

UNIVERSITÉ DE NANTES

---

Année 2017

N° 245

FACULTÉ DE MÉDECINE

---

**THÈSE** pour le  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**(DES de MÉDECINE GÉNÉRALE)**

Par

**Laure SUIGNARD**

**née le 7 septembre 1988 à La Garenne-Colombes (92)**

---

Présentée et soutenue publiquement le 21 novembre 2017

---

**Analyse descriptive des effets indésirables  
médicamenteux recueillis au SAMU 44 : une étude  
rétrospective de janvier à mars 2015**

---

Président du jury : Monsieur le Professeur Philippe LE CONTE

Directrice de thèse : Madame le Docteur Gwenaëlle VEYRAC

Membres du jury : Monsieur le Professeur Éric BATARD

Monsieur le Docteur Laurent BRUTUS

Monsieur le Docteur Antoine ANDRÉ

Monsieur le Docteur Julien MAHÉ

# Table des matières

<b>Table des matières</b> .....	<b>2</b>
<b>Index des tableaux et des figures</b> .....	<b>4</b>
<b>Remerciements</b> .....	<b>5</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>8</b>
<b>I. Introduction</b> .....	<b>9</b>
<b>A. La pharmacovigilance</b> .....	<b>9</b>
1. Définitions et champs d'application de la pharmacovigilance.....	9
2. Historique.....	10
3. Organisation.....	11
<b>B. Le Centre de Réception et de Régulation des Appels (CRRA) du Service d'Aide Médicale Urgente (SAMU)</b> .....	<b>13</b>
1. Historique.....	13
2. Organisation.....	13
3. Autres missions des SAMU.....	14
<b>C. Contexte de l'étude</b> .....	<b>14</b>
1. Données épidémiologiques des effets indésirables.....	14
2. Études réalisées sur les effets indésirables au sein des SAMU .....	17
3. Propositions pour améliorer la notification des effets indésirables .....	18
<b>D. But de notre étude</b> .....	<b>19</b>
<b>II. Matériel et Méthodes</b> .....	<b>21</b>
<b>A. Type d'étude</b> .....	<b>21</b>
<b>B. Objectifs de l'étude</b> .....	<b>21</b>
<b>C. Sources de données</b> .....	<b>21</b>
<b>D. Critères de jugement</b> .....	<b>21</b>
<b>E. Critères d'inclusion des patients</b> .....	<b>22</b>
<b>F. Critères d'exclusion des patients</b> .....	<b>22</b>
<b>G. Recueil des données</b> .....	<b>22</b>
<b>H. Analyse des données</b> .....	<b>24</b>
<b>I. Statistiques</b> .....	<b>28</b>
<b>J. Aspects administratifs et réglementaires</b> .....	<b>28</b>
<b>III. Résultats</b> .....	<b>29</b>
<b>A. Caractéristiques de la population étudiée</b> .....	<b>29</b>
<b>B. Effets indésirables</b> .....	<b>32</b>
1. Description générale des effets indésirables médicamenteux recueillis dans notre étude .....	32
2. Dossiers codés « effet indésirable » .....	37
3. Dossiers codés « intoxication ».....	40
<b>C. Informativité</b> .....	<b>43</b>
<b>IV. Discussion</b> .....	<b>45</b>
<b>A. Résultats principaux de notre étude</b> .....	<b>45</b>
1. Principaux résultats.....	45
2. Intoxications médicamenteuses.....	46
3. Informativité.....	47
4. Intérêt de l'étude et représentativité de notre échantillon .....	48
<b>B. Limites de notre étude</b> .....	<b>48</b>
<b>C. Perspectives d'amélioration du recueil des effets indésirables</b> .....	<b>50</b>
1. Au SAMU .....	50

2. Plus généralement .....	51
<b>Bibliographie .....</b>	<b>53</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>57</b>

## Index des tableaux et des figures

Tableau 1. Application des pénalités pour chaque information requise au calcul du score d'informativité selon la méthode du VigiGrade Completeness Score .....	26
Tableau 2. Nombre de consommations médicamenteuses dans notre étude selon la classe ATC.....	34
Tableau 3. Principales classes médicamenteuses consommées dans les dossiers codés « effet indésirable », en classe ATC. ....	39
Tableau 4. Principales classes médicamenteuses consommées dans les dossiers codés "intoxication", en classe ATC. ....	42
Figure 1. Classification des niveaux de termes selon le thésaurus MedDRA.....	25
Figure 2. Exemple de calcul d'un score d'informativité par la méthode du VigiGrade™ Completeness Score.....	27
Figure 3. Flow-chart de l'étude.....	31
Figure 4. Lieu de survenue des effets indésirables .....	32
Figure 5. Relation entre la personne ayant appelé le SAMU Centre 15 et le patient.....	33
Figure 6. Gravité des effets indésirables constatés évaluée par le moyen de transport adressé au patient par le médecin régulateur du SAMU .....	37

## Remerciements

### **À Monsieur le Professeur Philippe LE CONTE,**

Vous me faites l'honneur de juger mon travail en ayant accepté la présidence de ce jury de thèse et je vous en remercie vivement.

### **À Monsieur le Professeur Éric BATARD,**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse et par la même occasion du souci que vous avez d'améliorer l'accueil et les conditions de travail des internes en stage aux urgences, stage dont je garderai un très bon souvenir.

### **À Monsieur le Docteur Laurent BRUTUS,**

Merci d'avoir bien voulu siéger dans ce jury. Merci pour ta volonté de faire progresser tes internes en approfondissant nos connaissances et nos réflexions. Je garderai un excellent souvenir de mon stage au cabinet médical de Sallertaine.

### **À Madame le Docteur Gwenaëlle VEYRAC,**

Merci d'avoir si bien dirigé cette thèse, merci pour vos conseils et critiques toujours avisés tout au long de ce travail, et pour votre disponibilité.

### **À Monsieur le Docteur Julien MAHÉ,**

Merci pour la co-direction de cette thèse, pour votre grande aide dans la rédaction, pour les statistiques et comparaisons de moyennes. Merci pour votre disponibilité et vos remarques toujours justes tout au long de ce travail.

### **À Monsieur le Docteur Antoine ANDRÉ,**

Merci pour votre disponibilité tout au long de ce travail. Votre aide a été précieuse pour me familiariser avec les logiciels du SAMU, puis pour la relecture de cette thèse ainsi que pour vos propositions et votre investissement dans l'établissement de la fiche réflexe.

### **À Monsieur le Docteur Joël JENVRIN,**

Je vous remercie de m'avoir donné accès aux différents logiciels du SAMU et de l'intérêt que vous avez porté à la réalisation de cette étude.

### **À Monsieur le Docteur Philippe PES,**

Je vous remercie vivement pour votre aide au SAMU et pour la mise en place de la fiche réflexe.

**Aux équipes du SAMU 44 et de pharmacovigilance du CHU de Nantes,**  
Merci pour votre accueil dans vos services respectifs, merci de m'avoir permis de faire le recueil des données et leur analyse dans des conditions très satisfaisantes.

**Merci à Madame Ghislaine RIPOCHE,** pour votre aide et vos compétences informatiques qui m'ont fait gagner beaucoup de temps.

**Aux sages-femmes, infirmiers, aides-soignants, ASH, pharmaciens, kinés, ergothérapeutes, secrétaires, travailleurs sociaux, brancardiers, orthophonistes que j'ai eu la chance de côtoyer pendant mes études tant à Rennes que dans la région nantaise,**

Merci de m'avoir fait découvrir le monde de la médecine libérale et de l'hôpital. Merci pour votre gentillesse et pour la pertinence de vos conseils. Sans vous, l'exercice de la médecine serait bien plus compliqué, et ce que ce soit à l'hôpital ou en ville.

Merci de nous apprendre tant de choses, tant au niveau humain et paramédical que médical. Merci de nous aider bien souvent dans nos prescriptions.

**Aux médecins bienveillants qui ont été responsables de ma formation, et tout particulièrement à Ghislaine, Catherine et Laurent mes trois maîtres de stage de Vendée,**

Merci de m'avoir donné envie de faire de la médecine générale, de m'avoir transmis votre expérience de cette très riche discipline et de m'avoir ouvert les portes de vos cabinets pour mes stages d'interne et mes tout premiers remplacements !

**À mes parents,**

Merci pour votre amour, pour votre soutien indéfectible et votre accompagnement durant ces onze années d'études. Merci d'avoir toujours été positif et d'avoir trouvé les mots justes.

Vous aviez raison, ça a été bien plus simple comme ça !

**À mon frère Antoine,**

Merci pour ta présence, ton soutien et notre belle complicité qui s'est installée, cette soutenance marque aussi le début de jolies sessions océaniques à venir.

**À mes cousins et cousines, tontons et taties, à mes grands-parents,**

Vous êtes avec moi depuis toujours, merci pour notre complicité qui reste même si les obligations et envies de chacun nous éloignent. Au plaisir de

partager d'autres bons moments avec vous (je vais avoir plus de temps maintenant !).

**À mes amis, et à mes co-externes, co-internes et co-remplaçants,**

Merci pour ces échanges et conseils partagés en stage ! Merci pour ces excellents moments passés à l'hôpital ou en dehors !

À mes amis qui sont dans une autre voie professionnelle, merci chacun à votre façon de m'avoir montré autre chose, merci pour tous les bons moments passés et tous ceux à venir !

Merci aussi à **vous tous** d'avoir été de mon côté dans les moments qui ont été plus difficiles.

Merci pour ces week-ends, vacances, soirées et j'en passe ! Cette thèse marque le début d'autres très bons moments en votre présence je l'espère !

**À ceux qui sont à l'origine de mon envie de faire ce beau métier.**

## Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé  
AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament  
ARM : Assistant de Régulation Médicale  
ATC : Anatomique, Thérapeutique, Chimique  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés  
CNP : Centre National de Pharmacovigilance  
CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance  
CRRRA : Centre de Réception et de Régulation des Appels  
DGS : Direction Générale de la Santé  
DR : Dossier de Régulation  
DRM : Dossier de Régulation Médicale  
DSI : Dose Supposée Ingérée  
EHPAD : Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes  
EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque  
ENEIS : Enquête Nationale sur les Évènements Indésirables graves associés aux Soins  
IC : Intervalle de Confiance  
ICH : International Council of Harmonisation  
IDE : Infirmier Diplômé d'Etat  
MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee  
SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente  
SAU : Service d'Accueil des Urgences  
SAUV : Service d'Accueil des Urgences Vitales  
SMUR : Service Mobile d'Urgences et Réanimation  
SOC : System - Organ Class  
USC : Unité de Soins Continus  
VSAV : Véhicule de Secours et d'Assistance aux Victimes  
VTU : Véhicule Tout Usage  
UE : Union Européenne

# I. Introduction

## A. La pharmacovigilance

### 1. Définitions et champs d'application de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance comprend la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que celui-ci soit avéré ou potentiel. Elle repose sur la déclaration par les professionnels de santé des effets indésirables susceptibles d'être dus à des médicaments ou produits. Ces informations sont ensuite validées, évaluées et enregistrées par les CRPV (Centres Régionaux de Pharmacovigilance) dans la base informatique de données de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament).

Elle s'exerce sur les médicaments et produits sanitaires dans le cadre d'une utilisation conforme mais aussi d'une utilisation non conforme à l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), y compris en cas de mésusage, d'abus, de surdosage, d'exposition professionnelle ou d'erreur médicamenteuse. La pharmacovigilance permet également de recueillir des effets indésirables résultant d'une utilisation lors de la grossesse ou de l'allaitement, d'une interaction médicamenteuse, ou d'un défaut de qualité (1). Elle s'exerce aux médicaments et produits à usage humain mentionnés à l'article L.5121-1 du Code de la Santé Publique (2).

Avant de poursuivre, le rappel de certaines définitions s'impose.

Ainsi, on appelle effet indésirable « une réaction nocive et non voulue à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150 ».

Un effet indésirable grave désigne « un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale ».

On entend par surdosage « une administration d'une quantité de médicament ou de produit, par prise ou par jour, qui est supérieure à la dose maximale recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-1. Sont pris en compte les effets cumulés dus au surdosage ».

Le mésusage correspond à « une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit en rapport avec la dose autorisée ou prescrite, la voie d'administration, les indications, ou non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques » (3).

## 2. Historique

C'est le drame de la thalidomide, provoquant des malformations importantes chez les nourrissons de femmes exposées pendant leur grossesse au début des années 1960 qui est à l'origine de la création de la pharmacovigilance (4).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a alors développé aux États-Unis un programme d'identification et de surveillance des effets indésirables des médicaments. Au début des années 1970, les activités de ce projet ont été transférées au Centre collaborateur d'Uppsala en Suède, qui a la responsabilité de la maintenance des bases de données et qui est un pilier important de l'OMS.

En France, le premier organisme de pharmacovigilance a été le Centre National de Pharmacovigilance (CNP) au sein du Ministère de la Santé. Par la suite, sous l'impulsion de la Direction Générale de la Santé (DGS), se sont créés 6 centres hospitaliers de pharmacovigilance, dirigés par des pharmacologues. D'autres centres ont ensuite été créés jusqu'en 1976, puis l'évolution a été stoppée suite à un arrêté du Ministère de la Santé. Il y avait alors 15 Centres Hospitaliers de Pharmacovigilance en France (4).

Le décret n° 82-682 du 30 juillet 1982 relatif à l'organisation de la pharmacovigilance (5) définit les rôles d'une Commission Nationale de Pharmacovigilance, d'un Comité Technique et des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV).

Un décret du 24 mai 1984 a rendu obligatoire la déclaration des effets indésirables à la Commission Nationale de Pharmacovigilance pour les médecins, les chirurgiens-dentistes et les sages-femmes (4). L'obligation de déclaration s'est étendue à la profession des pharmaciens en 1995 (décret n°95-278 du 13 mars 1995) (6).

L'Agence Européenne des Médicaments est née en 1995 à Londres. Elle a organisé et structuré un système communautaire de pharmacovigilance. Elle a notamment créé une base de données européenne concernant le traitement des données de pharmacovigilance ; il s'agit d'Eudravigilance (7).

Aujourd'hui, la pharmacovigilance fait partie intégrante de la politique de gestion des risques iatrogènes (4).

### 3. Organisation

La législation européenne vise à rationaliser le processus de décision de l'UE (Union Européenne) sur les questions de sécurité des médicaments et à garantir l'application des mesures prises à tous les états membres de l'UE. Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC pour Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) est chargé de l'évaluation des risques liés à l'utilisation des médicaments ainsi que du suivi et de la gestion de ces risques. Le système européen permet l'identification et l'échange d'informations rapide sur les problèmes de pharmacovigilance, une coopération sur le risque lié aux médicaments, la coordination des mesures pour répondre aux problèmes et une information standardisée sur les médicaments (8).

