

On retrouve la limite désormais bien connue des 4 médicaments du traitement habituel, limite au-delà de laquelle l'analyse de la pharmacothérapie suppose l'intégration de nombreux paramètres, et plus particulièrement les interactions des médicaments entre eux ou avec les comorbidités du patient. De telles analyses deviennent affaire de spécialiste et sont d'autant plus délicates à réaliser dans le contexte d'un service d'accueil des urgences.

Tableau III. Disponibilité des informations nécessaires à l'évaluation de l'imputabilité de chacun des 138 médicaments suspects à l'aide du score de Naranjo, n (%).

	Oui	Non	Information non disponible
1- Cet événement a-t-il déjà été décrit?	138 (100)	0	0
2- L'événement est-il apparu après l'administration du médicament suspecté ?	138 (100)	0	0
3- L'événement a-t-il évolué favorablement après l'arrêt du médicament ou l'administration d'un traitement symptomatique spécifique?	116 (84,1)	5 (3,6)	17 (12,3)
4- L'événement est-il réapparu lorsque le médicament a été ré-administré ?	2 (1,5)	0	136 (98,6)
5- Y a-t-il d'autres causes (non médicamenteuses) qui pourraient avoir provoqué l'événement observé ?	114 (82,6)	24 (17,4)	0
6- Le médicament a-t-il été détecté dans le sang (ou un autre liquide biologique) à une concentration réputée toxique ?	6 (4,3)	0	132 (95,7)
7- L'événement s'est-il aggravé quand la dose a été augmentée, ou s'est-il atténué quand la dose a été diminuée ?	1 (0,7)	0	137 (95,7)
8- Le patient a-t-il présenté un événement similaire au même médicament ou à un médicament similaire lors d'une précédente exposition ?	4 (2,9)	1 (0,7)	133 (96,4)
9- L'événement est-il apparu après l'administration d'un placebo ?	0	0	138 (100)
10- L'événement a-t-il été confirmé par une quelconque preuve objective ?	138 (100)	0	0

Les EIM n'ayant pas de lien avec le motif de recours aux urgences étaient également plus difficilement repérés. Ce résultat était attendu dans une structure organisée de telle manière que les médecins doivent se concentrer sur le problème médical aigu.

Enfin, la difficulté à repérer des EIM ayant entraîné une hospitalisation s'explique par le fait que ces EIM correspondaient généralement à des situations médicales complexes, pour lesquelles il était nécessaire de connaître les résultats d'investigations complémentaires ainsi que l'évolution de l'état du patient afin de pouvoir évoquer la responsabilité du médicament. De fait, les informations utiles pour poser le diagnostic d'EIM n'étaient le plus souvent pas encore disponibles au moment où le patient quittait les urgences pour le service d'aval.

Cette étude a également été l'occasion d'évaluer précisément les limites de l'imputabilité dans le contexte des urgences. Il est entendu que les outils d'imputabilité utilisés en pharmacovigilance n'ont pas été conçus pour le diagnostic des EIM en pratique clinique : ce sont des méthodes permettant une analyse *a posteriori* destinée à fournir des données pertinentes d'évaluation de la sécurité des médicaments. Pour autant, il nous a semblé intéressant de mettre l'un de ces outils à l'épreuve.

Le score de Naranjo reste l'un des algorithmes les plus couramment utilisés dans les études sur la iatrogénie médicamenteuse. Il n'est pas adapté au diagnostic pour des raisons communes à la plupart des outils de pharmacovigilance :

- comme évoqué dans la discussion précédente, il aborde l'analyse du cas sous l'angle du médicament et non du patient dans sa globalité ;
- il comporte plusieurs questions qui impliquent des investigations approfondies et dont la réponse n'a généralement d'intérêt que pour enquêter sur le rôle du médicament ;
- son utilisation nécessite un apprentissage et implique un certain niveau de connaissances dans le domaine de la pharmacologie ;
- sa structure standardise l'analyse mais ne permet pas de s'abstraire totalement d'une variabilité inter- et intra-individuelle dans les réponses permettant de calculer le score ;
- enfin, le résultat obtenu est un niveau d'imputabilité exprimé par un adjectif qualificatif ouvrant à un niveau élevé d'interprétation et qui se révèle peu utile au clinicien pour prendre une décision médicale.

Etudier la faisabilité du score de Naranjo dans notre étude n'avait donc pas pour but de confirmer que cet outil n'est pas adapté au diagnostic d'EIM en routine, mais plutôt de comprendre *pourquoi* il ne l'est pas. Nous avons ainsi pu mettre en évidence les items auxquels il était particulièrement difficile de répondre avec les données disponibles dans le dossier d'un patient ayant consulté les urgences, même lorsqu'il était hospitalisé par la suite. Notre précédente étude avait par ailleurs souligné à quel point l'impossibilité d'écarter une autre cause non médicamenteuse semblait influencer sur le score final d'imputabilité. C'est pourquoi nous avons souhaité ici étudier plus spécifiquement l'impact de la cinquième question du score de Naranjo (annexe 1) en modifiant sa pondération. Répondre positivement ou négativement à cette question fait en effet varier le score final de ± 3 points, attribuant ainsi un poids considérable à cet item. Dans la discussion précédente, nous avons montré que diminuer l'imputabilité d'un médicament dans les cas de *participation iatrogène* n'avait en fait pas de sens clinique. Sur la base de cette hypothèse, nous avons donc attribué un poids nul à une réponse négative à la question 5. L'impact observé sur les scores d'imputabilité ainsi

recalculés (à savoir une inversion du rapport des imputabilités *possible* et *probable*) confirme le rôle majeur que joue le diagnostic différentiel dans l'appréciation de l'imputabilité d'un médicament, et donc sur la décision médicale finale. Si l'on admet que l'existence d'une autre cause non médicamenteuse ne doit pas faire écarter l'hypothèse d'un facteur médicamenteux associé (participation iatrogène), ce résultat tend donc à démontrer que la modification de pondération que nous proposons pour l'item 5 est pertinente pour utiliser le score de Naranjo dans le but d'évaluer l'imputabilité d'un EIM.

Les médicaments à marge thérapeutique étroite (annexe 6) représentaient 6,9% (155/2244) des médicaments prescrits aux patients inclus dans l'observatoire en 2009, mais seulement 3,6% (5/138) des médicaments suspectés dans les EIM identifiés sur la même période. Il s'agissait à chaque fois d'un antivitaminique K (AVK), impliqué principalement dans des EIM qui ont été repérés (4 cas sur 5). Ces résultats semblent indiquer que les médecins des urgences sont sensibilisés au potentiel iatrogène des médicaments à marge thérapeutique étroite et qu'ils les prennent généralement en compte dans leurs diagnostics différentiels, ce qui expliquerait que les EIM impliquant cette catégorie de médicaments soient bien repérés aux urgences. Cette bonne connaissance de la problématique des médicaments à marge thérapeutique étroite peut être liée à la fréquence de la iatrogénie qui leur est associée, comme l'ont par exemple démontré les dernières enquêtes nationales pour les AVK (Pouyane 2000, Castot 2008, DREES 2011). Dans le cas des AVK, elle est aussi certainement liée à l'expérience qu'ont les urgentistes de la gravité des EIM liés à cette classe.

Nous avons conçu notre recherche de facteurs associés au non repérage comme un travail préliminaire. En effet, pour la compléter, de futurs travaux devront prendre en compte de nombreux autres facteurs de confusion en lien avec l'organisation des urgences et avec les médecins qui y interviennent. La méthodologie d'enquête telle que nous l'avions imaginée dans le cadre de l'observatoire des EIM ne permettait pas en l'état d'explorer ces deux autres dimensions, et c'est pourquoi nous nous sommes limités à l'étude des facteurs associés aux patients et aux EIM. Cet article a toutefois été l'occasion de proposer une synthèse de l'ensemble des facteurs qui devraient être pris en compte pour la réalisation d'études *ad hoc* sur ce thème, synthèse d'autant plus utile à nos yeux que nous n'avons pas retrouvé de telles données dans la littérature.

CONCLUSION

Les études présentées dans ce dernier chapitre avaient pour but de travailler sur les deux axes identifiés pour améliorer le repérage des EIM :

- concernant l'axe *prévention*, les résultats que nous avons obtenus sur les facteurs associés aux EIM, malgré leurs limites, nous ont permis de mettre en lumière quelques situations médicales plus fortement susceptibles d'être liées à un EIM et devant lesquelles la vigilance des médecins devraient être accrue ;
- concernant l'axe *prise en charge*, nous avons mis en évidence qu'une part importante des EIM n'étaient pas repérés par les médecins des urgences. Ce résultat nous a conduits à nous intéresser aux causes de ce non repérage. Bien qu'exploratoire, ce travail a permis d'identifier plusieurs facteurs expliquant en partie ces difficultés de repérage. Il a aussi contribué à confirmer le rôle majeur que joue le diagnostic différentiel dans l'appréciation de l'imputabilité d'un médicament, et donc sur la décision médicale finale.

Ainsi, le repérage des EIM aux urgences reste difficile, comme le montrent nos résultats. Cette étape de repérage est pourtant essentielle car elle doit permettre aux urgentistes de prendre les mesures thérapeutiques adaptées et, en cas d'hospitalisation, de transmettre les informations médicales nécessaires au service d'aval.

La recherche dans ce domaine doit être poursuivie. Sur la base de notre expérience, nous proposons de regrouper l'ensemble des facteurs de confusion à prendre en compte dans cette recherche autour de quatre pôles d'intérêt : les patients des urgences ; les EIM identifiés chez les patients consultant aux urgences ; l'organisation des urgences ; et les médecins intervenant aux urgences.

La réalisation d'études telles que la nôtre, visant à identifier les causes de non repérage, constituent une première base pour la mise en œuvre d'interventions auprès des soignants. Communiquer les résultats de ces études auprès des différents professionnels de santé impliqués et les sensibiliser à cette problématique est en effet un moyen simple de travailler à l'amélioration de la prise en charge des EIM chez les patients des urgences.

QUE RETENIR EN PRATIQUE

Les types d'EIM non repérés chez les patients des urgences

L'annexe 8 présente la liste des 54 EIM non repérés par les médecins des urgences en 2009. Cette liste illustre la variété des EIM rencontrés, mais donne une bonne idée aux médecins et aux pharmaciens des urgences des profils d'EIM susceptibles de ne pas être repérés. Les 2 principaux profils qui se détachent sont :

- les troubles des fonctions cognitives sous psychotropes et/ou opioïdes,
- les insuffisances rénales aiguës et les troubles hydro-électrolytiques sous diurétiques et/ou médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone.

Pistes d'amélioration du repérage des EIM chez les patients des urgences

D'une manière générale, les facteurs identifiés comme pouvant influencer le repérage des EIM aux urgences (article 6, figure 2) constituent autant de critères sur lesquels le pharmacien s'appuiera pour cibler ses interventions :

- sur les dossiers les plus à risque (polymédication, terrain polypathologique),
- aux moments de la journée les plus chargés pour les équipes (à définir sur chaque site),
- auprès des médecins les moins expérimentés (internes).

La liste présentée en annexe 8 est un premier support illustrant les situations de non repérage. La structure d'enquête que nous avons développée offre l'opportunité d'alimenter de manière prospective cette liste, ce qui devrait permettre de colliger un nombre d'observations suffisant pour faire apparaître des tendances et des lignes de force. Ces informations seront utiles aux pharmaciens pour repérer les EIM chez les patients à leur admission, mais aussi pour sensibiliser les médecins des urgences dans une démarche interne de formation continue.

Enfin, médecins et pharmaciens doivent garder à l'esprit que dans l'analyse d'un cas à la recherche d'un EIM, l'impossibilité d'écarter une autre cause non médicamenteuse ne doit pas forcément faire écarter le rôle du traitement. Les cas d'effet indésirable *stricto sensu* sont moins fréquents que les cas où le traitement participe à une situation pathologique multifactorielle, et où il n'est pas seul en cause mais intervient plutôt comme un facteur favorisant ou aggravant. Moins le rôle du traitement semble évident pour le médecin dans son diagnostic différentiel, plus la valeur ajoutée d'une collaboration avec un pharmacien est importante.

DISCUSSION GÉNÉRALE

Une discussion a été consacrée à chacun des travaux présentés dans ce mémoire. La synthèse qui suit se propose donc plutôt de rappeler la cohérence de ces différents éléments au sein d'un seul et même projet.

1. COMMENTAIRE DES TRAVAUX DE RECHERCHE

1.1. Synthèse

Comme l'a montré notre revue initiale de la littérature, la iatrogénie médicamenteuse est un important problème d'actualité par sa fréquence, et au-delà par ses conséquences humaines et financières. Le manque de données sur ce sujet en France, combiné à un contexte politique incitatif, invitait à la mise en œuvre de projets de recherche consacrés à cette problématique. Compte tenu de leur positionnement et de leurs missions, les structures d'urgence se révélaient être un excellent lieu d'observation de la iatrogénie médicamenteuse ambulatoire.

Sur la base de cette analyse préliminaire, mais aussi d'un contexte réglementaire et institutionnel favorable, un projet de recherche consacré à l'étude des EIM a été initié au CHU de Nantes. Ce projet reposait sur l'implantation aux urgences d'un observatoire des EIM principalement orienté vers la recherche en pharmaco-épidémiologie.

Nous avons choisi de développer une structure de recherche prospective, capable de sélectionner à leur arrivée aux urgences les patients les plus à risque de présenter un EIM, en fournissant une mesure reproductible de la fréquence de ces événements, et en collectant autour de ces EIM un ensemble de données modulable en fonction des projets. A l'issue de l'évaluation des deux premières années de fonctionnement de l'observatoire, il est apparu que cette structure d'observation était à même de faire surgir de nouvelles problématiques sur la base de tendances se dessinant au fil du temps, mais aussi de permettre aux chercheurs de tester leurs hypothèses de travail pour soutenir l'élaboration de protocoles de recherche clinique.

Après avoir illustré la capacité de notre structure d'enquête à répondre à des questions de recherche ponctuelles telle que le risque d'interaction entre le traitement et la consommation de pamplemousse, nous nous sommes attachés à montrer qu'elle pouvait également servir de base à la réalisation de travaux pharmaco-épidémiologiques plus ambitieux. Ces travaux concernaient l'étude du repérage des EIM dans le contexte des urgences.

Un des axes de recherche développés dans le cadre de l'observatoire des EIM a abouti à la réalisation d'un travail précurseur sur l'automédication, avec la construction d'un questionnaire structuré pour l'anamnèse d'automédication et la première analyse quantitative et qualitative des CAM dans une population « tout venant » en France. Ce premier axe de recherche nous a permis de doter l'observatoire d'un outil optimisant l'anamnèse médicamenteuse, une étape essentielle pour pouvoir améliorer le repérage des EIM et réaliser des travaux pharmaco-épidémiologiques consacrés à l'étude de ces événements.

En parallèle, nous avons complété notre projet d'étude du repérage des EIM en développant deux axes de recherche complémentaires.

Le premier de ces deux axes, dit axe *prévention*, a été l'occasion d'améliorer notre connaissance des EIM observés à l'admission dans notre service d'urgence. Identifier les caractéristiques des situations et des patients les plus à risque d'EIM est en effet un moyen d'alimenter des interventions visant à prévenir la survenue de ces EIM. Mais communiquer ces caractéristiques aux médecins des urgences est également un moyen de les rendre attentif dans leur pratique quotidienne à certaines typologies de patients, et donc de développer leur capacité à repérer les EIM.

L'autre axe exploré, dit axe *prise en charge*, était consacré à l'étude du repérage des EIM par les médecins des urgences, étape indispensable pour espérer améliorer leur prise en charge dès lors qu'ils se sont produits. Nous avons pu mettre en évidence qu'une part importante d'EIM n'était pas repérée par les médecins. Sur la base de ce constat, nous avons conduit une réflexion pour explorer les causes de ce non repérage. Nous avons ainsi identifié que l'ensemble des facteurs de confusion à prendre en compte dans cette recherche pouvaient être regroupés autour de quatre pôles d'intérêt : les facteurs associés aux patients des urgences ; les facteurs liés aux EIM identifiés chez les patients admis aux urgences ; les facteurs propres à l'organisation des urgences ; et enfin ceux liés aux médecins intervenant aux urgences. Enfin, nous avons étudié les limites de l'imputabilité médicamenteuse aux urgences, en identifiant les informations nécessaires qui manquaient le plus souvent dans ce contexte ; nous avons aussi mis en évidence le rôle majeur que joue le diagnostic différentiel dans l'appréciation de l'imputabilité d'un médicament, et donc sur la décision médicale finale.

1.2. Perspectives de recherche

Nous avons orienté la fin de nos travaux sur l'analyse des causes du non repérage des EIM par les médecins des urgences, dans l'idée que des interventions ciblant spécifiquement les causes ainsi identifiées seraient un moyen d'améliorer ce repérage.

