

Maîtrise universitaire d'études avancées en pharmacie hospitalière

(MAS)

Session 2013-2015

## **Recensement des admissions aux soins intensifs pour effet indésirable médicamenteux**

### **Étude observationnelle prospective d'une cohorte de patients consécutifs**

**Virginie Berthaut**

Pharmacienne

Tuteur et investigateur responsable :  
Dr F. Livio, Pharmacologie clinique CHUV

Co-investigateurs ayant supervisé ce travail avec l'investigateur responsable :  
Dr D. Renard, Prof. T. Buclin, Pharmacologie clinique CHUV

Co-investigateurs :  
Prof. M.-D. Schaller, Dr C. Manzon, Soins intensifs adultes CHUV, Dr P. Voirol Pharmacie  
CHUV

Lausanne, Janvier 2016



## Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont permis la réalisation de ce travail, mais tout particulièrement :

**Merci** au Docteur Françoise Livio, médecin associée dans la Division de pharmacologie clinique du CHUV (PCL) et investigateur principal de l'étude, pour la confiance, le temps consacré à ce travail et la supervision chaleureuse et efficace.

**Merci** au Docteur Delphine Renard, médecin cheffe de clinique (PCL), pour la supervision et la relecture pointilleuse de ce travail.

**Merci** au Professeur Thierry Buclin, médecin chef de service (PCL), pour son aide dans la réalisation des tests statistiques, sa collaboration dans la validation de la méthode et la relecture de ce travail.

**Merci** au Dr Laura Rothuizen, médecin hospitalier (PCL), et au Dr Haithem Chtioui, chef de clinique (PCL), pour leur collaboration dans la validation de la méthode.

**Merci** à Ali Maghraoui et Medhi Gharbi (PCL), pour leur aide dans l'élaboration de la base de données et pour leurs multiples conseils pratiques, en particulier dans la création des requêtes.

**Merci** à tous mes collègues de la PCL, et plus particulièrement à Léonore, Séverine et Ursula pour les moments de détente.

**Merci** au Professeur Marie-Denise Schaller, médecin cheffe du Service de médecine intensive adulte du CHUV (SMIA), de m'avoir fait confiance en m'offrant la possibilité de réaliser ce travail dans son service.

**Merci** au Dr Cyril Manzon, médecin chef de clinique (SMIA), pour sa précieuse collaboration.

Un grand merci à tous les collaborateurs du SMIA pour leur accueil, et leur disponibilité pour répondre à mes questions.

**Merci** au Docteur Pierre Voirol, pharmacien responsable à la Pharmacie du CHUV (PHA) et pharmacien clinicien au SMIA, pour la relecture de ce travail.

**Merci** au Professeur André Pannatier de m'avoir permis de faire cette formation et au Professeur Farshid Sadeghipour pour son encadrement et ses précieux conseils durant mes 3 années de MAS.

**Merci** à tous mes collègues de la Pharmacie du CHUV.

Je tiens également à remercier Nicolas Larqué et ses collaborateurs, du Service information et outils de gestion du CHUV, de nous avoir fourni des données supplémentaires qui ont enrichi notre étude.

Enfin je remercie tous mes collègues MAS, Camille, Caroline, Faustine, Stéphanie, Thomas et mon binôme Cécilia ainsi que les doctorants pour les bons moments partagés.

## Résumé

### Introduction

Les effets indésirables médicamenteux (EIM) sont un problème de santé publique reconnu. Les EIM graves sont une cause fréquente d'hospitalisation, notamment aux soins intensifs. Les quelques études publiées sur ce sujet sont hétérogènes et aucune n'a été réalisée en Suisse.

### But et objectifs

Le but de l'étude était de déterminer la fréquence d'admission pour EIM dans un service de soins intensifs adultes (SIA) et d'estimer l'évitabilité.

Les objectifs primaires de cette étude étaient les suivants :

- Déterminer la fréquence des admissions aux soins intensifs pour EIM ;
- Répertorier les EIM et les médicaments en cause ;
- Estimer l'évitabilité des EIM ;
- Décrire les caractéristiques des patients ;
- Décrire l'évolution des patients à la sortie ;
- Déterminer la durée de séjour aux soins intensifs dus aux EIM et estimer les coûts.

### Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle qui a porté sur une cohorte de patients consécutifs admis entre février et mai 2015 (17 semaines) dans le service des SIA du Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV). Les données suivantes ont été récoltées pour tous les patients admis : date d'admission, âge, sexe, provenance, motif d'admission, traitements médicamenteux en cours à l'admission ou récemment stoppés, score SAPS II, type et durée d'assistance(s) nécessaire(s) aux SIA, durée de séjour et coûts, mortalité aux SIA et au CHUV. L'investigateur principal et deux pharmacologues cliniques ont chacun passé en revue tous les patients admis à la recherche d'un lien de causalité (imputabilité) entre les médicaments et le motif d'admission aux SIA à l'aide de critères standardisés. Les abus et tentamen médicamenteux n'ont pas été inclus, mais comptés à part. L'évitabilité des EIM a été estimée à l'aide de critères standardisés. Les patients avec EIM ont été comparés aux autres patients. Un échantillon de cas inclus (n=17) et de cas avec contribution médicamenteuse marginale mais non inclus (CMM) (n=3) a été sélectionné de façon aléatoire et soumis à 3 pharmacologues non impliqués dans l'étude afin de tester la concordance de l'estimation de l'imputabilité et de l'évitabilité.

### Résultats

Cinquante-cinq admissions aux SIA étaient dues à un EIM, soit **8.9%** des 615 admissions. Les EIM les plus fréquemment observés étaient des infections (36%, n=20), des troubles du système nerveux central (18%, n=10) et des troubles cardiaques (13%, n=7). Le nombre total d'hémorragies tous organes confondus était de 14. Les médicaments les plus souvent incriminés étaient par ordre décroissant de fréquence les antinéoplasiques, les corticostéroïdes à usage systémique, les antithrombotiques, les immunosuppresseurs et les bêta-bloquants. Les EIM ont été considérés évitables dans **33%** (n=18) des cas. La population des patients admis pour un EIM était caractérisée par un âge moyen de 66 ans et une majorité d'hommes (73%). La moitié des patients provenait d'un autre service du CHUV. Une polymédication avant l'admission était plus souvent présente lors d'admission pour EIM que lors d'autres causes d'admission (p <0.001). Le SAPS II et la mortalité durant l'ensemble du séjour étaient significativement plus élevés lors d'admission pour EIM par

rapport aux autres admissions, soit 47.8 versus 40.7 points pour le SAPS II ( $p=0.005$ ) et 29% versus 13% pour la mortalité ( $p=0.001$ ). La durée moyenne de séjour aux SIA était de 5 jours. Le coût de l'ensemble des séjours pour EIM aux SIA a été estimé à 919'390 CHF.

### **Conclusion**

Les EIM sont une cause fréquente d'admission aux soins intensifs. Les plus à risques sont les patients polymorbides, à la fois polymédiqués et fragiles. La mortalité est élevée, mais est le plus souvent la conséquence d'une cascade de complications chez des patients préalablement gravement malades. Un tiers des admissions aux soins intensifs pour EIM a été considérée évitable. Parmi les stratégies préventives, une meilleure formation des professionnels de la santé en pharmacothérapie et en pharmacovigilance est un axe prioritaire.

## Sommaire

|   |      |
|---|------|
| Remerciements .....   | III  |
| Résumé.....   | IV   |
| Abréviations .....  | VIII |
| Table des figures.....  | IX   |
| Table des annexes .....   | X    |
| Table des tableaux.....   | XI   |
| I. Introduction.....  | 1    |
| I.1 Situation du problème.....  | 1    |
| I.2 Contexte de l'étude .....   | 3    |
| I.3 Buts et objectifs de l'étude.....   | 3    |
| II. Matériel et méthodes.....   | 5    |
| II.1 Cadre général .....  | 5    |
| II.2 Récolte des données .....  | 5    |
| II.2.1 Définition de l'EIM et algorithme d'inclusion.....   | 5    |
| II.2.2 Passage au crible des patients.....  | 8    |
| II.2.3 Estimation de l'imputabilité et de l'évitabilité de l'EIM .....  | 10   |
| II.2.4 Validation.....  | 11   |
| II.2.5 Estimation de la sévérité de l'EIM .....   | 12   |
| II.2.6 Mention de l'EIM dans la lettre de sortie et communication entre médecins<br>intensivistes et prescripteurs au sujet de l'EIM .....        | 13   |
| II.2.7 Estimation du coût du séjour aux SIA.....  | 14   |
| II.3 Saisie des données et contrôle de la saisie .....  | 14   |
| II.4 Tableau 4 : Type de données saisies pour les patients passés au crible selon la nature du cas<br>(inclus, ou non inclus y compris CMM) ..... | 14   |
| II.5 Analyses statistiques .....  | 15   |
| II.6 Considérations éthiques.....   | 15   |
| II.7 Conflit d'intérêt .....  | 16   |
| III. Résultats .....  | 17   |
| III.1 Sélection des cas admis pour EIM .....  | 17   |
| III.2 Données démographiques .....  | 18   |
| III.3 Caractéristiques des séjours aux SIA et au CHUV.....  | 20   |
| III.3.1 Provenance des cas .....  | 20   |
| III.3.2 Destination à la sortie des SIA et à la sortie du CHUV.....   | 20   |

|         |  |    |
|---------|--|----|
| III.3.3 | Durée de séjour aux SIA .....  | 21 |
| III.3.4 | Coût du séjour aux SIA.....  | 22 |
| III.3.5 | Assistances spécifiques aux SIA.....   | 22 |
| III.3.6 | Scores SAPS II et SOFA.....  | 23 |
| III.3.7 | Mortalité.....   | 25 |
| III.1   | Caractéristiques des expositions médicamenteuses .....   | 27 |
| III.1.1 | Expositions médicamenteuses dans l'ensemble du collectif .....   | 27 |
| III.1.2 | Exposition médicamenteuse et médicaments incriminés dans le collectif des cas inclus .....                           | 30 |
| III.1.3 | Médicaments impliqués dans le collectif des CMM.....   | 31 |
| III.1.4 | Médicaments incriminés dans les admissions pour tentamen ou abus .....   | 32 |
| III.1.5 | Exposition médicamenteuse dans le collectif des cas non inclus .....   | 33 |
| III.2   | Caractéristiques des EIM.....  | 33 |
| III.2.1 | Mention de l'EIM dans la lettre de sortie des SIA .....  | 39 |
| III.3   | Validation .....   | 40 |
| III.3.1 | Concordance de l'imputabilité .....  | 40 |
| III.3.2 | Concordance de l'évitabilité.....  | 41 |
| IV.     | Discussion .....   | 43 |
| IV.1    | Résultats essentiels .....   | 43 |
| IV.1.1  | Description des admissions aux SIA durant les 17 semaines d'étude.....   | 43 |
| IV.1.2  | Description des EIM.....   | 43 |
| IV.1.3  | Médicaments incriminés .....   | 44 |
| IV.2    | Comparaison avec les études similaires publiées et évaluation de la pertinence et de la validité des résultats ..... | 44 |
| IV.3    | Points forts et limites de l'étude .....   | 47 |
| IV.4    | Perspectives.....  | 48 |
| IV.4.1  | Perspectives en termes de prise en charge clinique .....   | 48 |
| IV.4.2  | Perspectives en termes de sujets de recherche ultérieurs. ....   | 49 |
| V.      | Conclusion .....   | 50 |
|         | Bibliographie.....   | 51 |

## Abréviations

|        |  |
|--------|--|
| ATC    | Système de Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique          |
| AVC    | Accident vasculaire cérébral   |
| BD     | Base de données  |
| CEC    | Circulation Extra-Corporelle   |
| CER-VD | Commission d'éthique de la recherche sur l'être humain du canton de Vaud |
| CHUV   | Centre Hospitalier Universitaire Vaudois                                 |
| CMM    | cas avec contribution médicamenteuse marginale (non inclus)              |
| CURT   | Centre Universitaire Romand de Transplantation                           |
| DCI    | Dénomination Commune Internationale                                      |
| EIM    | Effet Indésirable Médicamenteux  |
| HLGT   | High Level Group Term  |
| HLT    | High Level Term  |
| HUG    | Hôpitaux Universitaires Genevois   |
| ICD-10 | International Classification of Diseases - 10                            |
| IGS    | Indice de gravité simplifié  |
| IPP    | Identifiant Permanent du Patient   |
| LLT    | Lowest Level Term  |
| LSG    | Lobe Supérieur Gauche  |
| MAS    | Master of Advanced Studies ou maîtrise universitaire d'études avancées   |
| NSTEMI | Infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST                    |
| OGD    | Oesogastroduodénoscopie  |
| ORH    | Ordonnance Relative à la recherche sur l'être Humain                     |
| PAM    | Pression artérielle moyenne  |
| PRN    | Projet de Recherche en Nursing   |
| PT     | Preferred Term   |
| RCP    | Résumé des Caractéristiques du Produit                                   |
| SAPS   | Simplified Acute Physiology Score  |
| SIA    | Soins Intensifs Adultes  |
| SNC    | Système nerveux central  |
| SOC    | System Organ Class   |
| SOFA   | Sequential Organ Failure Assessment                                      |
| STEMI  | Infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST                    |

## Table des figures

|   |    |
|---|----|
| Figure 1 : Algorithme d'inclusion des patients .....  | 6  |
| Figure 2 : Hiérarchie structurelle de la terminologie MedDRA .....  | 10 |
| Figure 3 : Relation entre le score SAPS II et la mortalité[46] .....  | 12 |
| Figure 4 : Résultat du passage au crible des 615 admissions aux SIA du 09.02.15 au 07.06.15 .....   | 17 |
| Figure 5 : Distribution de l'âge des 572 patients admis aux SIA du 09.02.15 au 07.06.15, par tranches d'âge de cinq ans.....  | 18 |
| Figure 6 : Répartition des cas inclus et non inclus selon le sexe pour les 572 patients admis aux SIA du 09.02.15 au 07.06.15.....  | 19 |
| Figure 7 : Box plot illustrant la distribution de l'âge en fonction du sexe chez les inclus et les non inclus.....  | 19 |
| Figure 8. Pourcentage des admissions provenant des différents lieux possibles selon le protocole d'étude (CHUV, autre hôpital, domicile ou EMS), dans le collectif des cas inclus, dans le collectif des cas non inclus et dans tout le collectif (les pourcentages sont arrondis à l'unité) .....                                      | 20 |
| Figure 9 : Destination à la sortie des SIA et du CHUV pour les cas inclus et pour les cas non inclus....  | 20 |
| Figure 10 : Durée moyenne de séjour aux SIA selon le mode d'admission, pour toutes les admissions .....   | 21 |
| Figure 11 : Distribution du coût du séjour aux SIA, en francs suisses, par tranche de 5'000 CHF, pour l'ensemble des cas.....   | 22 |
| Figure 12 : Distribution du coût du séjour hospitalier total, en francs suisses, par tranche de 20'000 CHF, pour l'ensemble des cas.....  | 22 |
| Figure 13. Type et durée des assistances spécifiques pendant le séjour aux SIA, dans tout le collectif, dans le collectif des cas inclus et dans celui des cas non inclus.....  | 23 |
| Figure 14 : Distribution du score SAPS II, par tranches de 5 points, dans tout le collectif (n=615).....  | 23 |
| Figure 15 : Box plot du score SAPS II des cas inclus et non inclus en fonction du sexe. ....  | 24 |
| Figure 16 : Score SAPS II en fonction de l'âge, dans tout le collectif (n=615 cas) .....  | 24 |
| Figure 17 : Score SAPS II et durée de séjour aux SIA, (n=606 cas) .....   | 25 |
| Figure 18 : Distribution du score SOFA dans le collectif des cas inclus (n=55) .....  | 25 |
| Figure 19 : Proportion des cas (inclus, non inclus, et tout le collectif) se terminant par le décès du patient durant le séjour aux SIA, durant le séjour au CHUV après le transfert des SIA, et globalement durant l'ensemble du séjour au CHUV, (sur la base d'une fenêtre d'observation qui se termine au début septembre 2015)..... | 26 |
| Figure 20 : Mortalité prédite par le score SAPS II pour les cas inclus (en vert) et les cas non inclus (en bleu).....   | 27 |
| Figure 21 : Proportion de cas dans lesquels le patient était exposé à un nombre défini de médicaments avant l'admission aux SIA, dans tout le collectif, parmi les cas inclus, et parmi les cas non inclus .....  | 28 |
| Figure 22 : Nombre de médicaments auxquels le patient était exposé avant l'admission aux SIA en fonction de l'âge (n=615 cas) .....   | 28 |
| Figure 23 : Score SAPS II en fonction du nombre de médicaments auxquels le patient était exposé avant l'admission aux SIA (n=615).....  | 29 |
| Figure 24 : Durée du séjour aux SIA en fonction du nombre de médicaments auxquels le patient était exposé avant l'admission aux SIA (n=606) .....   | 29 |