Au niveau national, la pharmacovigilance est la structure qui gère la surveillance des médicaments et la prévention des risques d'effets indésirables résultant de leur utilisation.

Ses rôles sont (8) :

- de recueillir les effets indésirables susceptibles d'être dus à un médicament dont la notification est faite *via* des formulaires Cerfa (**annexes 1 et 2**) par les professionnels de santé, les patients et associations de patients, ainsi que les industriels aux 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance existant en France ;
- d'enregistrer et d'évaluer les informations concernant ces effets indésirables ;
- de mettre en place des enquêtes ou des études pour analyser ces risques, de participer à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques ;

- d'apprécier le profil de sécurité d'emploi des médicaments en fonction des données recueillies ;
- de prendre des mesures correctives (précautions, restrictions d'emploi, contre-indications, retrait du produit), de communiquer avec les professionnels de santé et le public ;
- de communiquer et diffuser toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament ;
- de participer à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse.

Elle s'appuie sur une base réglementaire nationale et européenne de lois, décrets, directives et bonnes pratiques de pharmacovigilance.

La pharmacovigilance comprend un échelon européen avec l'EMA (Agence Européenne du Médicament) ; un échelon national avec l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) ; un échelon régional avec les CRPV ainsi que d'autres acteurs (les professionnels de santé, les patients et associations de patients, les entreprises du médicament) (1).

En pharmacovigilance, l'analyse des dossiers d'effets indésirables se fait en élaborant pour chaque effet indésirable notifié (9) :

- un score d'imputabilité intrinsèque en fonction de critères chronologiques (délai de survenue par rapport à l'introduction du traitement, évolution à l'arrêt du traitement, conséquences de la réintroduction du médicament qu'elle soit fortuite ou volontaire sous surveillance) et de critères sémiologiques (signes cliniques et para-cliniques et existence ou non de facteurs très favorisants validés, recherche des autres causes, examens complémentaires spécifiques en faveur du rôle causal du médicament) ;
- un score d'imputabilité extrinsèque réparti en 3 catégories : effet indésirable notable décrit dans au moins une des références habituelles, effet non notoire avec seulement quelques cas décrits publiés, effet décrit ne correspondant pas aux définitions ci-dessus, effet indésirable tout à fait nouveau non connu dans la littérature.

## B. Le Centre de Réception et de Régulation des Appels (CRRA) du Service d'Aide Médicale Urgente (SAMU)

### 1. Historique

Les premières équipes mobiles de réanimation françaises ont été créées en 1955. Leurs missions étaient alors d'intervenir médicalement pour la prise en charge des victimes d'accidents de la route, ainsi que pour le transport inter-hospitalier des patients souffrant de paralysie respiratoire. Devant l'efficacité de ce système, ces structures ont été multipliées dans toute la France dès 1965. Les SMUR (Services Mobiles d'Urgences et de Réanimation) étaient alors créés. Puis les SAMU ont été mis en place en 1968 par les praticiens hospitaliers pour coordonner l'activité de ces SMUR. Les SAMU comportent un centre de régulation médicale des appels. Les médecins généralistes ont commencé à participer eux aussi aux activités de régulation médicale à partir de 1974. Le numéro 15, numéro d'appel national est créé en 1978 par décret interministériel et permet l'appel des patients au SAMU (10).

### 2. Organisation

Le SAMU est un service hospitalier rattaché le plus souvent au service des urgences. Il coordonne, entre autres, l'activité des SMUR.

Il doit pouvoir décompter tous les appels téléphoniques, chacun des appels étant caractérisé selon des critères précis, et classé selon une codification propre à chaque SAMU Centre 15.

Tous les appels au SAMU Centre 15 doivent recevoir une prise en charge adaptée dès la phase pré-hospitalière. Le SAMU a pour mission première, *via* son Centre de Réception et de Régulation des Appels, d'assurer une écoute médicale permanente des appels et de fournir la réponse la plus adaptée à la nature de l'appel (conseil médical simple, ambulance privée, médecin généraliste, ambulance de réanimation) (10) (11).

Au niveau de la gestion des appels : les appels entrants correspondent à tous les appels passés depuis l'extérieur vers un CRRA du SAMU Centre 15. La grande majorité d'entre eux sont des appels décrochés, c'est-à-dire qu'ils sont pris en charge par un assistant de régulation médicale (ARM) et transférés à un médecin régulateur du SAMU

Centre 15. La nécessité de transfert au médecin régulateur est à l'appréciation de l'ARM selon des protocoles prédéfinis (11).

Ces appels amènent à la constitution de dossiers de régulation (DR) ou dossiers de régulation médicale (DRM). Les DRM sont qualifiés ainsi dès lors que le dossier a bénéficié d'un acte de régulation médicale, acte sous la responsabilité d'un docteur en médecine.

Tout dossier pris en charge par le SAMU Centre 15 doit avoir un numéro d'indexation et d'identification unique généré par le logiciel de régulation médicale. Ensuite, les codages sont réalisés en fonction du motif d'appel ou du diagnostic retenu à l'issue de l'acte de régulation médicale par le médecin régulateur en charge du dossier.

Il existe en France une centaine de SAMU (un par département en moyenne) et 350 SMUR, ce qui permet une couverture suffisante des urgences pré-hospitalières (10).

### 3. Autres missions des SAMU

Les SAMU ont également pour missions (10) :

- d'assurer la prise en charge ainsi que le transport pré-hospitalier des patients dont la situation relève d'une urgence médicale, chirurgicale ou sanitaire ;
- d'organiser l'accueil des patients à l'hôpital en les orientant vers la structure la plus adaptée à la pathologie à traiter ;
- de participer à l'élaboration et au déroulement des secours en cas d'accidents de grande ampleur, et lors de rassemblements de foule ;
- d'assurer l'enseignement de la médecine d'urgence et la formation des professionnels de santé aux gestes et techniques d'urgence et de premiers secours.

## C. Contexte de l'étude

### 1. Données épidémiologiques des effets indésirables

Selon l'article R 5121.170 du Code de la Santé Publique modifié par le Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012, l'obligation de déclaration par les professionnels de santé,

s'est étendue, en France, à tous les effets indésirables et plus seulement aux effets graves et/ou inattendus (3) (8).

Pourtant, le taux de notification reste faible.

Une méta-analyse (12) de 3 études faites en France entre 1997 et 1998 confirme le faible taux de notification spontanée des effets indésirables et le quantifie à seulement 5% des effets indésirables graves notifiés aux CRPV par les médecins généralistes français, soit 1 cas sur 20 en moyenne. Le système de notification français est pourtant réputé être l'un des plus efficaces (13).

Une autre étude réalisée en 2002 (14) montre une notification par les médecins urgentistes dans leur exercice au SAU (Service d'Accueil des Urgences) ou au SMUR inférieure à 6%, et discute des obstacles avancés par les médecins urgentistes pour la non notification des effets indésirables. En effet, certains médecins pensaient que seuls les effets indésirables à la fois graves et inattendus méritaient d'être signalés, d'autres que la certitude d'imputabilité était une condition impérative à la notification aux structures de pharmacovigilance.

De plus, une étude réalisée dans la région Midi-Pyrénées entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2013 (15) montre que les effets indésirables déclarés par les médecins généralistes le sont incomplètement pour 7 cas sur 8. D'après cet article, un médecin généraliste a, en moyenne, déclaré aux CRPV  $2,1 \pm 3,4$  effets indésirables durant cette période de 4 ans.

Il existe en effet des critères à remplir pour que la déclaration soit la plus exhaustive possible ; pour que les CRPV puissent exploiter les données qui leur sont adressées.

La fréquence de survenue des effets indésirables est peu étudiée en France comme ailleurs.

Au niveau national, l'étude EMIR de 2007 (16) menée par le réseau des 31 CRPV a été réalisée sur deux périodes de 2 semaines consécutives dans des services de 63 centres hospitaliers français. Elle montre une incidence annuelle de 3,60% d'hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux soit un nombre d'hospitalisations annuel pour effet indésirable estimé à 143 915. Les classes médicamenteuses les plus souvent incriminées sont les médicaments du système

nerveux central, suivis par les médicaments à visée cardiovasculaire, puis les antinéoplasiques et immuno-modulateurs. Le taux d'hospitalisation pour effet indésirable médicamenteux augmente avec l'âge. Les résultats de cette étude sont très proches de ceux de l'étude déjà réalisée par ce Réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance en 1998 (17) qui retrouvait une incidence à 3,19% des hospitalisations pour effet indésirable médicamenteux. L'âge avancé ainsi que le sexe féminin sont apparus comme des facteurs de risque d'hospitalisation pour effet indésirable médicamenteux. L'étude de 2007 met en avant, devant ce taux relativement élevé, l'importance de prévenir ces effets indésirables, notamment par l'éducation thérapeutique. Ces deux études réalisées à 10 ans d'intervalle montrent que l'incidence des effets indésirables en France ne semble pas avoir changé. Notamment, la part des hospitalisations pour effets indésirables liés aux anticoagulants est toujours la même (18). Ce constat est d'autant plus important que 30 à 50 % des effets indésirables médicamenteux sont évitables (19).

En 2009, l'AFSSAPS présente seulement partiellement les résultats de la deuxième étude EMIR réalisée en 2007. Ce manque de transparence inquiète et ne laisse pas présager une prise en compte adéquate par le système de soins de la stagnation du nombre d'hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux (18).

Au niveau international, des études ont également été réalisées au début des années 2000 dans des services hospitaliers et notamment des services d'urgence montrant des taux d'hospitalisation pour effet indésirable allant de 5,9 à 6,7% (20) (21) (22). Le taux de mortalité lié aux effets indésirables restait inférieur à 1% (20) (22). L'incidence de passage aux urgences sur les années 2013 et 2014 est estimée aux États-Unis à 4 passages pour 1000 habitants par an pour un problème lié à un médicament (23). Les classes thérapeutiques les plus fréquemment suspectées dans ces effets indésirables étaient notamment les médicaments antiagrégants et anticoagulants, mais aussi les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) et les antidiabétiques (21) (22) (23). Il semble exister une diminution récente des passages aux urgences aux États-Unis pour des effets indésirables des antibiotiques (23). Parmi les effets indésirables constatés aux urgences, 55% semblent évitables (22).

Les intoxications médicamenteuses représentent quant à elles 65% des tentatives de suicide (24).

Il est pourtant indispensable de notifier les effets indésirables aux centres de pharmacovigilance, dans le but de prévenir ces effets et éventuellement de faire retirer l'AMM des traitements ayant une balance bénéfique / risque défavorable. Nous constatons que les déclarations spontanées faites par des médecins généralistes sont inférieures à 5% des effets indésirables constatés. Elles sont estimées à moins de 6% pour les médecins urgentistes et les médecins du SMUR. Les effets indésirables représentent une part importante de l'activité hospitalière et notamment de l'activité des urgences. L'amélioration de la surveillance médicamenteuse et des connaissances des professionnels de santé en matière d'effets indésirables paraît donc fondamentale.

## 2. Études réalisées sur les effets indésirables au sein des SAMU

Une étude faite au SAMU du CHU de Toulouse sur les années civiles 2011 et 2012 (25) nous montre une incidence de 9 appels pour 1000 au Centre 15 pour effets indésirables médicamenteux, qui sont jugés graves une fois sur deux. Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés étaient : les hémorragies (42,8% des cas), les allergies (dus aux antibiotiques dans 64% des cas et aux AINS dans 16,2% des cas) et les hypoglycémies (dus dans 98,5% des cas à la prise d'insuline). Les classes thérapeutiques les plus fréquemment en cause étaient les antithrombotiques dans 43,69% des cas, l'insuline dans 17,98% des cas, les opioïdes dans 7,50% des cas.

Une étude-pilote faite dans les SAMU de Paris sur 6 mois de l'année 2015 (26) retrouve : 274 dossiers traitant de iatrogénie dont 210 correspondent à des effets indésirables. Parmi ces 210 cas, 60 correspondent à des intoxications médicamenteuses volontaires (28,5%), 50 à des saignements (24%), 40 à une hypoglycémie (20%), 15 à une allergie médicamenteuse (7%), 13 à une erreur médicamenteuse (6%). Quinze de ces 210 patients sont décédés à cause de l'effet indésirable (7%). Les médicaments suspectés sont majoritairement les psychotropes (35%), les anticoagulants et antiagrégants plaquettaires (23%), les antidiabétiques (19,5%) dont l'insuline en grande majorité, les antalgiques (7%), les anti-infectieux (5%). Les défaillances d'organes retrouvées suite à ces effets indésirables étaient principalement des défaillances du système nerveux central (50%), cardiovasculaires (27%), digestives (9%), métaboliques (5%), pulmonaires (5%) et hépatiques (1%).

Sur ces 210 cas d'effets indésirables retrouvés, moins de 10 avaient été notifiés à la pharmacovigilance. La majorité des effets retrouvés, en dehors des cas d'intoxications volontaires, était attendue.

Concernant les tentatives de suicide, dont le mésusage de médicaments représente une partie importante, plusieurs études ont aussi été réalisées.

Une première étude au SAMU Centre 15 de la Vienne (27) entre 1997 et 1999 retrouve une incidence annuelle d'intoxications volontaires de 1,83 cas pour 1000 habitants, avec 1% de décès. Les psychotropes représentent 74,8% des tentatives de suicide médicamenteuses. 97,5% de ces intoxications volontaires ont été réalisées avec un seul médicament.

Une étude française réalisée au Centre Hospitalier de Grenoble en 1999-2000 (28) a montré que les intoxications médicamenteuses volontaires représentaient 4,6 % de l'activité des SAMU, et nécessitaient l'envoi en première intention d'un SMUR dans 56,3% des cas. Les psychotropes étaient responsables de 79,4% des intoxications médicamenteuses volontaires. 64,4% des patients étaient hospitalisés en soins intensifs ou en réanimation. La mortalité liée à ces intoxications volontaires était relativement faible (0,9%).

Par leur caractéristique d'interface ville-hôpital, leur mission de permanence d'accès aux soins, leur répartition sur l'ensemble du territoire, et leurs usagers représentatifs de la population générale, les SAMU semblent particulièrement intéressants pour l'observation des effets indésirables médicamenteux. Or, les études réalisées dans ces services sur le sujet sont peu nombreuses.