Une approche complémentaire consiste à utiliser les facteurs identifiés comme étant associés à l'observation d'un EIM pour construire un outil d'aide au repérage des EIM, par exemple sous la forme d'un score ou d'un arbre décisionnel. Lorsque nous avons réfléchi à l'élaboration d'un tel outil, nous avons déterminé, en collaboration avec les médecins de notre service d'urgence, que le nombre de dossiers nécessitant une analyse médicale détaillée du traitement médicamenteux ne devrait pas excéder 10% des admissions aux urgences médicales. Un moyen simple de limiter le nombre de dossiers à reprendre est de construire un outil capable de mettre en évidence spécifiquement ceux des EIM qui ne sont pas repérés par les médecins, sans leur faire reprendre les dossiers pour lesquels ils ont déjà repéré spontanément un EIM. Des analyses préliminaires réalisées en ce sens à partir de nos données ont échoué à faire émerger un outil remplissant ces conditions. Ce premier échec est vraisemblablement lié aux limites et biais méthodologiques soulevés dans les précédentes discussions ; un défaut de puissance doit aussi être envisagé, le nombre total d'EIM recensés en deux ans par l'observatoire (201, dont 97 non repérés) étant peut être insuffisant pour répondre à une question de ce type. Enfin, il est possible que cet échec illustre la difficulté à formaliser dans un outil d'enquête suffisamment simple une démarche diagnostique aussi complexe que celle consistant à sélectionner spécifiquement les EIM que les médecins des urgences n'ont pas repéré spontanément. Dans tous les cas, des investigations complémentaires sont nécessaires pour répondre à ces questions.

Dans une étude canadienne tout récemment publiée, les auteurs proposent des règles de décision clinique simples pour identifier, parmi les patients admis aux urgences, ceux qui présentent un risque élevé de présenter un EIM et dont le traitement nécessite d'être revu par un pharmacien (Hohl 2012). Les règles de décision présentées dans cet article atteignent une sensibilité supérieure à 96%, mais elles manquent à notre sens de spécificité par rapport à la pratique clinique. Ainsi, la revue du dossier par un pharmacien pour y rechercher un EIM est recommandée dès qu'un patient présente au moins une comorbidité et que son traitement habituel comporte au moins 3 médicaments. Cette limite est confirmée par le nombre élevé de dossiers nécessitant une revue lors de l'utilisation de cet outil (41%). Analyser en temps réel un tel nombre de dossiers n'est envisageable qu'avec une présence pharmaceutique

importante et continue aux urgences, ce qui n'est malheureusement pas le cas dans la plupart des services d'urgence. Par ailleurs, cette étude ne s'est intéressée qu'aux événements ayant conduit à l'admission aux urgences. Pourtant, une autre étude réalisée par les mêmes auteurs a montré que les EIM qui n'étaient pas liés à l'admission étaient presque trois fois moins bien repérés par les médecins des urgences que ceux qui étaient liés à l'admission (Hohl 2005), observation confirmée par nos propres résultats. Il semble donc essentiel d'inclure les EIM non liés à l'admission dans les futurs travaux visant à améliorer le repérage des EIM.

**COMMENT ON:
“CLINICAL DECISION RULES TO IMPROVE THE
DETECTION OF ADVERSE DRUG EVENTS IN EMERGENCY
DEPARTMENT PATIENTS”**

Roulet L, Ballereau F, Asseray N

Soumis à : *Academic Emergency Medicine* (IF: 1,861/ IF médian : 1,081)

Status : *accepté pour publication le 18 septembre 2012*

1 CDR to Improve ADEs

To the Editor:

Hohl and colleagues¹ recently published clinical decision rules (CDRs) that may enable the identification of patients visiting the emergency department (ED) with a high risk of adverse drug events (ADEs) for medication review by a medication specialist. This is the first attempt to propose a resource-efficient, systematic ADE screening tool in the ED patient population, with parsimonious rules that make clinical sense. Nevertheless, these results deserve some comments.

The study exclusively focused on ADEs that were the leading cause of the patients ED visit. However, an earlier study conducted in the same setting, among elder patients presenting to the ED, demonstrated that there was better recognition of those ADEs related to the patients chief complaint, compared with recognition of ADEs that were not associated with the chief complaint (91% vs. 32.1%, respectively).² These results highlight the importance of taking into account ADEs that are not associated with the chief complaint when working to improve ADE recognition among the ED patients.

Through the application of a few criteria, the ADE rule yielded a sensitivity of 96.7%, but with a specificity that could be regarded as insufficient to fit with the organization of many EDs. These CDRs recommend the medication review by a medication specialist once the patient has at least one comorbid condition, and he or she takes at least three prescription medications, which is a very frequent combination among patients presenting to the ED. This limitation is confirmed by the high number of patients requiring medication review when using the ADE rule (about 4 in 10 patients). A second rule was derived taking into account the resource constraints of smaller centers with less pharmacist and medical consultant availability. Despite this second rule being focused on moderate and severe adverse drug reactions, the proportion of ED patients requiring medication review remained high (about 3 in 10 patients). The medication review in so many patients in real time, at the time of the care, is difficult to implement without establishing a permanent pharmacy presence in the ED, which is not the practice in most EDs. A simple way to

limit the number of case reviews may be to build a tool that would specifically identify those ADEs that were not recognized by the emergency physicians and would not make the emergency physicians review the cases where they spontaneously recognized an ADE. Further investigations are needed to address this issue.

doi: 10.1111/acem.12004

Lucien Roulet, PharmD, MSc

(lucien.roulet@gmail.com)
Emergency Department
UPRES EA 3826, Clinical and Experimental
Therapeutics of Infectious Diseases
Faculty of Medical Sciences
Teaching Hospital, Nantes, France

Françoise Ballereau, PharmD, PhD

UPRES EA 3826 "Clinical and Experimental
Therapeutics of Infectious Diseases", Medqual
Faculty of Medical Sciences
Teaching Hospital, Nantes, France

Nathalie Asseray, MD, PhD

UPRES EA 3826 Clinical and Experimental
Therapeutics of Infectious Diseases
Infectious Diseases Department
Faculty of Medical Sciences
Teaching Hospital, Nantes, France

Supervising Editor: Jeffrey Kline, MD.

References

1. Hohl CM, Yu E, Hunte GS, et al. Clinical decision rules to improve the detection of adverse drug events in emergency department patients. *Acad Emerg Med.* 2012; 19:640–9.
2. Hohl CM, Robitaille C, Lord V, et al. Emergency physician recognition of adverse drug-related events in elder patients presenting to an emergency department. *Acad Emerg Med.* 2005; 12:197–205.

1.3. Quels enseignements pour notre pratique ?

Les encadrés placés à la fin de chaque chapitre ont été l'occasion de souligner les messages clés et de proposer différents outils directement utilisables par le pharmacien dans sa pratique. Nous souhaitons également apporter ici quelques réflexions pour ouvrir des perspectives d'évolution de la pratique pharmaceutique, aux urgences et plus largement dans d'autres contextes.

De la théorie à la pratique

Formalisée dans la deuxième moitié du vingtième siècle, la médecine basée sur les preuves (*evidence-based medicine*) a pour but de fonder la décision médicale sur le meilleur compromis entre l'expérience du clinicien, les données de la recherche scientifique et les préférences du patient (Sackett 1996, Tilburt 2008).

Cette remise en question s'est également progressivement opérée dans le domaine de la pharmacie (Mullins 1996, Agomo 2012). S'interroger sur la pertinence clinique de nos pratiques est en effet un impératif catégorique, le pharmacien devant faire face au double défi de proposer le traitement optimal pour le patient *et* de convaincre le médecin de la pertinence de ses interventions.

Les interactions médicamenteuses ou les comportements d'automédication sont autant d'exemples qui illustrent ces enjeux. Leur potentiel iatrogène est connu depuis longtemps, et bien décrit en théorie. Cette notion de risque est présente à l'esprit de la plupart des pharmaciens. Pourtant, ces mêmes professionnels savent qu'il devient beaucoup plus difficile d'appréhender ce risque une fois placés en situation pratique. Lors de nos travaux de recherche, nous avons justement eu l'occasion de confronter nos connaissances à la pratique. En étudiant le risque iatrogène effectivement associé à la consommation de pamplemousse ou aux comportements d'automédication dans une population tout venant, nous avons pu mesurer l'écart qui existe parfois entre la « vraie vie » et les données expérimentales ou issues de collectifs très limités. Notre expérience nous a montré que la fréquence des EIM liés à ces problématiques était certainement plus faible qu'attendue dans notre contexte d'étude. Cette hypothèse a été confirmée pour les EIM liés à l'automédication par les résultats préliminaires de l'étude multicentrique réalisée dans 11 services d'urgence en France.

Au final, l'enseignement que nous en retirons est double :

- une fois un risque iatrogène objectivé par une méthodologie expérimentale adéquate, il est indispensable de confronter cette hypothèse à l'épreuve de la « vraie vie » en l'étudiant dans une population tout venant. L'observatoire des EIM se révèle être un lieu adéquat pour ce type d'analyses ;
- dimensionner l'étude des risques iatrogènes est un point crucial, tant le défaut de puissance est probable et peut conduire à mésestimer ces risques.

Vers un changement de paradigme ?

Pour de nombreux pharmaciens, le manque de sensibilisation des médecins à la question de la iatrogénie médicamenteuse sonne comme une évidence. En nous gardant bien de toute généralisation, il nous semble plus correct de considérer que l'exercice médical, contrairement à l'exercice pharmaceutique, ne saurait être centré sur le médicament. Par ailleurs, le rapport qu'entretiennent les médecins avec la iatrogénie médicamenteuse est vraisemblablement conditionné par l'approche de ce phénomène qui leur est enseignée, à savoir que « le diagnostic d'effet indésirable médicamenteux est un diagnostic d'exclusion ».

Nos travaux nous ont conduits à réfléchir sur le rôle majeur que joue le diagnostic différentiel dans l'appréciation de l'imputabilité d'un médicament, et donc sur la décision médicale finale. Nous avons développé la notion de participation iatrogène, selon l'idée que l'existence d'une autre cause non médicamenteuse ne doit pas faire écarter l'hypothèse d'un facteur médicamenteux associé, et que diminuer l'imputabilité d'un médicament dans ces situations n'a pas de sens clinique.

A partir de ces réflexions, nous proposons un changement de paradigme : du *diagnostic d'exclusion* à la *participation iatrogène*, pour que le raisonnement médical ne se base plus sur la stricte hiérarchisation entre pathologie et EIM, mais qu'elle intègre plutôt l'intrication fréquente des causes médicamenteuses et non médicamenteuses. Nous sommes convaincus que l'amélioration du repérage des EIM, aux urgences ou ailleurs, passe entre autres par cette évolution des mentalités.

Outils cliniques ou outils pédagogiques ?

La perspective logique qui s'ouvre aux équipes travaillant sur la question du repérage des EIM par les médecins des urgences est de développer des outils d'aide au diagnostic (article 7, Hohl 2012). L'utilisabilité en routine des scores et algorithmes, *a fortiori* dans un service d'urgence, est une question fréquemment débattue et dont la pertinence augmente avec le nombre croissant d'outils proposés. L'informatisation des données administratives et

médicales est un moyen efficace d'automatiser, et donc de généraliser, l'application de ces outils à l'ensemble des patients admis, mais elle ne dispense pas de l'analyse de leurs résultats par un clinicien qui reste au final seul responsable de la décision médicale.

Ce débat n'en est peut-être pas un. L'intérêt de ces outils réside sans doute moins dans leur stricte application, dossier après dossier, que dans les compétences nouvelles qu'ils apportent à leurs utilisateurs. Regarder les scores ou les algorithmes comme des outils pédagogiques et non plus comme des aides à la décision ouvre de nouvelles perspectives. Et de fait, n'y-a-t-il pas déjà un bénéfice en termes de qualité des soins si le médecin, après avoir utilisé à quelques occasions un score, garde à l'esprit ses principaux items et les intègre ensuite à sa pratique clinique, même s'il n'utilise plus formellement l'outil ?

Sur la base de ce raisonnement, il nous semble possible d'améliorer le repérage des EIM en créant et en alimentant régulièrement une liste telle que celle présentée en annexe 8. Cette liste peut servir à animer des échanges avec les médecins. Ce type de démarche est susceptible de les sensibiliser et de leur faire acquérir des réflexes cliniques aussi utiles que des outils d'aide au diagnostic.

L'ensemble des travaux de recherche présentés dans ce mémoire trouvent leur cohérence au sein de notre projet dédié à la iatrogénie médicamenteuse. Ils démontrent aussi que l'observatoire des EIM que nous avons développé constitue une structure originale et innovante pour la recherche en pharmaco-épidémiologie.

Enfin, avec le recul, il est possible d'en extraire deux axes de réflexion plus transversaux, respectivement liés à la sémantique et à la pharmacie clinique.

2. DIFFICULTÉS SÉMANTIQUES DE LA IATROGÉNIE MÉDICAMENTEUSE : DIFFÉRENCES DE CONCEPTS SELON LES ACTEURS

Projet de mise au point dans la Revue de Médecine Interne.

L'une des premières difficultés qui s'est présentée lorsque nous avons commencé à travailler sur la question de la iatrogénie médicamenteuse fut celle de la sémantique. Que ce soit pour effectuer une recherche dans la littérature, interpréter les résultats d'une étude ou construire notre projet de recherche, nous avons pris conscience que le choix des termes utilisés et surtout leur définition revêtaient une importance primordiale (Ackroyd-Stolarz 2006).

La taxonomie relative à la iatrogénie médicamenteuse a été comparée à une tour de Babel de la sémantique (Ross 2001). La confusion qui règne dans ce domaine est en effet bien connue (Nebeker 2001, Dean 2003, Nebeker 2004). Elle a été objectivée par des revues de la littérature qui ont mis en évidence la multiplicité des termes, de leurs définitions et de leurs significations fonctionnelles (Yu 2005, Pintor-Marmol 2012). Elle est plus largement illustrée par la grande variabilité que l'on retrouve dans la littérature entre les différents taux publiés d'événements iatrogènes médicamenteux ; ainsi, pour prendre le seul exemple des études réalisées dans les services d'urgence, les fréquences rapportées varient de 1,3% à 22% (Capuano 2004, Queneau 2005, Budnitz 2006, Patel 2007, Zed 2008), selon que les événements étudiés étaient des EIM (*adverse drug events, drug-related problems*) ou des effets indésirables (*adverse drug reactions*), et selon les définitions qui étaient associées à ces termes.

Pour rendre le choix d'un terme précis reproductible entre ses différents utilisateurs, il est indispensable de limiter au maximum la place laissée à l'interprétation individuelle. Cela n'est possible que s'il existe une définition précise et des recommandations d'utilisation pour chacun de ces termes. De nombreuses initiatives ont déjà contribué à préciser ce champ sémantique en anglais (Edwards 2000, Gandhi 2000, Nebeker 2001, Dean 2003, Nebeker 2004, Aronson 2005, Ackroyd-Stolarz 2006), et dans une moindre mesure en français (SFPC 2006). La confusion est renforcée par le fait que la littérature disponible sur le sujet est essentiellement anglo-saxonne.

Dans le premier chapitre de ce mémoire, nous avons proposé une synthèse des définitions actuellement admises pour les principaux termes que nous avons rencontrés lors de nos travaux de recherche sur le thème de la iatrogénie médicamenteuse, ainsi qu'une cartographie permettant d'illustrer comment ces termes s'articulent entre eux. Les définitions présentées constituent une synthèse des nombreuses publications disponibles sur le sujet. Elles sont essentiellement influencées par l'approche des pharmacologues cliniques et des gestionnaires de risque en santé.

Notre expérience de diagnostic des EIM à partir des dossiers des patients des urgences nous a pourtant convaincus que ces définitions ne sont pas rigoureusement adaptées à la pratique et à la recherche cliniques. En effet, d'un point de vue réglementaire, l'objectif de la pharmacovigilance reste avant tout d'évaluer l'imputabilité des médicaments, c'est-à-dire le lien de causalité entre l'exposition à un médicament et la survenue d'un événement indésirable chez un patient. Le médecin clinicien, quant à lui, se trouve confronté à une situation pathologique donnée pour laquelle son raisonnement clinique va l'amener, dans

certains cas, à considérer l'étiologie iatrogène dans son diagnostic différentiel. Mais surtout, nous avons pu constater que les démarches d'imputabilité restent trop éloignées de la clinique pour rendre compte avec pertinence de la réalité. Comme nous l'avons déjà discuté dans le chapitre 4, les situations cliniques dans lesquelles le médicament ne joue qu'un rôle favorisant ou aggravant sont beaucoup plus fréquentes que celles dans lesquelles le médicament peut être rendu seul responsable de la pathologie observée. En pratique, il s'avère donc très souvent impossible d'avoir un jugement tranché sur la causalité stricte d'un médicament dans une situation clinique donnée.

Au final, c'est la question de la différence entre les termes "iatrogène" et "indésirable" qui se pose. Ces deux termes sont trop souvent confondus. Un événement iatrogène désigne une situation pathologique (maladie, syndrome ou symptôme) dont la cause est rapportée aux soins, et qui peut être qualifiée de "iatropathologie". Le terme d'événement indésirable devrait être évité dans le vocabulaire de la iatrogénie médicamenteuse, puisqu'il désigne des faits en rapport avec les soins mais qui ne sont pas forcément associés à une iatropathologie (comme c'est le cas des erreurs potentielles, ou des erreurs avérées mais sans conséquences).