|   |    |
|---|----|
| Figure 25 : Nombre de cas dans lesquels le patient prenait un nombre défini de médicaments différents avant l'admission aux SIA dans le collectif des cas inclus (n=55) .....   | 30 |
| Figure 26 : Nombre de cas inclus avec un nombre défini de médicaments incriminés dans l'EIM .....   | 30 |
| Figure 27 : Médicaments incriminés dans l'EIM regroupés par classes ATC, par ordre décroissant de fréquence (les corticoïdes sont représentés en orange et les immunosuppresseurs en bleu) .....  | 31 |
| Figure 28 : Médicaments impliqués dans les CMM regroupés par classes ATC, par ordre décroissant de fréquence (les corticoïdes sont représentés en orange et les immunosuppresseurs en bleu) .....   | 32 |
| Figure 29 : Médicaments impliqués dans les tentamen et abus médicamenteux regroupés par classes ATC, par ordre décroissant de fréquence .....   | 32 |
| Figure 30 : Exposition médicamenteuse avant l'admission aux SIA, par classe ATC et ordre décroissant de fréquence, chez les cas non inclus (n=560). Les pourcentages sont calculés sur la base de l'exposition totale (3522 médicaments prescrits) ; les pourcentages inférieurs à 2% ne sont pas représentés.....  | 33 |
| Figure 31 : Nombre d'EIM par système atteint selon la classification MedDRA au niveau SOC (System Organ Class). Les hémorragies (représentées en rouge) ont été observées dans différents sites ; elles sont regroupées sur l'avant-dernière ligne de la figure. Les EIM liés à des erreurs (représentés en violet) sont regroupés sur la dernière ligne de la figure. .... | 34 |
| Figure 32 : Fréquence d'attribution d'une imputabilité certaine, probable, et possible, en fonction des médicaments incriminés regroupés par classes ATC .....  | 36 |
| Figure 33 : Fréquence d'attribution du caractère certainement évitable, probablement évitable et non évitable d'un EIM en fonction des médicaments incriminés regroupés par classes ATC.....  | 38 |
| Figure 34 : Nombre de cas inclus avec guérison, séquelles, ou décès du patient, par catégorie d'EIM (SOC MedDRA).....   | 39 |
| Figure 35 : Nombre de lettres de sortie des SIA dans lesquelles l'EIM est évoqué ou mentionné en fonction de la catégorie d'EIM (SOC MedDRA) et du degré d'imputabilité.....  | 40 |

## Table des annexes

|  |     |
|--|-----|
| Annexe 1. Résumé des principaux résultats de notre étude et comparaison avec les résultats d'études similaires, présentées par ordre chronologique décroissant de la publication ..... | 56  |
| Annexe 2. Protocole d'étude .....  | 59  |
| Annexe 3. Décision de la commission d'éthique du 04.02.2015.....   | 77  |
| Annexe 4. Score SAPS II.....   | 79  |
| Annexe 5. Score SOFA .....   | 81  |
| Annexe 6. Score de Charlson.....   | 82  |
| Annexe 7. Instruction de validation de l'inclusion dans l'étude et de l'évitabilité des effets indésirables .....  | 83  |
| Annexe 8. Formulaire de validation de l'imputabilité et de l'évitabilité .....   | 87  |
| Annexe 9. Ensemble des résultats sous forme détaillée.....   | 88  |
| Annexe 10. Classification des EIM selon le System Organ Class (SOC) .....  | 94  |
| Annexe 11. Description des médicaments incriminés dans les EIM en fonction du code ATC à 5 positions et du principe actif .....  | 96  |
| Annexe 12. Description de tous les médicaments pris par les cas inclus .....   | 100 |
| Annexe 13. Description de tous les médicaments pris par les cas non inclus .....   | 102 |

|   |     |
|---|-----|
| Annexe 14. Description des médicaments incriminés dans les cas de tentamen/abus (n=11) en fonction du code ATC à 3 positions et du principe actif.....                              | 104 |
| Annexe 15. Description des médicaments incriminés chez les cas à contribution médicamenteuse marginale (CMM) (n=33) en fonction du code ATC à 3 positions et du principe actif..... | 104 |
| Annexe 16. Description des 55 admissions classées en fonction du type d'EIM .....   | 106 |
| Annexe 17. Résumé de l’histoire clinique des 55 cas inclus, par numéro d’inclusion .....  | 114 |
| Annexe 18. Résumé de l’histoire clinique des 33 cas non inclus de type CMM, par numéro d'inclusion .....  | 125 |
| Annexe 19. Concordance de l'imputabilité entre l’investigateur et les trois pharmacologues.....   | 130 |
| Annexe 20. Concordance de l'évitabilité entre l’investigateur et les trois pharmacologues .....   | 131 |

## Table des tableaux

|  |    |
|--|----|
| Tableau 1 : Critères utilisés pour juger de l'évitabilité (d’après Schumock et al) .....   | 7  |
| Tableau 2 : Lien entre Kappa et la concordance .....   | 12 |
| Tableau 3 : Relation entre le score SOFA et la mortalité [47].....   | 13 |
| Tableau 4 : Type de données saisies pour les patients passés au crible selon la nature du cas (inclus, ou non inclus y compris CMM).....   | 14 |
| Tableau 5 : Durée de séjour aux SIA pour les cas inclus et les cas non inclus.....   | 21 |
| Tableau 6 : Relation entre classes ATC les plus fréquemment incriminées et EIM induits. Les EIM sont présentés au niveau HLT (high-level term) de la classification MedDRA. La couleur rouge met en évidence les EIM hémorragiques et la couleur violette les erreurs médicamenteuses. (Plusieurs médicaments et plusieurs classes de médicament peuvent être incriminés dans la survenue d’un seul EIM, ce qui implique que la somme des chiffres sur une ligne horizontale peut être supérieure au nombre d’EIM observés. Les chiffres indiquent le nombre de fois où un médicament d’une classe donnée a été incriminé dans un EIM) ..... | 35 |
| Tableau 7 : Détails des imputabilités estimées par les investigateurs et les trois pharmacologues pour les 20 cas étudiés.....   | 40 |
| Tableau 8 : Concordance de l'imputabilité entre les investigateurs et chacun des trois pharmacologues.....   | 41 |
| Tableau 9 : Détails des évitabilités évaluées par les investigateurs et les trois pharmacologues pour les 17 cas (inclus par les investigateurs) parmi les 20 cas étudiés .....  | 41 |
| Tableau 10 : Concordance de l'évitabilité entre les investigateurs et les trois pharmacologues.....  | 42 |



# I. Introduction

## I.1 Situation du problème

**Les effets indésirables médicamenteux (EIM) en général** sont définis selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme «une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou du produit». Un EIM est qualifié de **grave** lorsqu'il est à l'origine de l'une des situations suivantes : mise en jeu du pronostic vital ou décès ; hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ; incapacité persistante ou invalidité ; mésusage ou réaction de dépendance. [1]

L'éventail des EIM possibles est très large, tant en termes de fréquence que de nature et de gravité. Il existe par exemple des EIM fréquents et sans gravité (par exemple nausées sous antidépresseurs), des EIM fréquents et graves (par exemple ulcération digestive sous anti-inflammatoires non stéroïdiens), et des EIM rares et graves (par exemple syndrome de Lyell sous anti-épileptiques).

La **classification** des EIM la plus connue est celle de Rawlins et Thompson (1977). [2] Ces auteurs ont distingué les EIM qualifiés de A (Augmented) et ceux qualifiés de B (Bizarre). Le type A est une manifestation nocive et non désirée d'un médicament, dont la survenue est a priori en rapport avec une propriété pharmacologique connue du principe actif. Il est fréquent (80-90% des EIM). Il est prévisible en fonction de l'action pharmacologique du produit, dose-dépendant, ou plus exactement concentration-dépendant, et par conséquent généralement évitable. Le type B est une manifestation nocive et non désirée d'un médicament, dont la survenue est a priori sans rapport direct avec une propriété pharmacologique connue du principe actif. Il s'agit le plus souvent de réactions d'hypersensibilité au sens large. Les réactions de type B sont beaucoup moins fréquentes que les réactions de type A (10-20% des EIM), moins clairement dose-dépendantes, non prévisibles et de ce fait souvent non évitables. Cependant, la distinction n'est pas toujours aussi claire en pratique. Il est par exemple bien établi que les EIM de type B sont eux aussi en partie dépendants de la dose, et il est parfois difficile de déterminer dans quelle mesure un EIM est «bizarre» ou «augmented». En 1992, Grahame-Smith et Aronson [3] ont étendu la classification ci-dessus pour inclure des effets indésirables de types C (Chronic, i.e. qui survient après la prise chronique d'un médicament), D (Delayed, i.e. tardif, survenant des années après une exposition médicamenteuse), et E (End of treatment, i.e. manifestations de sevrage à l'arrêt d'un traitement).

L'Institut suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic), qui centralise et analyse les annonces d'EIM des professionnels de la santé ou parfois des patients transmises par les Centres régionaux de pharmacovigilance, ainsi que les annonces d'EIM des firmes pharmaceutiques, utilise la classification MedDRA (utilisée dans la présente étude et donc présentée plus en détail dans Matériel et méthodes). [4]

Les EIM constituent un grand problème de **santé publique** et entraînent des coûts importants. De ce fait, leur prévention est une préoccupation essentielle des sociétés, aussi bien dans les pays développés que les pays en voie de développement. [5]

Deux phénomènes contemporains font entrevoir que ce fardeau pourrait augmenter significativement dans les années qui viennent.

D'une part, l'acquisition constante de connaissances et de technologies en médecine a pour conséquence que certains patients vivent, parfois pour de longues périodes de temps, avec un cumul de maladies et de traitements qui correspondent à des situations de plus en plus complexes sur le plan médical. Par exemple, une part significative des nouveaux médicaments enregistrés ces dernières années sont des traitements immunomodulateurs ou oncologiques. Ces thérapies permettent de mieux traiter certaines pathologies auto-immunes et cancéreuses (anticorps monoclonaux ou inhibiteurs de tyrosine-kinase à visée anti-tumorale ou immunosuppressive), mais sont fréquemment associés à des EIM, parfois sévères. [6][7][8]

D'autre part, le vieillissement de la population connu et annoncé [9][10] laisse prévoir une augmentation des EIM puisque l'on sait que les personnes âgées sont particulièrement touchées en raison de la prévalence élevée de polymédication et de polymorbidité, de modifications physiologiques et de problèmes d'observance. [11][12][13] Chez les personnes âgées, la fréquence d'admission dans un hôpital pour cause d'un effet indésirable médicamenteux est comprise entre 24-30%. [14][15][16] Dans le canton de Vaud, en 2013, 16% environ de la population était âgée de 65 ans et plus et les projections estiment que cette proportion atteindra 22% en 2040. [17]

Dans le secteur **ambulatoire**, les EIM auraient une incidence de 1-2% et les EIM graves une incidence de 2.8 pour 10'000 patients selon trois études, deux en France et une en Angleterre. [18][19][20]. Les EIM sont une cause fréquente de **consultation aux urgences** (suivie ou non d'hospitalisation). Au total 7% des admissions dans un service hospitalier d'urgences médicales sont causées par un EIM. [21] Les EIM sont enfin une cause fréquente d'**hospitalisation** selon plusieurs études qui diffèrent toutefois considérablement dans leurs caractéristiques (type d'hôpital étudié, type de recensement effectué). En Europe, des études prospectives observationnelles ont montré que 3-20% environ des admissions à l'hôpital étaient causées par des EIM. [22][23][24] En Océanie [25][26] et en Amérique du Nord [27], les études montrent des fréquences similaires.

Les EIM sont évalués comme **évitables** dans une proportion non négligeable de cas (20-50%) dans les études citées ci-dessus.

En ce qui concerne les EIM comme cause d'admission en **unité de soins intensifs** adultes (SIA), dix études prospectives observationnelles [28][29][30][31][32][33][34][35][36][37] et une étude rétrospective [38] ont été publiées entre 1980 et 2013, dont les principaux résultats sont résumés en Annexe 1.

Brièvement, dans ces études conduites pour la plupart en France avec deux études aux USA et deux au Proche-Orient (Israël et Jordanie), la durée de recrutement variait de 4 mois à 3 ans, les caractéristiques des hôpitaux sites de l'étude étaient très variables, comme la méthodologie employée. Globalement, les taux d'admission en SIA pour EIM vont de 6 à 23% de toutes les admissions en SIA. La mortalité suite à une admission en SIA due à un EIM est va de 15 à 28%. Les EIM les plus fréquents sont les hémorragies et les troubles neurologiques. Les médicaments les plus fréquemment incriminés sont les anticoagulants, les psychotropes et les immunosuppresseurs.

À notre connaissance, il n'existe aucune étude publiée portant sur les admissions aux SIA pour EIM en Suisse, ce qui motive le présent travail.

## I.2 Contexte de l'étude

Cette étude consiste en un travail de recherche à plein temps, pendant une année, partie intégrante d'une formation post-grade en pharmacie hospitalière. Elle s'est déroulée dans la Division de pharmacologie clinique du Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) conjointement avec le Service de médecine intensive adulte de ce même hôpital (SIA). Elle a consisté à **recenser et caractériser les admissions aux SIA pour EIM au CHUV**.

Le CHUV est l'un des cinq hôpitaux universitaires de Suisse, situé dans le canton de Vaud (760'000 habitants environ) dont le chef-lieu est Lausanne (140'000 habitants environ). [39] Il est à la fois l'hôpital régional pour la population de l'agglomération de Lausanne et environs, et l'hôpital tertiaire, i.e. le centre spécialisé de référence pour tout le canton de Vaud et une bonne partie de la Suisse Romande. Il compte près de 1500 lits (1462 en juillet 2015).

Il offre un plateau technique hautement spécialisé qui comprend entre autres :

- une filière thrombolyse AVC (accident vasculaire cérébral) ;
- une filière STEMI (infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST) / NSTEMI (infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST) / angor ;
- un centre d'hématologie/oncologie ;
- un centre de dialyse qui prend en charge les dialyses d'urgence ;
- un des deux centres universitaires romands de transplantation (CURT) associé avec les Hôpitaux Universitaires Genevois (HUG). Les transplantations réalisées au CHUV sont celles de rein, de cœur et de poumons ;
- un Centre des Brûlés qui est l'un des deux centres existant en Suisse. Ce centre est rattaché aux SIA où se déroule notre étude.

Le **SIA** compte 35 lits répartis dans cinq unités (dont le Centre des Brûlés susmentionné). Il accueille environ 1800 patients par an, soit cinq nouveaux patients par jour en moyenne.

## I.3 Buts et objectifs de l'étude

Le but de cette étude était d'identifier, recenser et décrire prospectivement toutes les admissions aux SIA du CHUV pour EIM durant une période de quatre mois de février à juin 2015.

Les objectifs primaires étaient les suivants :

- Déterminer la fréquence des admissions pour EIM aux soins intensifs ;
- Répertorier les EIM et les médicaments en cause ;
- Décrire les caractéristiques des patients correspondants ;
- Déterminer la durée de séjour aux soins intensifs et estimer les coûts d'hospitalisation liés à ce séjour ;
- Estimer l'évitabilité des EIM.

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- décrire la population de tous les patients admis aux SIA (toutes causes confondues) durant cette période et la comparer à celle des patients admis pour EIM (données démographiques, score pronostic SAPS II, caractéristiques du séjour) ;
- évaluer si et comment les EIM sont mentionnés dans la lettre de sortie des soins intensifs, et si un autre contact a eu lieu entre l'intensiviste et le prescripteur du(des) médicament(s) en cause dans l'EIM ;
- formuler des propositions en termes de recherche future, de prévention des EIM graves et de réduction des conséquences néfastes de ces derniers.

## **II. Matériel et méthodes**

### **II.1 Cadre général**

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective consécutive. La population concernée est constituée des patients admis aux SIA durant une période de temps définie. L'étude vise à obtenir un collectif de 50 patients au moins admis pour un EIM.

En pratique, les dossiers de tous les patients admis consécutivement pendant plusieurs mois ont été analysés pour déterminer si un EIM était à l'origine de l'admission. Le protocole prévoyait de stopper l'étude après l'inclusion de 50 patients, mais pas avant 4 mois (17 semaines révolues), et de ne pas poursuivre l'étude au-delà de 6 mois (26 semaines révolues) même si le nombre de patients inclus était inférieur à 50.

La période de l'étude (fin d'hiver-printemps 2015) a été choisie par convenance (i.e. en fonction de la disponibilité de l'auteur du travail).