### 3. Propositions pour améliorer la notification des effets indésirables

Le décret 2011-655 de juin 2011 (29) permet aux patients de déclarer directement les effets indésirables médicamenteux aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

Par ailleurs, une initiative a été menée depuis 2012 par le Centre Hospitalier de Beauvais (30), il s'agit de la pharmacovigilance active. Cette méthode consiste en l'intervention itérative d'un interne de pharmacie dans des services hospitaliers, dans le but de recenser avec un référent du service les effets indésirables suspectés ou potentiels et de remplir conjointement le formulaire de pharmacovigilance à transmettre

au CRPV. Cette méthode a permis en 2013 la multiplication par 4 du nombre de déclarations d'effets indésirables par rapport à 2011. Les anticoagulants étaient à l'origine du plus grand nombre d'effets indésirables signalés (28%), suivis par les antinéoplasiques (23%) et les anti-infectieux (20%).

Une démarche d'éducation des professionnels de santé peut aussi être faite. Une étude a été réalisée de 2004 à 2007 (31) montrant une croissance du taux de déclaration des effets indésirables ; mais cette augmentation des déclarations a duré seulement 16 mois. L'augmentation n'était ensuite plus significative. Cette étude a ciblé un public de médecins pratiquant les médecines alternatives.

Une autre étude faite en France en 2010 (32) montre l'efficacité de l'intervention régulière d'un assistant de recherche clinique dans deux départements de la région Midi-Pyrénées. Le taux d'effets indésirables déclarés au CRPV a considérablement augmenté, par contre il manque des données concernant l'évaluation de cette méthode sur le long terme.

Plusieurs pistes ont donc déjà été proposées et étudiées pour améliorer le nombre et l'exhaustivité des déclarations d'effets indésirables en France. Parmi elles, la proposition de déclaration par le patient de ses effets indésirables, qui nécessite une information claire des patients sur le sujet par les professionnels de santé ; et la pharmacovigilance active qui a été expérimentée au CH de Beauvais et qui consiste en l'intervention itérative d'un interne de pharmacie dans un service hospitalier pour remplir avec le référent de pharmacovigilance de ce service les fiches de notification des effets indésirables (il est à noter que cette méthode n'a pas été évaluée sur le long terme).

#### D. But de notre étude

Constatant que la notification des effets indésirables aux CRPV est très faible en France, nous avons recherché quelles sources de recueil supplémentaires pouvaient exister pour enrichir les données de la pharmacovigilance. Peu d'études ont été réalisées dans les SAMU concernant l'incidence des effets indésirables et leur implication. Ces services semblent pourtant tout à fait adaptés à l'observation des effets indésirables, étant donné qu'ils ont pour mission de gérer des appels provenant aussi

bien de la ville que des autres services hospitaliers, et du fait de la fréquence du problème des effets indésirables dans la population générale.

Partant de ces constats, nous nous sommes intéressés aux données recueillies par les médecins régulateurs du SAMU Centre 15 du CHU de Nantes concernant les effets indésirables médicamenteux. Nous avons premièrement voulu savoir quels étaient les effets indésirables recueillis par le SAMU Centre 15. L'objectif secondaire de notre étude était de savoir si ces données constituaient une source supplémentaire valide pour le recueil des effets indésirables médicamenteux par la pharmacovigilance.

## II. Matériel et Méthodes

### A. Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, rétrospective, mono-centrique réalisée au Centre de Régulation du SAMU de Nantes, sur une durée de trois mois consécutifs du 1<sup>er</sup> janvier au 31 mars 2015.

### B. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude était de décrire et de quantifier les effets indésirables médicamenteux recueillis au Centre de Régulation des Appels du SAMU 44.

L'objectif secondaire était d'évaluer la validité de cette source de recueil par le calcul d'un score d'informativité défini selon la méthodologie du VigiGrade™ Completeness Score (33).

### C. Sources de données

Les données nécessaires à notre étude ont été recueillies dans les logiciels du SAMU qui sont le logiciel Centaure 15 pour les données écrites et Assmann réécoute pour écouter les bandes sonores lorsque les données informatiques disponibles dans Centaure 15 nous ont paru insuffisantes.

### D. Critères de jugement

Le critère de jugement principal est la survenue d'un effet indésirable médicamenteux, défini comme étant une réaction nocive et non voulue à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150 du Code de la Santé Publique, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse (3) (34).

Le critère de jugement secondaire est le score d'informativité moyen de nos dossiers, qui a été évalué pour chaque effet indésirable, selon le VigiGrade™ Completeness

Score. Il a été comparé à la moyenne des scores d'informativité des dossiers déjà présents dans la base de données du Centre de Pharmacovigilance.

### E. Critères d'inclusion des patients

Ont été inclus dans l'étude tous les patients pour lesquels le Centre de Régulation des Appels du SAMU du CHU de Nantes a été appelé entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 mars 2015 pour effet indésirable médicamenteux ou intoxication médicamenteuse.

### F. Critères d'exclusion des patients

En matière de pharmacovigilance, pour que la notification d'un effet indésirable puisse être enregistrée, les 4 éléments suivants sont nécessaires (8) :

- un notificateur identifiable,
- un patient identifiable,
- la dénomination du ou des médicaments suspects,
- la mention d'un ou de plusieurs effets indésirables suspects.

L'absence d'au moins un de ces éléments sur un dossier entraînait donc l'exclusion du patient de notre étude.

### G. Recueil des données

Le recueil s'est fait au sein du CRRA du SAMU, *via* le logiciel Centaure 15 pour les données écrites et avec un accès au logiciel Assmann réécoute pour l'écoute de la bande sonore des dossiers pour lesquels les données du logiciel Centaure 15 nous ont paru insuffisantes.

Le logiciel Centaure 15 correspond au logiciel informatique dans lequel sont enregistrés tous les dossiers de régulation des appels au Centre 15 du CHU de Nantes. Les dossiers informatiques sont classés par numéro et par ordre croissant en fonction de la date et de l'heure d'appel. A la suite d'un appel au SAMU, les dossiers sont informatisés

et codés, c'est-à-dire qu'un code est attribué à chaque dossier par le médecin régulateur en charge du dossier, en fonction du diagnostic ou du motif d'appel. Une sélection des codes d'intérêt a été réalisée avec le CRPV. Ceux qui ont été retenus sont les suivants :

- effet indésirable d'un médicament ;
- intoxications antidépresseurs SP ;
- intoxication médicamenteuse ;
- intoxication médicamenteuse autre / association ;
- intoxication par AINS ;
- intoxication par antiépileptiques, sédatifs et hypnotiques ;
- intoxication par antidépresseurs tricycliques et tétracycliques ;
- intoxication par autres analgésiques non opioïdes antipyrétiques, NC ailleurs ;
- intoxication par benzodiazépines (BZD) ;
- intoxication par cardiotropes ;
- intoxication par dérivés du 4-aminophénol ;
- intoxication par insuline et hypoglycémifiants oraux.

Puis, une extraction des données du logiciel Centaure 15 avec ces différents codes a été réalisée sur l'année 2015. Au total, la requête a retrouvé 2 125 cas d'intérêt. Pour des raisons de faisabilité, nous avons réduit l'analyse des cas au premier trimestre de l'année 2015 après s'être assurés qu'il n'existait pas de différence quantitative d'effets indésirables recueillis selon les différents mois de l'année 2015.

Le logiciel Assmann réécoute est le logiciel dans lequel les enregistrements sonores des appels peuvent être réécoutés au SAMU. Ils sont classés également par date et heure d'appel et peuvent être retrouvés en utilisant le numéro de la personne ayant appelé le Centre 15.

## H. Analyse des données

Les médicaments consommés et recueillis dans notre étude ont été classés d'après la classification ATC pour Anatomique, Thérapeutique et Chimique. C'est une classification qui a été établie en 1976 par l'OMS en collaboration avec des chercheurs norvégiens. Ce système est actuellement largement utilisé au niveau international et son nombre d'utilisateurs augmente progressivement. L'OMS a pour objectif de rendre les informations sur la méthodologie de ce système accessibles à tous ses utilisateurs. Ce système est recommandé depuis 1981 pour les études internationales sur l'utilisation des médicaments. Il est développé par l'OMS comme standard international pour les études médicamenteuses depuis 1996.

Selon cette classification, chaque médicament est catégorisé en fonction du système sur lequel il agit, ainsi que selon ses propriétés chimiques, pharmacologiques et thérapeutiques. Les médicaments sont organisés en groupes par 5 niveaux différents. Nous avons classé les médicaments consommés d'après le 3<sup>e</sup> niveau de la classification ATC pour notre étude (35).

Nous avons réalisé une classification des effets indésirables selon le dictionnaire MedDRA (36). Il s'agit d'un thésaurus qui est la référence en pharmacovigilance pour le recueil des effets indésirables médicamenteux. Il a été créé par l'ICH (International Council of Harmonisation), pour coder de manière standardisée les effets indésirables dans les rapports d'études des essais cliniques et dans les bases de données de pharmacovigilance. Ainsi, l'interrogation de ces bases de données est facilitée. Il s'agit d'un thésaurus de termes médicaux, distribué en 5 niveaux de termes hiérarchiques. Ces niveaux vont de « terme de plus bas niveau » à « classification par discipline médicale ».

Chaque niveau de termes est relié à un ou plusieurs termes de niveau hiérarchique plus élevé, jusqu'au niveau de termes le plus élevé, comme le montre la figure 1.

### Schéma : les 5 niveaux de termes de MedDRA

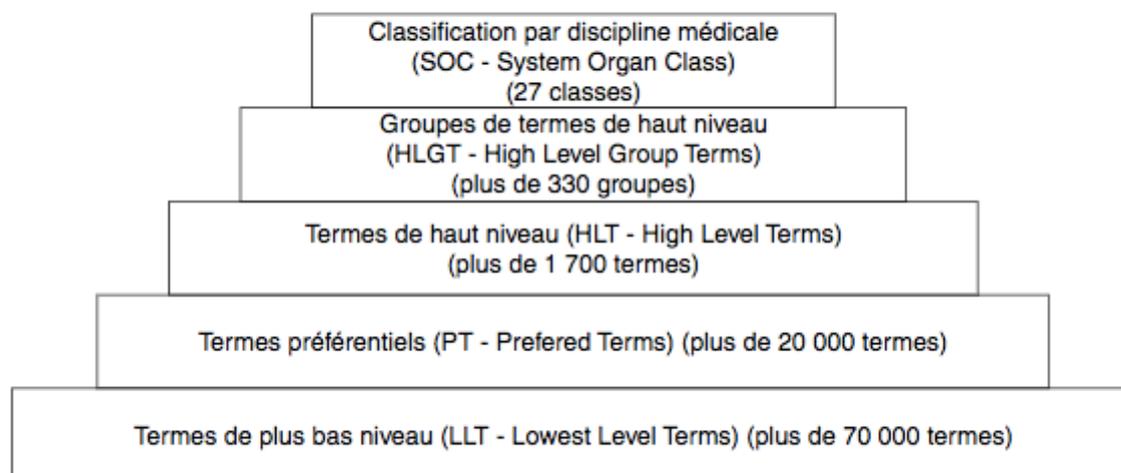


Figure 1. Classification des niveaux de termes selon le thésaurus MedDRA. Source: La Revue Prescrire 2016;396(36):536-40.

Nous avons classé nos effets indésirables en cherchant dans la base MedDRA à quel terme préférentiel (PT) l'effet rapporté était relié, puis à quelle discipline médicale (SOC pour System Organ Class) il était également relié.

Pour chaque dossier, nous avons ensuite calculé un score d'informativité, le VigiGrade™ Completeness Score, défini par l'OMS (33). Ce score a pour objet de quantifier les informations cliniquement valides présentes dans les dossiers de notification d'effets indésirables. Il se calcule pour chaque médicament selon 10 items, dont il faut d'abord rechercher la présence ou non dans le dossier, puis éventuellement la précision lorsque l'information recherchée est présente.

Les 10 informations nécessaires au calcul du VigiGrade™ Completeness Score sont :

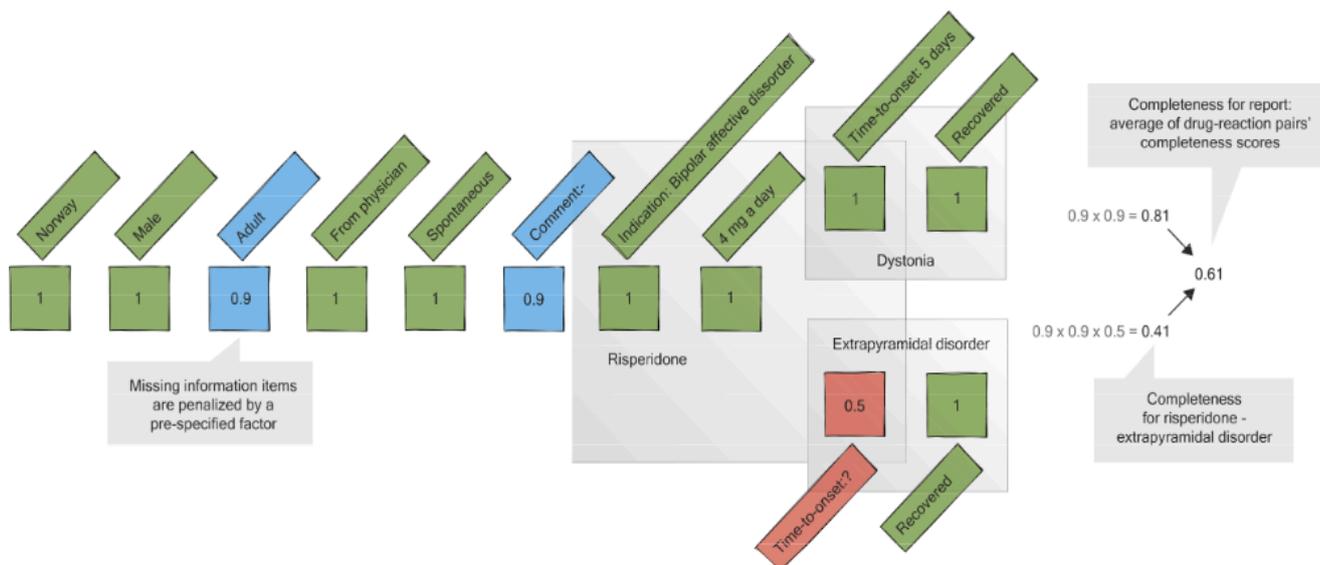
- le délai entre l'introduction du traitement et la survenue de l'effet indésirable ;
- l'indication du traitement ;
- l'évolution de l'effet indésirable après traitement ou surveillance ;
- le sexe du patient ;
- l'âge du patient ;
- la dose journalière du médicament consommé ;
- le pays d'origine du patient ;

- la fonction du notificateur de l'effet indésirable ;
- le type de notification ;
- les commentaires libres du dossier.