Ainsi, la définition des différents termes attachés à la iatrogénie médicamenteuse est une tâche difficile. Si les travaux réalisés par les sociétés savantes européennes et américaines ont beaucoup contribué à clarifier le débat, il n'en reste pas moins que ces concepts subtils, parfois intriqués, restent délicats à manipuler. Notre expérience nous a fait prendre conscience de l'importance d'adapter le champ sémantique aux pratiques et aux objectifs des professionnels qui vont l'utiliser.

Notre projet est à présent de mettre à la disposition des médecins cliniciens et des chercheurs francophones une terminologie qui se démarquerait de celle utilisée en pharmacovigilance ou en gestion des risques, et qui comprendrait un ensemble limité et cohérent de définitions adaptées à leur pratique.

3. LA PHARMACIE CLINIQUE AUX URGENCES : A PROPOS D'UNE EXPÉRIENCE FRANÇAISE

Projets de commentaire dans l'International Journal of Clinical Pharmacy et dans le Pharmacien Hospitalier et Clinicien.

Si la pharmacie clinique aux urgences est globalement bien implantée dans les pays anglo-saxons, elle reste très peu développée en Europe. Dans le cadre du projet de recherche présenté dans ce mémoire, nous avons eu l'occasion de mettre en place différentes activités de pharmacie clinique dans notre service d'urgence, ce qui constitue pour l'heure une expérience pionnière en France.

3.1. Aperçu des différentes expériences de pharmacie clinique aux urgences dans le monde

Aux Etats-Unis, la pharmacie clinique est implantée aux urgences depuis de nombreuses années (Elenbaas 1977, Whalen 1981, Powell 1985). Dans les années 1970, le rôle du pharmacien dans les soins d'urgence était alors limité à sa participation aux équipes de réanimation cardio-pulmonaire, ou à la préparation et la distribution de médicaments d'urgence (Elenbaas 1977, Powell 1985). Près de 30 ans plus tard, l'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) reconnaissait la spécialisation de pharmacie clinique aux urgences (ASHP-CPP 2008). Entre temps, la présence pharmaceutique au sein des services d'urgence a démontré un impact positif en termes de réduction des erreurs et des coûts liés à la prise en charge médicamenteuse (Elenbaas 1977, Berry 1992, Lada 2007), avec pour conséquence une augmentation progressive des responsabilités confiées aux pharmaciens des urgences (Randolph 2009).

En 2009, une revue systématique de la littérature a recensé les principales interventions réalisables dans un service d'urgence par un pharmacien clinicien, ainsi que leurs impacts lorsqu'ils ont été étudiés (Cohen 2009). Les auteurs suggéraient notamment aux pharmaciens cliniciens positionnés aux urgences de s'appuyer sur ce travail pour les aider à promouvoir et à justifier leurs activités auprès des équipes et des directions d'établissement.

Cette revue n'a inclus que les articles décrivant des activités de pharmacie clinique implantées de façon pérenne dans un service d'urgence. D'après les données publiées au moment de cette revue, seuls 12 hôpitaux bénéficiaient d'un service pharmaceutique établi aux urgences (11 aux Etats-Unis et 1 au Canada), avec dans certains cas une présence pharmaceutique permanente (24h/24, 7 jours/7). Les activités rapportées dans plus de la moitié de ces expériences étaient les suivantes :

- participation aux activités de distribution des médicaments ;
- réponse aux demandes d'informations sur les médicaments ;
- conseils aux patients sur les traitements reçus à l'hôpital ou hors de l'hôpital ;

- suivi thérapeutique pharmacologique ;
- aide dans les cas d'intoxications ou d'empoisonnements ;
- formation du personnel ;
- encadrement d'étudiants.

Les auteurs soulignaient que les urgences constituent un site privilégié pour le développement de nouveaux programmes répondant aux attentes et aux besoins des patients, ce que notre expérience a confirmé. Par ailleurs, les données publiées semblaient soutenir l'argument selon lequel les économies générées par une présence pharmaceutique aux urgences suffiraient à financer cette activité. En revanche, les auteurs déploraient le manque de standardisation des pratiques, conduisant à une grande variabilité des activités réalisées et des ressources allouées.

Des activités de pharmacie clinique aux urgences ont également été mises en place dans d'autres pays anglo-saxons tels que le Canada (Laivenieks 1992, Kent 2009), l'Australie (Welch 2007, Mortimer 2011) et le Royaume-Uni (Collignon 2010, Mills 2010).

En Europe (Royaume-Uni mis à part), les expériences de pharmacie clinique aux urgences sont beaucoup plus rares, et se résument encore souvent à des études ponctuelles (Cadiou 2008, Gammelgaard 2012). Notre revue de la littérature n'a retrouvé qu'une expérience en Belgique, où il existe depuis plusieurs années une présence pharmaceutique aux urgences de l'hôpital universitaire de Louvain, avec une activité polyvalente de pharmacie clinique et un travail de recherche consacré à l'historique médicamenteux (De Winter 2007 & 2011). Il est bon de rappeler que le décalage observé dans le développement de la pharmacie clinique entre les pays anglo-saxons et les autres pays européens s'explique en grande partie par la différence des moyens alloués à cette discipline (le rapport entre le nombre de pharmaciens cliniciens en activité pour des établissements de taille comparable étant de l'ordre de 10 contre 1 en faveur des pays anglo-saxons).

3.2. Présentation de l'expérience du CHU de Nantes

En France, il nous semble pouvoir affirmer que nous avons réalisé la première expérience d'implantation d'une activité de pharmacie clinique aux urgences. Depuis, cette expérience a servi de modèle pour le développement d'une activité de pharmacie clinique aux urgences du CHU de Montpellier.

Le contexte ayant conduit à la naissance du volet scientifique de ce projet a été longuement développé dans le premier chapitre de ce mémoire. Mais ce projet a également été l'occasion de réaliser d'autres objectifs, tels que le développement d'une activité de pharmacie clinique particulièrement variée dans la mesure où le département des urgences regroupe différents types de service (cf chapitre 2, paragraphe 2.2).

A l'accueil médical des urgences, nous avons principalement travaillé sur l'entretien pharmaceutique et l'historique médicamenteux dans le cadre de l'observatoire des EIM.

Cet aspect a pu être approfondi grâce à l'outil que nous avons développé pour l'anamnèse médicamenteuse d'automédication. Nous avons aussi pu explorer les risques d'interactions entre l'alimentation et le traitement médicamenteux par l'intermédiaire des questions posées sur la consommation de pamplemousse.

Nous avons par ailleurs démontré que l'entretien pharmaceutique des patients à l'accueil des urgences représentait une opportunité pour jouer un rôle dans l'amélioration de la qualité des soins qui ne se limite pas au seul traitement médicamenteux. Nous avons en effet montré qu'un pharmacien clinicien pouvait intégrer très simplement un dépistage des patients en situation de vulnérabilité sociale lors de ses entretiens. Ces patients se sont avérés plus jeunes, moins médiqués (avec moins d'EIM) et moins souvent hospitalisés que les autres. Ce profil particulier s'expliquait vraisemblablement par un recours aux urgences plus souvent inapproprié que dans la population générale, et révélait en fait des besoins de soins non satisfaits dans ce sous-groupe de patients. La systématisation du dépistage des situations de vulnérabilité sociale constituerait donc une étape majeure dans l'amélioration de leur prise en charge.

Roulet L, Asseray N, Pascal J et al. Repérage des situations de vulnérabilité sociale aux urgences : quelle place pour le pharmacien clinicien ? 5^e Rencontres Convergences Santé Hôpital, 15-17 septembre 2010, Lille. Voir annexe 2D.

Ainsi, cette expérience montre que le pharmacien pourrait contribuer à la régulation des urgences en repérant les cas qui relèvent davantage de l'urgence ressentie que de l'urgence réelle, et en travaillant en amont avec les autres professionnels de santé pour les éviter. Cette perspective met l'accent sur la réalité d'une collaboration professionnelle avec un partage de compétences. Elle ouvre plus largement sur une nouvelle forme d'éducation thérapeutique promue par le pharmacien, qui dépasserait le médicament *stricto sensu* pour apprendre au patient à mieux gérer l'accès aux structures de soins et aux produits de santé, en complément

d'autres activités de pharmacie clinique telles que la conciliation thérapeutique et qui ont déjà été implémentées dans certains établissements français depuis plusieurs années (Bedouch 2008).

Notre passage dans les services d'hospitalisation de courte durée du pôle des urgences a été l'occasion d'effectuer des activités de pharmacie clinique plus habituelles, telles que la participation aux visites médicales, la réponse aux demandes d'informations sur les médicaments, ou les entretiens avec les patients pour discuter de leurs comportements d'automédication ou les informer sur leurs traitements. La figure 2 présente une synthèse des différents types d'interventions mesurées lors des visites hebdomadaires sur une période de 6 mois.

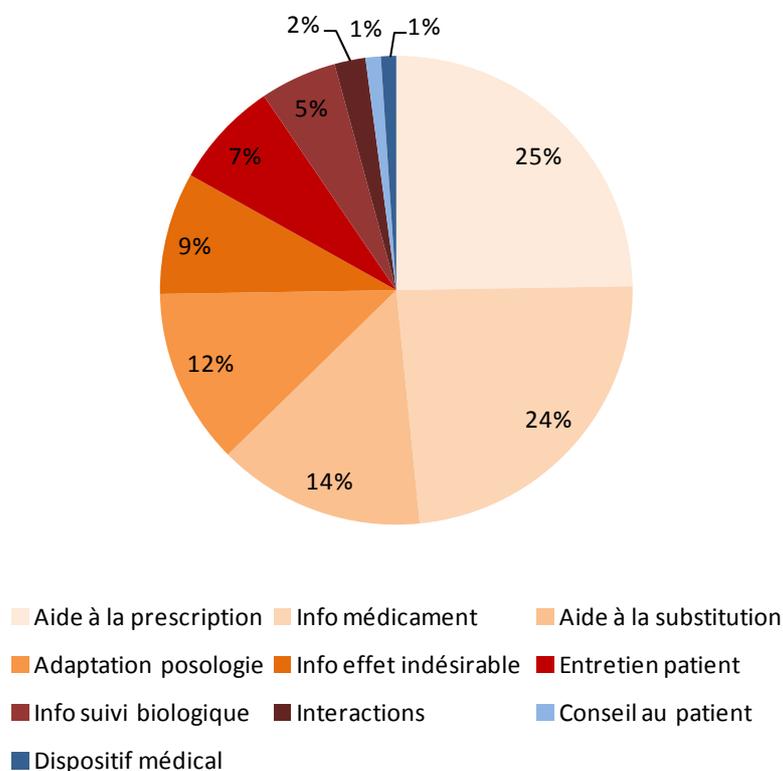


Figure 2. Répartition des interventions pharmaceutiques réalisées pendant les visites dans les services d'hospitalisation de courte durée des urgences du CHU de Nantes.

Des projets transversaux ont également été réalisés, principalement centrés sur l'amélioration de la qualité des soins, et parmi lesquels on citera :

- la mise en place du calcul automatique de la clairance MDRD dans les bilans biologiques prescrits à l'accueil des urgences ;

- l'intégration de conseils pharmaceutiques dans les ordonnances-type de sortie des urgences ;
- l'harmonisation des protocoles thérapeutiques médicamenteux entre les différents services ;
- l'organisation d'un atelier d'information du personnel soignant sur le bon usage des différentes formes galéniques ;
- la participation aux revues des cas d'erreurs médicamenteuses conduites par la cellule de gestion des risques de l'établissement ;
- la réalisation de tableaux de bord de suivi budgétaire ;
- la collaboration à la conduite de deux revues des erreurs médicamenteuses dans le cadre de l'étude multicentrique pour l'évaluation de la revue des erreurs et de leur iatrogénie liées aux médicaments (MERVEIL) ;
- la réalisation d'un audit de pratique clinique sur le relais IV/per os des médicaments à bonne biodisponibilité orale.

Roulet L, Meas ML, El Kouri D, et al. Relais IV/PO dans les principaux services d'aval des urgences du CHU de Nantes : peut-on mieux faire ? 5^e Rencontres Convergences Santé Hôpital, 15-17 septembre 2010, Lille. Voir annexe 2E.

Comme dans toute activité de pharmacie clinique, notre présence quotidienne dans les services et notre participation aux activités cliniques nous ont donné l'occasion de promouvoir la pharmacovigilance, ce qui est d'autant plus important dans un service d'urgence où le taux de notification spontanée est habituellement très faible.

Impact of a pharmaceutical presence on adverse drug reaction notification in a french emergency department. Roulet L, Asseray N, Chiffolleau A, et al. 5^e congrès de Physiologie, Pharmacologie et Thérapeutique. 23-25 mars 2010, Bordeaux. Voir annexe 2F.

Enfin, comme nous avons déjà eu l'occasion de l'expliquer, les volets cliniques et scientifiques de notre projet ont constitué autant d'occasions d'impliquer les étudiants en 5^e

année hospitalo-universitaire dans ces différentes activités, avec un bénéfice pédagogique et une satisfaction exprimée importants.

L'accueil des équipes médicales, paramédicales et des patients a été globalement excellent. Cette expérience pilote avait pour vocation d'explorer le champ des activités qui pourraient être déployées dans des services d'urgence. De ce point de vue, le projet a été un succès. Pour un projet durablement implanté dans un service d'accueil des urgences encore plus que pour tout projet de pharmacie clinique, la question des ressources pharmaceutiques à investir doit toutefois être étudiée avec attention, selon le type de prestations envisagées, afin de tenir compte de l'organisation imposée par la continuité des soins. Il est en effet intéressant de noter que dans toutes les expériences rapportées dans la littérature, l'évolution vers une responsabilisation croissante des pharmaciens cliniciens aux urgences a impliqué pour ces derniers l'adoption progressive du mode de vie des équipes soignantes des urgences, à savoir de repenser en profondeur l'organisation des services pharmaceutiques afin d'assurer une continuité de ces services à tout moment de la journée, de la semaine et de l'année.

3.3. Perspectives

Dans un commentaire publié en 2005 dans le journal de l'ASHP, Cobaugh et Schneider dressaient un rapide bilan du développement de la pharmacie clinique aux urgences, et proposaient des perspectives d'évolution qui restent plus que jamais d'actualité (Cobaugh 2005).

Ils appelaient ainsi à une augmentation des responsabilités du pharmacien clinicien aux urgences dans le domaine de la prise en charge médicamenteuse, notamment dans l'analyse détaillée des prescriptions et dans le processus de dispensation, mais aussi en assurant un service d'information sur les médicaments, de suivi de la réponse des patients aux traitements, ou encore de formation des équipes de soins et d'éducation thérapeutique des patients. Ils suggéraient également sa participation à l'organisation des plans d'urgence sanitaire.

Par ailleurs, les auteurs soutenaient l'implication du pharmacien des urgences dans les programmes d'enseignement aux personnels médicaux et paramédicaux intervenant aux urgences, ainsi que dans le développement de programmes destinés à former de nouveaux pharmaciens dans cette spécialité pour la promouvoir et la pérenniser.

Enfin, ils soulignaient l'intérêt de la contribution du pharmacien des urgences à l'élaboration des politiques relatives aux soins d'urgence, mais aussi à la recherche dans ce domaine de la

médecine, et plus particulièrement à l'étude de l'impact des soins pharmaceutiques sur l'évolution de l'état des patients des urgences.

Si elle est loin d'avoir répondu à tous les défis lancés par Cobough et Schneider, cette première étape d'implantation dans le pôle des urgences du CHU de Nantes a néanmoins constitué une expérience très enrichissante. Ce projet a contribué à mieux définir les objectifs que pourrait remplir une présence pharmaceutique au sein d'un service d'urgence. Il appelle à la réalisation de nouvelles expériences sur d'autres sites afin que naisse et vive la pharmacie clinique aux urgences en France.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Sur la base de l'observatoire des EIM que nous avons déployé dans notre service d'accueil des urgences, nous avons pu mener à bien différents travaux pharmaco-épidémiologiques dans le domaine de la iatrogénie médicamenteuse.

L'étude que nous avons menée sur le risque d'interactions médicamenteuses lié à la consommation de pamplemousse nous a permis d'illustrer la capacité de notre structure d'enquête à répondre à des questions de recherche ponctuelles. Plus largement, elle a mis en évidence l'intérêt majeur d'une structure capable de faire surgir de nouvelles problématiques au fil du temps, et de permettre aux chercheurs de tester leurs hypothèses de travail avant de lancer une étude plus spécifique.

Le principal projet de recherche conduit dans le cadre de cet observatoire a été consacré à l'analyse du repérage des EIM chez les patients admis aux urgences. Il s'est décliné en trois axes de recherche.

Le premier de ces axes a abouti à la construction d'un questionnaire structuré pour l'anamnèse d'automédication. Notre expérience a montré que cet outil s'intégrait sans peine à l'entretien pharmaceutique avec le patient, permettant ainsi de compléter l'anamnèse médicamenteuse telle qu'elle est habituellement réalisée. En ce sens, il contribue à améliorer une étape essentielle dans le repérage des EIM. Ce questionnaire offre également de nombreuses perspectives dans les domaines de la santé publique et de la recherche en pharmaco-épidémiologie s'intéressant à l'automédication.