Le protocole de l'étude est présenté en Annexe 2. Les éléments essentiels de la méthodologie utilisée sont résumés dans les chapitres qui suivent. Ils incluent des déviations du protocole nécessitées par certains éléments difficiles à anticiper avant la réalisation de l'étude.

### **II.2 Récolte des données**

#### **II.2.1 Définition de l'EIM et algorithme d'inclusion**

Dans cette étude, un EIM est défini comme tout dommage causé par un médicament (ou plusieurs), administré à dose standard ou pas (erreur, surdosage), utilisé dans des indications reconnues ou pas, mais de façon non intentionnelle. Tout patient dont le motif d'admission est un EIM tel que défini ainsi est inclus dans l'étude. En revanche, les patients admis pour des intoxications médicamenteuses volontaires, des échecs thérapeutiques ou des intoxications avec des produits non médicamenteux (alcool, végétaux, produits chimiques) ne sont pas inclus. Les intoxications médicamenteuses volontaires (abus, tentamen) sont comptées à part. Un algorithme d'inclusion (Figure 1) est appliqué à tous les patients admis aux SIA durant la période de récolte des données afin de déterminer si l'admission en question a été rendue nécessaire par un EIM selon la définition ci-dessus.

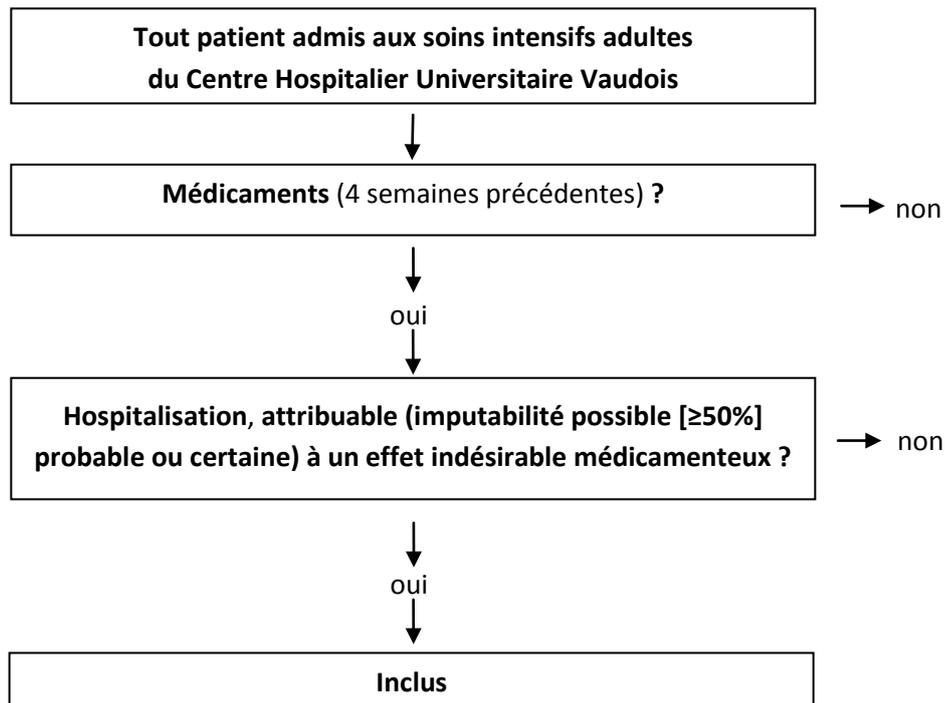


Figure 1 : Algorithme d'inclusion des patients

Au terme de ce processus, chaque patient est classé dans l'une des catégories suivantes :

- **inclusion** : l'admission aux SIA est principalement attribuable à un EIM, i.e. imputabilité possible à  $\geq 50\%$ , probable ou certaine ;
- **non inclusion** : absence de médicaments, ou l'exposition au médicament n'a joué aucun rôle dans l'admission aux SIA, ou l'exposition au médicament n'a joué qu'un rôle marginal (imputabilité possible  $< 50\%$ ) abrégé CMM (cas avec contribution médicamenteuse marginale).

L'**imputabilité** des EIM est estimée conformément aux critères d'Edwards et al. [40] définis ci-dessous :

- Imputabilité certaine

Événement clinique, y compris une anomalie de laboratoire, survenant dans un délai après l'administration du médicament compatible avec un EIM, qui ne peut pas être expliqué par une autre cause telle qu'une maladie concomitante, un autre médicament ou des produits chimiques. L'arrêt du médicament (*dechallenge*) entraîne une amélioration. La réexposition au médicament (*rechallenge*) entraîne une récurrence des troubles, ou il existe un élément objectif très évocateur d'un EIM (par exemple résultat d'un examen biologique, taux toxique du médicament, réponse à un antidote spécifique, etc.)

- Imputabilité probable

Événement clinique, y compris une anomalie de laboratoire, survenant dans un délai après l'administration du médicament compatible avec un EIM, et peu explicable par une autre cause telle qu'une maladie concomitante, un autre médicament ou des produits chimiques. Le *dechallenge* entraîne une amélioration. Le *rechallenge* n'est pas effectué ou son résultat n'est pas connu.

- Imputabilité possible

Événement clinique, y compris une anomalie de laboratoire, survenant dans un délai après l'administration du médicament compatible avec un EIM, mais également explicable par une autre cause telle qu'une maladie concomitante, un autre médicament ou des produits chimiques. Le résultat du *dechallenge* n'est pas disponible ou non concluant.

- Imputabilité improbable

Événement clinique, y compris une anomalie de laboratoire, survenant dans un délai après l'administration du médicament peu compatible avec un EIM, et plus probablement explicable par une autre cause telle qu'une maladie concomitante, un autre médicament ou des produits chimiques.

Si l'EIM suspecté n'est pas rapporté dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), ni dans d'autres sources d'information officielles sur le médicament, ni dans la littérature médicale, le degré d'imputabilité est dégradé d'un rang (une imputabilité certaine devient probable, une imputabilité probable devient possible, une imputabilité possible devient improbable).

Dans cette étude nous distinguons uniquement deux types d'EIM, le **type A** et le **type B**, conformément aux définitions précisées dans l'introduction.

L'**évitabilité** est estimée sur la base des critères de Schumock et al. [41] présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Critères utilisés pour juger de l'évitabilité (d'après Schumock et al)

| Critères d'évitabilité  |
|---|
| La dose, la fréquence d'administration, ou la voie d'administration du médicament étaient-elles inappropriées compte tenu de l'âge, du poids et des co-morbidités?        |
| Le médicament incriminé était-il non indiqué compte tenu de la condition du patient? (absence d'indication officielle ou non officielle, contre-indication non respectée) |
| L'éventuelle surveillance recommandée (taux sanguins, surveillance clinique ou biologique) a-t-elle été omise, ou non appliquée, ou non prise en compte?                  |
| Y avait-il un antécédent allergique ou d'intolérance au médicament?   |
| Une interaction médicamenteuse a-t-elle favorisé la survenue de l'EIM   |
| Un éventuel traitement préventif recommandé a-t-il été omis?  |
| Une observance insuffisante est-elle à l'origine de l'EIM?  |

L'EIM est considéré comme :

- **certainement évitable** lors de réponse positive à deux questions ou plus ;
- **probablement évitable** lors de réponse positive à une question ;
- **non évitable** en l'absence de réponse positive à au moins une des questions précitées.

L'estimation de l'évitabilité se fait donc de manière prudente et conservative, i.e. une réponse positive n'est donnée à un critère que lorsque l'investigateur estime que l'élément en question avait clairement augmenté la probabilité de survenue de l'EIM, et lorsqu'une réponse positive est donnée à plusieurs critères, c'est que l'investigateur estime que plusieurs éléments contribuent de manière indépendante à augmenter la probabilité de survenue de l'EIM.

### II.2.2 Passage au crible des patients

Pour recenser tous les patients admis aux SIA durant la période définie pour l'étude et analyser leur motif d'admission, plusieurs moyens complémentaires sont utilisés :

- consultation de la **liste informatique des SIA**, qui permet de classer les patients par nom ou par jour et heure d'arrivée, et permet aussi de savoir quels patients sont sortis et quels patients sont toujours hospitalisés aux SIA (moyen utilisé en continu, en semaine, le week-end et les jours fériés) ;
- présence à la **remise de garde du matin des SIA**, une réunion de 15 minutes environ au cours de laquelle les médecins ayant travaillé la nuit passent brièvement en revue les patients hospitalisés et donnent une transmission plus détaillée pour les patients admis dans les dernières 24 heures (moyen utilisé en continu en semaine, occasionnellement le week-end et les jours fériés) ;
- consultation du **dossier informatisé** des patients (moyen utilisé en continu). En pratique, presque tous les services du CHUV utilisent le logiciel SOARIAN pour la plupart des informations utiles au dossier. Le logiciel de prescription médicamenteuse PREDIMED est utilisé chez la moitié des patients du CHUV. Les SIA utilisent le logiciel METAVISION qui inclut le suivi des médicaments (qui sont prescrits par le médecin sous forme manuscrite). Tous ces logiciels sont accessibles aux investigateurs qui les utilisent pour s'informer de la trajectoire du patient, des données cliniques, de laboratoire et de radiologie, et de la prescription médicamenteuse dans les différentes unités où le patient est pris en charge ;
- consultation des **dossiers papier** des patients (moyen utilisé en continu en semaine, occasionnellement le week-end et les jours fériés). En pratique, cette consultation permet d'accéder aux transmissions d'autres établissements de soins et des médecins installés, ainsi qu'aux prescriptions de certains services du CHUV qui ne disposent pas du logiciel de prescription informatisée PREDIMED ;
- **prise de contact avec le(s) médecin(s)** traitant(s) du patient ou avec le(s) médecin(s) du patient aux SIA (moyen utilisé occasionnellement lorsque les éléments du dossier du patient n'ont pas permis de se déterminer sur l'inclusion ou non) ;
- **prise de contact avec le patient lui-même ou un membre de sa famille**, lorsque les différents moyens ci-dessus n'ont pas permis de se déterminer sur l'inclusion ou non (moyen utilisé très occasionnellement, après accord du médecin en charge) ;
- **prise de contact avec un spécialiste**, pas forcément impliqué dans la prise en charge du patient, lorsque les compétences des investigateurs ne leur permettaient pas d'interpréter de façon satisfaisante un élément précis du dossier (moyen utilisé très occasionnellement après avoir épuisé les ressources locales et celles de la littérature scientifique) ;

- collaboration avec le **service «Information et outils de gestion CHUV»** du département «Administration et finances» qui a fait une extraction à partir du dossier informatisé du patient et nous a fourni sous la forme d'un fichier informatique différents items détaillés plus loin dans le texte, dont :

- Lieu de résidence
- Statut d'assurance et nom de l'assurance-maladie
- Statut d'admission aux SIA selon trois catégories : après chirurgie élective / après chirurgie urgente / pour urgence médicale.
- Score SAPS II
- Durée des assistances spécifiques durant le séjour aux SIA
- Durée de séjour aux SIA
- Destination après le SIA et après le séjour au CHUV

Les **données à recueillir obligatoirement** pour tous les patients passés au crible sont présentées dans l'Annexe 2. L'ensemble des données récoltées pour les patients inclus et les cas avec contribution médicamenteuse marginale (ci-après CMM) non inclus est enregistré dans un formulaire présenté dans l'Annexe 2, puis introduit dans une base de données Microsoft Office Access® 2007 (ci-après BD).

En particulier, on relève pour chaque patient des **données administratives** telles que la date d'admission, le numéro d'identification unique au CHUV appelé Identifiant Permanent du Patient (IPP), le numéro unique d'identification du séjour au CHUV pour le patient en question, la date de naissance, le sexe, la provenance au moment de l'admission aux SIA et la destination au sortir des SIA, les coordonnées du médecin traitant en ambulatoire et celles du médecin prescripteur des médicaments incriminés (lorsque ce dernier est différent du médecin traitant). Les **provenances** possibles sont au nombre de quatre : le domicile, un service du CHUV autre que les SIA, un établissement médico-social (ci-après EMS) ou un autre hôpital. Pour les patients qui passent par le Service des urgences du CHUV avant d'arriver aux SIA, la provenance prise en compte est le lieu où se trouvait le patient avant d'arriver aux urgences.

Le **motif d'admission** est déterminé par les investigateurs sur la base du dossier médical, au terme d'une analyse clinique critique dudit dossier.

Les **médicaments** relevés sont ceux auxquels le patient a été exposé avant son admission aux SIA. Ils sont introduits dans la BD sous leur nom commercial, lié à la dénomination commune internationale (DCI) et au code ATC (Système de Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique). Le système ATC est la classification des médicaments reconnue par l'OMS. Il est construit de manière hiérarchique avec une répartition des médicaments d'après plusieurs caractéristiques : le système d'organes cibles, l'indication thérapeutique, l'effet pharmacologique et les caractéristiques chimiques. [42]

Chaque cas inclus l'a été pour un **EIM** spécifique et un seul. Les EIM ont été catégorisés à l'aide de la classification MedDRA mentionnée plus haut et approuvée par l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use (ICH). Le dictionnaire MedDRA est organisé en cinq niveaux hiérarchiques (Figure 2).

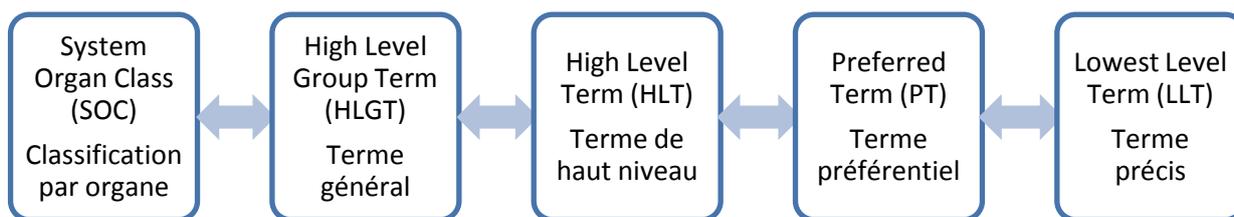


Figure 2 : Hiérarchie structurelle de la terminologie MedDRA

Pour les cas inclus, d'autres données cliniques importantes relevées sont les **co-morbidités** et les **antécédents**. Pour coder ces éléments, le protocole prévoyait initialement d'utiliser la classification internationale des maladies de l'Organisation mondiale de la santé (International Classification of Diseases, ICD-10). En pratique, cette classification s'est révélée trop ardue à utiliser sans formation préalable spécifique. Il a donc été décidé de recourir au calcul du **score de Charlson** ou Charlson comorbidity index [43] pour refléter la charge des co-morbidités. Ce score est présenté en Annexe 6.

### II.2.3 Estimation de l'imputabilité et de l'évitabilité de l'EIM

Toutes les admissions aux SIA durant la période d'étude sont systématiquement évaluées chaque jour de la semaine, y compris le week-end, afin de déterminer si les patients en question doivent être inclus ou non, et d'estimer l'évitabilité de l'EIM pour les inclus. Cette estimation est faite par l'investigateur en charge (Virginie Berthaut) et au moins un mais en général deux pharmacologues cliniques seniors (Françoise Livio, investigateur responsable et Delphine Renard co-investigateur superviseur).

En outre, toutes les lettres de sortie des SIA de tous les patients admis aux SIA sont relues indépendamment par les trois investigateurs sus-mentionnés afin de s'assurer qu'un EIM n'a pas été manqué, et inversement que nous n'avons pas inclus des cas qui n'auraient pas dû l'être. Dans certaines situations, la lettre de sortie du service d'aval des SIA est également prise en considération.

Le protocole d'étude prévoit les **critères décisionnels** suivants pour ce jugement à plusieurs :

- le patient n'est pas inclus si deux des trois (co-)investigateurs estiment que l'imputabilité est improbable ou possible <50% ;
- le patient est inclus si deux des trois (co-)investigateurs estiment que l'imputabilité est possible ≥50%, probable ou certaine ;
- l'EIM est considéré comme inévitable si deux des trois (co-)investigateurs estiment qu'il est inévitable, et considéré comme évitable si deux des trois (co-)investigateurs estiment qu'il est évitable ;
- en cas de désaccord sur l'inclusion, l'imputabilité ou l'évitabilité, l'avis d'un co-investigateur intensiviste est sollicité ;
- en cas de désaccord sur le degré d'imputabilité (entre possible, probable et certaine) ou d'évitabilité, le degré le plus faible est retenu.

## II.2.4 Validation

Un échantillon de cas de l'étude a été soumis séparément à trois médecins spécialistes en pharmacologie clinique (pharmacologues 1, 2, 3) pour tester la **concordance** entre leur estimation de l'**imputabilité** et de l'**évitabilité** et celle des investigateurs. Par commodité, ces pharmacologues cliniques sont des collaborateurs de la Division de pharmacologie clinique du CHUV, au courant de l'existence de l'étude mais n'ayant pas entendu parler des cas.