Chacune de ces informations, si elle est présente dans le dossier et précise, correspond à une valeur de 100% ou 1. Il existe des pénalités à déduire de ce score lorsque l'information recherchée est absente ou incomplète. Ensuite, il faut multiplier chacune des 10 valeurs obtenues après déduction des pénalités entre elles, pour obtenir le score d'informativité. Les pénalités sont appliquées selon le tableau 1. Un exemple de calcul est présenté dans la figure 2.

**Tableau 1. Application des pénalités pour chaque information requise au calcul du score d'informativité selon la méthode du VigiGrade Completeness Score. Source : The Uppsala Monitoring Centre. Technical description of VigiGrade Completeness score.**

<b>Item</b>	<b>Description</b>	<b>Décompte</b>	<b>Pénalité</b>
<u>Délai d'apparition</u>	Temps entre l'initiation du traitement et l'apparition de l'effet indésirable suspect	Informations imprécises pénalisées de 50% s'il est impossible de connaître le délai, de 30% si l'incertitude dépasse 1 mois, de 10% sinon	50% 30% 10%
<u>Indication</u>	Indication du traitement	Pénalité si l'indication n'est pas connue	30%
<u>Evolution</u>	Evolution de l'effet indésirable suspect	« inconnu » est considéré comme manquant	30%
<u>Sexe</u>	Sexe du patient	« inconnu » est considéré comme manquant	10%
<u>Âge</u>	Âge du patient lors de la survenue de l'effet indésirable	« inconnu » est considéré comme manquant	10%
<u>Dose</u>	Dose du (des) médicament(s)	Pénalité si la dose journalière totale ne peut être calculée avec les éléments à disposition	10%
<u>Pays</u>	Pays d'origine	Importance pour l'évaluation de la causalité du fait de la variabilité des notifications d'effets indésirables et des pratiques médicales	10%
<u>Notificateur</u>	Profession de la personne qui rapporte le cas	Importance pour l'évaluation de la causalité car l'interprétation des données peut varier en fonction des fonctions de la personne. « inconnu » doit être considéré comme manquant, la mention « autre » n'est pas pénalisée	10%
<u>Type de notification</u>	Type de notification (spontanée, issue d'une étude...).	« inconnu » est considéré comme manquant	10%
<u>Commentaires</u>	Informations libres	Fragments de texte non informatifs exclus	10%



**Figure 2. Exemple de calcul d'un score d'informativité par la méthode du VigiGrade™ Completeness Score. Pénalités appliquées lorsque des informations sont manquantes, pénalités appliquées selon le degré d'imprécision pour le délai de survenue de l'effet indésirable suspect. Moyenne des scores obtenus pour chaque traitement consommé. Source : Bergvall T, Norén GN, Lindquist M. *vigiGrade: A Tool to Identify Well-Documented Individual Case Reports and Highlight Systematic Data Quality Issues. Drug Saf.* 2014;37(1):65-77.**

Dans notre étude, un score d'informativité a été calculé pour chaque médicament suspect classé selon la classification ATC. Pour un même dossier, la moyenne des scores d'informativité de chaque médicament suspect a été calculée. Cette moyenne a constitué le score d'informativité du dossier. Une comparaison de la moyenne des scores obtenus a été réalisée avec les scores d'informativité des dossiers recueillis par le CRPV au cours de la même période. Pour que la comparabilité soit effective, les dossiers d'effets indésirables notifiés au CRPV et provenant du CHU ont été exclus car le dossier médical du CHU est accessible par le personnel du CRPV et le score d'informativité de ces dossiers est de fait plus élevé que celui de dossiers provenant d'autres sources.

Une recherche des doublons (cas déjà notifiés au CRPV de Nantes) a été réalisée en comparant les cas extraits du logiciel Centaure 15 aux cas enregistrés dans la base locale du CRPV qui a l'accord de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

## I. Statistiques

Nous avons réalisé une analyse descriptive des données recueillies. Les valeurs quantitatives ont été exprimées selon la moyenne et la variance et les variables qualitatives selon le pourcentage.

Nous avons également analysé les scores d'informativité de chacun des dossiers du SAMU et des dossiers analysés par le CRPV sur la période de notre étude. Nous avons ensuite calculé une moyenne des scores d'informativité retrouvés pour chacun des deux groupes et nous avons comparé ces moyennes par un test paramétrique de Student.

## J. Aspects administratifs et réglementaires

Les données recueillies au cours de l'étude ont été conservées dans un fichier informatique respectant la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004.

Les déclarations d'effets indésirables seuls (hors cas d'intoxications médicamenteuses) seront enregistrées de façon anonyme dans la base nationale de pharmacovigilance, puis transmises à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé.

### III. Résultats

#### A. Caractéristiques de la population étudiée

Durant la période de notre étude, soit du 1<sup>er</sup> janvier au 31 mars 2015, 124 938 appels ont été passés au SAMU de Nantes pour le niveau ARM.

Parmi ces appels, les informations de 417 dossiers (soit 0,33% des appels), correspondant à un des codes sélectionnés, ont été recueillies.

Ont été exclus de l'étude les patients pour lesquels aucun effet indésirable (103 patients) ou aucun médicament imputable (29 patients) n'ont été retrouvés. Sept de ces patients répondaient à ces deux critères, c'est-à-dire qu'ils n'avaient consommé aucun médicament imputable ET qu'ils n'avaient pas non plus d'effet indésirable de relevé. Enfin, un dossier supplémentaire a été exclu : 2 dossiers avaient été constitués pour un même patient lors d'une même intoxication volontaire. Il y a en effet eu un appel d'un proche du patient, puis un appel de l'hôpital d'admission initial pour demande de transfert en réanimation au CHU de Nantes (figure 3).

Concernant les patients exclus : dans la majorité des cas il n'y avait pas d'effet indésirable ni de médicament consommé retrouvé (pas d'AMM), alors que les dossiers étaient codés effet indésirable ou intoxication médicamenteuse. Il pouvait néanmoins y avoir eu des substances consommées chez ces patients (des drogues telles que du cannabis, ou de l'eau de javel, ou de l'alcool), ou ce pouvaient être des effets indésirables de séances de radiothérapie. Nous pouvions avoir la classe médicamenteuse concernée (antibiotiques, laxatifs) sans molécule identifiable.

Ainsi, dans certains dossiers d'intoxication médicamenteuse, l'étiologie de l'intoxication était la plus probable devant le tableau clinique présenté par le patient, alors qu'aucun médicament n'avait été retrouvé. Certains patients ayant eu une intoxication médicamenteuse avérée pouvaient ne pas avoir d'effet indésirable au moment de l'appel au SAMU Centre 15, du fait des délais parfois inférieurs à une heure entre la prise médicamenteuse et l'appel téléphonique.

Un des dossiers exclus a été codé intoxication médicamenteuse devant des manifestations psychiatriques sans qu'il existe de notion de prise médicamenteuse. Certains dossiers étaient aussi codés « effet indésirable » alors que le patient appelait

pour avoir un simple conseil sur son traitement ou son état de santé. Certains des patients exclus appelaient pour recevoir des conseils médicaux suite à une erreur de prise médicamenteuse (prise des traitements de toute la journée en une fois, prise des traitements d'un tiers) sans effet indésirable encore avéré. Il pouvait aussi s'agir de surdosages des traitements habituels des patients.

L'analyse finale a donc porté sur 291 patients (soit 0,23% de la totalité des appels), dont 196 femmes (67,35%) et 95 hommes (32,65%). Parmi eux, 4 cas (ou doublons) avaient déjà été déclarés à la pharmacovigilance par des professionnels de santé en charge du patient (1,37%). **Parmi les 291 dossiers, il y avait 252 dossiers codés « intoxication » et 39 dossiers codés « effet indésirable ».**

Les 291 patients sur lesquels a porté l'analyse finale avaient un âge médian de 43 ans [0,75;100].

Il y a 96 dossiers dans lesquels les antécédents n'ont pas été recueillis et 12 patients n'avaient pas d'antécédents notables. Les antécédents majoritairement recueillis étaient : la dépression, une exogénose ou une consommation alcoolique régulière, des tentatives de suicide par intoxication médicamenteuse, des troubles de la personnalité, des schizophrénies, des patients suivis en psychiatrie (parfois sans davantage de précisions sur la pathologie en question), des cancers notamment mammaires et pulmonaires, des hypertensions artérielles, des scléroses en plaques. Pour 195 patients de l'étude, nous n'avions pas retrouvé le traitement habituel du patient, 15 patients ne prenaient aucun traitement.

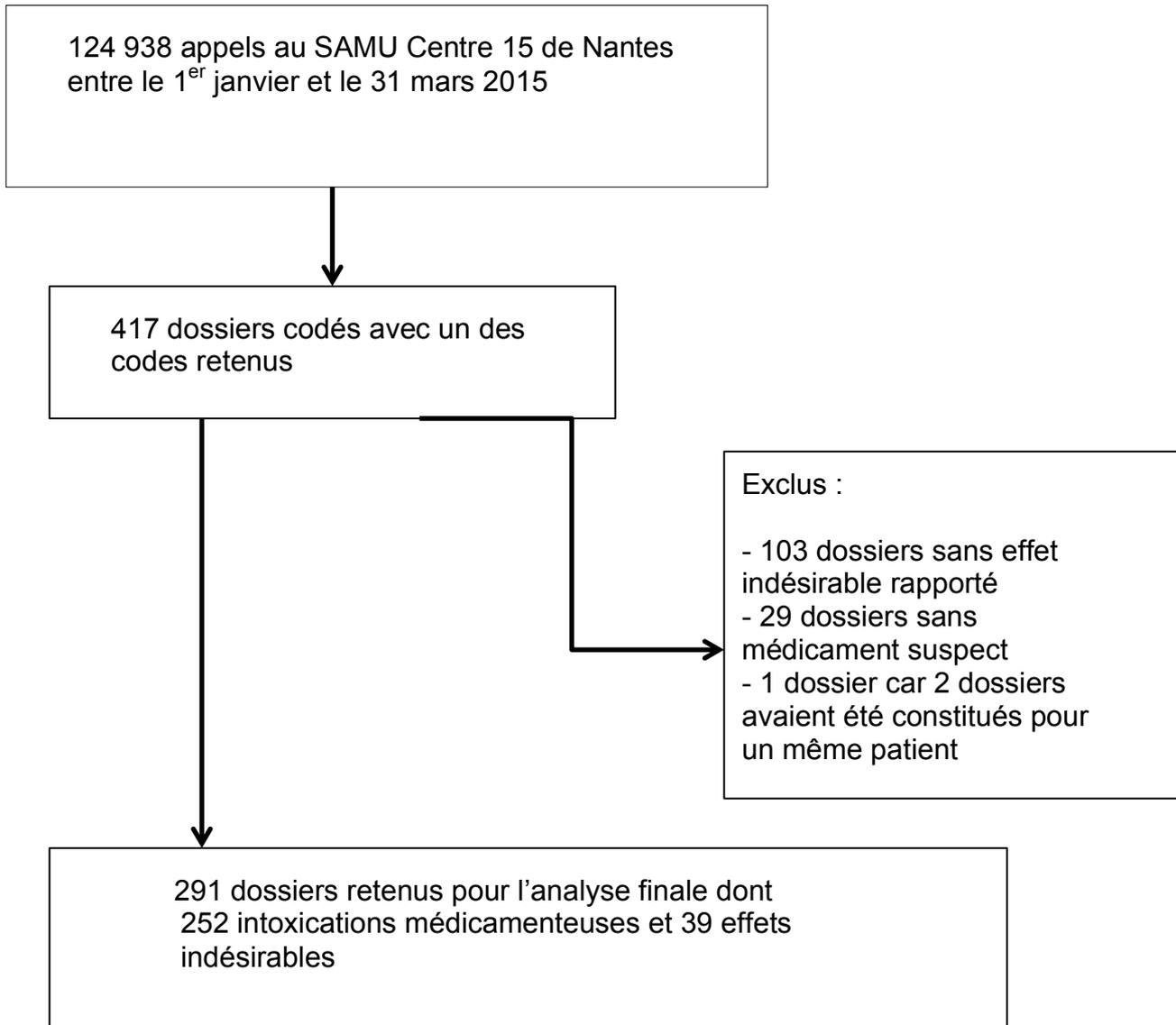


Figure 3. Flow-chart de l'étude. Il est à préciser concernant les patients exclus que 7 de nos dossiers n'avaient ni effet indésirable, ni médicament suspect, et ont été comptabilisés dans chacune de ces 2 catégories.

## B. Effets indésirables

### 1. Description générale des effets indésirables médicamenteux recueillis dans notre étude

#### Description

Parmi les effets indésirables pour lesquels le Centre 15 a été appelé, l'immense majorité (85,91%) était survenue au domicile du patient. Les autres lieux de survenue étaient principalement la voie publique (4,12%), l'hôpital (1,72%) et l'EHPAD (1,72%) (figure 4).

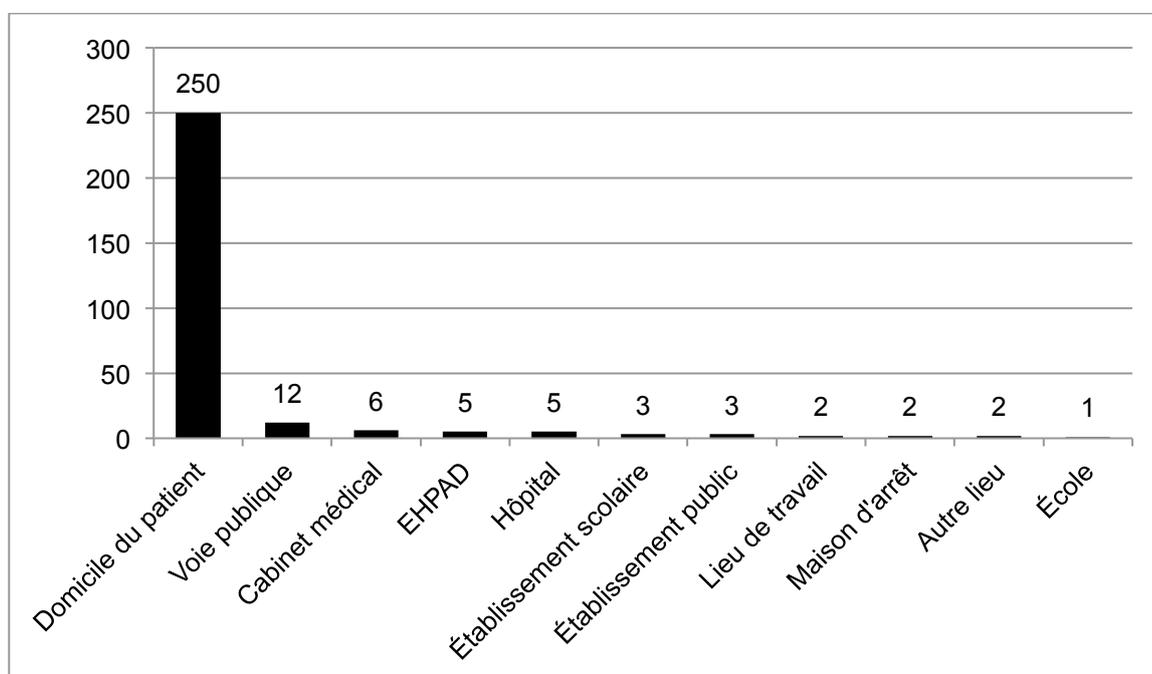


Figure 4. Lieu de survenue des effets indésirables (nombre de patients).