Un deuxième axe a permis d'améliorer notre connaissance des situations et des patients les plus à risque d'EIM aux urgences. Communiquer ces caractéristiques aux médecins des urgences doit permettre de les rendre attentifs dans leur pratique quotidienne à certaines typologies de patients, et donc de développer leur capacité à repérer les EIM. Ces informations sont aussi un moyen d'alimenter des interventions pour prévenir la survenue des EIM.

Dans le troisième axe, nous avons montré qu'une part importante des EIM n'était pas repérée par les médecins des urgences, et nous avons identifié plusieurs facteurs expliquant en partie ces difficultés de repérage.

L'expérience acquise à partir de l'ensemble de ces travaux nous a donné l'occasion de proposer une réflexion sur les principaux termes utiles en pratique et en recherche cliniques pour travailler sur le thème de la iatrogénie médicamenteuse. Elle a aussi contribué à mieux

définir les activités de pharmacie clinique qui peuvent être développées par un pharmacien dans un service d'urgence en France. Enfin, elle a été l'occasion de proposer des outils directement utilisables par les pharmaciens pour travailler sur la conciliation médicamenteuse, en prenant notamment en compte l'automédication, et sur le repérage des EIM.

Nous avons orienté la fin de nos travaux sur l'analyse des causes du non repérage des EIM par les médecins des urgences, dans l'idée que des interventions ciblant spécifiquement les causes ainsi identifiées seraient un moyen d'améliorer ce repérage. Il s'agit à notre connaissance d'une approche originale par rapport à celle adoptée par d'autres équipes, qui ont plutôt cherché à formaliser des règles de décision clinique d'aide au repérage des EIM. Une des perspectives qui s'offrent à présent consisterait à réaliser une synthèse de ces deux approches, afin de proposer un outil pratique d'aide au diagnostic qui se concentrerait sur les seuls EIM que les médecins n'ont pas repérés spontanément. *Aspiciet Spartam.*

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	VII
GLOSSAIRE	XI
SOMMAIRE	XIII
TABLE DES ILLUSTRATIONS	XVII
INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
PREMIERE PARTIE - CRÉATION D'UN OBSERVATOIRE DES EIM DANS UN SERVICE D'URGENCE	5
CHAPITRE 1 - CONTEXTE DE LA CRÉATION DE L'OBSERVATOIRE DES EIM	7
INTRODUCTION	9
1. ÉVÉNEMENTS IATROGÈNES MÉDICAMENTEUX : QUELLES DÉFINITIONS ? QUELS MOYENS D'ÉTUDE ? QUELLE REALITÉ ? QUELS IMPACTS ?	9
1.1. La terminologie et les méthodes d'étude de la iatrogénie médicamenteuse	9
1.2. Un phénomène difficile à quantifier.....	16
1.3. Le coût humain et financier.....	18
2. LA IATROGÉNIE MÉDICAMENTEUSE DANS LA POLITIQUE FRANÇAISE DE SANTÉ	20
2.1. La prise de conscience : des intentions, mais pour quels résultats ?.....	20
2.2. Une politique plus volontariste.....	21
2.3. Vers une politique efficiente ?.....	22
3. LES URGENCES : UN LIEU PRIVILEGIÉ POUR L'OBSERVATION DES EIM ?	23
3.1. Les structures hospitalières d'urgence en France	23
3.2. Les EIM aux urgences en chiffres	25
3.3. Spécificités et limites de l'étude des EIM aux urgences	26
CONCLUSION	30

CHAPITRE 2 - ÉVALUATION DE LA MÉTHODE, PREMIERS RÉSULTATS ET EXEMPLE D'APPLICATION31

INTRODUCTION 33

1. OBJECTIFS 33

- 1.1. Objectifs scientifiques 33
- 1.2. Perspectives non scientifiques 34

2. CHOIX MÉTHODOLOGIQUES 34

- 2.1. Quels événements recueillir ? 35
- 2.2. Où situer le recueil aux urgences ? 36
- 2.3. Comment organiser le recueil ? 37
- 2.4. Comment interagir avec les soignants des urgences ? 37
- 2.5. Quels enquêteurs et quels experts choisir ? 38
- 2.6. Quel cadre éthique fixer ? 39

3. ÉVALUATION STRUCTURÉE ET PREMIERS RÉSULTATS 40

- 3.1. Présentation du premier article 40
- 3.2. Discussion 53

4. EXEMPLE D'APPLICATION A L'ÉTUDE D'UNE PROBLÉMATIQUE DE PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE 56

- 4.1. Présentation du deuxième article 56
- 4.2. Discussion 69

CONCLUSION 70

SECONDE PARTIE - TRAVAUX DE RECHERCHE RÉALISÉS SUR LE THÈME DU REPÉRAGE DES EIM 73

CHAPITRE 3 - CONSTRUCTION D'UN OUTIL D'ENQUÊTE SUR LES COMPORTEMENTS D'AUTOMÉDICATION CHEZ LES PATIENTS DES URGENCES75

INTRODUCTION 77

1. UN QUESTIONNAIRE POUR DOCUMENTER LES COMPORTEMENTS D'AUTOMÉDICATION 78

- 1.1. Présentation du troisième article 78
- 1.2. Discussion 91

2. PREMIERS RÉSULTATS DU QUESTIONNAIRE CHEZ LES PATIENTS DES URGENCES 94

- 2.1. Présentation du quatrième article 94
- 2.2. Discussion 107
- 2.3. Perspectives 108

CONCLUSION 109

CHAPITRE 4 - ÉTUDE DU REPÉRAGE DES EIM PAR LES MEDECINS DES URGENCES	113
INTRODUCTION	115
1. ÉTUDE DES FACTEURS ASSOCIÉS AUX EIM ET DE LEUR REPÉRAGE PAR LES MÉDECINS DES URGENCES	116
1.1. Présentation du cinquième article.....	116
1.2. Discussion	127
2. ÉTUDE DES FACTEURS ASSOCIÉS AU NON REPÉRAGE DES EIM PAR LES MÉDECINS DES URGENCES	130
2.1. Présentation du sixième article.....	130
2.2. Discussion	151
CONCLUSION	155
DISCUSSION GÉNÉRALE	157
1. COMMENTAIRE DES TRAVAUX DE RECHERCHE	159
1.1. Synthèse	159
1.2. Perspectives (septième article).....	161
1.3. Quels enseignements pour notre pratique ?.....	167
2. DIFFICULTÉS SÉMANTIQUES DE LA IATROGÉNIE MÉDICAMENTEUSE : DIFFÉRENCES DE CONCEPTS SELON LES ACTEURS	169
3. LA PHARMACIE CLINIQUE AUX URGENCES : A PROPOS D'UNE EXPÉRIENCE FRANÇAISE	171
3.1. Aperçu des différentes expériences de pharmacie clinique aux urgences dans le monde	172
3.2. Présentation de l'expérience du CHU de Nantes.....	173
3.3. Perspectives.....	177
CONCLUSION GÉNÉRALE	179
TABLE DES MATIÈRES	183
ANNEXES	186
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	229
RÉSUMÉ	237
ABSTRACT	238

ANNEXES

ANNEXE 1	187
ANNEXE 2	191
ANNEXE 3	199
ANNEXE 4	209
ANNEXE 5	213
ANNEXE 6	217
ANNEXE 7	221
ANNEXE 8	225

ANNEXE 1



SCORE DE NARANJO

**SCORE DE NARANJO POUR L'ÉVALUATION DE L'IMPUTABILITÉ
DES EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX**

<i>Indiquer dans les cases en tête de chaque colonne le nom du ou des médicaments suspectés puis entourer le score correspondant (oui/non/inconnu ou non évaluable) pour chacun des items suivants :</i>	OUI	NON	NE SAIT PAS
1- Cet événement a-t-il déjà été décrit?	+1	0	0
2- L'événement est-il apparu après l'administration du médicament suspecté ?	+2	-1	0
3- L'événement a-t-il évolué favorablement après l'arrêt du médicament ou l'administration d'un traitement symptomatique spécifique?	+1	0	0
4- L'événement est-il réapparu lorsque le médicament a été ré-administré ?	+2	-1	0
5- Y a-t-il d'autres causes (non médicamenteuses) qui pourraient avoir provoqué l'événement observé ?	-1	+2	0
6- Le médicament a-t-il été détecté dans le sang (ou un autre liquide biologique) à une concentration réputée toxique ?	+1	0	0
7- L'événement s'est-il aggravé quand la dose a été augmentée, ou s'est-il atténué quand la dose a été diminuée ?	+1	0	0
8- Le patient a-t-il présenté un événement similaire au même médicament ou à un médicament similaire lors d'une précédente exposition ?	+1	0	0
9- L'événement est-il apparu après l'administration d'un placebo ?	-1	+1	0
10- L'événement a-t-il été confirmé par une quelconque preuve objective ?	+1	0	0
SCORE FINAL			

Interprétation du résultat :

- 0 : effet indésirable peu probable
- 1-4 : effet indésirable possible
- 5-8 : effet indésirable probable
- > 9 : effet indésirable certain

ANNEXE 2



COMMUNICATIONS

Annexe 2A. Communication affichée aux 4^e Rencontres Convergences Santé Hôpital, 23-25 septembre 2009, Reims.

PATIENTS ADMIS AUX URGENCES POUR UNE INTOXICATION MEDICAMENTEUSE VOLONTAIRE : UNE POPULATION A PART ?

Roulet L, Asseray N, Dary M, Potel G, Ballereau F.

Depuis 2006, une observation des événements iatrogènes d'origine médicamenteuse (EIM) a été mise en place à l'accueil des urgences du CHU de Nantes. La faisabilité et la reproductibilité de la méthode de recueil ont été validées. Comme dans la plupart des études portant sur les EIM, les patients admis pour une intoxication médicamenteuse volontaire (IMV) sont systématiquement exclus de l'analyse des données. Toutefois, nous avons choisi d'inclure ces patients au moment du recueil. L'objectif de ce travail est de comparer les cas d'IMV à tous les autres cas d'EIM recensés au cours de la même période.

Le recueil des données a été effectué par des étudiants en pharmacie formés, plusieurs matinées par semaine, et portait sur l'ensemble des patients présents. La survenue d'un EIM a été évaluée pour chaque patient par le binôme médecin-étudiant après relecture des données clinico-biologiques. L'analyse a porté sur une période de 12 mois (octobre 2007 à septembre 2008).

Nous avons recensé 64 cas d'IMV et 142 autres cas d'EIM sur un total de 753 patients inclus pendant les 12 mois de l'étude. Les patients avec une IMV étaient beaucoup plus jeunes que les autres cas d'EIM (moyenne d'âge de 38 ans contre 68 ans, $p < 0,001$), présentaient plus fréquemment des facteurs psycho-cognitifs à risque (58% versus 15%, $p < 0,001$) et leur nombre moyen de médicaments habituellement prescrits était inférieur (3 versus 6, $p < 0,001$). En revanche, les deux populations ne différaient pas significativement en termes de sexe ratio, d'hospitalisation ou de gravité. Les médicaments du système nerveux étaient majoritairement impliqués dans les IMV (82,5%). Parmi les médicaments en cause dans les autres EIM, les médicaments du système cardio-vasculaire arrivaient en tête (36,2%), suivis par ceux du système nerveux (19,9%) et ceux du système digestif ou du métabolisme (9,2%). La proportion de patients ayant un ou plusieurs médicaments du système nerveux dans leur traitement habituel n'était pas significativement différente entre les deux groupes (cas d'IMV : 72%, autres cas d'EIM : 63%, $p = 0,26$). Ces résultats confirment que les patients admis aux urgences pour une IMV constituent une population très différente de celle des autres patients présentant un EIM. Ils justifient l'exclusion de ces patients au moment de l'analyse des données.

Annexe 2B. Communication affichée au 2^e congrès international du Groupe d'étude sur l'interdisciplinarité et les représentations sociales (GEIRSO), 14-17 octobre 2007, Montréal.

MISE EN PLACE D'UN OBSERVATOIRE DE LA IATROGÉNIE LIÉE AUX PRODUITS DE SANTÉ AUX URGENCES DANS UN CHU FRANÇAIS. FAISABILITÉ DE LA MÉTHODE ET PRÉSENTATION DES PREMIERS RÉSULTATS.

Asseray N, Dablaing M, Potel G, Moret L, Lombrail P, Ballereau F.

Objectif. Mesurer l'importance de la iatrogénie liée aux produits de santé au sein des pathologies qui conduisent les patients dans les services d'urgence est complexe.

Méthode. Une précédente enquête menée dans plusieurs hôpitaux français s'était appuyée sur un recueil continu des données. Nous proposons un recueil discontinu, effectué par un étudiant en pharmacie, sur la population présente aux urgences le matin. Dans un premier temps, les intoxications volontaires ont été écartées de l'analyse.

Résultats. Nous avons colligé 71 cas de pathologie iatrogène parmi 360 patients, soit une fréquence de 19.7%. Cette pathologie était responsable de l'admission dans 69% des cas, mais n'était clairement repérée par le médecin que dans 34% des cas. Il s'agissait le plus souvent d'une participation iatrogène à un état pathologique multifactoriel (57%), ou d'un mésusage du médicament (17%). L'absence de gravité permettait un retour au domicile pour 24% des patients. Cependant une hospitalisation était nécessaire pour une majorité d'entre eux (73%). Toutes les classes médicamenteuses étaient représentées, avec une fréquence plus grande des anti-hypertenseurs et des psychotropes. Les patients souffrant d'une pathologie iatrogène médicamenteuse étaient significativement plus âgés (71 ans en moyenne) et prenaient un plus grand nombre de médicaments (5.6 en moyenne).

Discussion - Conclusion. Cette méthode de recueil est fiable, puisque la fréquence observée est superposable à celle observée sur d'autres enquêtes. Elle permet une surveillance continue, et peut servir de base à des enquêtes ciblées sur des populations ou des classes médicamenteuses. En outre, un pharmacien intégré dans un service d'urgence pourrait devenir la cheville ouvrière d'actions de prévention de la iatrogénie liée aux produits de santé et d'éducation au bon usage du médicament.

Annexe 2C. Communication affichée au 7^e congrès de Physiologie, Pharmacologie et Thérapeutique, 4-6 avril 2012, Dijon.

ADVERSE DRUG EVENTS (ADEs) CAUSED BY SELF-MEDICATION (SM). PRELIMINARY RESULTS OF A PROSPECTIVE MULTICENTRIC SURVEY IN 11 EMERGENCY FRENCH DEPARTMENTS (EDs) (APNET STUDY GROUP).

Asseray N, Ballereau F, Trombert-Paviot B, Foucher N, Bouget J, Touzé MD, Renaud B, Ogereau C, Armand-Perroux A, Degris E, Schmidt J, Gestin S, Lejeune C, Gancel PE, Carpentier F, Queneau P.

Background. The regular use of self-medication to treat minor common illnesses is probably frequent in French population. EDs are an ideal place to observe ADEs and data are available on their frequency among EDs' admission, but little is known about that related to SM (ADEs-SM).

Objective. To measure the frequency of ADEs-SM among EDs' patients, and describe their characteristic.

Method. During two months, periods of study were randomized in 11 EDs centres. Every adult patients admitted at these dates were interviewed, interviewers were medical and pharmaceutical students. The patients unable to answer, or refusing were excluded. The data on medical admission, on pharmaceutical history, on self-medication habits and taken drugs and on clinical outcome were collected. The drug causality assessment was helped by the Naranjo algorithm. All doubtful files, and systematically the ADEs-SM files, were reviewed by an expert committee. The comparison between groups was made by Chi2 for quantitative data, and by t test for qualitative data.

Results. 4661 patients were admitted in the EDs during studys' periods. 3027 were included. The reasons of the 1634 (35,06%) exclusions were : self-poisoning (2,17%), patients' refusal (10,62%), patients' inability and refusal of their relatives (1,80%), patients' inability and no relatives (20,47%). The median age of included patients were 43 years old (18-99), with 46,45% of females, and 16 pregnancies. 1814 patients have taken at least one prescribed drug, and 1927 declared to have taken at least one self-medication drug during the last two weeks. Among the included patients, there was 296 ADEs (9,78%), with 2/3 involvement of drugs in multifactorial pathologic conditions, and 1/3 adverse drug reactions. 52 patients (1.72%) have experienced an ADE related to self-medication, with self-modification of prescribed drug for 19 patients, therapeutic break for 14 and a non prescribed drug for 17 patients.

Conclusion. SM is frequent among EDs' patients and clearly underestimate. The frequency of ADEs-SM is enough to be taken into account. A way to detect self-medication related pathologies should be based on intervention at the bedside of clinical pharmacist and pharmacologist. Therapeutic education in primary care could be a way to prevent ADEs-SM.

Annexe 2D. Communication affichée aux 5^e Rencontres Convergences Santé Hôpital, 15-17 septembre 2010, Lille.

REPERAGE DES SITUATIONS DE VULNERABILITE SOCIALE AUX URGENCES : QUELLE PLACE POUR LE PHARMACIEN CLINICIEN ?