En pratique, un échantillon de 17 cas inclus (sur un total de 55) et de 3 CMM non inclus (sur un total de 33) a été sélectionné de façon aléatoire. Deux tiers des motifs d'admissions chez ces 88 patients étaient soit des chocs hémorragiques, soit des infections. Afin de réaliser un échantillonnage reflétant cette distribution, nous avons procédé à un tirage au sort stratifié :

- dans le collectif des 55 cas inclus, ont été tirés au sort : 5 cas avec choc hémorragique, 5 cas avec infection, et 7 autres cas ;
- dans le collectif des 33 CMM, ont été tirés au sort : 1 cas avec choc hémorragique, 1 cas avec infection et 1 cas avec une autre cause d'admission.

Les trois pharmacologues cliniques ont reçu un classeur ad hoc pour chaque patient, contenant un résumé de l'histoire clinique et les documents cliniques pertinents ainsi que des directives écrites (Annexe 7). Ils avaient également la possibilité d'aller consulter les dossiers informatisés du CHUV. Nous leur avons demandé de remplir un formulaire (Annexe 8) en se prononçant sur le degré d'imputabilité entre le(s) médicament(s) suspecté(s) et le tableau clinique, soit sur l'existence ou non d'un EIM et, le cas échéant, sur le degré d'évitabilité. Ce travail de validation était prévu sur 3 demi-journées pour chacun des pharmacologues cliniques.

Le **test statistique** utilisé pour juger de la concordance entre observateurs est le test non paramétrique kappa de Cohen (K). Il permet de chiffrer l'accord entre deux ou plusieurs observateurs lorsque les jugements sont qualitatifs. [44]

Le coefficient kappa est défini de la manière suivante :

$$K = \frac{Po - Pc}{1 - Pc}$$

où Po = pourcentage d'accord observé et Pc = pourcentage attendu du seul fait du hasard.

En plus du calcul du coefficient kappa, nous avons également calculé le kappa<sub>pondéré</sub> (K<sub>w</sub>), il permet de pondérer les discordances « plus prononcées » que d'autres.

Selon sa valeur, le coefficient kappa correspond à différents degrés de concordance classiquement évalués entre « absence de concordance » et « excellente concordance ». [45]

Tableau 2 : Lien entre Kappa et la concordance

| Kappa     | Concordance             |
|-----------|-------------------------|
| <0        | Absence de concordance  |
| 0.01-0.20 | Concordance très faible |
| 0.21-0.40 | Concordance faible      |
| 0.41-0.60 | Concordance moyenne     |
| 0.61-0.80 | Bonne concordance       |
| 0.81-0.99 | Excellente concordance  |

### II.2.5 Estimation de la sévérité de l'EIM

Les EIM qui nécessitent une admission aux SIA sont par définition tous graves. Dans cette étude, leur sévérité est estimée à l'aide de différents moyens qui sont les scores de gravité à l'admission aux SIA, les assistances spécifiques nécessaires durant le séjour, la durée du séjour, et l'évolution clinique.

Deux **scores de gravité** sont employés : le **SAPS II** (Simplified Acute Physiology Score) et **SOFA** (Sequential Organ Failure Assessment). Le protocole initial avait prévu d'utiliser seulement le score SAPS II. Le score SOFA a été ajouté dans un second temps, sur conseil des médecins des SIA impliqués dans l'étude, comme étant largement utilisé dans les publications contemporaines.

Le score **SAPS II** est un indice de gravité simplifié (IGS) qui permet d'estimer la **mortalité durant le séjour hospitalier dans son ensemble**. Il est calculé à l'aide de 17 variables (Annexe 4), à une seule reprise. Si le patient reste plus de 24 heures aux SIA, c'est la plus mauvaise valeur mesurée pour chacune des variables pendant les 24 premières heures qui est prise en considération. Si le patient reste moins de 24 heures, le score est calculé avec les valeurs disponibles durant son séjour. Le total des points aboutit à un nombre entier compris entre 0 et 163. L'étude qui a développé et validé le score SAPS II a montré qu'il existe une relation sigmoïde entre le score SAPS II et la mortalité durant le séjour hospitalier (Figure 3).

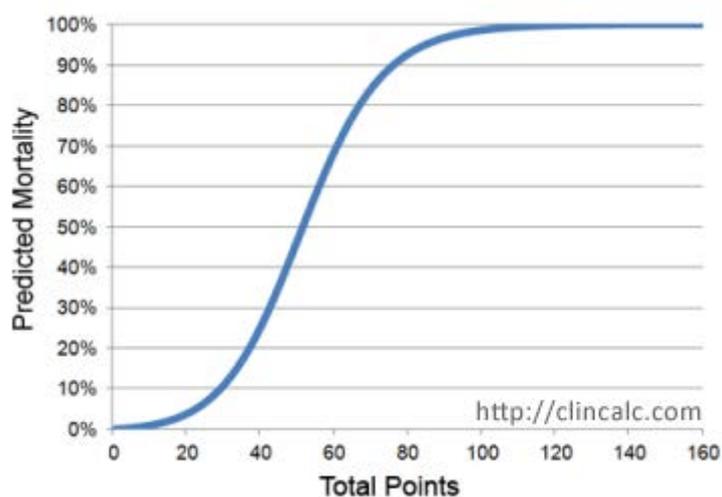


Figure 3 : Relation entre le score SAPS II et la mortalité[46]

Le score **SOFA** permet d'estimer la **mortalité pendant le séjour aux soins intensifs**. Contrairement au score SAPS II, ce score se calcule de manière séquentielle (en général une fois par jour) et la mortalité est estimée sur la base de la valeur la plus critique parmi toutes les valeurs calculées. Il est calculé à l'aide de six variables représentant chacune un système physiologique (Annexe 5). Pour chaque

système un score de 0 (normal) à 4 (haut degré de dysfonctionnement) est attribué. Le score global peut prendre une valeur entre 0 à 24. Une relation a été établie entre le score SOFA et la mortalité aux soins intensifs (Tableau 3).

Tableau 3 : Relation entre le score SOFA et la mortalité [47]

| Maximum SOFA Score | Mortality |
|--------------------|-----------|
| 0 to 6             | < 10%     |
| 7 to 9             | 15 - 20%  |
| 10 to 12           | 40 - 50%  |
| 13 to 14           | 50 - 60%  |
| 15                 | > 80%     |
| 15 to 24           | > 90%     |

L'**assistance spécifique** est définie comme un appareil médico-technique utilisé pour l'assistance à un organe défaillant (cœur, rein, poumon). Le recours à et la durée de quatre types d'assistance spécifiques sont recensés :

- ventilation mécanique invasive par intubation trachéale ;
- épuration extra-rénale par hémodialyse intermittente ou hémofiltration continue ;
- circulation extra-corporelle (CEC) ;
- pompe contre-pulsion par ballon de contre-pulsion intra-aortique.

À noter que le protocole initial prévoyait la journée comme unité de durée d'assistance spécifique, mais que des contingences techniques liées au mode de calcul du dossier informatisé ont rendu nécessaire de décrire la durée à l'échelle de l'heure. Lorsqu'un patient a eu une ou plusieurs assistance(s) de façon intermittente durant le séjour, les périodes en question sont additionnées pour parvenir à une durée totale.

La **durée de séjour** aux SIA est calculée à partir du dossier informatisé, en jours.

L'**évolution clinique** est définie sur la base de la lecture des lettres de sortie des SIA et du dernier service du CHUV dans lequel le patient a séjourné. Trois sortes d'évolution clinique sont possibles : guérison de l'EIM, séquelles toujours présentes de l'EIM, ou décès.

### II.2.6 Mention de l'EIM dans la lettre de sortie et communication entre médecins intensivistes et prescripteurs au sujet de l'EIM

Pour les cas inclus, le protocole prévoyait initialement de relire les lettres de sortie des SIA dans l'objectif de déterminer si l'EIM y était mentionné. En pratique, la lecture attentive de ces lettres a montré que la forme sous laquelle le médicament incriminé apparaissait était très variable, et qu'il n'y avait que très rarement un lien explicite entre le médicament incriminé et le motif d'admission. D'autre part, toujours pour les cas inclus, le protocole prévoyait initialement de relever s'il y avait eu un contact direct entre les médecins des SIA et le prescripteur des médicaments incriminés dans

l'EIM. En pratique, on y a renoncé car on s'est rendu compte que cette information n'était pas présente dans les sources d'information accessibles pour nous.

### II.2.7 Estimation du coût du séjour aux SIA

Le coût réel du séjour aux SIA est difficile à déterminer, notamment du fait que la facturation d'un séjour au CHUV est globale, c'est-à-dire qu'elle prend en compte les coûts de l'ensemble du séjour calculés sur la base des SwissDRG (Diagnosis Related Group). Le coût spécifique du séjour aux SIA est donc estimé à l'aide du tarif SARI (Système d'Allocation des Ressources Internes) utilisé au CHUV. L'unité tarifaire pour les SIA dans le système SARI est égale à 15.70 CHF. Ce tarif est établi sur la base de la moyenne des dépenses des SIA de 2012 à 2014 (y compris les activités d'enseignement et de recherche) divisée par le nombre annuel moyen de journées aux SIA durant cette même période, pondéré par l'intensité PRN (Programme de Recherche en Nursing). Le PRN quantifie la charge en soins requis par patient et par journée d'hospitalisation. La mesure des points PRN est réalisée par les infirmières pour chaque patient, chaque jour. Un point PRN équivaut à 5 minutes de temps de soins. La somme des points obtenus pour une période de 24 heures représente le score PRN journalier et donc la charge journalière en soins requis.

En pratique, l'estimation du coût d'un séjour aux SIA pour un patient donné de l'étude a donc été réalisée en multipliant la durée de son séjour (en jours) par la moyenne des points PRN caractérisant son séjour, puis par la constante de 15.70 CHF par point PRN. Ce produit est exprimé en CHF.

## II.3 Saisie des données et contrôle de la saisie

Toutes les données récoltées sont saisies dans une BD ad hoc. Le type de données enregistrées varie selon la nature du cas : inclus, ou non inclus y compris CMM (Tableau 4 ci-dessous).

Tableau 4 : Type de données saisies pour les patients passés au crible selon la nature du cas (inclus, ou non inclus y compris CMM)

|  | Inclus | Non inclus | Non inclus CMM |
|--|--------|------------|----------------|
| <b>Données administratives et provenance</b>   | x      | x          | x              |
| <b>Co-morbidités et antécédents</b>  | x      |            |                |
| <b>Exposition médicamenteuse avant le SIA</b>  | x      | x          | x              |
| <b>Médicament(s) incriminé(s) dans l'EIM</b>   | x      |            | x              |
| <b>Médecin traitant</b>  | x      |            | x              |
| <b>Prescripteur du ou des médicament(s) incriminé(s) si autre que médecin traitant</b> | x      |            | x              |
| <b>EIM (description, imputabilité, évitabilité)</b>                                    | x      |            | x              |
| <b>Estimation de la sévérité</b>   | x      |            |                |
| <b>Evolution</b>   | x      |            |                |
| <b>Durée et coûts du séjour aux SIA</b>  | x      |            |                |

Il est important de préciser qu'au terme de l'étude, certaines informations se trouvaient disponibles en provenance de deux sources différentes : le relevé manuel depuis les dossiers et le fichier informatique aimablement fourni par le service «Information et outils de gestion CHUV» cité plus haut. C'était le cas pour le sexe, l'âge, la date d'admission, le score SAPS II, la durée de séjour aux SIA et la durée des assistances spécifiques éventuelles. Pour ces items, nous avons utilisé les informations en provenance du fichier fourni par le service «Information et outils de gestion CHUV».

Enfin, le **contrôle de la saisie** n'a pas été le même pour tous les cas : pour les cas inclus, vérification de toutes les données saisies par double lecture (Françoise Livio et Delphine Renard) ; pour les cas non inclus y compris les CMM, vérification de toutes les données saisies pour 10% des cas sélectionnés par un tirage au sort aléatoire sans doublon via Microsoft Office Excel<sup>®</sup> 2007 (fonctions ALEA et INDEX).

## II.4 Analyses statistiques

Trois tests statistiques sont utilisés.

Pour la comparaison de deux moyennes lorsque les deux échantillons ne suivent pas forcément une distribution gaussienne : test non paramétrique de **Wilcoxon (Mann-Whitney)**.

Pour l'évaluation de la force et de la direction des corrélations entre des paires de variables : test non-paramétriques du chi carré (**Pearson**) pour les variables binaires ou de **Spearman** pour les variables ordinales ou continues. Ce dernier test fournit un coefficient de corrélation (rhô) interprété de la manière suivante :

- corrélation très faible si  $\rho = 0.00-0.19$
- corrélation faible si  $\rho = 0.20-0.39$
- corrélation moyenne si  $\rho = 0.40-0.59$
- corrélation forte si  $\rho = 0.60-0.79$
- corrélation très forte si  $\rho = 0.80-1.00$

## II.5 Considérations éthiques

Cette étude purement observationnelle, sans intervention sur la prise en charge du patient, sans contact avec le patient ou ses proches sauf dans des cas isolés où le dossier et le dialogue avec les soignants ne permettaient pas de répondre aux questions posées, fait partie de la catégorie A selon l'Ordonnance relative à la recherche sur l'être humain (ORH)[48], soit celle de «risques minimaux encourus par les participants».

C'est sous cette catégorie que le protocole d'étude a été soumis à la Commission d'éthique compétente, soit la Commission d'éthique de la recherche sur l'être humain du canton de Vaud (CER-VD), le 23 janvier 2015. La CER-VD, dans sa décision du 04.02.2015 (Annexe 3), a estimé que l'étude ne nécessitait pas d'autorisation.

D'autre part, la Direction médicale du CHUV nous a autorisés à extraire si nécessaire les données des patients de l'étude depuis les systèmes informatiques dans lesquels figurent les données de leur séjour hospitalier (réponse par courrier électronique du 21.07.2015, non cité ici).

Enfin, le protocole n'a pas prévu de recueillir un consentement informé auprès des patients, pour les raisons suivantes :

- ces données purement observationnelles ont été traitées sous forme exclusivement codées et les résultats sont présentés de manière agrégée ;
- les cas dont l'histoire est présentée à titre illustratif sont anonymes et le récit est formulé de manière à rendre toute identification impossible ;

- la récolte des données n'est approfondie que pour les cas inclus, démarche qui correspond à l'obligation légale d'annoncer tout EIM grave aux autorités sanitaires conformément à l'article 59 de la Loi sur les Produits Thérapeutiques [49]. Un EIM ayant conduit à une admission aux soins intensifs est par définition grave et pourrait être documenté dans le cadre de notre travail habituel de pharmacovigilance, indépendamment de tout projet de recherche, dès lors qu'il est porté à notre connaissance. En l'occurrence, tous les EIM observés chez les patients inclus dans l'étude ont été annoncés à Swissmedic.

## **II.6 Conflit d'intérêt**

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer en lien avec cette étude. L'étude a été entièrement financée par des fonds publics (salaires des investigateurs dans leur fonction contractuelle à l'Etat de Vaud).

### III. Résultats

Ce chapitre présente de manière synthétique les résultats essentiels de notre étude. L'ensemble des résultats sous forme détaillée figure en Annexe 9.

#### III.1 Sélection des cas admis pour EIM

La récolte de données a commencé le 09.02.15 à 00h00 et a pris fin le 07.06.15 à 23h59. Elle a duré 17 semaines exactement (119 jours).

Durant cette période, il y a eu 615 admissions aux SIA, soit en moyenne 5 admissions par jour. Ces admissions concernent 572 patients, avec 43 patients admis à plus d'une reprise.