Les personnes ayant appelé le Centre 15 étaient un tiers dans 40,21% des cas, un membre de la famille du patient dans 38,14% des cas, le patient lui-même dans 10,31% des cas (figure 5).

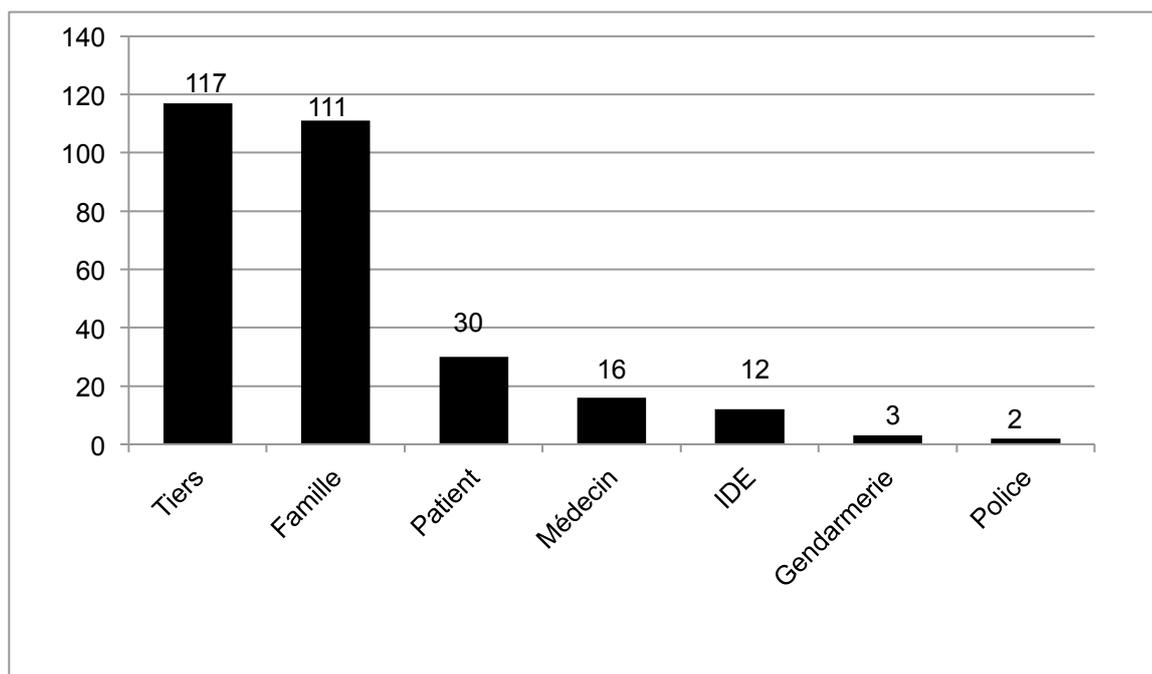


Figure 5. Relation entre la personne ayant appelé le SAMU Centre 15 et le patient (nombre de patients).

Les effets indésirables recueillis classés en discipline médicale ou système organe classe (SOC) selon le thésaurus MedDRA comprenaient:

- Affections du système nerveux : 181 fois ;
- Affections gastro-intestinales : 59 fois ;
- Investigations <sup>1</sup> : 47 fois ;
- Affections vasculaires : 45 fois ;
- Affections cardiaques : 44 fois ;
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : 32 fois ;
- Affections psychiatriques : 30 fois ;
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : 29 fois ;
- Affections oculaires : 22 fois ;
- Lésions, intoxications et complications d'interventions : 11 fois ;
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : 8 fois ;

<sup>1</sup> La discipline médicale *Investigations* (nom du SOC d'après le dictionnaire MedDRA) correspond aux anomalies cliniques ou biologiques n'étant pas classées dans les autres disciplines. Exemples : saturation en oxygène diminuée, score de coma anormal, INR augmenté ...

- Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : 5 fois ;
- Affections du rein et des voies urinaires : 3 fois ;
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : 3 fois ;
- Affections de l'oreille moyenne : 1 fois ;
- Actes médicaux et chirurgicaux : 1 fois.

### Classes médicamenteuses

Dans ces dossiers d'effets indésirables recensés, la classe médicamenteuse la plus consommée par les patients était la classe des anxiolytiques (N05B dans la classification ATC), consommée à 166 reprises ; suivie de la classe des hypnotiques et sédatifs (N05C) consommée 65 fois par les 291 patients de notre étude ; puis par la classe des antidépresseurs (N06A).

Le nombre moyen de molécules consommées par patient sur notre étude était de 2,05 médicaments par patient.

Le tableau 2 montre le nombre de médicaments consommés pendant l'étude selon la classe ATC :

Tableau 2. Nombre de consommations médicamenteuses dans notre étude selon la classe ATC.

<u>Classe ATC</u>	<u>Nombre de consommations</u>
N05B (Anxiolytiques)	166
N05C (Hypnotiques et sédatifs)	65
N06A (Antidépresseurs)	60
N05A (Antipsychotiques)	50
N02A (Opioïdes)	45
N02B (Autres analgésiques et antipyrétiques)	45
N03A (Antiépileptiques)	20
R06A (Antihistaminiques à usage systémique)	18
M01A (Anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens)	14
J01C (Bêta-lactamines : pénicillines)	10

<b>Classe ATC</b>	<b>Nombre de consommations</b>
A02B (Médicaments contre l'ulcère gastro-duodéal et le reflux gastro-oesophagien)	9
C07A (Bêta-bloquants)	9
B01A (Antithrombotiques)	7
A03A (Médicaments contre les désordres fonctionnels gastro-intestinaux)	6
H03A (Préparations thyroïdiennes)	6
N07B (Médicaments utilisés dans les troubles toxicomanogènes)	6
C10A (Hypolipémiants seuls)	5
M03B (Myorelaxants à action centrale)	5
J01F (Macrolides, lincosamides et streptogramines)	4
C09A (Inhibiteurs de l'enzyme de conversion non associés)	3
H02A (Corticoïdes à usage systémique non associés)	3
J01D (Autres bêta-lactamines)	3
N02C (Antimigraineux)	3
A03F (Stimulants de la motricité intestinale)	2
A16A (Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme)	2
J01A (Tétracyclines)	2
N01A (Anesthésiques généraux)	2
N04A (Anticholinergiques)	2
R05C (Expectorants, sauf associations aux antitussifs)	2
A02A (Antiacides)	1
A04A (Antiémétiques et antinauséux)	1
A07D (Ralentisseurs de la motricité intestinale)	1
A10A (Insulines et analogues)	1
A10B (Antidiabétiques sauf insuline)	1
B03B (Vitamine B12 et acide folique)	1
C01D (Vasodilatateurs en cardiologie)	1
C05C (Médicaments agissant sur les capillaires)	1

<u>Classe ATC</u>	<u>Nombre de consommations</u>
C08D (Inhibiteurs calciques à effets cardiaques directs)	1
C09D (Antagonistes de l'angiotensine II en association)	1
D10B (Préparations antiacnéiques à usage systémique)	1
G03D (Progestatifs)	1
J01E (Sulfamides et triméthoprime)	1
J01R (Associations d'antibactériens)	1
J01M (Quinolones antibactériennes)	1
J02A (Antimycosiques à usage systémique)	1
J05A (Antiviraux à action directe)	1
N07X (Autres médicaments du système nerveux)	1
N07C (Médicaments antivertigineux)	1
R03A (Adrénorégulateurs pour inhalation)	1
R03B (Autres médicaments pour les syndrômes obstructifs des voies aériennes, par inhalation)	1

## Gravité

La gravité de l'effet a été évaluée par le moyen de transport adressé au patient après avis du médecin régulateur.

13,75% des patients ont été laissés sur place après conseil téléphonique simple ou si la possibilité de passage d'un médecin était envisageable dans la journée. Quatre patients (1,37%) se sont rendus à l'hôpital par leurs propres moyens. Quarante-huit patients (33,68%) ont été emmenés à l'hôpital en ambulance, dont 2 après bilan sur place par le médecin du SMUR, 121 (41,58%) en véhicule de secours et d'assistance aux victimes, dont 3 après bilan SMUR sur place et 27 (9,28%) ont bénéficié d'un transport médicalisé par le médecin du SMUR. La gravité des effets indésirables que nous avons recensés dans notre étude est résumée dans la figure 6.

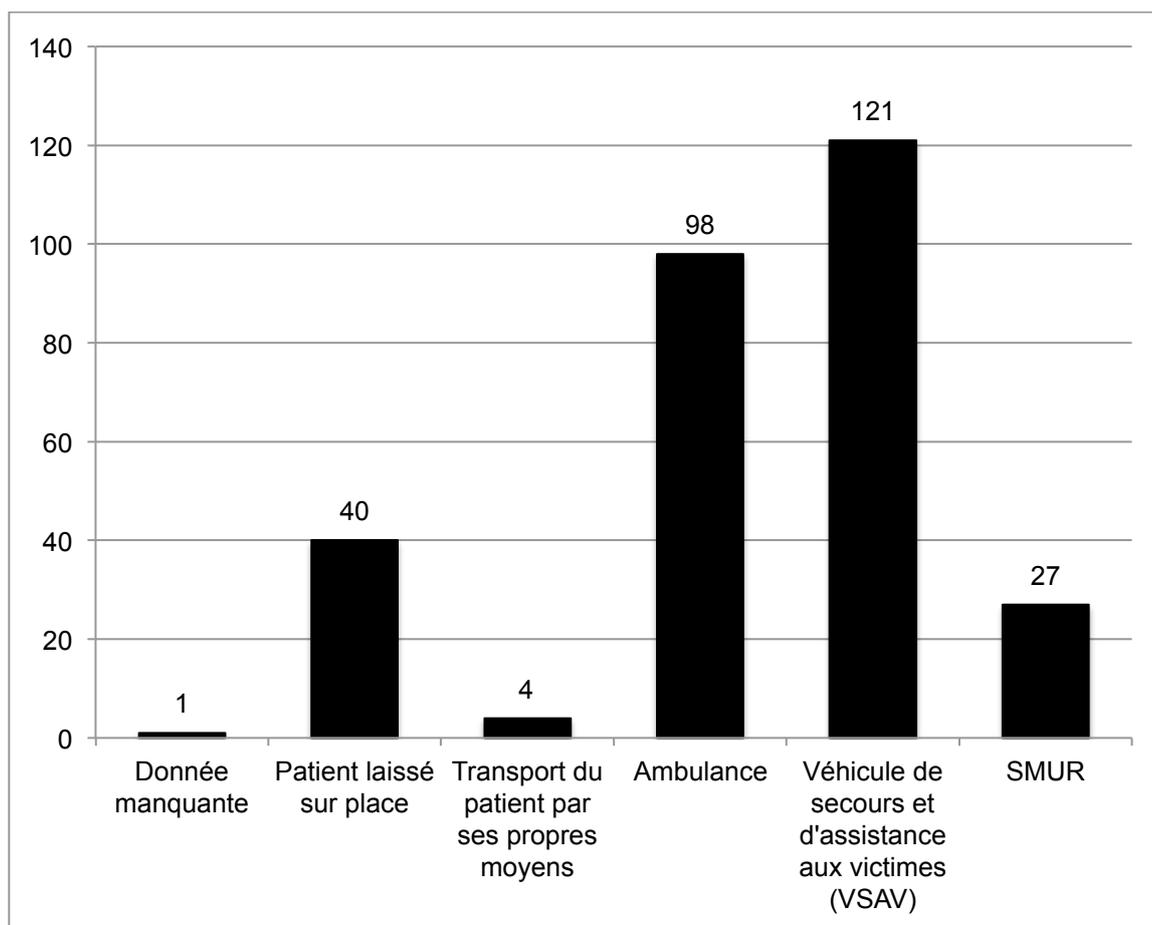


Figure 6. Gravité des effets indésirables constatés évaluée par le moyen de transport adressé au patient par le médecin régulateur du SAMU (nombre de patients).

## 2. Dossiers codés « effet indésirable »

Dans notre étude, les dossiers codés « effet indésirable », c'est-à-dire ceux qui ne correspondent pas à une intoxication médicamenteuse étaient au nombre de 39. Il est intéressant de les analyser à part car ce sont les effets indésirables des médicaments consommés par les patients selon les caractéristiques habituelles de consommation médicamenteuse, sans volonté de se nuire.

### **Description**

Concernant les caractéristiques de l'échantillon de patients ayant eu recours au SAMU Centre 15 pour effets indésirables classiques seuls, il y avait 39 patients (soit 13,40% des dossiers de notre étude) dont 26 femmes et 13 hommes. Au niveau de l'âge, cet

échantillon est comparable à la population totale de notre étude. En effet, l'âge médian était de 43 ans [0,75 ; 100].

Il y avait au maximum 4 effets indésirables rapportés par patient. Les vertiges et sensations vertigineuses étaient au premier rang en nombre d'effets indésirables retrouvés (8 fois), suivis des vomissements et nausées (4 fois chacun), puis par les diarrhées et sensations de paresthésies (3 fois chacun).

En classification en SOC selon le dictionnaire MedDRA, il y avait comme effets indésirables retrouvés :

- Affections du système nerveux : 19 fois ;
- Affections gastro-intestinales : 16 fois ;
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : 12 fois ;
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : 5 fois ;
- Affections vasculaires : 5 fois ;
- Affections psychiatriques : 4 fois ;
- Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : 3 fois ;
- Affections thoraciques, respiratoires et médiastinales : 2 fois ;
- Investigations : 1 fois ;
- Affections du rein et des voies urinaires : 1 fois ;
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : 1 fois ;
- Affections de l'oreille et du labyrinthe : 1 fois ;
- Actes médicaux et chirurgicaux : 1 fois ;
- Lésions, intoxications et complications d'intervention : 1 fois.