Roulet L, Asseray N, Pascal J, Lombrail P, Potel G, Ballereau F.

La précarité et la pauvreté sont associées à des pertes de chances médicales. Dans le cadre de l'observatoire des événements iatrogènes médicamenteux (EIM) aux urgences du CHU de Nantes, une évaluation de la situation sociale des patients inclus a été mise en place. Ce projet de recherche a ainsi été l'occasion d'évaluer la fréquence des situations de vulnérabilité sociale dans notre service d'urgence et d'explorer le rôle que peut jouer un pharmacien clinicien dans leur repérage.

Tous les patients présents à l'accueil des urgences sur des périodes tirées au sort entre janvier et décembre 2009 ont été inclus, à l'exception des intoxications médicamenteuses volontaires. Les données étaient recueillies par des étudiants en pharmacie formés et entraînés. La recherche de la vulnérabilité sociale a utilisé un outil de repérage composé de 5 questions simples et dont les propriétés métriques ont été validées aux urgences du CHU de Nantes (Pascal et al, Presse Med 2004; 33: 710-5). La survenue d'un EIM a été évaluée par un binôme médecin-pharmacien après relecture des données clinico-biologiques.

Sur un total de 499 inclusions, la situation sociale de 362 sujets (73%) a pu être évaluée. Une vulnérabilité sociale a été mise en évidence chez 19% d'entre eux (69/362). Les patients identifiés en situation de vulnérabilité semblaient différer des autres patients interrogés en terme d'âge moyen (respectivement 43 vs 60 ans), de sexe ratio H/F (2,5 vs 1,1) et de fréquence d'hospitalisation (33% vs 52%). Pour ceux qui avaient un traitement habituel, une différence a également été observée sur le nombre moyen de médicaments (3,9 dans le groupe « vulnérabilité » vs 5,9 dans l'autre) et la fréquence d'EIM (13% vs 20%, pour une fréquence globale d'EIM de 19%). Les 2 groupes ne semblaient pas différer en termes de degré de priorité à la prise en charge, de fréquence d'automédication ni de type d'EIM.

Le taux élevé de données manquantes (27%) ne nous a pas permis de tester des hypothèses statistiques sur notre échantillon, mais ces résultats restent malgré tout informatifs. Ainsi, près d'un cinquième des sujets qui pouvaient être interrogés aux urgences étaient en situation de vulnérabilité sociale. Ces patients étaient plus jeunes, moins médiqués (avec moins d'EIM) et moins souvent hospitalisés que les autres. Ce profil particulier s'explique par un recours aux urgences plus souvent inapproprié que dans la population générale : il révèle en fait des besoins de soins non satisfaits dans ce sous-groupe de patients. La systématisation du dépistage des situations de vulnérabilité sociale constituerait donc une étape majeure dans l'amélioration de leur prise en charge. Cette étude montre qu'un pharmacien clinicien peut intégrer très simplement ce dépistage à son entretien avec les patients et jouer ainsi un rôle dans l'amélioration de la qualité des soins qui ne se limite pas au seul traitement médicamenteux.

Annexe 2E. Communication affichée aux 5^e Rencontres Convergences Santé Hôpital, 15-17 septembre 2010, Lille.

RELAIS IV/PO DANS LES PRINCIPAUX SERVICES D'AVAL DES URGENCES DU CHU DE NANTES : PEUT-ON MIEUX FAIRE ?

Roulet L, Meas ML, El Kouri D, Touze MD, Potel G.

Les services d'hospitalisation du pôle urgences (SHPU) arrivent en tête des services d'aval accueillant les patients suite à une consultation aux urgences du CHU de Nantes. L'usage de la voie injectable (IV) étant très fréquent aux urgences, le relais per os (PO) est un point particulièrement critique dans ces services, notamment pour les médicaments à forte biodisponibilité orale (MFBO). L'objectif de ce travail était d'évaluer la pertinence de la prescription par voie IV dans les SHPU en ciblant les MFBO et en estimant l'impact économique que pourrait avoir un relais PO plus efficient.

L'étude a été réalisée début 2010 par un externe en pharmacie entraîné dans les 4 SHPU, dont l'un dispose d'une prescription informatisée. Tous les patients hospitalisés étaient inclus. Les 7 principaux MFBO disponibles dans l'établissement sous formes orale et injectable ont été considérés : paracétamol, esoméprazole, ofloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine, métronidazole, linézolide. La pertinence du choix de la voie IV a été évaluée selon une grille de 11 justifications possibles. En cas d'inadéquation, les quantités réellement administrées étaient valorisées et comparées à la valeur d'un traitement équivalent PO.

Parmi les 179 patients inclus (âge moyen : 76 ans ; sexe ratio F/H : 1,5), 12 patients étaient à jeun strict, les autres ayant tous une alimentation et/ou des médicaments par voie orale. Parmi les prescriptions par voie IV, le taux global d'inadéquation était de 31% (8/26) : 32% (7/22) pour le paracétamol (prescrit chez 106 patients) ; 33% (1/3) pour l'esoméprazole (prescrit chez 48 patients) ; nul (0/1) pour la lévofloxacine (prescrite chez 5 patients) ; les autres médicaments n'ayant pas été prescrits par voie IV. Toutes voies confondues, le taux global d'inadéquation tombait à 5% (8 cas sur un total de 165 prescriptions IV ou PO). 2 des 8 cas d'inadéquation correspondaient à un retard/oubli de relais PO ; dans 1 cas, la voie IV a été choisie par facilité (voie veineuse déjà posée aux urgences) alors que la voie orale était possible. Lorsque le choix de la voie IV était justifié, il s'agissait essentiellement de situations à risque de fausse-route. Par extrapolation, le surcoût annuel induit a été estimé à environ 800 euros, soit 0,6% des dépenses annuelles en médicaments hors liste des 4 services. Ces résultats révèlent que le concept de MFBO a été globalement bien intégré dans les pratiques médicales des SHPU, avec seulement 16% de prescriptions par voie IV et 5% d'inadéquation dans le choix de la voie. Dans le service informatisé, on a observé des résultats encore meilleurs (encore moins de prescriptions IV, aucune inadéquation), ce qui tend à montrer l'impact positif de l'informatisation sur ce critère. Si le surcoût tel que nous l'avons estimé est minime, il ne doit pas faire oublier l'excès de risque iatrogène lié au recours de la voie IV par rapport à la voie PO ; de plus, il ne prend pas en compte les dépenses induites par la prise en charge de ces éventuelles complications.

Annexe 2F. Communication affichée au 5^e congrès de Physiologie, Pharmacologie et Thérapeutique, 23-25 mars 2010, Bordeaux.

IMPACT OF A PHARMACEUTICAL PRESENCE ON ADVERSE DRUG REACTION NOTIFICATION IN A FRENCH EMERGENCY DEPARTMENT.

Roulet L, Asseray N, Chiffolleau A, Potel G, Ballereau F.

Background. Adverse drug events (ADEs) leading to emergency department (ED) visits are an important cause of morbidity and result in increased health-care resource utilization and cost. An observational structure was initiated with clinical pharmacists in the ED of Nantes Teaching Hospital (France) to assess ADE frequency in ED and to investigate the characteristics of ED patients with ADEs. This project inferred ADR notification.

Objectives: The purpose of this work was to describe reported ADRs and to evaluate the impact of a pharmaceutical presence in ED on ADR identification and notification.

Methods. A cross-sectional study was carried out with prospective data collection. During 23 months (between January 1, 2008 and November 30, 2009), some adult patients admitted in the ED of Nantes Teaching Hospital were included at randomized time periods. ADE identification relied on a review of ED charts and patient interviews by trained pharmacists and physicians. ADR notification to Nantes Regional Pharmacovigilance Centre (RPVC) was not restricted to severe or unintended ADRs.

Results. 285 of the 1 120 included patients experienced an ADE (25.4%). 74 ADEs were notified to Nantes RPVC. Death occurred in two patients. An average of 2.2 drugs (SD: 1.4) was considered for imputability, belonging to the following categories: anticoagulant and antiaggregant drugs (26/74, 35%); diuretic drugs (18%); opioid drugs (18%); renin-angiotensin system drugs (18%); non-steroidal anti-inflammatory drugs (12%); benzodiazepine drugs (9%); neuroleptic drugs (9%); antiarrhythmic agents (9%). Oral anticoagulant, antiaggregant and non-steroidal anti-inflammatory drugs may be over-represented because special attention was focused on these categories for research issues. Among reported ADRs, about one in six was not diagnosed by ED physicians but was detected by pharmacists. Moreover, none of these notifications was made or initiated by ED physicians. This under-notification could be supported by the combination between ED physician burden and the fact that most of reported cases were well-known ADRs (B2 or B3 bibliographic score according to the french imputability method).

Conclusion. Events reported in the context of our observational structure are mainly well-known ADRs. However, our results show that clinical pharmacist intervention slightly contributes to improve ADRs identification in ED and is an essential condition to ADRs notification in ED where spontaneous report is limited.

ANNEXE 3

—

VERSION FINALE DU QUESTIONNAIRE DE L'OBSERVATOIRE

OBSERVATOIRE DES EIM A L'ACCUEIL DES URGENCES

- 201 -

V4-11/09-LR - CHU de NANTES

1e PARTIE : DONNEES ISSUES DE L'ENTRETIEN AVEC LE PATIENT

1. Numéro d'inclusion :

Reporter le numéro à 7 chiffres indiqué dans le cahier d'inclusion

2. Zone de recueil :

1. Accueil médical 2. Accueil traumatologique

3. Priorité à l'admission :

1. Rouge 2. Orange 3. Jaune 4. Verte

4. La notice d'information a-t-elle été remise au patient ou à un accompagnant ?

1. Oui 2. Non

5. Le patient a-t-il accepté l'entretien pharmaceutique ?

1. Oui 2. Non 3. Non applicable

6. Date du recueil :

jj/mm/aaaa

7. Suivi du dossier :

1. Dossier papier : histoire de la maladie/conclusions
 2. Codage ATC des médicaments
 3. Clinicom : orientation et durée de passage
 4. Clinicom : résultats biologiques
 5. Clinicom : compte-rendus d'hospitalisation
 6. Analyse du cas à la recherche d'un EIM
 7. Présentation à l'interne
 8. Présentation au médecin
 9. Informatisation
 10. Déclaration au CRPV le :

Cocher au fur et à mesure que les différentes étapes sont achevées

Données sur le patient

Rappel des critères d'exclusion de l'étude : refus du patient, intoxications médicamenteuses volontaires (IMV)

8. Sexe :

1. Homme 2. Femme

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

1. Non 2. Oui (1er trimestre)
 3. Oui (2e trimestre) 4. Oui (3e trimestre)

10. Age :

En années

11. Poids :

En kilogrammes (à défaut, évaluer si le patient est obèse, dénutri...)

12. Tabagisme :

1. Non 2. Sevré 3. Actif 4. Ne sait pas

En cas de tabagisme actif, préciser la consommation moyenne

13. Questionnaire DETA2+ : au moins 2 réponses positives ?

1. Oui 2. Non 3. Ne sait pas

14. Alcoolisme :

1. Non
 2. Consommation modérée
 3. Addiction/Alcoolisme connu
 4. Alcoolisme sevré
 5. Alcoolisation aiguë (5 verres ou plus par occasion festive)
 6. Ne sait pas (après avis médical)

Addiction à partir de 21 verres/sem (soit 3/j) pour un homme ou 14 verres/sem (soit 2/j) pour une femme

15. Pathologie psychiatrique connue (schizophrénie, PMD...) :

1. Oui 2. Non 3. Ne sait pas (après avis médical)

Si oui, préciser

16. Démence (sénile, Parkinson, Alzheimer...) :

1. Oui 2. Non 3. Ne sait pas (après avis médical)

17. Insuffisance rénale connue ?

1. Oui 2. Non 3. Ne sait pas (après avis médical)

18. Mode de vie du patient :

1. Traitement géré par le patient lui-même
 2. Traitement géré par un tiers

19. Repérage des situations de vulnérabilité sociale :

1. CMU, CMU complémentaire ou AME ?
 2. Mutuelle santé ou assurance maladie complémentaire ?
 3. Difficultés à payer les médicaments ou les examens médicaux ?
 4. RMI, allocation adulte handicapé, allocation parent isolé, allocation solidarité spécifique, allocation d'insertion, allocation de veuvage, minimum vieillesse ou allocation supplémentaire de vieillesse ?
 5. A la recherche d'un emploi depuis plus de 6 mois ou d'un 1er emploi ?
 6. Ne sait pas (après avis médical)

On considère qu'il y a vulnérabilité sociale si les patients répondent OUI aux questions 1 ou 4 ou 2+3 ou 1+5 ou 3+5

20. Le patient peut-il être interrogé ?

1. Oui
 2. Non (patient endormi non réveillable)
 3. Non (patient confus ou dément)
 4. Non (patient handicapé)
 5. Non (patient trop essoufflé)
 6. Non (barrière linguistique)
 7. Non (autre)

Données sur l'admission

- 202 -

21. Quel a été le motif de recours ?

Une seule réponse possible

22. Code du motif de recours :

Indiquer le code à 6 chiffres du thésaurus des diagnostics des urgences

23. Date et heure d'admission :

Voir sur l'étiquette du patient

24. Date et heure de sortie :

A récupérer dans Clinicom : icône "historique épisode"/ligne "admission"/case "date de décision médicale"

25. Durée de passage aux urgences :

Délai en heures entre l'admission et la sortie (arrondir)

Données sur le traitement prescrit

Indiquer le(s) médicament(s) SUR PRESCRIPTION pris par le patient dans les jours précédant son admission. Les prescriptions conditionnelles doivent aussi être reportées dans la partie automédication.

26. Y-a-t-il un traitement prescrit ?

1. Oui 2. Non

27. Nombre de médicaments prescrits :

28. Contraception orale/Traitement hormonal substitutif :

29. Code ATC complet du traitement hormonal :

30. MEDICAMENT 1, dosage et posologie :

31. Antécédent ou pathologie active justifiant le traitement 1 :

32. Code ATC 1 (code complet) :

33. MEDICAMENT 2, dosage et posologie :

34. Antécédent ou pathologie active justifiant le traitement 2 :

35. Code ATC 2 :

36. MEDICAMENT 3, dosage et posologie :

37. Antécédent ou pathologie active justifiant le traitement 3 :

38. Code ATC 3 :

39. MEDICAMENT 4, dosage et posologie :

40. Antécédent ou pathologie active justifiant le traitement 4 :

41. Code ATC 4 :

42. MEDICAMENT 5, dosage et posologie :

43. Antécédent ou pathologie active justifiant le traitement 5 :

44. Code ATC 5 :

45. MEDICAMENT 6, dosage et posologie :

46. Antécédent ou pathologie active justifiant le traitement 6 :

47. Code ATC 6 :

48. MEDICAMENT 7, dosage et posologie :

49. Antécédent ou pathologie active justifiant le traitement 7 :

50. Code ATC 7 :

51. MEDICAMENT 8, dosage et posologie :

52. Antécédent ou pathologie active justifiant le traitement 8 :

53. Code ATC 8 :

54. MEDICAMENT 9, dosage et posologie :

55. Antécédent ou pathologie active justifiant le traitement 9 :

56. Code ATC 9 :

57. MEDICAMENT 10, dosage et posologie :

58. Antécédent ou pathologie active justifiant le traitement 10 :

59. Code ATC 10 :

60. MEDICAMENT 11, dosage et posologie :

61. Antécédent ou pathologie active justifiant le traitement 11 :

62. Code ATC 11 :

63. MEDICAMENT 12, dosage et posologie :

64. Antécédent ou pathologie active justifiant le traitement 12 :

65. Code ATC 12 :

66. MEDICAMENT 13, dosage et posologie :

67. Antécédent ou pathologie active justifiant le traitement 13 :

68. Code ATC 13 :

69. MEDICAMENT 14, dosage et posologie :

70. Antécédent ou pathologie active justifiant le traitement 14 :

71. Code ATC 14 :

72. MEDICAMENT 15, dosage et posologie :

73. Antécédent ou pathologie active justifiant le traitement 15 :

74. Code ATC 15 :

75. MEDICAMENT 16, dosage et posologie :

76. Antécédent ou pathologie active justifiant le traitement 16 :

77. Code ATC 16 :

78. MEDICAMENT 17, dosage et posologie :

79. Antécédent ou pathologie active justifiant le traitement 17 :

80. Code ATC 17 :

81. MEDICAMENT 18, dosage et posologie :

82. Antécédent ou pathologie active justifiant le traitement 18 :

83. Code ATC 18 :

84. MEDICAMENT 19, dosage et posologie :

85. Antécédent ou pathologie active justifiant le traitement 19 :

86. Code ATC 19 :

87. MEDICAMENT 20, dosage et posologie :

88. Antécédent ou pathologie active justifiant le traitement 20 :

89. Code ATC 20 :

90. Avez-vous été vacciné récemment (préciser) ?

91. Autres antécédents médico-chirurgicaux pertinents :

Indications de l'automédication

- 204 -

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

92. Pour les rhumes ?

1. Oui 2. Non

93. Pour les douleurs (mal de tête, de dos, rhumatismes...) ? Paracétamol (Doliprane, Dafalgan...)/Anti-inflammatoire (Advil, Ibuprofène, Nurofen... + AINS en pommade)/Aspirine/Di-Antalvic/Co-doliprane

1. Oui 2. Non

94. Pour les allergies ?

1. Oui 2. Non

95. Pour la migraine ?

1. Oui 2. Non

96. Pour la toux ?

1. Oui 2. Non

97. Pour faire un régime ?

1. Oui 2. Non

98. Pour la fatigue ?

1. Oui 2. Non

99. Pour la déprime ?

1. Oui 2. Non

100. Pour le sommeil ?

1. Oui 2. Non

101. Pour l'anxiété ?

1. Oui 2. Non

102. Pour les nausées ou les vomissements ?

1. Oui 2. Non

103. Pour les brûlures d'estomac ?

1. Oui 2. Non

104. Pour la constipation (suppositoires) ?

1. Oui 2. Non

105. Pour les troubles digestifs (diarrhée, ballonnements) ?

1. Oui 2. Non

106. Pour les problèmes de peau ?

1. Oui 2. Non

107. Pour les infections urinaires ?

1. Oui 2. Non

108. Pour arrêter de fumer ?

1. Oui 2. Non

109. A base de plantes (tisanes, gélules...), d'huiles essentielles (aromathérapie) ou d'homéopathie ?

1. Oui 2. Non

110. Utilisez-vous des médicaments pris dans une armoire à pharmacie familiale ?

1. Jamais
 2. Pour vous soigner
 3. Pour soigner d'autres adultes
 4. Pour soigner des enfants

111. Parmi les médicaments PRESCRITS par votre médecin, vous est-il déjà arrivé, de vous-même, d'augmenter/diminuer la dose, de prolonger/réduire la durée du traitement, d'oublier de les prendre (évaluer la fréquence) ?