La Figure 4 ci-dessous présente les résultats du passage au crible de ce collectif :

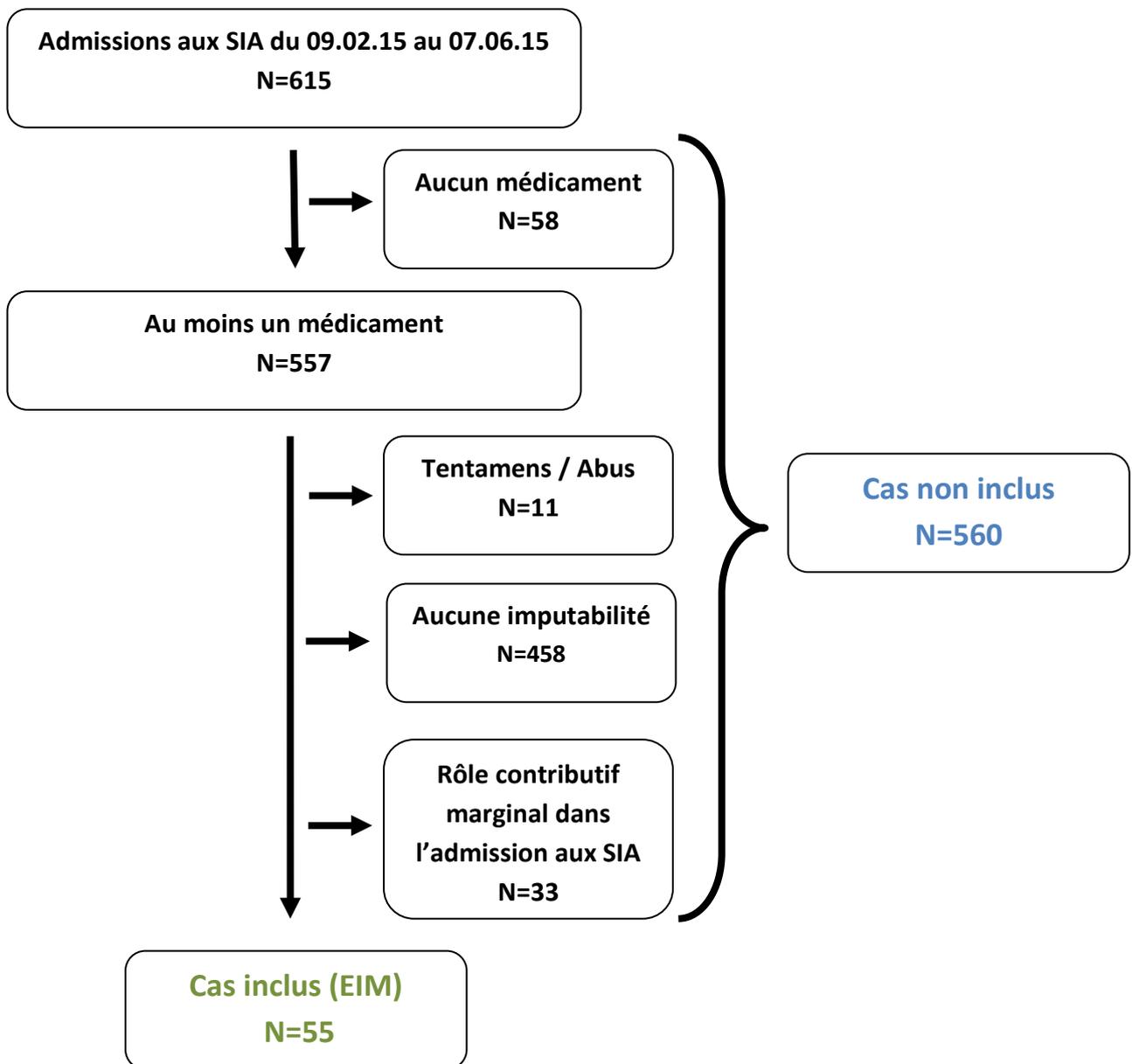


Figure 4 : Résultat du passage au crible des 615 admissions aux SIA du 09.02.15 au 07.06.15

Dans **8.9%** des admissions (n=55, concernant 54 patients), on a considéré que le motif d'admission principal correspondait à un EIM (cas inclus). Dans **5.4%** des admissions (n=33, concernant 32 patients), on a considéré qu'un médicament avait pu jouer un rôle contributif marginal dans l'admission aux SIA (CMM). Dans **1.8%** des admissions (n= 11, concernant 11 patients), on a considéré qu'il s'agissait d'un abus médicamenteux ou d'un tentamen médicamenteux. Dans **9.4%** des admissions (n=58, concernant 58 patients), le patient ne prenait aucun médicament avant son admission aux SIA.

### III.2 Données démographiques

Les 572 patients admis aux SIA durant la période d'étude ont un **âge** moyen de 63 ans avec une médiane de 65 ans. Les patients inclus, i.e. admis au moins une fois pour un EIM, sont légèrement plus âgés que les autres patients (66 ans en moyenne versus 63 ans), sans que cette différence ne soit statistiquement significative.

La Figure 5 représente la **distribution de l'âge** dans ce collectif par tranches d'âge de cinq ans.

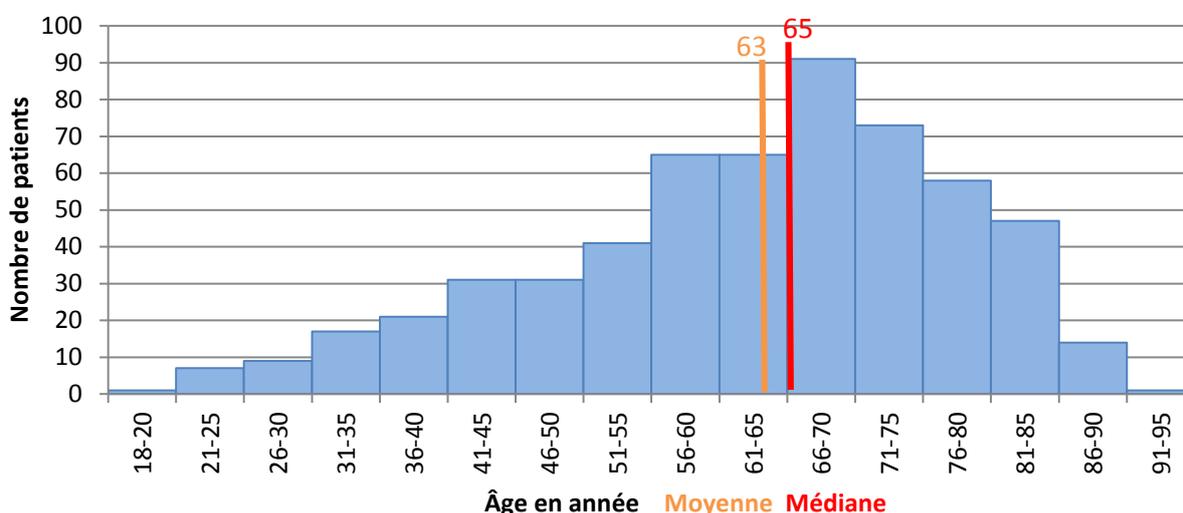


Figure 5 : Distribution de l'âge des 572 patients admis aux SIA du 09.02.15 au 07.06.15, par tranches d'âge de cinq ans

Ce collectif comporte deux fois plus d'hommes que de femmes (389 versus 183). Chez les patients inclus, 75% (n=40) sont des hommes et 25% (n=14) sont des femmes (Figure 6). Il n'y a pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne la répartition des sexes entre les patients inclus et les autres. (Test de Pearson  $\chi^2$  ; p=0.26)

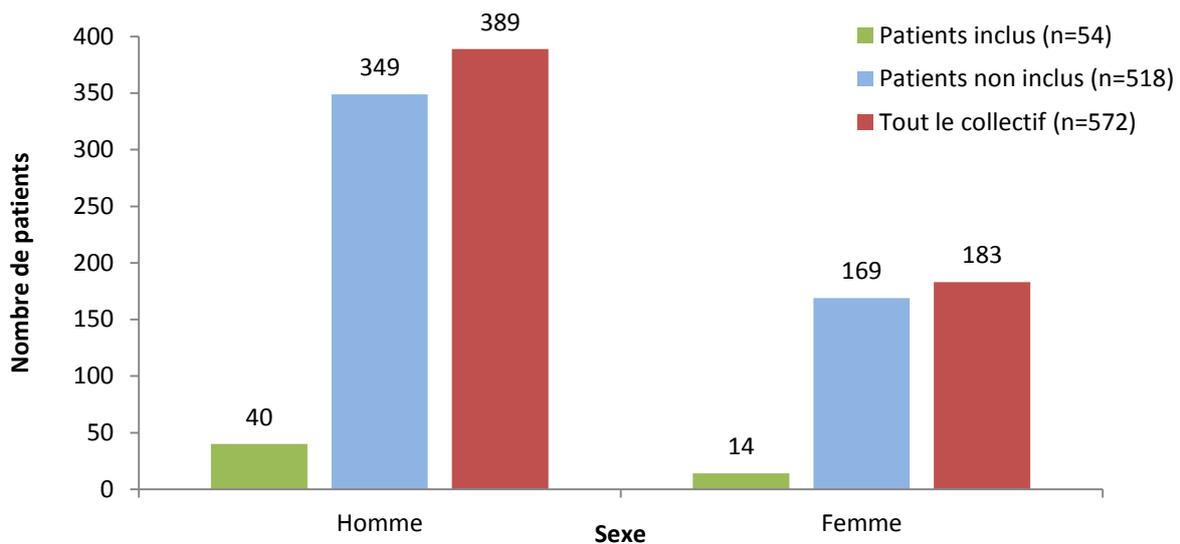


Figure 6 : Répartition des cas inclus et non inclus selon le sexe pour les 572 patients admis aux SIA du 09.02.15 au 07.06.15

La Figure 7 ci-dessous illustre la distribution de l'âge en fonction du sexe chez les inclus et les non inclus, sous la forme de box plot ou «boîte à moustaches» où la barre correspond à l'étendue des valeurs, la boîte correspond à l'intervalle entre le quartile 25% et 75%, le trait horizontal coloré correspond à la médiane, et les traits horizontaux des extrémités correspondent aux valeurs extrêmes.

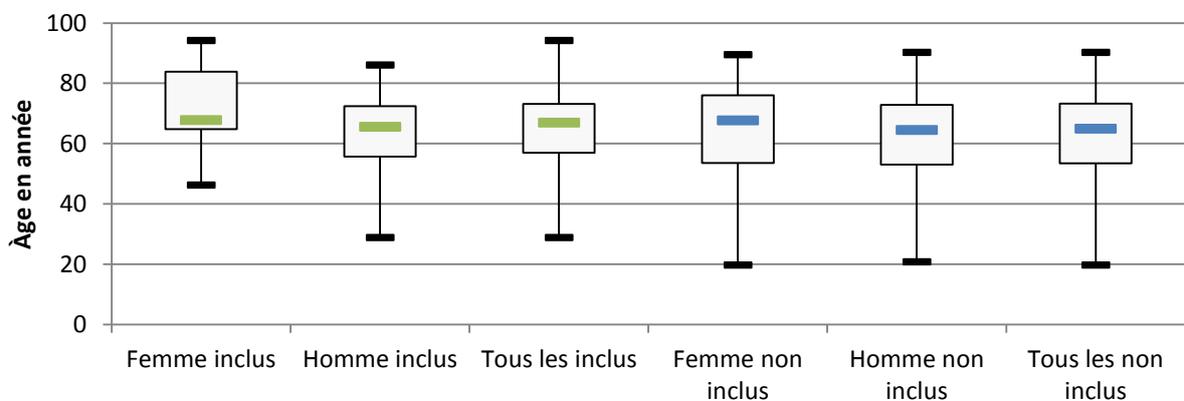


Figure 7 : Box plot illustrant la distribution de l'âge en fonction du sexe chez les inclus et les non inclus

En termes de **lieu de résidence**, la majorité des patients résident en Suisse (97%), majoritairement dans le canton de Vaud (81%), puis à Fribourg (6%) et en Valais (4%).

En termes de **statut d'assurance**, la très grande majorité des patients inclus (93%) et non inclus (88%) est couverte par une assurance de base seulement.

Nous attirons ici l'attention du lecteur sur le fait que tous les résultats présentés dans la suite du rapport se réfèrent au collectif des admissions et non plus des patients. Selon le contexte, il sera donc désormais question soit d'admissions soit de «cas», mais lesdits «cas» sont toujours des épisodes d'admission de personnes aux SIA et non des personnes elles-mêmes.

### III.3 Caractéristiques des séjours aux SIA et au CHUV

#### III.3.1 Provenance des cas

La Figure 8 ci-dessous montre que la moitié environ des admissions aux SIA durant l'étude provient du CHUV. Les cas inclus proviennent majoritairement du Département de médecine (68%), avant tout des Services de médecine interne et des maladies infectieuses, puis du Département des Services de chirurgie et d'anesthésiologie (21%). Les cas non inclus proviennent majoritairement du Département des Services de chirurgie et d'anesthésiologie (68%), avant tout des Services de chirurgies cardiaque et viscérale, puis du Département de médecine (17%), avant tout des Services de médecine interne et de cardiologie.

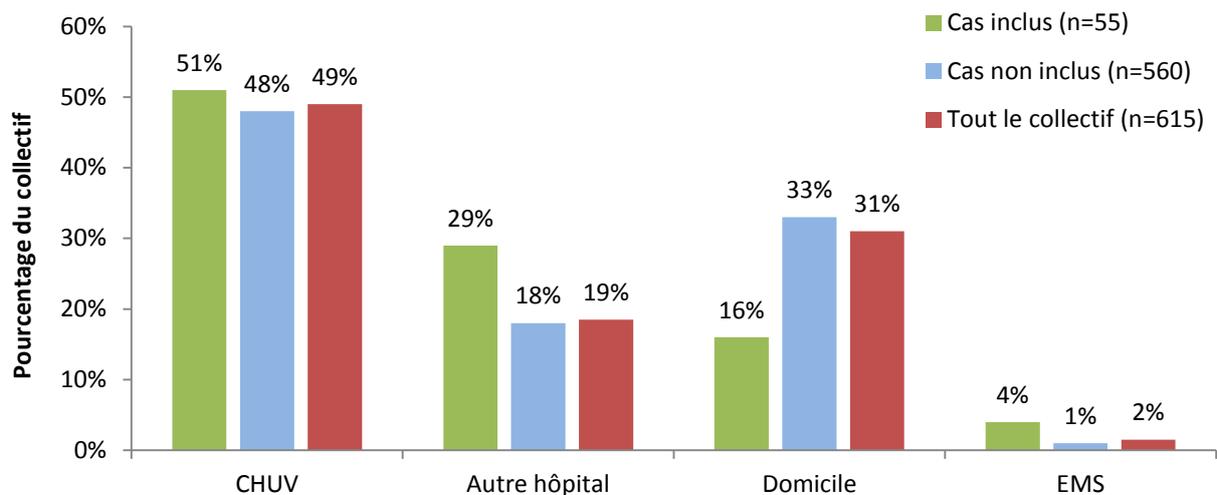


Figure 8. Pourcentage des admissions provenant des différents lieux possibles selon le protocole d'étude (CHUV, autre hôpital, domicile ou EMS), dans le collectif des cas inclus, dans le collectif des cas non inclus et dans tout le collectif (les pourcentages sont arrondis à l'unité)

#### III.3.2 Destination à la sortie des SIA et à la sortie du CHUV

La Figure 9 illustre les **lieux de destination** possibles à la sortie des SIA et à la sortie du CHUV. Elle montre que 75% environ des cas, inclus et non inclus, sortent des SIA à destination d'un autre service du CHUV. À la sortie du CHUV, les destinations majoritaires sont le domicile pour les patients inclus (58%) et un autre hôpital pour les patients non inclus (59%).

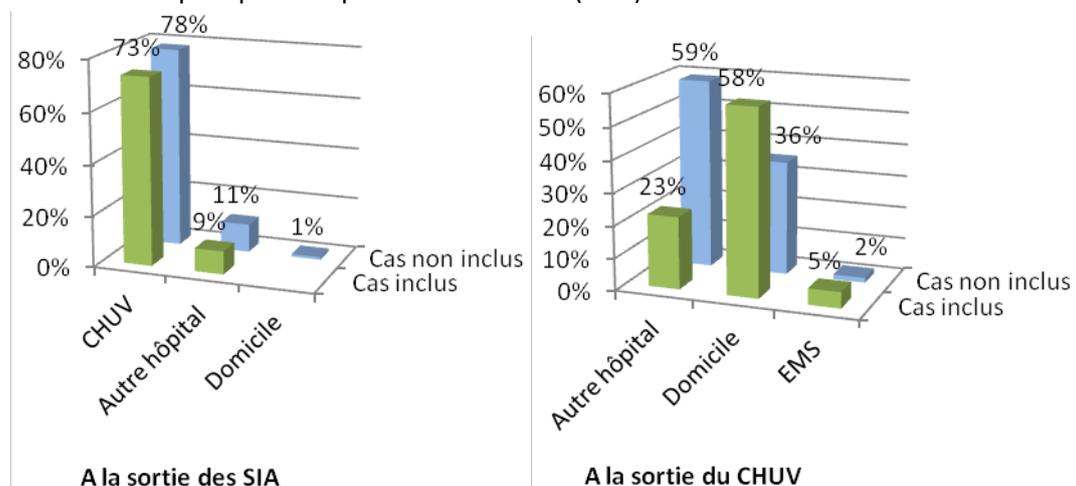


Figure 9 : Destination à la sortie des SIA et du CHUV pour les cas inclus et pour les cas non inclus

### III.3.3 Durée de séjour aux SIA

Le Tableau 5 présente la **durée de séjour aux SIA**. Il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant la durée de séjour aux SIA entre le groupe des inclus et des non inclus (test non paramétrique de Wilcoxon ;  $p=0.49$ ).