### **Classes médicamenteuses consommées**

La majorité des médicaments consommés dans les dossiers d'effets indésirables était représentée par la classe des opiacés (consommés à 10 reprises sur les 39 dossiers de notre étude), suivie de la classe des antibactériens à type de bêta-lactamines pénicillines (consommés 6 fois), puis la classe des antiépileptiques (consommés 4 fois). Les classes médicamenteuses consommées dans les dossiers d'effets indésirables seuls sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3. Principales classes médicamenteuses consommées dans les dossiers codés « effet indésirable », en classe ATC.

<b>Classe ATC</b>	<b>Nombre de consommations</b>
N02A (opiacés)	10
J01C (antibactériens à type de bêta-lactamines, pénicilline)	6
N03A (antiépileptiques)	4
H02A (corticoïdes à usage systémique non associés)	3
B01A (antithrombotiques)	2
J01D (autres antibactériens bêta-lactamines)	2
J01F (macrolides, lincosamines et streptogramines)	2
M01A (anti-inflammatoires, antirhumatismaux non stéroïdiens)	2
N01A (anesthésiques généraux)	2
N02B (autres analgésiques et antipyrétiques)	2
N05A (antipsychotiques)	2
N05B (anxiolytiques)	2

Il est à noter que les classes C07A (bêta-bloquants), J01E (sulfamides et triméthoprime), J01R (associations d'antibactériens), J02A (antimycotiques systémiques), J05A (antiviraux à action directe), M03B (myorelaxants à action centrale), N05C (hypnotiques et sédatifs), N06A (antidépresseurs), N07X (autres médicaments du système nerveux), R03A (adrénergiques en inhalation), R05C (expectorants, sauf les associations avec les supprimeurs de la toux) et R06A (antihistaminiques pour utilisation systémique) avaient été consommées une seule fois chacune dans ces dossiers d'effets indésirables.

Il y avait au maximum 3 médicaments consommés par patient (pour 3 des 39 patients) et 6 des patients avaient consommé 2 médicaments.

### **Gravité**

En matière de gravité des effets indésirables, 5 des 39 patients ont été hospitalisés. Parmi eux, on retient une hospitalisation en réanimation chirurgicale avec transport par

le SMUR, et 4 aux urgences, dont 3 ont nécessité un transport en ambulance et un est venu à l'hôpital par ses propres moyens (il s'agissait d'une enfant emmenée à l'hôpital par ses parents). Les 34 autres patients ont été laissés sur place avec un conseil médical téléphonique simple et une réévaluation médicale par un médecin de ville si nécessaire.

L'hospitalisation en réanimation concernait une patiente victime d'une curarisation prolongée sous propofol et sulfate de magnésium utilisés pour réaliser une anesthésie locale pour césarienne. Les patients adressés aux urgences présentaient pour l'un d'entre eux un tableau d'AVC (accident vasculaire cérébral) avec hémiplégie et aphasie sous prégabaline à la dose de 150 mg 3 fois par jour, une suspicion d'appendicite aigue chez une enfant de 9 ans qui présentait des douleurs hypogastriques sous ibuprofène depuis une semaine, ainsi que sous paracétamol et tramadol en solution buvable ; des vertiges et paresthésies sous baclofène en contexte de sevrage alcoolique chez un patient de 60 ans, et un patient qui lors d'une poussée de sclérose en plaques a présenté des vertiges, une faiblesse musculaire et une pâleur cutanée à 24 heures de l'introduction de prednisolone à 20 mg et de prégabaline à 50 mg.

### 3. Dossiers codés « intoxication »

De même, 252 dossiers étaient codés « intoxication », soit 86,60% de la totalité des dossiers de notre étude. Parmi eux, il y avait 170 femmes et 82 hommes. L'âge médian était comme pour la population de notre étude de 43 ans [4 ; 91]. 98 patients ayant eu recours au SAMU pour intoxication étaient alcoolisés (38,89%), 88 ne l'étaient pas, et nous n'avons pas cette information pour 66 de ces 252 patients.

#### **Description des effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés dans les dossiers codés « intoxication » étaient selon la classification en termes préférentiels du dictionnaire MedDRA :

- une somnolence : 102 fois ;
- une tachycardie : 36 fois ;

- des vomissements : 27 fois ;
- une diminution de la saturation en oxygène : 24 fois ;
- une hypotension artérielle : 23 fois ;
- un score de coma anormal : 21 fois.

Classés en SOC selon le dictionnaire MedDRA, les effets indésirables retrouvés étaient :

- Affections du système nerveux : 163 fois ;
- Investigations : 46 fois ;
- Affections cardiaques : 45 fois ;
- Affections gastro-intestinales : 45 fois ;
- Affections vasculaires : 40 fois ;
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : 27 fois ;
- Affections psychiatriques : 26 fois ;
- Affections oculaires : 22 fois ;
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : 20 fois ;
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : 2 fois.
- Affections du rein et des voies urinaires : 2 fois ;
- Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : 2 fois ;
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : 2 fois.

### **Classes médicamenteuses consommées**

Au niveau des classes médicamenteuses consommées dans les dossiers d'intoxication, la classe des anxiolytiques N05B était majoritaire (154 consommations), suivie de la classe des hypnotiques N05C (64 consommations), puis de la classe des antidépresseurs N06A.

Les principales classes médicamenteuses consommées dans les dossiers d'intoxication sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 4. Principales classes médicamenteuses consommées dans les dossiers codés "intoxication", en classe ATC.

<b>Classe ATC</b>	<b>Nombre de consommations</b>
N05B (anxiolytiques)	154
N05C (hypnotiques et sédatifs)	64
N06A (antidépresseurs)	59
N05A (antipsychotiques)	49
N02B (autres analgésiques et antipyrétiques)	38
N02A (opioïdes)	35
M01A (anti-inflammatoires, antirhumatismaux, non stéroïdiens)	22
R06A (antihistaminiques pour utilisation systémique)	17
N03A (antiépileptiques)	16

### Gravité

Concernant la gravité des intoxications de notre étude, le transport vers une structure de soins s'est fait en SMUR pour 26 des 252 patients (10,32%). Seize patients ont été hospitalisés en réanimation, 5 au SAUV (Service d'Accueil des Urgences Vitales) du CHU de Nantes, 2 à l'USC (Unité de Soins Continus), et 222 dans des services d'urgence. Six patients ont été laissés sur place, et nous n'avons pas d'information sur le devenir du patient pour un des dossiers.

Parmi ces effets indésirables graves, il y avait deux arrêts cardiorespiratoires suite à un surdosage en cyamémazine et escitalopram pour une patiente de 54 ans, et en chlorhydrate d'oxycodone et clonazépam pour une patiente de 66 ans. À noter aussi une acidose métabolique avec un pH à 7,26 chez une patiente de 43 ans ayant consommé 900 mg de diazépam, 25,500 g de metformine et 2250 mg d'hydroxyzine, une encéphalopathie hypoglycémique avec une glycémie capillaire à 0,2 g/L et avec un score de Glasgow à 4 chez un patient s'étant injecté 8 seringues d'insuline rapide, et

des troubles de la conduction cardiaque chez des patients ayant consommé des bêta-bloquants en excès.

### C. Informativité

Le score d'informativité a été calculé pour chacun des 291 dossiers, et nous avons retrouvé une moyenne d'informativité de 49,51% IC à 95% [48,51 ; 50,51] ; pour des chiffres allant de 35,721% à 81% ; avec une médiane à 49%. Seul un de ces 291 dossiers avait un score d'informativité supérieur à 80%. En comparaison, la moyenne du score d'informativité des 193 dossiers d'effets indésirables déjà notifiés au CRPV ou analysés sur la même période était de 87,78%, IC à 95% [85,38 ; 90,18].

Les scores d'informativité des dossiers du CRPV étaient supérieurs à ceux des dossiers du SAMU, ce résultat était statistiquement significatif ( $p < 0,01$ ).

Les données manquant le plus souvent dans le calcul du score d'informativité étaient : l'évolution de l'état de santé du patient, l'indication du traitement, la dose précise consommée et le délai d'apparition des symptômes.

La moyenne des scores d'informativité concernant les 4 doublons était de 50,39 % si l'on se réfère aux données du SAMU donc de la prise en charge pré-hospitalière. Ces cas d'effets indésirables ayant été déclarés à la pharmacovigilance, nous avons calculé la moyenne d'informativité de ces doublons après analyse du dossier par la pharmacovigilance, cette moyenne était de 60,31%. Nous constatons donc une amélioration de l'informativité pour les dossiers déjà déclarés à la pharmacovigilance. Cependant, pour un de ces 4 dossiers, le score d'informativité restait le même après analyse du dossier de déclaration par la pharmacovigilance, à 70%.

Concernant l'informativité des dossiers codés « effet indésirable », la moyenne retrouvée était de 49,66%, IC à 95% [40,99 ; 58,33], la supériorité par rapport à la moyenne de tous nos dossiers n'était pas significative puisque les intervalles de confiance se recoupent.

Quant aux dossiers codés « intoxication », leur moyenne d'informativité était de 48,44% IC à 95% [40,40 ; 56,48], infériorité non statistiquement significative par rapport à la totalité de l'échantillon.

## IV. Discussion

### A. Résultats principaux de notre étude

#### 1. Principaux résultats

Les résultats de notre étude montrent un faible taux d'appels au SAMU Centre 15 pour effets indésirables médicamenteux, alors que nous pourrions attendre des chiffres plus élevés, le SAMU étant un service de gestion des urgences médicochirurgicales provenant aussi bien de la ville que des hôpitaux. En effet, les dossiers de régulation médicale du SAMU Centre 15 concernant des effets indésirables et qui sont analysables par le CRPV représentent 0,23% de la totalité des DRM du SAMU Centre 15 sur la période de notre étude. Ce taux était également faible (à 0,43%) dans une étude réalisée au SAMU de Toulouse, avec des données collectées sur un logiciel différent (APPLISAMU®) durant les années 2011 et 2012 (25). Ces pourcentages très bas laissent suggérer une sous-estimation du nombre d'effets indésirables avec recours au SAMU. En effet, dans une étude réalisée au Centre Hospitalier de Grenoble en 1999 et 2000, rien que la part des intoxications médicamenteuses volontaires représentait 4,6% de l'activité des SMUR (28) et le taux d'hospitalisation pour effets indésirables médicamenteux de toute provenance (et non seulement après appel du SAMU) avait été estimé à 3,6% par l'étude EMIR en 2007 (16).

Seulement 1,37% de nos dossiers d'effets indésirables médicamenteux avaient été déclarés au CRPV, ce qui confirme le faible taux de déclaration effectif, qui avait été estimé à moins de 6% en 2002 pour les médecins urgentistes que ce soit dans leur activité au SAMU ou aux urgences (14) (26).

Par ailleurs, les médicaments en cause sont dans la majorité des cas les psychotropes, les 4 classes les plus consommées étant dans cet ordre les anxiolytiques, les hypnotiques et sédatifs, les antidépresseurs et les antipsychotiques. Viennent ensuite les opioïdes, et les antalgiques non opioïdes, ce qui concorde avec le résultat de certaines études, notamment celles qui s'intéressent également aux intoxications médicamenteuses (26) (27) (28).

Il est à noter que contrairement à certaines études, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les antithrombotiques, pourtant largement pourvoyeurs d'iatrogénie médicamenteuse, sont, dans notre échantillon, respectivement aux 9<sup>e</sup> et 13<sup>e</sup> rangs des

classes médicamenteuses les plus consommées. De plus, les médicaments antidiabétiques, en l'occurrence l'insuline, n'a été consommée qu'une fois dans nos dossiers (21) (23) (25). Dans ces mêmes études, l'effet indésirable le plus fréquemment retrouvé était l'hémorragie digestive alors que nous n'en avons aucun cas, et nous n'avons donc retrouvé qu'un seul cas d'hypoglycémie liée aux antidiabétiques. Ces disparités sont selon nous expliquées par le codage effectif réalisé par les médecins régulateurs du SAMU, qui privilégient logiquement le codage du dossier par le diagnostic principal comme nous l'expliquerons par la suite dans le paragraphe consacré aux limites de notre étude.

## 2. Intoxications médicamenteuses

Il est à noter que le terme d'intoxication médicamenteuse s'apparente à la définition du surdosage rappelée en introduction. Nous avons utilisé le terme d'intoxication tout au long de ce travail pour des raisons de cohérence ; c'est en effet ce terme qui est utilisé pour le codage des dossiers du SAMU. Les cas d'intoxication volontaire correspondent donc à la définition du surdosage.

Nos résultats concordent sur certains points avec les données des centres antipoison français de 2006 (37). Il est à savoir que dans les cas déclarés aux centres antipoison en France, les expositions médicamenteuses représentent 65,8% des expositions volontaires et 28% des expositions accidentelles. La majorité de ces expositions ont lieu au domicile du patient (85,1% dans les expositions accidentelles et 86,1% dans les expositions volontaires), tout comme dans nos résultats. Au niveau des classes médicamenteuses consommées, on retrouve également aux trois premières positions les anxiolytiques, hypnotiques et sédatifs, antipsychotiques, suivis des analgésiques et des antidépresseurs. La molécule la plus fréquemment en cause dans les expositions volontaires est le paracétamol (9,8% des cas).

Nous avons également pu comparer nos résultats avec ceux des centres antipoison du Québec (analyse descriptive faite entre 2008 et 2014) (38). La répartition hommes / femmes est plus homogène dans les appels aux centres antipoison du Québec avec un ratio de 48 / 52%, alors que dans notre étude, nous avons 32,65% d'hommes pour 67,35% de femmes. La classe d'âge la plus représentée dans les appels aux centres antipoison du Québec est la classe des 0-4 ans (35%). Nos résultats divergent lorsqu'on compare la proportion d'intoxications d'origine médicamenteuse qui représente 49,6%

des cas d'appels au centre antipoison du Québec (*versus* 86,6% pour notre étude). Les disparités observées peuvent être expliquées entre autres par le fait que les centres antipoison reçoivent des appels pour effet indésirable ou intoxication qu'elle soit d'origine médicamenteuse ou de toute autre étiologie. Néanmoins, le nombre de cas comptabilisés par ces centres antipoison laisse suggérer qu'ils pourraient eux aussi être valides pour le recueil d'effets indésirables au niveau des structures de pharmacovigilance.

### 3. Informativité

Concernant l'informativité, c'est-à-dire la quantité de données utilisables pour constituer un dossier d'effet indésirable en pharmacovigilance, nous avons retrouvé une supériorité statistiquement significative des dossiers de la pharmacovigilance par rapport à ceux du SAMU ( $p < 0,01$ ).