1. Oui 2. Non

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

112. Consommez-vous du pamplemousse ?

1. Non 2. Jus de fruit du commerce
 3. Fruit pressé 4. Fruit entier

113. Si oui, à quelle fréquence ?

1. 1 fois par semaine ou moins
 2. plusieurs fois par semaine
 3. 1 fois par jour ou plus

Médicaments d'automédication

Noter ici les informations concernant les médicaments cités par le patient, ainsi que ceux relevés à la question 111 et les prescriptions conditionnelles. Relever la posologie, notamment pour les AINS.

114. Automédication :

1. Oui 2. Non 3. Ne sait pas

115. Nombre de médicaments d'automédication :

116. Médicament d'automédication 1 :

117. Code ATC 1 (code complet) :

118. Délai entre la prise du médicament 1 et l'événement :

En jours, en semaines ou en mois

119. Origine du médicament 1 :

- 1. Ce médicament vous est actuellement prescrit mais vous avez de vous-même augmenté la dose, la durée du traitement...
- 2. Ce médicament vous est actuellement prescrit mais avec la mention "à la demande"/"si besoin"/"en cas de douleurs"...
- 3. Ce médicament vous restait d'une ancienne prescription
- 4. Ce médicament ne vous a pas été prescrit mais un membre de votre entourage vous l'a fourni
- 5. Ce médicament ne vous a pas été prescrit mais vous l'avez acheté en pharmacie
- 6. Ce médicament ne vous a pas été prescrit mais vous l'avez acheté par correspondance, sur internet...

120. Médicament d'automédication 2 :**121. Code ATC 2 :****122. Délai entre la prise du médicament 2 et l'événement :**

En jours, en semaines ou en mois

123. Origine du médicament 2 :

- 1. Prescription modifiée par le patient
- 2. Prescription conditionnelle
- 3. Ancienne prescription
- 4. Entourage
- 5. Pharmacie
- 6. Correspondance ou autre

124. Médicament d'automédication 3 :**125. Code ATC 3 :****126. Délai entre la prise du médicament 3 et l'événement :**

En jours, en semaines ou en mois

127. Origine du médicament 3 :

- 1. Prescription modifiée par le patient
- 2. Prescription conditionnelle
- 3. Ancienne prescription
- 4. Entourage
- 5. Pharmacie
- 6. Correspondance ou autre

128. Médicament d'automédication 4 :**129. Code ATC 4 :****130. Délai entre la prise du médicament 4 et l'événement :**

En jours, en semaines ou en mois

131. Origine du médicament 4 :

- 1. Prescription modifiée par le patient
- 2. Prescription conditionnelle
- 3. Ancienne prescription
- 4. Entourage
- 5. Pharmacie
- 6. Correspondance ou autre

132. Médicament d'automédication 5 :**133. Code ATC 5 :****134. Délai entre la prise du médicament 5 et l'événement :**

En jours, en semaines ou en mois

135. Origine du médicament 5 :

- 1. Prescription modifiée par le patient
- 2. Prescription conditionnelle
- 3. Ancienne prescription
- 4. Entourage
- 5. Pharmacie
- 6. Correspondance ou autre

136. Médicament d'automédication 6 :**137. Code ATC 6 :****138. Délai entre la prise du médicament 6 et l'événement :**

En jours, en semaines ou en mois

139. Origine du médicament 6 :

- 1. Prescription modifiée par le patient
- 2. Prescription conditionnelle
- 3. Ancienne prescription
- 4. Entourage
- 5. Pharmacie
- 6. Correspondance ou autre

140. Avant de prendre ce(s) médicament(s), avez-vous cherché des informations (entourer la ou les réponses du patient) :

- 1. auprès de votre médecin ? / de votre pharmacien ?
- 2. dans la notice ? / sur internet ?
- 3. dans un livre ? / dans un magazine ?
- 4. ailleurs ? (préciser : _____)
- 5. aucune recherche ?

141. A posteriori, estimez-vous avoir été suffisamment informé sur :

- 1. les bénéfices de ces médicaments ?
- 2. les risques de ces médicaments ?
- 3. les 2 ?
- 4. aucun des 2 ?
- 5. ne se prononce pas

2e PARTIE : DONNES ISSUES DE L'ENTRETIEN AVEC LE MEDECIN

- 206 -

142. Professionnel interrogé :

1. Externe 2. Interne 3. Sénior

Vous pouvez cocher plusieurs cases.

143. Lever les incertitudes :

1. Tabac ? Alcool ? Démence ?
 2. Pathologie psychiatrique connue ?
 3. Insuffisance rénale connue ?
 4. Vulnérabilité sociale ?
 5. Absence de traitement prescrit ? Indications ?

144. Pensez-vous que l'état clinique et/ou biologique de ce patient soit lié d'une quelconque manière à un médicament ? Si oui, précisez :

1. Oui 2. Non 3. Possible
 4. Ne se prononce pas

3e PARTIE : DONNEES ISSUES DU DOSSIER MEDICAL DES URGENCES

Barrer la case si le paramètre n'a pas été mesuré lors de l'examen clinique du patient.

145. Pression artérielle systolique :

En mmHg

146. Pression artérielle diastolique :

En mmHg

147. Pouls :

En nombre de bpm

148. Fréquence respiratoire :

En nombre de mouvements respiratoires par minute

149. Température corporelle :

En °C

150. Score de Glasgow :

La réponse doit être comprise entre 3 et 15.

151. Score de l'EVA :

La réponse doit être comprise entre 0 et 10.

152. SaO₂ :

En %

153. Cette SaO₂ a été mesurée :

1. en air ambiant 2. sous oxygénothérapie

Résultats biologiques à l'admission

Barrer la case si le paramètre n'a pas été mesuré. Si un résultat antérieur est disponible, noter la valeur et la date à côté de la case.

154. Natrémie ?

En mmol/L

155. Kaliémie ?

En mmol/L

156. Glycémie ?

En mmol/L

157. Créatininémie ?

En mcmol/L

158. Urémie ?

En mmol/L

159. Clairance (formule MDRD) ?

En mL/min

160. Hémoglobininémie ?

En g/dL

161. VGM ?

En fL

162. Leucocytes ?

10⁹/L

163. Plaquettes ?

10⁹/L

164. Bilan hépatique ?

165. TP/TCA ?

TP en % ; TCA ratio

166. INR ?

1. Faible 2. Normal 3. Elevé 4. Très élevé

Par rapport à l'INR cible

167. Autres résultats pertinents ?

168. Cocher les comorbidités du patient :

- 1. Tumeur solide métastatique
- 2. SIDA
- 3. Maladie hépatique modérée à sévère
- 4. Hémiplégie
- 5. Maladie rénale modérée à sévère
- 6. Diabète avec atteinte d'un organe cible
- 7. N'importe quelle tumeur
- 8. Leucémie
- 9. Lymphome
- 10. IDM aigu
- 11. Insuffisance cardiaque congestive
- 12. Maladie vasculaire périphérique
- 13. AVC
- 14. Démence
- 15. Maladie chronique pulmonaire
- 16. Connectivite
- 17. Maladie ulcéreuse
- 18. Maladie hépatique légère
- 19. Diabète

169. Score de Charlson :

En % de survie à 10 ans

170. Histoire de la maladie :

171. Quelles sont les conclusions médicales ou les hypothèses diagnostiques ?

172. Quelle a été l'orientation du patient à sa sortie des urgences ?

- 1. Retour à domicile (dont ADHU)
- 2. Hospitalisation (hors service de réanimation, dont UHCD)
- 3. Hospitalisation en service de réanimation
- 4. Décès à l'accueil des urgences

UHCD = Unité d'Hospitalisation de Courte Durée ; ADHU/ZSTCD = codage administratif appliqué aux patients présents à l'accueil des urgences à minuit (passage du jour J au jour J+1)

173. Informations complémentaires apportées par le(s) compte-rendu(s) d'hospitalisation (ne pas se limiter à l'épisode correspondant au recueil) :

174. Commentaires :

4e PARTIE : DONNEES SUR L'EVENEMENT IATROGENE MEDICAMENTEUX

- 208 -

175. Observation d'un événement iatrogène médicamenteux :

1. Oui 2. Non

Si la réponse est non, le questionnaire est fini.

176. Libellé de l'EIM :

177. Code de l'EIM :

Indiquer le code CIM10 complet correspondant à l'EIM

178. Nature de l'événement :

1. Participation iatrogène à une situation pathologique (rôle favorisant ou aggravant du médicament)
 2. Effet indésirable (médicament seul en cause)
 3. Événement lié à un dispositif médical

179. Gravité de l'événement :

1. Régression spontanée
 2. Régression simple sous traitement (sans hospitalisation)
 3. Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation sans risque vital
 4. Mise en jeu du pronostic vital
 5. Décès

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

1. Oui 2. Non

181. Quel est le lien entre l'EIM et l'admission aux urgences ?

1. L'EIM observé est à l'origine de l'admission du patient aux urgences
 2. L'EIM a été observé à l'occasion de l'admission sans en être la cause

Imputabilité

182. Médicament suspecté 1 :

183. Code ATC 1 (code complet) :

184. Le médicament suspecté 1 est-il un médicament d'automédication ?

1. Oui 2. Non

185. Score d'imputabilité 1 :

186. Médicament suspecté 2 :

187. Code ATC 2 :

188. Le médicament suspecté 2 est-il un médicament d'automédication ?

1. Oui 2. Non

189. Score d'imputabilité 2 :

190. Médicament suspecté 3 :

191. Code ATC 3 :

192. Le médicament suspecté 3 est-il un médicament d'automédication ?

1. Oui 2. Non

193. Score d'imputabilité 3 :

194. Médicament suspecté 4 :

195. Code ATC 4 :

196. Le médicament suspecté 4 est-il un médicament d'automédication ?

1. Oui 2. Non

197. Score d'imputabilité 4 :

198. Médicament suspecté 5 :

199. Code ATC 5 :

200. Le médicament suspecté 5 est-il un médicament d'automédication ?

1. Oui 2. Non

201. Score d'imputabilité 5 :

ANNEXE 4



NOTICE D'INFORMATION DU PATIENT

NOTICE D'INFORMATION DU PATIENT

Observation des effets indésirables des médicaments aux urgences

Madame, Monsieur,

Au cours de votre passage aux urgences du CHU de Nantes, vous avez la possibilité de rencontrer des étudiants en pharmacie pour faire le point sur les médicaments que vous prenez.

A cette occasion, les étudiants vont vous poser des questions pour nous aider à mieux connaître les effets indésirables des médicaments.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de répondre à ces questions :

- si vous acceptez, cela n'entraînera aucune consultation ni aucun examen supplémentaire. Par ailleurs, tous les renseignements médicaux recueillis sont couverts par le secret médical et resteront strictement confidentiels ;
- si vous refusez, cela ne modifiera en rien votre prise en charge au sein du service.

Vous remerciant par avance de la confiance que vous nous témoignez, nous restons à votre disposition pour tout renseignement complémentaire concernant cette étude.

Pr. Gilles POTEL,
Chef de service des Urgences
CHU de Nantes

Les données recueillies feront l'objet d'un traitement informatique. Conformément à la loi "Informatique et Libertés" N° 78-17 du 6 Janvier 1978 , vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition que vous pouvez exercer en en faisant la demande par courrier à : Professeur Gilles POTEL, B.A.P., Service des Urgences, CHU Hôtel-Dieu, 44093 NANTES Cedex.

Conformément à l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique, vous pouvez également avoir accès aux résultats de cette étude en envoyant un courrier à la même adresse.

ANNEXE 5



MODÈLE DE CAHIER D'INCLUSION

**EIM A L'ACCUEIL DES URGENCES
CAHIER D'INCLUSION ENQUETEUR 1 :**

ETIQUETTE PATIENT	NUMERO D'INCLUSION			EXCLU (cocher)
	1	10	09	
	5	10	09	
	9	10	09	
	13	10	09	
	17	10	09	
	21	10	09	
	25	10	09	

ANNEXE 6



LISTE DES PRINCIPAUX MÉDICAMENTS À MARGE THÉRAPEUTIQUE ÉTROITE

Liste des principaux médicaments à marge thérapeutique étroite

<i>Médicament ou classe thérapeutique</i>	<i>Code ATC</i>
Insulines	A10A
Antivitaminiques K	B01AA
Digitaliques	C01AA
Antiarythmiques de classe Ia	C01BA
Hormones thyroïdiennes	H03AA
Aminosides	J01G
Mycophénolate	L04AA06
Sirolimus	L04AA10
Évérolimus	L04AA18
Ciclosporine	L04AD01
Tacrolimus	L04AD02
Phénobarbital	N03AA
Phénytoïne	N03AB
Ethosuximide	N03AD
Carbamazépine	N03AF
Lithium	N05AN
Xanthines	R03DA

ATC, classification anatomique, thérapeutique et chimique.

Dernière mise à jour : septembre 2012.

Sources :

- Mivielle C. Amélioration de la prescription médicamenteuse en gériatrie : application d'outils d'aide à la prescription au CHRA et stabilité de ces prescriptions en ambulatoire. Thèse de doctorat d'état en médecine, Grenoble, 16.12.11. http://dumas.ccsd.cnrs.fr/docs/00/65/62/13/PDF/2011GRE15126_mivielle_claire_1_D_.pdf
- Quality and Bioequivalence Standards for Narrow Therapeutic Index Drugs. FDA, GPhA 2011 Fall Technical Workshop. www.fda.gov
- Garcia A. Regulatory requirements for Bioequivalence and Existing Guidelines. WHO Workshop on Assessment of Bioequivalence Data, 2010. www.who.int
- Pope ND. Generic Substitution of Narrow Therapeutic Index Drugs. US Pharm Generic Drug Review suppl. 2009;34(6):12-19

ANNEXE 7



LISTE INDICATIVE DES MÉDICAMENTS À RISQUE D'INTERACTION AVEC LE PAMPLEMOUSSE

Liste indicative des médicaments à risque d'interaction avec le pamplemousse

Médicaments du système cardio-vasculaire	Vérapamil, diltiazem, félodipine, lercanidipine, nicardipine, nitrendipine, nifédipine Aliskiren, céliprolol Atorvastatine, simvastatine Amiodarone, digoxine, quinidine, disopyramide Ivabradine Sildénafil, tadalafil, vardénafil Ergotamine, dihydroergotamine
Médicaments anti-infectieux	Clarithromycine Saquinavir, indinavir Itraconazole Halofantrine, primaquine
Médicaments psychotropes	Zolpidem Buspirone Carbamazépine, diazépam Sertraline Pimozide Fentanyl Méthadone
Médicaments immunosuppresseurs	Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus
Médicaments anti-histaminiques	Féxofénadine
Médicaments anticancéreux	Etoposide per os Ifosfamide Inhibiteurs de la tyrosine-kinase (imatinib, gefitinib, erlotinib, sunitinib, sorafenib, dasatinib, lapatinib, nilotinib, temsirolimus, pazopanib, vendettanib, vemurafenib, crizotinib...)
Médicaments de pédiatrie	Cisapride
Médicaments d'anesthésiologie	Alfentanil Midazolam

Dernière mise à jour : septembre 2012.