Tableau 5 : Durée de séjour aux SIA pour les cas inclus et les cas non inclus

|                               | Durée minimale | Durée maximale | Durée médiane | Durée moyenne | Somme des jours d'hospitalisation |
|-------------------------------|----------------|----------------|---------------|---------------|-----------------------------------|
| <b>Cas inclus (n=55)</b>      | 54 minutes     | 26 jours       | 2.2 jours     | 5 jours       | 278                               |
| <b>Cas non inclus (n=560)</b> | 67 minutes     | 117 jours      | 2.7 jours     | 6 jours       | 3428                              |

La Figure 10 ci-dessous présente la durée de séjour (moyenne) aux SIA selon le mode d'admission électif ou en urgence, pour toutes les admissions. La durée de séjour est plus courte lorsque l'admission est élective.

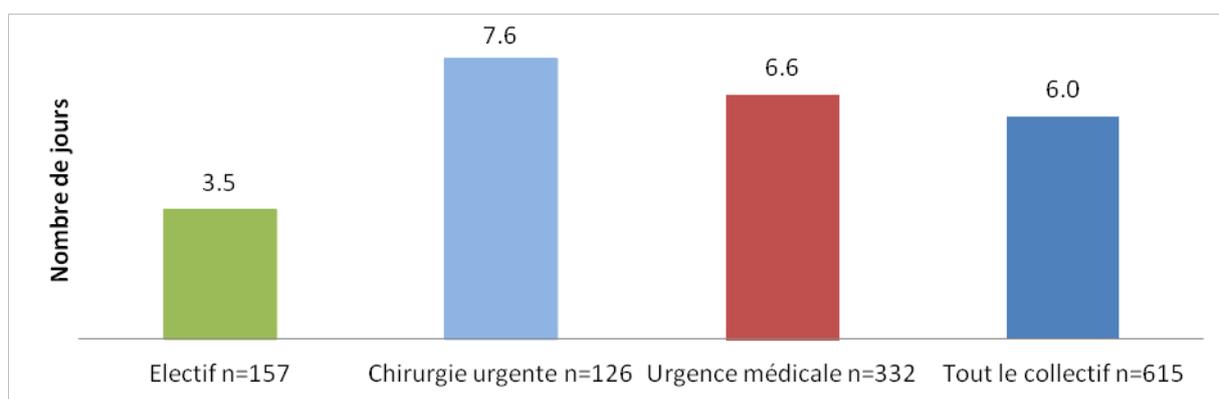


Figure 10 : Durée moyenne de séjour aux SIA selon le mode d'admission, pour toutes les admissions

Le **mode d'admission** des cas inclus et des cas non inclus diffère. Pour les cas inclus, le mode d'admission prédominant est l'urgence médicale (84% des cas inclus,  $n=46$ ), suivi quasi à égalité par le mode électif (9% des cas inclus,  $n=5$ ) et la chirurgie en urgence (7% des cas inclus,  $n=4$ ). Les 5 cas inclus admis en mode électif correspondent aux situations cliniques suivantes : surveillance post-segmentectomie d'un lobe pulmonaire suite à une infection à *Mucor* ou à *Aspergillus* ( $n=3$ ), surveillance post-opératoire après choc anaphylactique survenu au décours de ladite chirurgie ( $n=1$ ), surveillance après surdosage en opioïdes ( $n=1$ ), événement bien entendu non prévu mais transfert aux SIA en mode électif.

Pour les cas non inclus, le mode d'admission prédominant est également l'urgence médicale mais dans une proportion nettement moindre (51% des cas non inclus,  $n=286$ ), suivi par le mode électif (27% des cas inclus,  $n=152$ ) et la chirurgie en urgence (22% des cas inclus,  $n=122$ ).

### III.3.4 Coût du séjour aux SIA

La Figure 11 ci-dessous illustre la distribution du **coût du séjour aux SIA**, par tranche de 5'000 CHF pour l'ensemble des cas. Le coût moyen du séjour total est de 21'096 CHF, le coût médian de 7'580 CHF, avec un coût minimal de 114 CHF et maximal de 542'500 CHF.

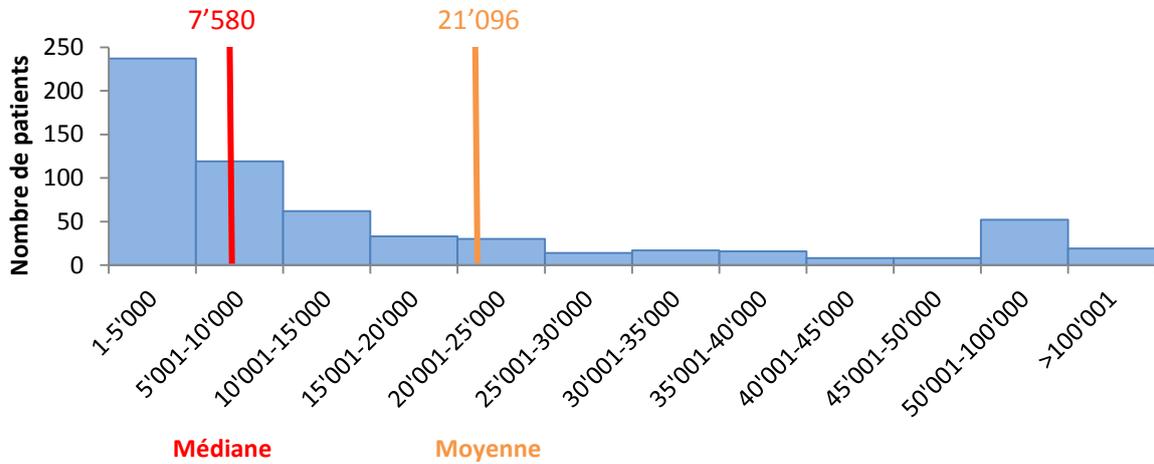


Figure 11 : Distribution du coût du séjour aux SIA, en francs suisses, par tranche de 5'000 CHF, pour l'ensemble des cas

La Figure 12 ci-dessous illustre la distribution du **coût du séjour hospitalier total**, par tranche de 20'000 CHF, pour l'ensemble des cas. Le coût moyen du séjour total est de 74'900 CHF, le coût médian de 43'100 CHF, avec un coût minimal de 2'500 CHF et maximal de 859'000 CHF.

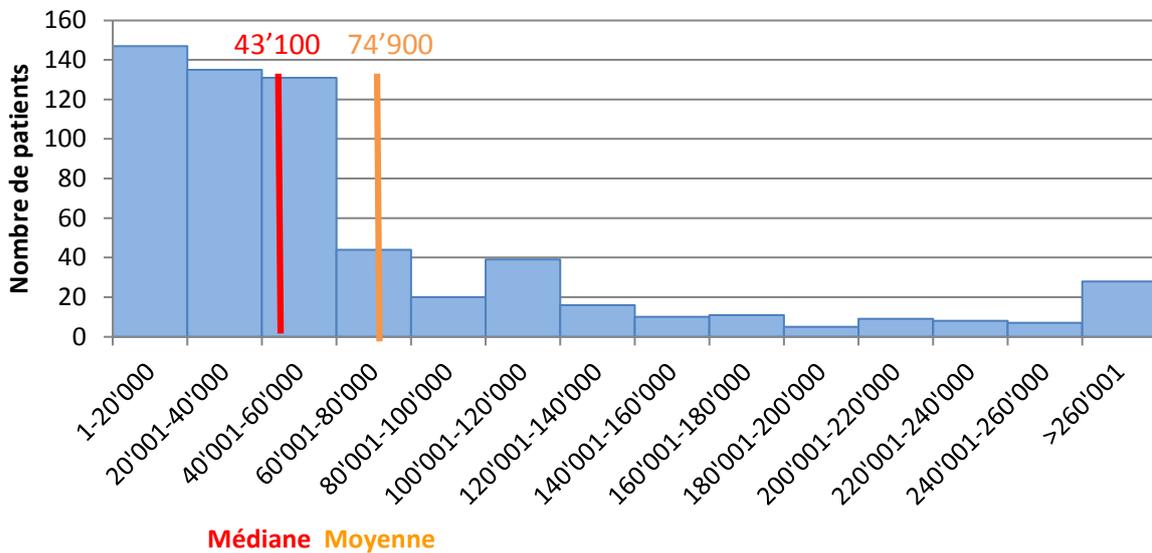


Figure 12 : Distribution du coût du séjour hospitalier total, en francs suisses, par tranche de 20'000 CHF, pour l'ensemble des cas

### III.3.5 Assistances spécifiques aux SIA

La Figure 13 ci-dessous montre le pourcentage de cas ayant bénéficié de différents types d'**assistance spécifique** durant leur séjour aux SIA, et la durée moyenne du recours à ladite assistance pendant ce séjour. Près d'un tiers des cas n'ont eu besoin d'aucune assistance spécifique. Il n'y a pas de différence statistiquement significative dans l'utilisation des assistances spécifiques

entre patients inclus et non inclus, (Test de Pearson Chi2 ; 0.28). Aucun cas inclus n'a nécessité de circulation extracorporelle ni de contre-pulsion.

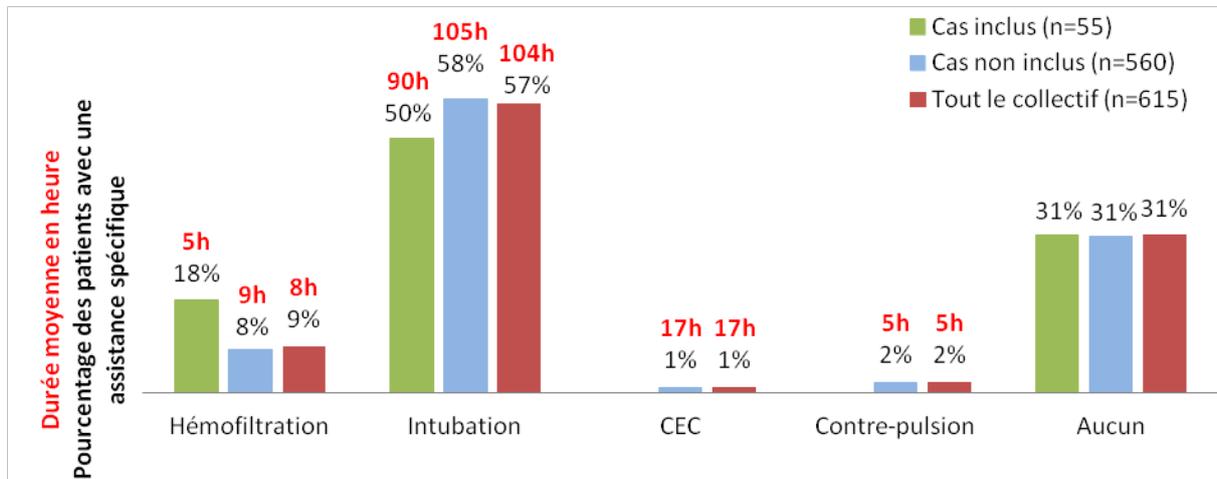


Figure 13. Type et durée des assistances spécifiques pendant le séjour aux SIA, dans tout le collectif, dans le collectif des cas inclus et dans celui des cas non inclus

### III.3.6 Scores SAPS II et SOFA

La Figure 14 ci-dessous montre la distribution du **score SAPS II**, par tranches de 5 points, dans tout le collectif. La moyenne et la médiane ont la même valeur de 41 points.

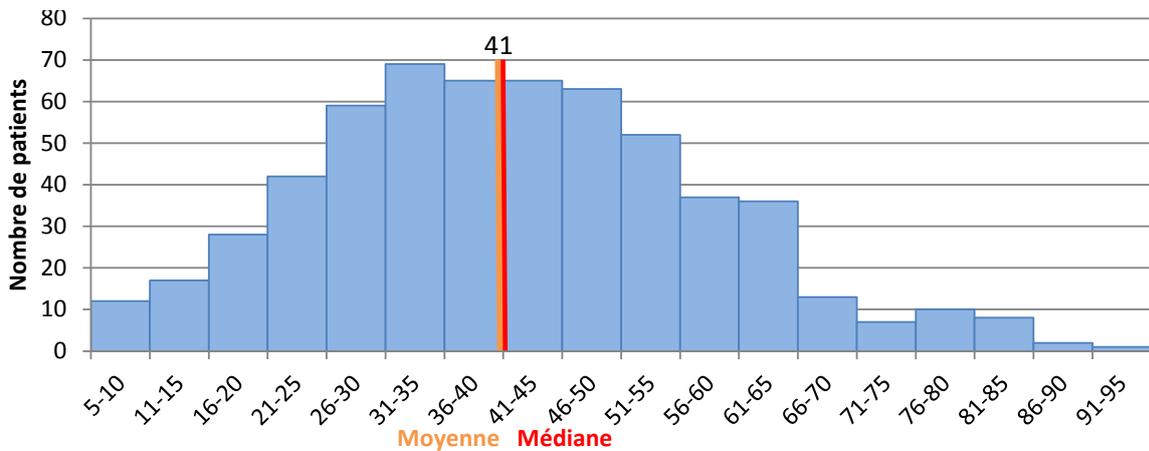


Figure 14 : Distribution du score SAPS II, par tranches de 5 points, dans tout le collectif (n=615)

Il existe une différence statistiquement significative entre les cas inclus (valeur moyenne du score 48, intervalle 10-88) et les cas non inclus (valeur moyenne du score 41, intervalle 7-91) (p=0.005).

La Figure 15 ci-dessous est un box plot du score SAPS II des cas inclus et non inclus en fonction du **sexe**.

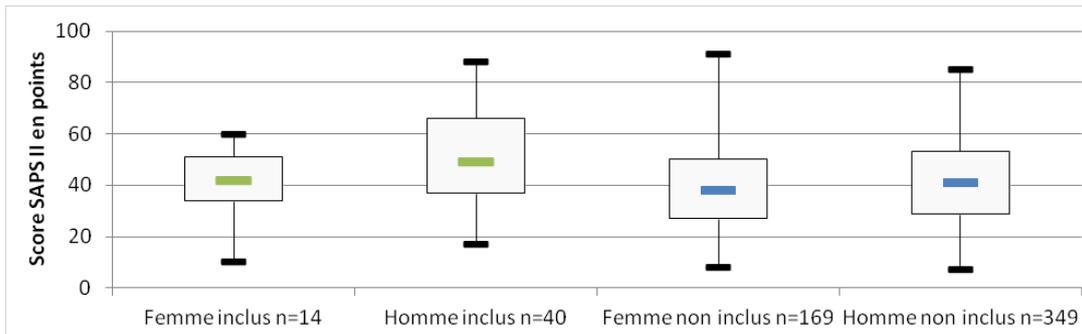


Figure 15 : Box plot du score SAPS II des cas inclus et non inclus en fonction du sexe.

Il n’y a pas de différence significative du score SAPS II entre les sexes sur l’ensemble du collectif, soit les 615 cas (test de Wilcoxon,  $p=0.13$ ).

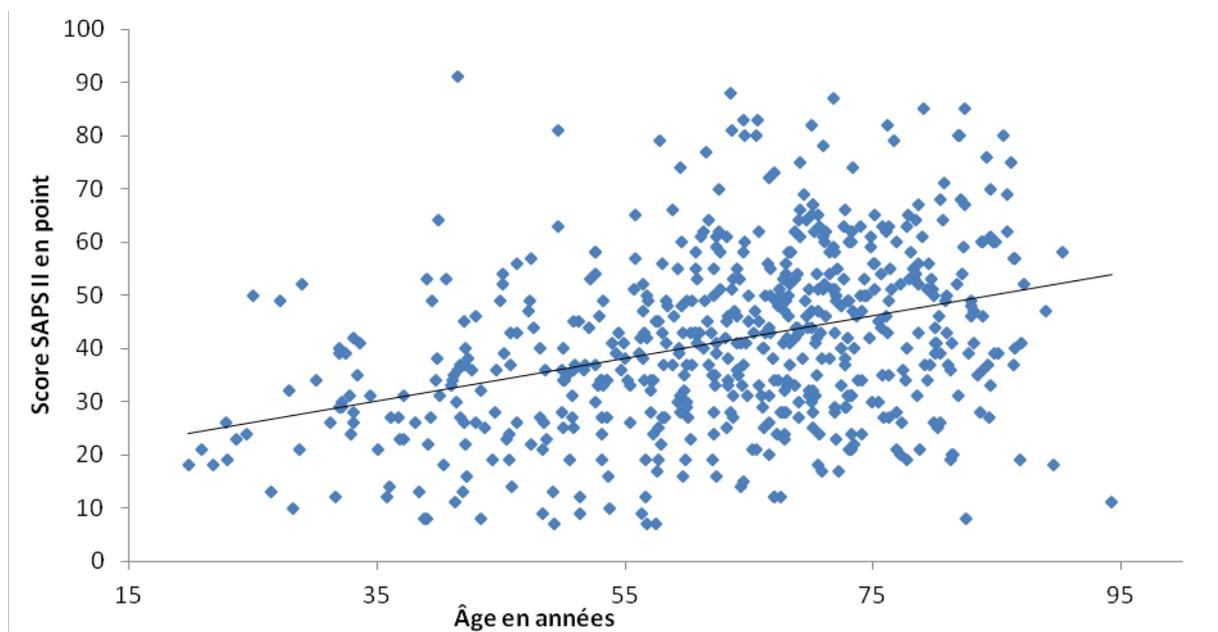


Figure 16 : Score SAPS II en fonction de l’âge, dans tout le collectif (n=615 cas)

La Figure 16 ci-dessus montre que le score SAPS II tend à être plus élevé lorsque l’âge augmente. Le test de corrélation de Spearman trouve une faible corrélation positive monotone entre ces deux variables ( $\rho=0.35$ ,  $n=615$ ,  $p<0.001$ ), avec un coefficient de régression égal à 0.403.