Ce résultat était attendu car il est logique qu'après analyse des dossiers déclarés par les professionnels de pharmacovigilance, le score d'informativité final soit maximal. Néanmoins, la moyenne des scores d'informativité retrouvée pour les dossiers du SAMU était de 49,51% (dans l'analyse en sous-groupes pour les catégories « effet indésirable » et « intoxication médicamenteuse », les résultats étaient du même ordre de grandeur). Or, selon les données de la littérature (33), un dossier est considéré suffisamment informatif si son score d'informativité établi selon la méthodologie du VigiGrade™ Completeness Score est supérieur ou égal à 80%. Seul un des 291 dossiers du SAMU dépassait ce score de 80%.

Nous pouvons donc supposer que les données recueillies par le SAMU pourraient être une bonne source d'information pour enrichir les bases de données des structures de pharmacovigilance. Tout d'abord, sur le plan quantitatif, le nombre de dossiers d'effets indésirables du SAMU Centre 15 est déjà supérieur au nombre de dossiers notifiés au CRPV sur la période de notre étude. Sur le plan qualitatif, il est néanmoins nécessaire d'exploiter davantage les données dont nous disposons, comme nous le détaillerons plus loin.

#### 4. Intérêt de l'étude et représentativité de notre échantillon

À notre connaissance, il s'agit de la première étude réalisée au SAMU depuis l'élargissement du champ d'action de la pharmacovigilance avec son extension à la prise en compte des surdosages en 2012 (3).

Comme établi précédemment, du fait du nombre important d'appels reçus par le SAMU Centre 15, de la fonction de permanence des soins remplie par le SAMU, de la réception des appels pour des problèmes médicaux ou chirurgicaux provenant aussi bien de la ville que des hôpitaux, le SAMU peut tout à fait être une source de données pour les effets indésirables médicamenteux. C'est pourquoi nous avons mené cette étude, dont les conclusions suggèrent la possibilité d'une meilleure exploitation des dossiers du SAMU afin de constituer une source valide de recueil des effets indésirables. Cette étude a exploré tous les appels pour effet indésirable ou intoxication médicamenteuse passés au SAMU Centre 15, sans distinction de classe d'âge, ni de provenance des appels. L'échantillon étudié peut être considéré comme représentatif de la population de l'agglomération nantaise et de ses environs.

#### B. Limites de notre étude

Notre étude présente des limites qu'il convient de discuter.

Le recueil a été fait rétrospectivement sur le 1<sup>er</sup> trimestre de 2015, c'est-à-dire pendant une période hivernale, ce qui pose la question de la variabilité potentielle du nombre et de la nature des effets indésirables retrouvés.

De même, l'étude concerne la prise en charge pré-hospitalière des patients, et l'intégralité des effets indésirables peut ne pas avoir été présentée par le patient au moment de la constitution du dossier de régulation, pour des raisons de délai de survenue des effets indésirables par rapport à la prise médicamenteuse.

Il existe un biais de sélection correspondant aux exigences liées au codage des dossiers de régulation. Les dossiers sont codés deux fois, à l'interrogatoire et au bilan. Pour extraire nos données, nous nous sommes basés sur le codage lors de

l'interrogatoire. Le diagnostic principal retenu est souvent codé en premier, puis les diagnostics secondaires. De fait, des effets indésirables, qu'ils soient liés à un mésusage ou non, avérés dès la prise en charge téléphonique pré-hospitalière, seront plutôt codés par le diagnostic retenu.

À titre d'exemple, pour un patient en coma hypoglycémique à la suite d'un surdosage en insuline, le dossier sera logiquement codé « coma hypoglycémique » par le médecin régulateur sans que nous ayons notion de la cause médicamenteuse du diagnostic. De même, une hémorragie digestive sous AINS sera plutôt codée « hémorragie digestive » que « effet indésirable d'un AINS ». Le caractère causal du médicament est cependant noté dans le dossier de régulation médicale du SAMU. Nous n'avons donc pas analysé ces dossiers dans notre étude qui relevait uniquement les dossiers codés « effet indésirable » ou « intoxication médicamenteuse ».

Il en résulte une sous-estimation du nombre total d'appels au SAMU Centre 15 pour effets indésirables médicamenteux (d'où les taux apparemment très faibles d'appels au SAMU retrouvés dans notre étude et dans celle menée à Toulouse en 2011-2012 (25)) et de la gravité des effets indésirables recueillis. Pour pallier à ce biais, il paraît nécessaire d'inciter les régulateurs à affiner le codage. L'hypothèse de coder « effet indésirable » à l'interrogatoire et de coder le diagnostic réel au bilan pourrait être expérimentée.

Concernant les scores d'informativité qui ont été calculés pour chacun des médicaments consommés, nous n'avions que rarement les données concernant l'évolution de l'état clinique du patient, ce qui a diminué considérablement ces scores d'informativité. En effet, les missions des médecins régulateurs du SAMU (gestion médicale téléphonique des épisodes aigus) et leur charge de travail (le nombre important d'appels à prendre en compte) ne leur permettent pas de s'enquérir de l'évolution de l'état de santé du patient. Ce biais doit être pallié par les praticiens du CRPV qui, à distance de l'épisode aigu, se renseignent *via* les dossiers du CHU ou l'appel au personnel médical en charge du patient ou au patient lui-même sur son état de santé. Il est important de préciser que des campagnes de rappel des patients ayant bénéficié d'un conseil médical simple par les régulateurs du SAMU 44 ont déjà été effectuées, pour justement s'enquérir de l'évolution de l'état de santé du patient.

Lorsqu'il s'agissait d'une intoxication médicamenteuse, c'est-à-dire dans la majorité des dossiers de notre étude, nous n'avons souvent pas l'indication ni la dose journalière totale du traitement. De manière générale, ces informations sont difficiles à obtenir en contexte d'intoxication médicamenteuse, et c'est probablement d'autant plus le cas au téléphone.

Toute anomalie recueillie dans les DRM du SAMU a été considérée comme étant un effet indésirable potentiel. Nous n'avons pas calculé les scores d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque pour des raisons de faisabilité. En effet, les examens complémentaires spécifiques, épreuves de réintroduction et évaluation de l'effet à l'arrêt du traitement n'étaient pas faisables dans cette étude rétrospective.

## C. Perspectives d'amélioration du recueil des effets indésirables

### 1. Au SAMU

Les données du SAMU doivent donc être davantage exploitées en tant que source de recueil des effets indésirables. Nous avons donc créé une fiche réflexe dynamique au sein du logiciel Centaure 15 du SAMU (**dont le projet est présenté en annexe 3**).

Cette fiche s'ouvre automatiquement sur une fenêtre lorsqu'un dossier est codé « effet indésirable » ou « intoxication » par le régulateur, que ce soit à l'interrogatoire (codage après interrogatoire de l'appelant) ou au bilan (codage qui permet de clôturer le dossier après évaluation sur place ou par téléphone).

Les éléments à renseigner au sein de cette fiche réflexe sont les suivants, après avoir noté le médicament pour lequel on déclare l'effet indésirable :

Il faut tout d'abord renseigner s'il s'agit d'une intoxication volontaire ou non.

- S'il s'agit d'une intoxication volontaire, il faut noter le délai d'apparition de l'effet indésirable, la galénique et la dose supposée ingérée (DSI) ;
- Si ce n'est pas une intoxication volontaire, alors en plus des trois éléments ci-dessus, sont à renseigner l'indication du traitement et s'il s'agit d'une erreur médicamenteuse ou non (le cas échéant, il faudra renseigner en plus si l'erreur est due au conditionnement du médicament ou bien à un problème de prise en charge thérapeutique, avec un champ libre pour détailler l'erreur médicamenteuse si le régulateur le souhaite).

Il est à préciser que la galénique et la notion d'erreur médicamenteuse ne font pas partie des items à recueillir pour l'établissement du score d'informativité en matière de pharmacovigilance. La galénique est importante pour l'évaluation de la gravité potentielle d'un effet indésirable par les médecins régulateurs du SAMU. Il est fondamental au niveau de la pharmacovigilance de pouvoir quantifier et analyser les erreurs médicamenteuses qui peuvent se produire en ville ; le SAMU étant en effet un service approprié pour l'observation des différentes utilisations médicamenteuses sans distinction de provenance. Une fois la fiche réflexe remplie, il est possible de procéder à une extraction journalière des données par courriel. Un courriel est alors envoyé au responsable du recueil en pharmacovigilance. Il a alors à sa disposition la liste des dossiers codés « effet indésirable » ou « intoxication médicamenteuse » et a accès à la fiche de régulation de chaque dossier et au numéro de dossier Centaure afin d'établir un dossier de recueil des effets indésirables en pharmacovigilance.

Ceci nécessite d'investir une personne de la responsabilité du recueil des informations du SAMU au sein du CRPV, et d'informer et inciter les médecins régulateurs du SAMU à remplir cette fiche et à affiner le codage des dossiers, en codant « effet indésirable » à l'interrogatoire puis le diagnostic principal retenu au moment du bilan. L'évaluation de la faisabilité de cette méthode pourrait faire l'objet d'une prochaine étude, en recherchant notamment le taux de remplissage de nos fiches réflexes dynamiques et la précision des informations colligées dans ces fiches, afin de les faire évoluer si nécessaire.

## 2. Plus généralement

Le SAMU est un service hospitalier privilégié pour l'observation des effets indésirables médicamenteux. Ceux-ci sont insuffisamment déclarés, notamment par les médecins, aux structures de pharmacovigilance. Nous avons réalisé cette étude pour décrire et quantifier les effets indésirables recueillis au sein du SAMU 44, puis évaluer la validité des informations recueillies dans ces dossiers par le calcul du Vigigrade™ Completeness Score.

Sur le plan quantitatif, les effets indésirables recueillis au SAMU 44 sont suffisants. Sur le plan qualitatif, les données déjà recueillies par les médecins régulateurs du SAMU 44 méritent d'être exploitées davantage afin de devenir valides en termes de pharmacovigilance. Restent notamment à recueillir : les doses supposées ingérées des

médicaments consommés, le délai entre la prise du traitement et la survenue de l'effet indésirable et l'indication du traitement.

C'est pourquoi nous avons mis en place, au sein du logiciel de régulation du SAMU, une fiche réflexe dynamique visant à compléter les informations du Vigigrade™ Completeness Score déjà présentes dans les dossiers d'effets indésirables médicamenteux du SAMU. Cette fiche s'ouvre dès qu'un dossier est codé « effet indésirable » ou « intoxication médicamenteuse » et doit être remplie par le médecin régulateur.

Une extraction périodique de ces fiches sera effectuée automatiquement au sein du logiciel de régulation et envoyée par courriel au responsable de ce recueil au CRPV. Pour que ce système soit efficace, il est nécessaire de sensibiliser les médecins régulateurs du SAMU 44 à la nécessité de déclarer les effets indésirables médicamenteux au CRPV. Plus largement, tous les médecins, qu'ils exercent en ville, à l'hôpital ou dans d'autres structures doivent être incités à déclarer les effets indésirables dont ils ont connaissance.

Notre hypothèse est qu'avec la mise en place de cette fiche réflexe, les effets indésirables médicamenteux déclarés au CRPV seront plus nombreux et davantage informatifs. Cette hypothèse sera à confirmer lors d'une prochaine étude qui pourra faire l'objet d'une thèse ou d'un mémoire.

## Bibliographie

1. ANSM. Organisation de la pharmacovigilance nationale [Internet]. 2017 [cité 10 oct 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0)
2. Code de la santé publique - Article L5121-1 [Internet]. Legifrance. 2016 [cité 10 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689870&dateTexte=&categorieLien=cid>
3. Journal Officiel de la République Française. Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance. Legifrance. 2012 [cité 11 mai 2017] Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2012/11/8/AFSP1232131D/jo/texte>
4. Blayac JP. Regard historique sur la mise en place de la première vigilance française: la pharmacovigilance [Internet]. Académie des Sciences et Lettres de Montpellier; 2010 février [cité 10 oct 2017] p. 45-52. Disponible sur: [http://www.ac-sciences-lettres-montpellier.fr/academie\\_edition/fichiers\\_conf/BLAYAC-2010.pdf](http://www.ac-sciences-lettres-montpellier.fr/academie_edition/fichiers_conf/BLAYAC-2010.pdf)
5. Journal Officiel de la République Française. Décret n° 82-682 du 30 juillet 1982 relatif à l'organisation de la pharmacovigilance [Internet]. Legifrance. 1982 [cité 16 oct 2017]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/jo\\_pdf.do?id=JORFTEXT000000313499](https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000000313499)
6. Journal Officiel de la République Française. Décret no 95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) [Internet]. Legifrance. 1995 [cité 16 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000531081&categorieLien=id>
7. Centre Régional de Pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais. La pharmacovigilance dans le monde [Internet]. 2014 [cité 16 mai 2017]. Disponible sur: <http://pharmacovigilance-npdc.fr/histoire-de-la-pharmacovigilance/>
8. AFSSAPS. Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance [Internet]. 2011 [cité 10 oct 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/13df5d1566a748c2f08299233451fe5c.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/13df5d1566a748c2f08299233451fe5c.pdf)
9. Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégaud B. Imputabilité en pharmacovigilance : de la méthode française originelle aux méthodes réactualisées. *Thérapie*. avr 2016;71(2):171-8.
10. SAMU Urgences de France. Objectifs & Historique [Internet]. SAMU Urgences de France. [cité 10 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.samu-urgences-de->

france.fr/fr/sudf/objectifs/

11. Samu-Urgences de France, Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU). SAMU Centres 15 Référentiel et Guide d'évaluation [Internet]. 2015 [cité 28 févr 2017]. Disponible sur: [http://www.samu-urgences-de-france.fr/medias/files/155/802/sfmu-sudf\\_referentiel\\_samu\\_2015.pdf](http://www.samu-urgences-de-france.fr/medias/files/155/802/sfmu-sudf_referentiel_samu_2015.pdf)
12. Bégaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N. Rates of Spontaneous Reporting of Adverse Drug Reactions in France. *JAMA*. 2002;288(13):1588.
13. AFSSAPS. Seulement 5% des effets indésirables graves de médicaments sont notifiés par les médecins français. 2002.
14. Milojevic K, Chassagnol I, Brion N, Cléro J, Degrèze N, Lambert Y. Notification des effets indésirables en médecine d'urgence. *Thérapie*. nov 2004;6(59):611-4.
15. Durrieu G, Jacquot J, Mège M, Bondon-Guitton E, Rousseau V, Montastruc F, et al. Completeness of Spontaneous Adverse Drug Reaction Reports Sent by General Practitioners to a Regional Pharmacovigilance Centre: A Descriptive Study. *Drug Saf*. 2016;39(12):1189-95.
16. Réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Etude EMIR sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance; 2007 décembre 30 p.
17. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drugs reactions: cross sectional incidence study. *British Med J*. 2000;1036.
18. La Revue Prescrire. Hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux en France. *Rev Prescrire*. 2009;29(308):434-5.
19. Michel P, Minodier C, Lathelize M, Moty-Monnereau C, Domecq S, Chaleix M, et al. Les événements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé - Résultats des enquêtes nationales menées en 2009 et 2004. n°17. DREES. 2010.
20. 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.
21. 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.
22. Malhotra S, Jain S, Pandhi P. Drug-related visits to the medical emergency department: a prospective study from India. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2001;39(1):12-8.
23. Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS. US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013-2014. *JAMA*. 2016;316(20):2115-25.