Sources :

- Roulet L, Asseray N, Mottier ML, et al. Therapie. 2011 Sep-Oct;66(5):421-9
- Base de données "Les interactions médicamenteuses". Garcia S, Charpiat B, et al. Mise à jour du 04.05.10. <http://www.adiph.org>
- Thésaurus : référentiel national des interactions médicamenteuses. ANSM. Mise à jour du 29.03.12. <http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses>

ANNEXE 8



LISTE DES ÉVÉNEMENTS IATROGÈNES MÉDICAMENTEUX NON REPÉRÉS PAR LES MÉDECINS DES URGENCES EN 2009

Cas	EIM non repérés en 2009	CIM10	Médicament(s) suspecté(s)	Imputabilité*
Troubles hydro-électrolytiques				
1	Déshydratation	E86	Diurétique de l'anse	Possible
2	Hyponatrémie	E87.1	Diurétique de l'anse	Probable
3			ARAI/Diurétique + ISRS + IPP	Possible
4			ARAI/diurétique	Possible
5	Hyperkaliémie	E87.5	IECA + potassium <i>per os</i>	Possible
6	Hypokaliémie	E87.6	Glucocorticoïde + diurétique de l'anse	Probable
7			Glucocorticoïde	Possible
8			Polystyrène sulfonate	Probable
Troubles des fonctions cognitives				
9	Etat confusionnel aigu	F05.9	ISRS	Possible
10			Neuroleptique de 1 ^e génération + zopiclone + benzodiazépine anxiolytique + tianeptine	Possible
11			Tramadol	Possible
12			Opioïde de palier III	Possible
13	Chute, troubles de l'équilibre	R26.8	Rispéridone + phénothiazine antihistaminique + métopropramide	Possible
14	Somnolence	R40.0	Opioïde de palier III + prégabaline	Possible
15	Malaise vagal, syncope	R55	Hydroxyzine + phénothiazine antihistaminique + 2 benzodiazépines anxiolytiques	Possible
16			Benzodiazépine antiépileptique + 2 benzodiazépines anxiolytiques	Possible
Troubles neurologiques				
17	Crises d'épilepsie	G40.9	ISRS	Possible
18			ISRS	Possible
Troubles du système cardio-vasculaire				
19	Poussées hypertensives	I10	Immunoglobulines polyvalentes	Certain
20	Bloc auriculo-ventriculaire	I44.3	Bêta-bloquant	Possible
21	Décompensation d'insuffisance cardiaque	I50.0	Bêta-bloquant	Possible
22			Bêta-bloquant	Possible
23			Bêta-bloquant	Possible
24	Hypotension	I95.9	Inhibiteur calcique + IECA	Possible
Troubles du système respiratoire				
25	Crise d'asthme	J45.9	Bêta-bloquant	Possible
Troubles du système digestif				
26	Gastrite	K29.7	Antiagrégant plaquettaire	Probable
27	Constipation	K59.0	Rispéridone	Possible
28			Opioïde de palier III	Possible
29			Tramadol + phénothiazine antihistaminique	Possible
30			Tramadol	Probable
31	Décompensation d'insuffisance hépatique	K72.9	Méprobamate en association + venlafaxine	Possible
32	Douleur abdominale	R10.4	Betahistine	Probable
33	Nausées, vomissements	R11	Lévodopa	Possible
34			2 opioïdes de palier III	Probable
Saignements				
35	Hémorragie intra-cérébrale (hors AVC)	I61.9	HBPM + AVK	Possible
36	Hémorragie gastro-intestinale	K92.2	Antiagrégant plaquettaire	Possible
37			Antiagrégant plaquettaire	Probable
38			Antiagrégant plaquettaire	Probable
39	Hématome sous-dural	S06.5	Antiagrégant plaquettaire	Possible

Infections				
40	Pneumopathie bactérienne	J15.9	Glucocorticoïde	Possible
41			Glucocorticoïde	Possible
42	Pneumopathie d'inhalation	J69.8	Benzodiazépine anxiolytique	Possible
43	Infection de la peau et du tissu sous-cutané	L08.9	Glucocorticoïde	Possible
44	Arthrite septique	M00.9	AINS topique	Possible
45	Pyélonéphrite aiguë	N39.0	AINS systémique	Possible
Troubles de l'appareil urinaire				
46	Insuffisance rénale aiguë	N17.9	Diurétique thiazidique + IECA + AINS en association	Possible
47			ARAII/inhibiteur calcique	Possible
48			ARAII	Possible
49			ARAII + diurétique de l'anse	Possible
50			ARAII/diurétique	Possible
51			ARAII + diurétique de l'anse	Possible
52			IECA + diurétique de l'anse	Possible
53	Rétention d'urine	R33	Rispéridone + hydroxyzine	Possible
54			Opioïde de palier III	Probable

*Calculée avec le score de Naranjo (Naranjo 1981)

EIM, événement iatrogène médicamenteux ; CIM10, classification internationale des maladies, 10^e version ; ARAII, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ; ISRS, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ; IPP, inhibiteur de la pompe à proton ; IECA, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; HBPM, héparine de bas poids moléculaire ; AVK, antivitamine K ; AINS, anti-inflammatoire non stéroïdien.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Ackroyd-Stolarz S, Hartnell N, Mackinnon NJ. Demystifying medication safety: making sense of the terminology. *Res Social Adm Pharm.* 2006;2(2):280-9.

Adnet F, Lapostolle F. International EMS systems: France. *Resuscitation* 2004;63(1):7-9.

Agomo CO. Why UK pharmacy must adapt to the increasing demands of professionalism in practice. *Int J Pharm Pract.* 2012;20(5):320-3.

Allenet B, Bedouch P, Baudrant M, Federspiel I, Berthet S, Detavernier M, et al. [From medication history to pharmaceutical anamnesis: a standardised patient interview by clinical pharmacists in hospital]. *J Pharm Belg.* 2010;(2):39-46.

Aronson JK, Ferner RE. Clarification of terminology in drug safety. *Drug Saf.* 2005;28(10):851-70.

ASHP-CPP, American Society of Health-System Pharmacists Council on Pharmacy Practice. ASHP statement on pharmacy services to the emergency department. *Am J Health-Syst Pharm.* 2008; 65:2380-3.

Bates DW, Leape LL, Petrycki S. Incidence and preventability of adverse drug events in hospitalized adults. *J Gen Intern Med.* 1993;8(6):289-94.

Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA.* 1995;274(1):29-34.

Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA.* 1997;277(4):307-11.

Bedouch P, Charpiat B, Conort O, Rose FX, Escofier L, Juste M, et al. Assessment of clinical pharmacists' interventions in French hospitals: results of a multicenter study. *Ann Pharmacother.* 2008;42(7):1095-103.

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(2):111-8.

Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci.* 2002;24(2):46-54.

Berry NS, Folstad JE, Bauman JL, Leikin JB. Follow-up observations on 24-hour pharmacotherapy services in the emergency department. *Ann Pharmacother.* 1992;26(4):476-80.

Bourdon O, Ekeland C, Brion F. Pharmacy Education in France. *Am J Pharm Educ* 2008;72(6):132.

Bourget S, Allenet B, Bedouch P, Bosson LJ, Calop J. [Physicians' expectations towards pharmacy services on ward]. *J Pharm Belg.* 2007;62(4):130-4.

Brunner HH, Conen D, Günter P, von Gunten M, Huber F, Kehrer B, et al; Expert Group "Patient Safety Improvement. Towards a safe healthcare system: proposal for a national programme on patient safety improvement for Switzerland." Berne: Federal Office of Public Health; 2001.

Budnitz DS, Pollock DA, Mendelsohn AB, Weidenbach KN, McDonald AK, Annet JL. Emergency department visits for outpatient adverse drug events: demonstration for a national surveillance system. *Ann Emerg Med.* 2005;45(2):197-206.

- Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, Mendelsohn AB, Schroeder TJ, Annest JL. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA*. 2006;296(15):1858-66.
- Cadiou G, Varin R, Levesque H, Grassi V, Benichou J, Tiret I, et al. Risk factors of vitamin K antagonist overcoagulation. A case-control study in unselected patients referred to an emergency department. *Thromb Haemost*. 2008;100(4):685-92.
- Capuano A, Motola G, Russo F, Avolio A, Filippelli A, Rossi F, et al. Adverse drug events in two emergency departments in Naples, Italy: an observational study. *Pharmacol Res*. 2004;50(6):631-6.
- Carbonin P, Pahor M, Bernabei R, Sgadari A. Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients? *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(11):1093-9.
- Carrasco V, Baubeau D. Les usagers des urgences : premiers résultats d'une enquête nationale. *Etudes et résultats: DREES*; 2003.
- Castot A, Haramburu F, Kreft-Jais C. Conférence de presse de l'AFSSAPS du 25 septembre 2008.
- Cavell G. Medication incident reports — improving the quality of reporting. *Hospital Pharmacist*. 2006;13(2):53-5.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83.
- Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA*. 1997;277(4):301-6.
- CMCE, Comité des ministres du Conseil de l'Europe. Recommandation Rec(2006)7 sur la gestion de la sécurité des patients et de la prévention des événements indésirables dans les soins de santé. CMCE; 2006.
- Cobaugh DJ, Schneider SM. Medication use in the emergency department: why are we placing patients at risk? *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62(17):1832-3.
- Cohen V, Jellinek SP, Hatch A, Motov S. Effect of clinical pharmacists on care in the emergency department: a systematic review. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(15):1353-61.
- Collignon U, Osborne CA, Kostrzewski A. Pharmacy services to UK emergency departments: a descriptive study. *Pharm World Sci*. 2010;32(1):90-6.
- Conort O, Bedouch P, Juste M, Augereau L, Charpiat B, Roubille R, et al. Validation d'un outil de codification des interventions de pharmacie clinique. *J Pharm Clin*. 2004;23(3):141-7.
- Cunningham G, Dodd TR, Grant DJ, McMurdo ME, Richards RM. Drug-related problems in elderly patients admitted to Tayside hospitals, methods for prevention and subsequent reassessment. *Age Ageing*. 1997;26(5):375-82.
- Danet F, Brémond M, Robert D. Les Urgences. Questions au système de santé. *Etudes* 2004/5.599-610.
- Davies EC, Green CF, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospitals: a narrative review. *Curr Drug Saf*. 2007;2(1):79-87.
- Dean B. Adverse drug events: what's the truth? *Qual Saf Health Care*. 2003;12(3):165-6.
- Department of Health. Building a safer NHS for patients - implementing an organisation with a memory. London: Department of Health; 2001.
- De Winter S, Vanbrabant P, Spriet I, Desruelles D, Indevuyst C, Knockaert D, et al. A simple tool to improve medication reconciliation at the emergency department. *Eur J Intern Med*. 2011;22(4):382-5.
- De Winter S, von Winckelmann S, Spriet I, Knockaert D, Willems L. Measuring the activities of a clinical pharmacist on sequential treatment on the emergency department (Poster: PEC-232). 36th European symposium on clinical pharmacy, Turkey. *Pharm World Sci*. 2007;30(5):649-740.

- DHEG, Department of Health Expert Group. An organisation with a memory : report of an expert group on learning from adverse events in the NHS. London: Department of Health; 2000.
- DIHI, Dutch Institute for Healthcare Improvement. Safety improvement for patients in Europe (SIMPATIE Project): final report. Utrecht: DIHI; 2007.
- DREES, Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Enquêtes Nationales sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins : comparaison des deux études ENEIS 2004 et 2009. Études et Recherche. 2011(109):1-119.
- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255-9.
- EGSMP, Expert Group on Safe Medication Practices. Creation of a better medication safety culture in Europe: building up safe medication practices (P-SP-PH/SAFE). EGSMP; 2006.
- Einarson TR. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother*. 1993;27(7-8):832-40.
- Elenbaas RM, Waeckerle JF, McNabney WK. The clinical pharmacist in emergency medicine. *Am J Hosp Pharm*. 1977;34(8):843-6.
- Emerson A, Martin RM, Tomlin M, Mann RD. Prospective cohort study of adverse events monitored by hospital pharmacists. Hospital Adverse Event Monitoring Study (HAEMS) Group. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001;10(2):95-103.
- EUNetPaS. Good Medication Safety Practices In Europe. Compendium. Results of the Implementation. Medication Safety Recommendation. Transferability of good practices. EUNetPaS; 2010.
- Evans R, Classen D, Stevens L, et al. Using a hospital information system to assess the effects of adverse drug events. In: C S, editor. *The Seventeenth Annual Symposium on Computer Applications in Medical Care*. New York: McGraw-Hill Inc; 1994.
- Fattinger K, Roos M, Vergères P, Holenstein C, Kind B, Masche U, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49(2):158-67.
- Fourestie V, Roussignol E, Elkarrat D, et al. Classification clinique des malades des urgences : définition et reproductibilité. *Réan Urg*. 1994(3):573-8.
- Gammelgaard LG, Nørskov MN, Trolle S, Berlac P, Tomsen DV. Implementation of front-line clinical pharmacy in an emergency department. *Eur J Hosp Pharm*. 2012;19:228-229.
- Gandhi TK, Seger DL, Bates DW. Identifying drug safety issues: from research to practice. *Int J Qual Health Care*. 2000;12(1):69-76.
- Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1556-64.
- German RR, Lee LM, Horan JM, Milstein RL, Pertowski CA, Waller MN; Guidelines Working Group Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the Guidelines Working Group. *MMWR Recomm Rep*. 2001;50(RR-13):1-35.
- Hafner JW Jr, Belknap SM, Squillante MD, Bucheit KA. Adverse drug events in emergency department patients. *Ann Emerg Med*. 2002;39(3):258-67.
- Hardmeier B, Braunschweig S, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, Giger M, et al. Adverse drug events caused by medication errors in medical inpatients. *Swiss Med Wkly*. 2004;134(45-46):664-70.
- Hohl CM, Nosyk B, Kuramoto L, Zed PJ, Brubacher JR, Abu-Laban RB, Sheps SB, Sobolev B. Outcomes of emergency department patients presenting with adverse drug events. *Ann Emerg Med*. 2011;58(3):270-279.
- Hohl CM, Robitaille C, Lord V, Dankoff J, Colacone A, Pham L, Bérard A, Pépin J, Afilalo M. Emergency physician recognition of adverse drug-related events in elder patients presenting to an emergency department. *Acad Emerg Med*. 2005;12(3):197-205.

- Hohl CM, Yu E, Hunte GS, Brubacher JR, Hosseini F, Argent CP, Chan WW, Wiens MO, Sheps SB, Singer J. Clinical Decision Rules to Improve the Detection of Adverse Drug Events in Emergency Department Patients. *Acad Emerg Med.* 2012;19(6):640-649.
- Hohl CM, Zed PJ, Brubacher JR, Abu-Laban RB, Loewen PS, Pursell RA. Do emergency physicians attribute drug-related emergency department visits to medication-related problems? *Ann Emerg Med.* 2010;55(6):493-502.
- Honigman B, Lee J, Rothschild J, Light P, Pulling RM, Yu T, et al. Using computerized data to identify adverse drug events in outpatients. *J Am Med Inform Assoc.* 2001;8(3):254-66.
- Imbs JL, Pouyanne P, Haramburu F, Welsch M, Decker N, Blayac JP, et al. [Iatrogenic medication: estimation of its prevalence in French public hospitals. Regional Centers of Pharmacovigilance]. *Therapie.* 1999;54(1):21-7.
- Jamaa M, Laine-Cessac P, Victor J, Tadei A, Allain P. [Evaluation of drug side effects over a year in a cardiology service]. *Therapie.* 1993;48(3):259-62.
- Jhung MA, Budnitz DS, Mendelsohn AB, Weidenbach KN, Nelson TD, Pollock DA. Evaluation and overview of the National Electronic Injury Surveillance System-Cooperative Adverse Drug Event Surveillance Project (NEISS-CADES). *Med Care.* 2007;45(10 Supl 2):S96-102.
- Kendrick D, Lyons R, Christie N, Towner E, Bengner J, Groom L, et al; UK Burden of Injury Study Group. Recruiting participants for injury studies in emergency departments. *Inj Prev.* 2007;13(2):75-7.
- Kent AJ, Harrington L, Skinner J. Medication reconciliation by a pharmacist in the emergency department: a pilot project. *Can J Hosp Pharm.* 2009;62(3):238-42.
- Klaue DN, Buehler JW, Thacker SB. Guidelines for evaluating surveillance systems. *Morb Mortal Wkly Rep.* 1988;37:51-5.
- Kohn L, Corrigan J, Donaldson M. *To err is human - Building a safer health system*: Nat. Academy Press; 1999.
- Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother.* 2008;42(7):1017-25.
- Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf.* 2007;30(5):379-407.
- Lada P, Delgado G Jr. Documentation of pharmacists' interventions in an emergency department and associated cost avoidance. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(1):63-8.
- Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M, Bégau B. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000;56(2):181-6.
- Laivenieks N, McCaul K, O'Brodovich M. Clinical pharmacy services provided to an emergency department. *Can J Hosp Pharm.* 1992;45(3):113-5.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998;279(15):1200-5.
- Le Neveu C, Bugnon O, Calop J, Figari G, Manet P, Rivière M. Rapport du comité d'évaluation du Dossier Pharmaceutique Partagé (DPP). Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens; 2012.
- Leape LL, Kabacoff AI, Gandhi TK, Carver P, Nolan TW, Berwick DM. Reducing adverse drug events: lessons from a breakthrough series collaborative. *Jt Comm J Qual Improv.* 2000;26(6):321-31.
- Leotsakos A, Caisley L, Karga M, Kelly E, O'Leary D, Timmons K. High 5s: addressing excellence in patient safety. *World Hosp Health Serv.* 2009;45(2):19-22.
- Matsika MD, Tournier M, Lagnaoui R, Pehourcq F, Molimard M, Bégau B, et al. Comparison of patient questionnaires and plasma assays in intentional drug overdoses. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2004;95(1):31-7.