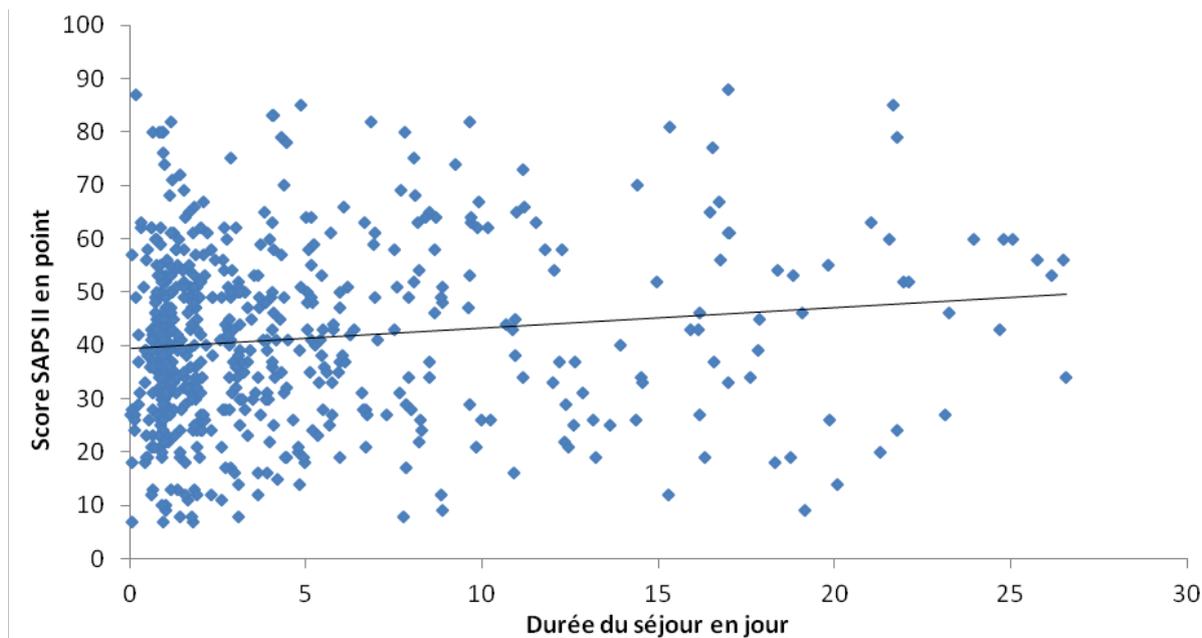


Figure 17 : Score SAPS II et durée de séjour aux SIA, (n=606 cas)

La Figure 17 ci-dessus montre que la durée de séjour aux SIA tend à être plus élevée lorsque le score SAPS II est élevé. Le test de Spearman trouve une très faible corrélation positive monotone entre ces deux variables (n=615, rho=0.126, p<0.005), avec un coefficient de régression égal à 0.271. A noter que 9 cas ne sont pas représentés sur cette figure en raison d'une durée de séjour dépassant 30 jours.

La Figure 18 ci-dessous montre la distribution du **score SOFA** dans le collectif des 55 cas inclus (seuls cas pour lesquels ce score est disponible). La moyenne et la médiane ont la même valeur de 9 points.

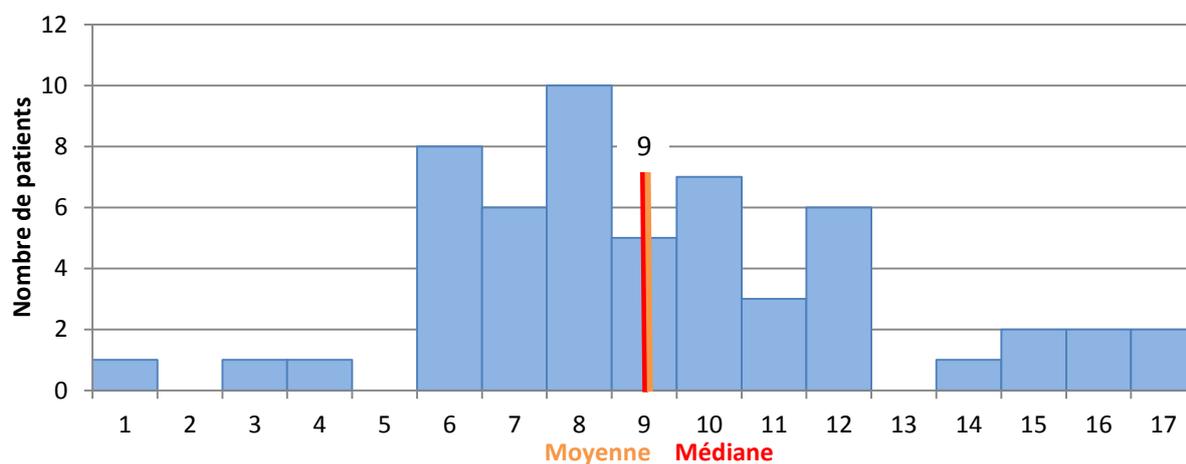


Figure 18 : Distribution du score SOFA dans le collectif des cas inclus (n=55)

### III.3.7 Mortalité

La Figure 19 ci-dessous présente la proportion de cas qui se sont terminés par le décès du patient aux SIA, durant le séjour au CHUV après la sortie des SIA, et durant l'ensemble du séjour au CHUV (i.e. sur la base des informations collectées pour la dernière fois au début septembre 2015, date de la

dernière transmission de données par le service «Information et outils de gestion CHUV»). A noter que les pourcentages de « décès au CHUV après transfert des SIA » sont calculés sur la base du collectif de cas encore vivants au moment du transfert des SIA et non pas sur la base du collectif initial admis aux SIA.

Durant le séjour aux SIA, le taux de mortalité des cas inclus est plus élevé que celui des cas non inclus, mais il n'y a pas de différence statistiquement significative selon le test de Pearson Chi2. Durant l'ensemble du séjour, 29% des cas inclus (n=16) évoluent vers un décès versus 13% dans la population des non inclus. Cette différence est statistiquement significative selon le test de Pearson Chi2 avec un OR de 2.8 (intervalle de confiance 1.5-5.4, p=0.001). Une différence persiste lorsque les patients admis en mode électif sont exclus, avec un OR de 2.0 (intervalle de confiance 1.0-3.9, p=0.049).

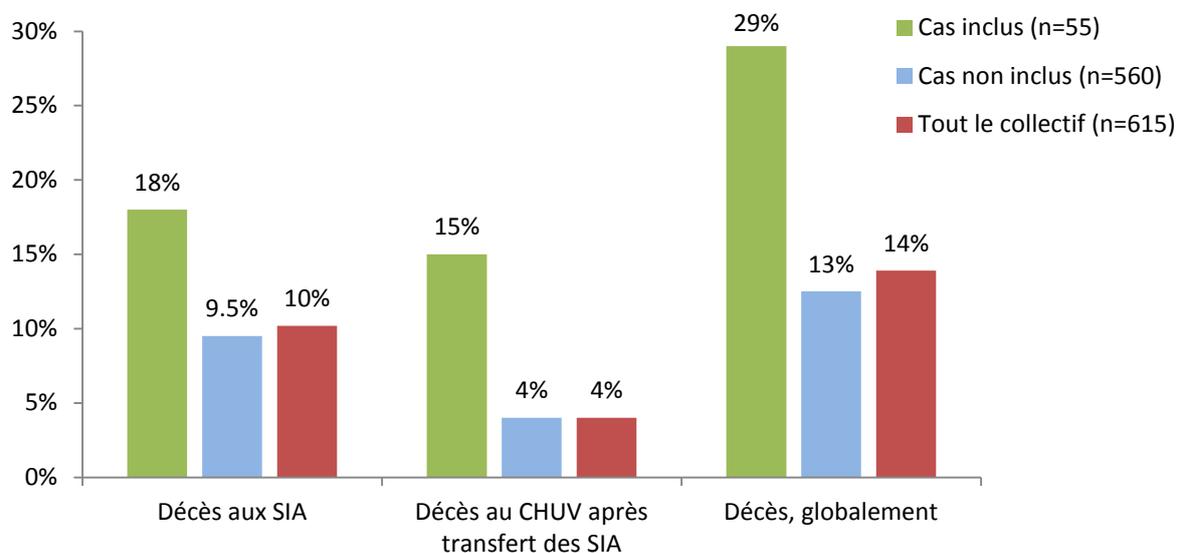


Figure 19 : Proportion des cas (inclus, non inclus, et tout le collectif) se terminant par le décès du patient durant le séjour aux SIA, durant le séjour au CHUV après le transfert des SIA, et globalement durant l'ensemble du séjour au CHUV, (sur la base d'une fenêtre d'observation qui se termine au début septembre 2015)

La Figure 20 ci-dessous utilise la relation documentée entre la valeur du score SAPS II et la mortalité (courbe sigmoïde) pour estimer la mortalité attendue dans le collectif des cas inclus et non inclus. La valeur moyenne du score SAPS II des cas inclus est de 48 points, soit une mortalité hospitalière attendue d'environ 40%. La valeur moyenne du score SAPS II des cas non inclus est de 41 points, soit une mortalité hospitalière attendue d'environ 25%.

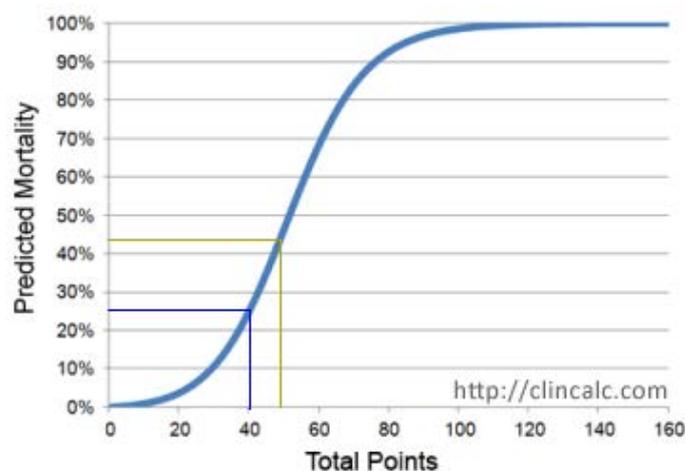


Figure 20 : Mortalité prédite par le score SAPS II pour les cas inclus (en vert) et les cas non inclus (en bleu)

Selon la relation documentée entre la valeur du score SOFA et la mortalité prédite (Tableau 3), la mortalité prédite pour une moyenne du score SOFA de 9 est de 20%.

### III.1 Caractéristiques des expositions médicamenteuses

#### III.1.1 Expositions médicamenteuses dans l'ensemble du collectif

Rappelons que dans 9% des cas, les patients n'avaient pas été exposés à des médicaments avant l'admission aux SIA. La Figure 21 ci-dessous présente la proportion de cas dans lesquels le patient prenait un nombre défini de médicaments avant l'admission aux SIA (1-4, 5-10, plus de 10 médicaments).

Dans 13% des cas inclus le patient prenait entre 1 et 4 médicaments versus 39% des non inclus. Il existe une différence statistiquement significative entre le nombre moyen de médicaments pris par les patients des cas inclus et ceux des cas non inclus (OR 1.2, intervalle de confiance 1.13-1.26,  $p < 0.001$ ). Enfin, une **polymédication extrême** (plus de 10 médicaments différents) concerne 24% de tout le collectif mais est nettement plus fréquente chez les cas inclus (69%) que chez les cas non inclus (20%) ; cette différence est statistiquement significative (OR 6.2, intervalle de confiance 3.5-11.2,  $p < 0.001$ ).

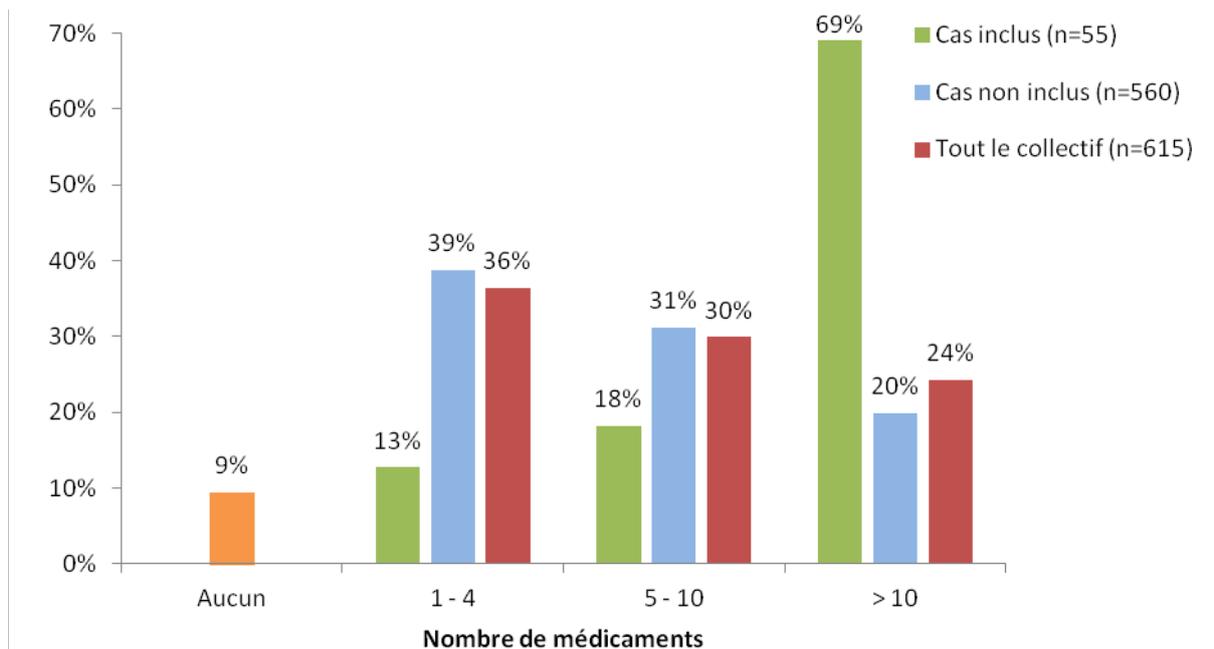


Figure 21 : Proportion de cas dans lesquels le patient était exposé à un nombre défini de médicaments avant l'admission aux SIA, dans tout le collectif, parmi les cas inclus, et parmi les cas non inclus

La Figure 22 ci-dessous montre que le nombre de médicaments auxquels le patient était exposé avant l'admission aux SIA tend à augmenter avec l'âge. Le test de corrélation de Spearman trouve une faible corrélation positive monotone ( $\rho = 0.28$ ,  $n=615$ ,  $p < 0.001$ ) avec un coefficient de régression égal à 0.081.