24. Alves VM, Francisco LC, de Melo AR, Novaes CR, Belo FM, Nardi AE. Trends in suicide attempts at an emergency department. *Rev Bras Psiquiatr.* 2017;39(1):55-61.
25. Dehours E, Bounes V, Bagheri H, Vallé B, Ducassé JL, Montastruc JL. Adverse drug reactions in an emergency medical dispatching centre. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(7):881-7.
26. Lillo-Le Louët A, Baud F, Le Beller C, Vivien B, Soutir L, Carli P, et al. Adverse Drugs Reactions (ADR) Collected by Medical Staffed Ambulances: Pilot Study. *Drug Saf.* 2015;38(10):935-1048.
27. Lardeur J, Compain C, Baudier D, Baudier A. Régulation et prise en charge des intoxications volontaires par un service d'aide médicale d'urgence. *Presse Med.* 2001;30(13):626-30.
28. Labourel H, Ladwig M, Maurin C, Saviuc P, Danel V, Loizzo F, et al. Analyse épidémiologique des intoxications médicamenteuses volontaires aiguës: prise en charge par un service mobile d'urgence et de réanimation. *Rev Med Liege.* 2006;61(7):185-9.
29. Journal Officiel de la République Française. Décret n° 2011-655 du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement par les patients ou les associations agréées de patients d'effets indésirables susceptibles d'être liés aux médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique [Internet]. Legifrance. 2011. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024153599&categorieLien=id>
30. Ameye T, Perron J, Adehossi A, Guillocheau E, Schmit B. Initiative face à la sous-déclaration des effets indésirables médicamenteux dans un centre hospitalier: mise en place d'un système de pharmacovigilance active. *Pharmactuel.* 2015;48(1):51-6.
31. Tabali M, Jeschke E, Bockelbrink A, Witt CM, Willich SN, Ostermann T, et al. Educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions (ADRs) in a primary care setting in complementary and alternative medicine. *BMC Public Health.* 2009;9(274).
32. Gony M, Badie K, Sommet A, Jacquot J, Baudrin D, Gauthier P, et al. Improving Adverse Drug Reaction Reporting in Hospitals: Results of the French Pharmacovigilance in Midi-Pyrénées Region (PharmacoMIP) Network 2-Year Pilot Study. *Drug Saf.* 2010;33(5):409-16.
33. The Uppsala Monitoring Centre. Technical description of vigiGrade Completeness score.
34. Code de la santé publique - Article R5121-150 [Internet]. Legifrance; 2012 [cité 20 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006914902&dateTexte=&categorieLien=cid>

35. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC-Structure and principles [Internet]. 2011 [cité 3 avr 2017]. Disponible sur: [https://www.whocc.no/atc/application\\_for\\_atc\\_codes/](https://www.whocc.no/atc/application_for_atc_codes/)
36. La Revue Prescrire. Le thésaurus MedDRA pour l'enregistrement des effets indésirables: un outil complexe et peu évalué. Rev Prescrire. juillet 2016;36(393):536-40.
37. Villa A, Cochet A, Guyodo G. Les intoxications signalées aux centres antipoison français en 2006. Rev Prat. avril 2008;58:825-31.
38. Lebel G, Dubé M. Analyse descriptive des appels au Centre antipoison du Québec de 2008 à 2014 [Internet]. Bulletin d'information en santé environnementale; 2015 [cité 6 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/documents/bise/appels-centre-antipoison.pdf>

# Annexes

## Annexe 1. Formulaire de notification des effets indésirables par les professionnels de santé aux structures de pharmacovigilance.



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



N° 10011\*03

### DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150

Art. L. 5121-20 et R 5121-150 à R 5121-196 du Code de la Santé publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV et l'ANSM veilleront à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU  
CRPV

<b>Patient traité</b> Nom (3 premières lettres) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Prénom (première lettre) <input type="text"/> Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Département de résidence <input type="text"/> <input type="text"/>	Date de naissance <input type="text"/> ou Age <input type="text"/> Poids <input type="text"/> Taille <input type="text"/>	S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris : <input type="checkbox"/> par le nouveau-né <input type="checkbox"/> lors de l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant sa grossesse. <input type="checkbox"/> Trimestre de grossesse : inscrire 1, 2, ou 3	Cachet du Praticien déclarant  ou  du Médecin désigné par le patient
Antécédents / Facteurs favorisants :			

Nom	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
1					
2					
3					
4					
5					
6					

Un ou des produits ont-ils été arrêtés ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°	Un ou des produits ont-ils été réintroduits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°
Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°	Réapparition de la réaction après réintroduction ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°
En cas d'administration de : <b>médicament dérivé du sang</b> ▶ indiquer son N°	
Nom du prescripteur	Numéro de lot du produit
Service hospitalier dans lequel le produit a été administré	Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration de : **produits sanguins labiles** ▶ préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot

<b>Effet</b> Département de survenue <input type="text"/> <input type="text"/> Date de survenue <input type="text"/> Durée de l'effet <input type="text"/> Nature et description de l'effet : utiliser le cadre CI-APRES	<b>Gravité</b> <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès	<b>Evolution</b> <input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet <input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles <input type="checkbox"/> Décès auquel l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/> Inconnue
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Description de l'effet indésirable :**

**Les obligations de signalement.**

Article R.5121.170  
du Code de la Santé publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

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

**Les médicaments dérivés du sang.**

Article R.5121-196  
du Code de la Santé publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5121-170 :

-au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ;

-au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;

-au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

**Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance**

1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :

-toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments,

-toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage,

-tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3. Informer les patients en application de la loi du 6 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.

4. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

5. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

6. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.

## Annexe 2. Formulaire de déclaration des effets indésirables par les patients aux structures de pharmacovigilance.



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

### DÉCLARATION PAR LE PATIENT D'ÉVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, **le CRPV veillera à assurer la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration**. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

Saisir le numéro du département (ex : 01)

<b>Personne ayant présenté l'événement indésirable</b>	<b>Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'événement indésirable)</b>	<b>Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'événement indésirable</b>
Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Poids _____ Taille _____ Date de Naissance _____ Ou Age au moment de l'effet _____	Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ <div style="background-color: #FFD700; text-align: center; padding: 2px;"><b>Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament :</b></div> par le nouveau né directement par la mère pendant l'allaitement par la mère durant la grossesse lors du _____ Trimestre(s) <small>si disponible, indiquer la date des dernières règles</small> par le père	Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ Qualification _____
<b>Antécédents du patient</b>		

Médicament	N° Lot	Mode d'utilisation (orale, cutanée, nasale, ...)	Dose/jour utilisée	Début d'utilisation du médicament	Fin d'utilisation du médicament	Motif de l'utilisation du médicament
1						
2						
3						
4						
5						
6						

Si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une autre feuille annexe

<b>Événement indésirable</b>	<b>Evolution</b>
Date de survenue  Jour mois année  Durée de l'effet _____  Nature et description de l'effet : <i>Utiliser le cadre ci-après</i>	<b>Guérison</b> sans séquelle avec séquelles, lesquelles en cours <b>Sujet non encore rétabli</b> <b>Conséquences sur la vie quotidienne</b> (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, ...) : NON OUI Préciser :

#### Description de l'événement indésirable et de son évolution

Bien décrire l'événement indésirable, les conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas...), l'évolution en étant précis sur le déroulement des événements. Préciser également si :

- après la survenue de l'événement indésirable, un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
  - il y a eu disparition de l'événement après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
  - un ou plusieurs médicaments ont été repris (préciser lesquels) avec l'évolution de l'événement indésirable après reprise
  - d'autres médicaments / produits (compléments alimentaires, phytothérapie ...) sont en cours d'utilisation ou ont été utilisés récemment
- Joindre une copie des documents médicaux disponibles (résultats d'examen biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'événement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit événement.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

NB : Le signalement que vous effectuez à l'aide de cette fiche ne peut en aucun cas se substituer à une consultation médicale. En cas de doute sur les symptômes ressentis, leur évolution ou simplement pour avoir plus d'informations, il faut en parler à votre médecin. Le signalement n'a pas pour objectif d'obtenir une réparation des conséquences de l'événement indésirable, mais de contribuer à la surveillance des risques liés aux médicaments. Pour en savoir plus sur le système national de pharmacovigilance, consultez le site [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

**Annexe 3.** Projet de fiche réflexe dynamique de recueil des effets indésirables médicamenteux à compléter par les médecins régulateurs du SAMU Centre 15 (SA-MIntox).

## SA-MIntox

### Déclenchement de la fiche :

- **À l'interrogatoire:** Intoxication Médicamenteuse, Effet indésirable d'un Médicament
- **Au bilan:** Intoxication Médicamenteuse, Effet indésirable d'un Médicament

### Items

Numéro dossier CENTAURE **(Bloquant)**

Date & heure d'appel au 15 (jj/mm/aa , HH : MM) **(Bloquant)**

Nom du médicament : *(texte libre)* **(Bloquant)**

Intoxication Volontaire : Oui /Non *(en fonction de la réponse ouverture d'une des deux fenêtres distinctes ci-dessous)* **(Bloquant)**

### Si oui

- ✓ **Délai** entre la prise du traitement et la survenue de l'effet indésirable : **HH : MN** ou **NSP**
- ✓ **Galénique**  
*Si solide ou dispersible , alors Dose supposée ingérée (DSI) à compléter en g ou mg*  
*Si liquide, alors Dose supposée ingérée à compléter en ml*  
**NSP**
- ✓ **DSI** *(cf galénique)*

*Proposition d'ouvrir une seconde fiche à discrétion du régulateur en cas d'intox poly – médicamenteuse.*

### Si non

- **Délai** entre la prise du traitement et la survenue de l'effet indésirable : **HH : MN** ou **NSP**
- **Galénique**  
*Si solide ou dispersible , alors Dose supposée ingérée à compléter en g ou mg*  
*Si liquide, alors Dose supposée ingérée à compléter en ml*  
**NSP**
- **DSI** *(cf galénique)*

- **Indication** du traitement (*texte libre*)
- **Erreur médicamenteuse** (l'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation d'un acte non intentionnel impliquant un médicament durant le processus de soins) : (*menu déroulant ; choix simple*)
  - ✓ Non
  - ✓ liée à la présentation du médicament (dénomination, notice, conditionnement,.. .)
  - ✓ liée à un dysfonctionnement de la prise en charge thérapeutique (facteurs humains, pratiques professionnelles, ....)

***Champ libre à remplir pour détailler le contexte de l'erreur médicamenteuse (à la discrétion du régulateur)***

#### **Annexe 4. Le serment d'Hippocrate.**

**Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

**Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.**

**Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.**

**J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.**

**Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.**

**Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.**

**Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.**

**Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.**

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

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

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

## **Titre de la thèse : Analyse descriptive des effets indésirables médicamenteux recueillis au SAMU 44 : une étude rétrospective de janvier à mars 2015**

---

**Introduction.** Moins de 6% des effets indésirables médicamenteux constatés sont déclarés par les généralistes et urgentistes aux structures de pharmacovigilance en France, malgré l'obligation de déclaration de tous les effets indésirables. L'incidence annuelle des hospitalisations pour effets indésirables s'élève à 3,60% en France. Le but de notre étude est de décrire et quantifier les effets indésirables recueillis au SAMU 44, puis d'évaluer la validité des dossiers d'effets indésirables en termes de pharmacovigilance.

**Méthodes.** Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, monocentrique, rétrospective entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 mars 2015 au SAMU 44. Ont été inclus tous les patients ayant appelé le SAMU 44 pour effet indésirable médicamenteux ou intoxication médicamenteuse sur cette période. Les données ont été collectées dans les dossiers informatiques du CRRA du SAMU Centre 15. Ont été exclus les patients pour lesquels aucun effet indésirable ou aucun médicament n'avait été retrouvé. Les médicaments ont été classés en classe ATC et les effets indésirables selon le thésaurus MedDRA. Un score d'informativité selon la méthodologie du Vigigrade™ Completeness Score a été calculé pour chaque médicament consommé dans nos dossiers.

**Résultats.** Les dossiers codés « effet indésirable » ou « intoxication médicamenteuse » au SAMU 44 étaient 417 sur la période de notre étude. Après exclusion, l'analyse a concerné 291 patients. Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés étaient les affections du système nerveux et les affections gastro-intestinales. Les classes médicamenteuses les plus fréquemment consommées étaient les classes N05B (anxiolytiques), N05C (hypnotiques et sédatifs), N06A (antidépresseurs), et N05A (antipsychotiques) donc des médicaments psychotropes. La moyenne des scores d'informativité des dossiers analysés était de 49,51% IC 95% [48,51 ; 50,51], alors que la moyenne d'informativité des cas d'effets indésirables des dossiers notifiés au CRPV sur la même période était de 87,78%. Cette différence était statistiquement significative ( $p < 0,01$ ).

**Discussion.** Le taux d'appels au SAMU 44 pour effets indésirables médicamenteux était de 0,23%, ce qui en laisse présager une sous-estimation. Contrairement aux autres études réalisées, les antithrombotiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens et antidiabétiques n'étaient que très peu représentés dans notre étude. L'exploitation des données du SAMU sur les effets indésirables pourrait enrichir les sources de données de la pharmacovigilance. La principale limite de notre étude est un biais de sélection des patients. En effet, seuls les dossiers codés effet indésirable ou intoxication médicamenteuse ont été retenus pour l'inclusion des patients dans notre étude. Or, lorsqu'un effet indésirable est avéré avec un diagnostic évident, le régulateur code logiquement le dossier par le diagnostic retenu. Nous avons créé une fiche réflexe de recueil des effets indésirables à la discrétion des médecins régulateurs du SAMU pour enrichir les données de la pharmacovigilance, dont l'efficacité sera à évaluer lors de prochaines études.

**Mots-clés :** pharmacovigilance, effet indésirable médicamenteux, notification des effets indésirables, déclaration, SAMU Centre 15, urgences.