Michel P, Quenon JL, de Sarasqueta AM, Scemama O. L'estimation du risque iatrogène grave dans les établissements de santé en France. *Études et Résultats*. 2003;(219):1-8.

Michel P, Quenon JL, de Sarasqueta AM, Scemama O. Comparison of three methods for estimating rates of adverse events and rates of preventable adverse events in acute care hospitals. *BMJ*. 2004;328(7433):199.

Michel P, Quenon JL, Djihoud A, Tricaud-Vialle S, de Sarasqueta AM, Domecq S. Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé : premiers résultats d'une étude nationale. *Etudes et résultats*. 2005;(398):1-15.

Mills PR, McGuffie AC. Formal medicine reconciliation within the emergency department reduces the medication error rates for emergency admissions. *Emerg Med J*. 2010;27(12):911-5.

Mjörndal T, Boman MD, Hägg S, Bäckström M, Wiholm BE, Wahlin A, et al. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002;11(1):65-72.

Mortimer C, Emmerton L, Lum E. The impact of an aged care pharmacist in a department of emergency medicine. *J Eval Clin Pract*. 2011;17(3):478-85.

Mullins CD, Baldwin R, Perfetto EM. What are outcomes? *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 1996;NS36(1):39-49.

Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-45.

Nebeker JR, Hurdle JF, Hoffman J, Roth B, Weir CR, Samore MH. Developing a taxonomy for research in adverse drug events: potholes and signposts. *Proc AMIA Symp*. 2001:493-7.

Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med*. 2004;140(10):795-801.

NPSA, National Patient Safety Agency. Seven steps to patient safety: full reference guide. London: NPSA; 2004.

NSCPS, National Steering Committee on Patient Safety. Building A Safer System: A National Integrated Strategy for Improving Patient Safety in Canadian Health Care. NSCPS; 2002.

OMS, Organisation mondiale de la santé. Qualité des soins de santé : sécurité des patients. Cinquante-cinquième Assemblée mondiale de la santé, résolution WHA55.18. OMS; 2002.

Otero Lopez MJ, Martin Munoz R, Valverde Merino MP, et al. Analysis of preventable adverse drug events leading to hospital admission : incidence, categorization and cost. 36th ASHP Midyear Clinical Meeting and Exhibits. New Orleans; 2001.

Otero Lopez MJ, Schmitt E. Clarifying terminology for adverse drug events. *Ann Intern Med*. 2005;142(1):77; author reply 77-8.

Paillerets F. Conférence nationale de santé : rapport de 1998. Paris: Ministère de l'emploi et de la solidarité; 1998.

Passarelli MC, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging*. 2005;22(9):767-77.

Patel P, Zed PJ. Drug-related visits to the emergency department: how big is the problem? *Pharmacotherapy*. 2002;22(7):915-23.

Patel KJ, Kedia MS, Bajpai D, Mehta SS, Kshirsagar NA, Gogtay NJ. Evaluation of the prevalence and economic burden of adverse drug reactions presenting to the medical emergency department of a tertiary referral centre : a prospective study. *BMC Clin Pharmacol*. 2007;7:8.

Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329(7456):15-9.

- Pintor-Mármol A, Baena MI, Fajardo PC, Sabater-Hernández D, Sáez-Benito L, García-Cárdenas MV, et al. Terms used in patient safety related to medication: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012. doi: 10.1002/pds.3296.
- Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Begaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres. *BMJ.* 2000;320(7241):1036.
- Powell MF, Solomon DK, McEachen RA. Twenty-four hour emergency pharmaceutical services. *Am J Hosp Pharm.* 1985;42(4):831-5.
- Queneau P, Bannwarth B, Carpentier F, Guliana JM, Bouget J, Trombert B, et al. Emergency department visits caused by adverse drug events: results of a French survey. *Drug Saf.* 2007;30(1):81-8.
- Queneau P, Trombert B, Carpentier F, Trinh-Duc A, Bannwarth B, Bouget J; Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique. [Adverse drug effects: a prospective study by Apnet performed in seven emergency care units in France: propositions for preventive measures]. *Ann Pharm Fr.* 2005;63(2):131-42.
- Randolph TC. Expansion of pharmacists' responsibilities in an emergency department. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(16):1484-7.
- Robelet A, Bussi eres JF, Marquis C, Lavoie A, Lebel D. [Approach to optimize a pharmaceutical care model in a pediatric intensive care unit]. *J Pharm Clin.* 2007;26(4):217-27.
- Rodriguez-Monguio R, Otero MJ, Rovira J. Assessing the economic impact of adverse drug effects. *Pharmacoeconomics.* 2003;21(9):623-50.
- Ross SD. Drug-related adverse events: a readers' guide to assessing literature reviews and meta-analyses. *Arch Intern Med.* 2001;161(8):1041-6.
- Rottenkolber D, Schmiedl S, Rottenkolber M, Farker K, Salj e K, Mueller S, et al; Net of Regional Pharmacovigilance Centers. Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(6):626-34.
- Roughead EE, Gilbert AL, Primrose JG, Sansom LN. Drug-related hospital admissions: a review of Australian studies published 1988-1996. *Med J Aust.* 1998;168(8):405-8.
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ.* 1996;312(7023):71-2.
- Schneeweiss S, Hasford J, Gottler M, Hoffmann A, Riethling AK, Avorn J. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58(4):285-91.
- Schneider PJ, Gift MG, Lee YP, Rothermich EA, Sill BE. Cost of medication-related problems at a university hospital. *Am J Health Syst Pharm.* 1995;52(21):2415-8.
- SFMU, Soci et e Française de Médecine d'Urgence. R f rentiel d'organisation des structures d'urgence « Infirmier organisateur de l'accueil ». n 01-48. SFMU; 2004.
- SFPC, Soci et e Française de Pharmacie Clinique. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse, 1 e  dition. Paris: SFPC; 2006.
- Somers A, Petrovic M, Robays H, Bogaert M. Reporting adverse drug reactions on a geriatric ward: a pilot project. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;58(10):707-14.
- Stone DH, Morrison A, Ohn TT. Developing injury surveillance in accident and emergency departments. *Arch Dis Child.* 1998;78(2):108-10.
- Stone DH, Morrison A, Smith GS. Emergency department injury surveillance systems: the best use of limited resources? *Inj Prev.* 1999;5(3):166-7.
- Tach  SV, S nnichsen A, Ashcroft DM. Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother.* 2011;45(7-8):977-89.

Tafreshi MJ, Melby MJ, Kaback KR, Nord TC. Medication-related visits to the emergency department: a prospective study. *Ann Pharmacother*. 1999;33(12):1252-7.

Tilburt JC. Evidence-based medicine beyond the bedside: keeping an eye on context. *J Eval Clin Pract*. 2008;14(5):721-5.

Tipping B, Kalula S, Badri M. The burden and risk factors for adverse drug events in older patients--a prospective cross-sectional study. *S Afr Med J*. 2006;96(12):1255-9.

Trifiro G, Calogero G, Ippolito FM, Cosentino M, Giuliani R, Conforti A, et al. Adverse drug events in emergency department population: a prospective Italian study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14(5):333-40.

Trinh-Duc A, Trombert B, Queneau P, Carpentier F, Bannwarth B, Bouget J, et al. Coût hospitalier des effets indésirables médicamenteux. Projection nationale à partir d'une enquête dans neuf services d'accueil et d'urgences. *J Economie Medicale*. 2006;24(1):19-27.

Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol*. 2003;13(3):176-81.

van den Bemt PM, Egberts AC, Lenderink AW, Verzijl JM, Simons KA, van der Pol WS, et al. Risk factors for the development of adverse drug events in hospitalized patients. *Pharm World Sci*. 2000;22(2):62-6.

van der Hooft CS, Sturkenboom MC, van Grootheest K, Kingma HJ, Stricker BH. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a nationwide study in The Netherlands. *Drug Saf*. 2006;29(2):161-8.

WAPS, World Alliance for Patient Safety. London Declaration: Patients for patient safety. London: WAPS; 2006.

Wasserfallen J, Livio F, Buclin T et al. Rate, type, and cost of adverse drug reactions in emergency department admissions. *Eur J Intern Med*. 2001;12(5):442-7.

Wester K, Jonsson AK, Spigset O, Druid H, Hagg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(4):573-9.

Welch SA, Graudins LV. Scope of pharmacy services to the Emergency Department. *J Pharm Pract Res*. 2007;37(1):27-9.

Whalen FJ. Cost justification of decentralized pharmaceutical services for the emergency room. *Am J Hosp Pharm*. 1981;38(5):684-7.

Yu KH, Nation RL, Dooley MJ. Multiplicity of medication safety terms, definitions and functional meanings: when is enough enough? *Qual Saf Health Care*. 2005;14(5):358-63.

Zanocchi M, Tibaldi V, Amati D, Francisetti F, Martinelli E, Gonella M, et al. [Adverse drug reactions as cause of visit to the emergency department: incidence, features and outcomes]. *Recenti Prog Med*. 2006;97(7-8):381-8.

Zed PJ, Abu-Laban RB, Balen RM, Loewen PS, Hohl CM, Brubacher JR, et al. Incidence, severity and preventability of medication-related visits to the emergency department: a prospective study. *CMAJ*. 2008;178(12):1563-9.

Zikos D, Diomidous M, Mantas J. A framework for the development of patient safety education and training guidelines. *Stud Health Technol Inform*. 2010;155:189-95.

RÉSUMÉ

ÉTUDE DES ÉVÉNEMENTS IATROGÈNES MÉDICAMENTEUX AUX URGENCES DU CHU DE NANTES : DÉVELOPPEMENT D'UN OUTIL D'OBSERVATION ET ANALYSE DU REPÉRAGE DE CES ÉVÉNEMENTS

RÉSUMÉ :

Leur positionnement et leurs missions font des services d'urgence un lieu adéquat pour l'observation des événements iatrogènes médicamenteux (EIM). Un projet de recherche consacré aux EIM a été initié au CHU de Nantes, avec l'implantation aux urgences d'un observatoire des EIM orienté vers la recherche en pharmaco-épidémiologie.

L'évaluation de cette structure d'enquête a montré qu'elle permettait de répondre à des questions de recherche ponctuelles, comme le risque d'interaction entre le traitement médicamenteux et l'alimentation, mais qu'elle pouvait aussi servir de base à la réalisation de travaux de recherche plus ambitieux, comme l'ont montré les résultats de notre projet d'étude du repérage des EIM aux urgences.

Un premier axe de recherche a consisté à construire un questionnaire structuré pour l'anamnèse d'automédication, un outil contribuant à optimiser les chances de repérer les EIM.

Un deuxième axe a permis d'améliorer notre connaissance des situations et des patients les plus à risque d'EIM aux urgences. Communiquer ces caractéristiques aux médecins des urgences doit permettre de les rendre attentifs dans leur pratique quotidienne à certaines typologies de patients, et donc de développer leur capacité à repérer les EIM. Ces informations sont aussi un moyen d'alimenter des interventions pour prévenir la survenue des EIM.

Dans un troisième axe, nous avons montré qu'une part importante des EIM n'était pas repérée par les médecins des urgences. Nous avons ensuite identifié que les facteurs de confusion à prendre en compte pour étudier les causes du non repérage étaient liés aux patients, aux EIM, à l'organisation des urgences, et aux médecins des urgences.

MOTS CLÉS : service d'urgence, structure d'enquête, événements iatrogènes médicamenteux, automédication, diagnostic, pharmacie clinique, pharmaco-épidémiologie

ABSTRACT

STUDY OF ADVERSE DRUG EVENTS IN THE EMERGENCY DEPARTEMENT OF NANTES TERTIARY CARE HOSPITAL: DEVELOPEMENT OF A SURVEY STRUCTURE AND ANALYSIS OF THE RECOGNITION OF ADVERSE DRUG EVENTS

ABSTRACT:

Emergency departments (EDs) are an adequate place to study adverse drug events (ADEs) due to their position and missions. A research project dedicated to ADEs was initiated in the Nantes tertiary care hospital, including the implementation of an ADE survey structure in the ED with a focus on pharmacoepidemiological research. Through an evaluation process, this structure was shown to give the opportunity to address specific research issues (e.g., to explore food-drug interaction hazard), and provide a basis for largest research projects, as substantiated by the results of our project on ADE recognition in the ED context.

In a first research area, we developed a structured questionnaire to document self-medication history, which is a support to maximise the likelihood of detecting an ADE.

A second research area allowed for a better knowledge of ED situations and patients with the highest risk of ADEs. To communicate this information to the ED physicians should help them in their daily practice to become attentive to some types of patients, and thus to improve their ability to recognise ADEs. This information is also a way to develop interventions that should prevent the occurrence of ADEs.

In a third research area, we demonstrated that a significant proportion of ADEs were incompletely recognised by ED physicians. We proposed four interrelated sets of factors, which we regard as essential to consider in future research on ADE unrecognition: patients, ADEs, ED organisation, and ED physicians.

KEY WORDS: emergency department, survey structure, adverse drug events, self-medication, diagnosis, clinical pharmacy, pharmacoepidemiology

ROULET Lucien

Nantes, le 29.10.2012

ÉTUDE DES ÉVÉNEMENTS IATROGÈNES MÉDICAMENTEUX AUX URGENCES DU CHU DE NANTES : DÉVELOPPEMENT D'UN OUTIL D'OBSERVATION ET ANALYSE DU REPÉRAGE DE CES ÉVÉNEMENTS

Leur positionnement et leurs missions font des services d'urgence un lieu adéquat pour l'observation des événements iatrogènes médicamenteux (EIM). Un projet de recherche consacré aux EIM a été initié au CHU de Nantes, avec l'implantation aux urgences d'un observatoire des EIM orienté vers la recherche en pharmaco-épidémiologie.

L'évaluation de cette structure d'enquête a montré qu'elle permettait de répondre à des questions de recherche ponctuelles, comme le risque d'interaction entre le traitement médicamenteux et l'alimentation, mais qu'elle pouvait aussi servir de base à la réalisation de travaux de recherche plus ambitieux, comme l'ont montré les résultats de notre projet d'étude du repérage des EIM aux urgences.

Un premier axe de recherche a consisté à construire un questionnaire structuré pour l'anamnèse d'automédication, un outil contribuant à optimiser les chances de repérer les EIM.

Un deuxième axe a permis d'améliorer notre connaissance des situations et des patients les plus à risque d'EIM aux urgences. Communiquer ces caractéristiques aux médecins des urgences doit permettre de les rendre attentifs dans leur pratique quotidienne à certaines typologies de patients, et donc de développer leur capacité à repérer les EIM. Ces informations sont aussi un moyen d'alimenter des interventions pour prévenir la survenue des EIM. Dans un troisième axe, nous avons montré qu'une part importante des EIM n'était pas repérée par les médecins des urgences. Nous avons ensuite identifié que les facteurs de confusion à prendre en compte pour étudier les causes du non repérage étaient liés aux patients, aux EIM, à l'organisation des urgences, et aux médecins des urgences.

Service d'urgence, structure d'enquête, événements iatrogènes médicamenteux, automédication, diagnostic, pharmacie clinique, pharmaco-épidémiologie

STUDY OF ADVERSE DRUG EVENTS IN THE EMERGENCY DEPARTEMENT OF NANTES TERTIARY CARE HOSPITAL: DEVELOPEMENT OF A SURVEY STRUCTURE AND ANALYSIS OF THE RECOGNITION OF ADVERSE DRUG EVENTS

Emergency departments (EDs) are an adequate place to study adverse drug events (ADEs) due to their position and missions. A research project dedicated to ADEs was initiated in the Nantes tertiary care hospital, including the implementation of an ADE survey structure in the ED with a focus on pharmacoepidemiological research. Through an evaluation process, this structure was shown to give the opportunity to address specific research issues (e.g., to explore food-drug interaction hazard), and provide a basis for largest research projects, as substantiated by the results of our project on ADE recognition in the ED context.

In a first research area, we developed a structured questionnaire to document self-medication history, which is a support to maximise the likelihood of detecting an ADE.

A second research area allowed for a better knowledge of ED situations and patients with the highest risk of ADEs. To communicate this information to the ED physicians should help them in their daily practice to become attentive to some types of patients, and thus to improve their ability to recognise ADEs. This information is also a way to develop interventions that should prevent the occurrence of ADEs.

In a third research area, we demonstrated that a significant proportion of ADEs were incompletely recognised by ED physicians. We proposed four interrelated sets of factors, which we regard as essential to consider in future research on ADE unrecognition: patients, ADEs, ED organisation, and ED physicians.

Emergency department, survey structure, adverse drug events, self-medication, diagnosis, clinical pharmacy, pharmacoepidemiology