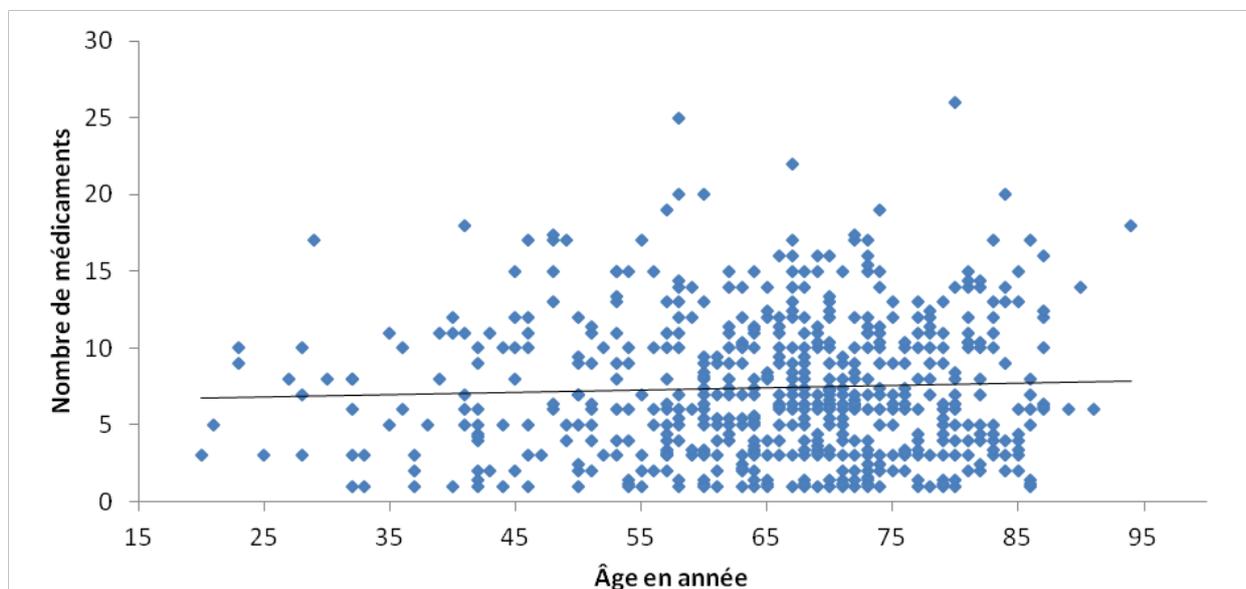


Figure 22 : Nombre de médicaments auxquels le patient était exposé avant l'admission aux SIA en fonction de l'âge (n=615 cas)

Le nombre de médicaments auxquels le patient était exposé avant l'admission aux SIA ne diffère guère en fonction du **sexe**, avec une moyenne à 7 chez les hommes aussi bien que chez les femmes, et une médiane à 6 chez les hommes et 7 chez les femmes.

La Figure 23 ci-dessous montre que le **score SAPS II** tend à s'élever avec le nombre de médicaments auxquels le patient était exposé avant l'admission aux SIA. Le test de corrélation de Spearman trouve une faible corrélation positive monotone entre ces deux variables ( $\rho=0.23$ ,  $n=615$ ,  $p<0.001$ ) avec un coefficient de régression égal à 0.559.

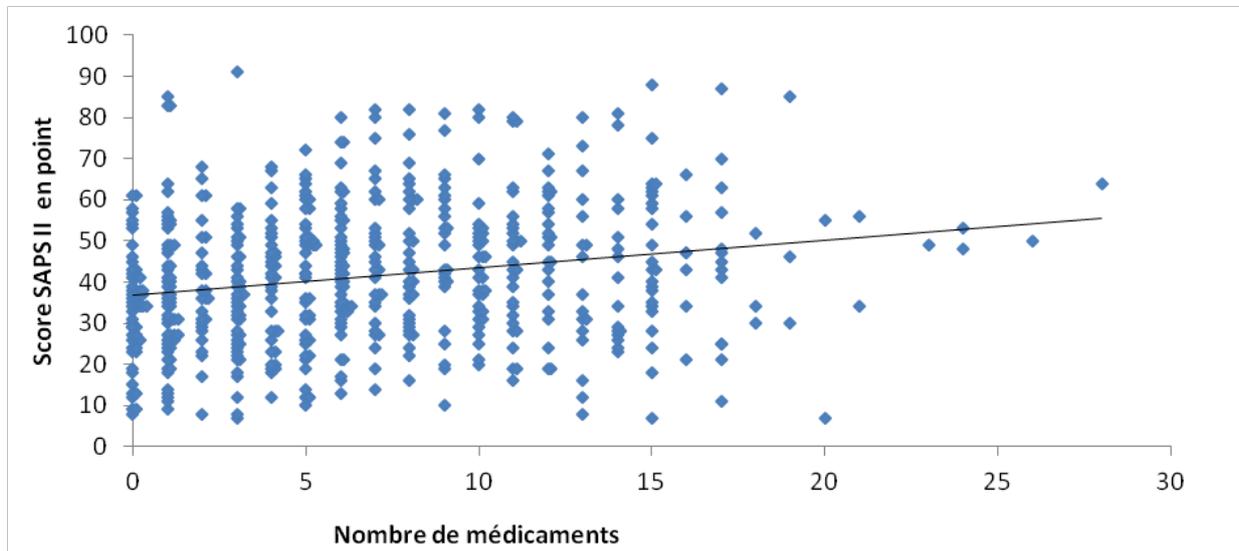


Figure 23 : Score SAPS II en fonction du nombre de médicaments auxquels le patient était exposé avant l'admission aux SIA (n=615)

La Figure 24 ci-dessous montre que la **durée de séjour** tend à s'élever avec le nombre de médicaments auxquels le patient était exposé avant l'admission aux SIA. Le test de corrélation de Spearman trouve une faible corrélation positive monotone entre ces deux variables ( $\rho=0.13$ ,  $n=615$ ,  $p<0.001$ ) avec un coefficient de régression égal à 0.070. A noter que 9 cas ne sont pas représentés sur cette figure en raison d'une durée de séjour dépassant 30 jours.

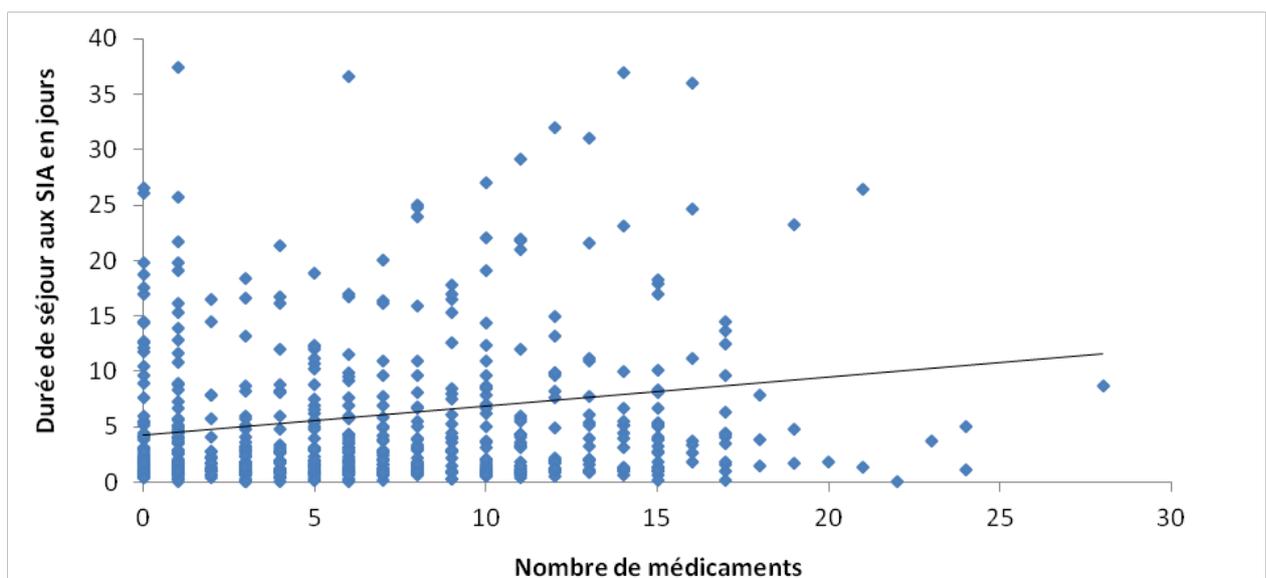


Figure 24 : Durée du séjour aux SIA en fonction du nombre de médicaments auxquels le patient était exposé avant l'admission aux SIA (n=606)

### III.1.2 Exposition médicamenteuse et médicaments incriminés dans le collectif des cas inclus

La Figure 25 ci-dessous représente le **nombre de cas dans lesquels le patient prenait un nombre défini de médicaments différents** avant l'admission aux SIA dans le collectif des 55 cas inclus. La moyenne et la médiane sont de 12, l'intervalle va de 2 à 24 (sic) médicaments différents. Le détail des médicaments pris par les cas inclus se trouve en Annexe 12.

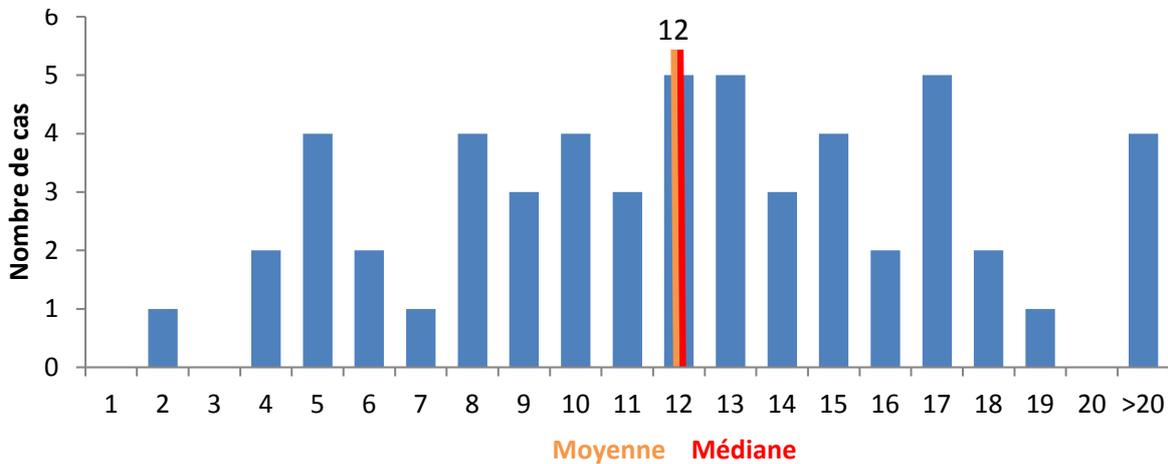


Figure 25 : Nombre de cas dans lesquels le patient prenait un nombre défini de médicaments différents avant l'admission aux SIA dans le collectif des cas inclus (n=55)

Le nombre total de **médicaments incriminés** dans l'EIM pour les 55 cas inclus est de 133, soit 2.4 médicaments incriminés par cas inclus en moyenne. En termes de distribution, ce sont un ou deux médicaments qui sont incriminés dans la majorité des cas (la médiane est à 2.0). L'intervalle va toutefois jusqu'à huit médicaments incriminés (c'est le cas pour deux des cas inclus) (Figure 26).

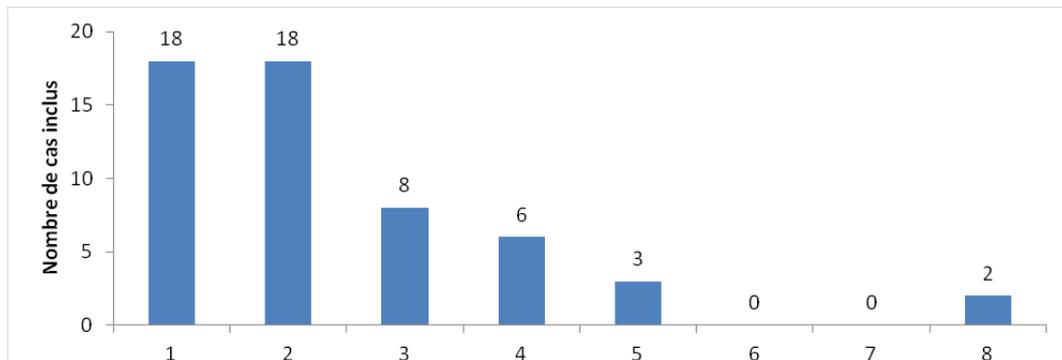


Figure 26 : Nombre de cas inclus avec un nombre défini de médicaments incriminés dans l'EIM

La Figure 27 ci-dessous montre les médicaments incriminés dans l'EIM regroupés par classes ATC, par ordre décroissant de fréquence. Les chiffres sur les barres horizontales de cette figure sont les nombre de médicaments incriminés au sein de chaque classe. Les antinéoplasiques sont les agents les plus fréquemment incriminés (25.5% des cas inclus, n=34). Les classes suivantes les plus fréquentes sont les corticoïdes (13.5% des cas inclus, n=18) et les antithrombotiques (12.9% des cas inclus, n=17). Si l'on regroupe les immunosuppresseurs (en bleu) et les corticoïdes (en orange), ils représentent la deuxième classe la plus fréquente (19.5% des cas inclus, n=26). Le nombre total de médicaments incriminés ne correspond pas au nombre total d'EIM, du fait que plusieurs

médicaments peuvent être incriminés dans un seul EIM, notamment lorsqu'il s'agit d'EIM sur chimiothérapie anticancéreuse.

En termes de principe actif, la dexaméthasone et la prednisone sont les deux molécules les plus souvent incriminées (chacune a été incriminée dans 7 admissions de cas inclus), suivis par la cytarabine et l'étoposide (incriminés dans 6 admissions de cas inclus), puis par le métoprolol (incriminé dans 5 admissions de cas inclus) et l'acénocoumarol (incriminé dans 4 admissions de cas inclus).

Le détail des médicaments incriminés dans les admissions des cas inclus est présenté en Annexe 11. Les 55 cas inclus sont décrits en Annexe 17.

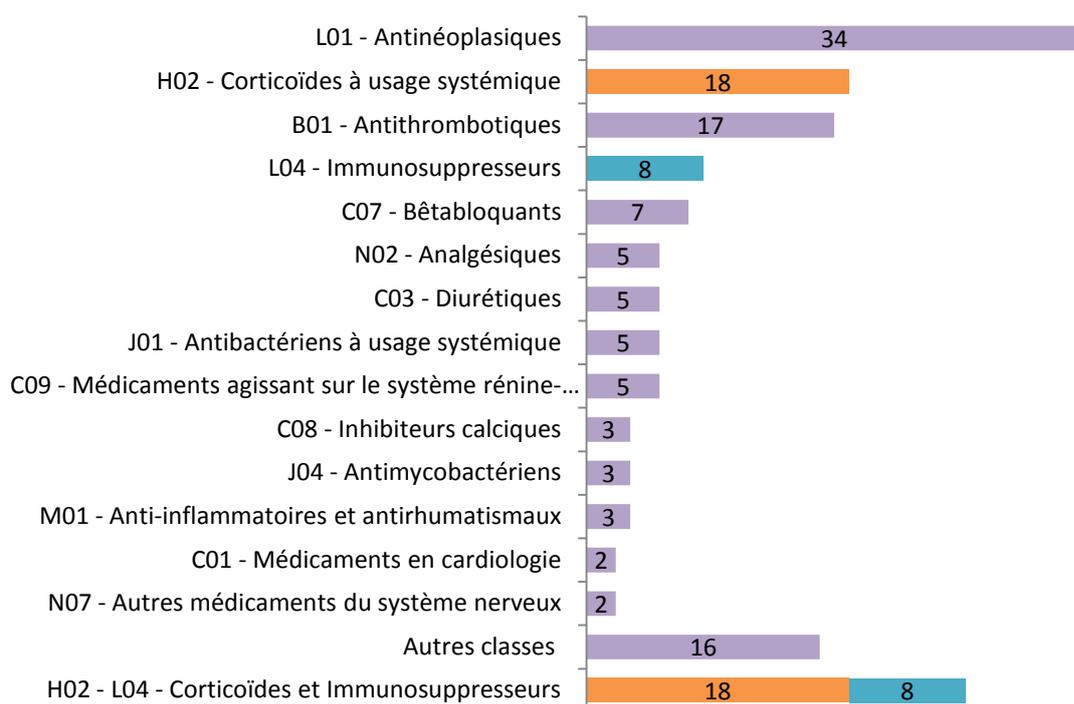


Figure 27 : Médicaments incriminés dans l'EIM regroupés par classes ATC, par ordre décroissant de fréquence (les corticoïdes sont représentés en orange et les immunosuppresseurs en bleu)

### III.1.3 Médicaments impliqués dans le collectif des CMM

Le nombre total de médicaments impliqués dans les 33 admissions de type CMM aux SIA est de 65. La Figure 28 ci-dessous présente ces médicaments, regroupés par classes ATC, par ordre décroissant de fréquence. Les antithrombotiques représentent la classe la plus fréquemment impliquée (18.8% des CMM, n=12), suivie par les analgésiques et les psycholeptiques (12.5% des CMM, n=8 chacun) et l'association immunosuppresseurs/corticoïdes (9.4% des CMM, n=6).

En termes de principe actif, l'acide acétylsalicylique est la molécule la plus fréquemment impliquée (dans 8 CMM), suivie par l'acénocoumarol, le métoprolol et la morphine (chacun dans 3 CMM).

Le détail des médicaments impliqués pour les CMM est présenté en Annexe 15. Les 33 CMM sont décrits en Annexe 18.

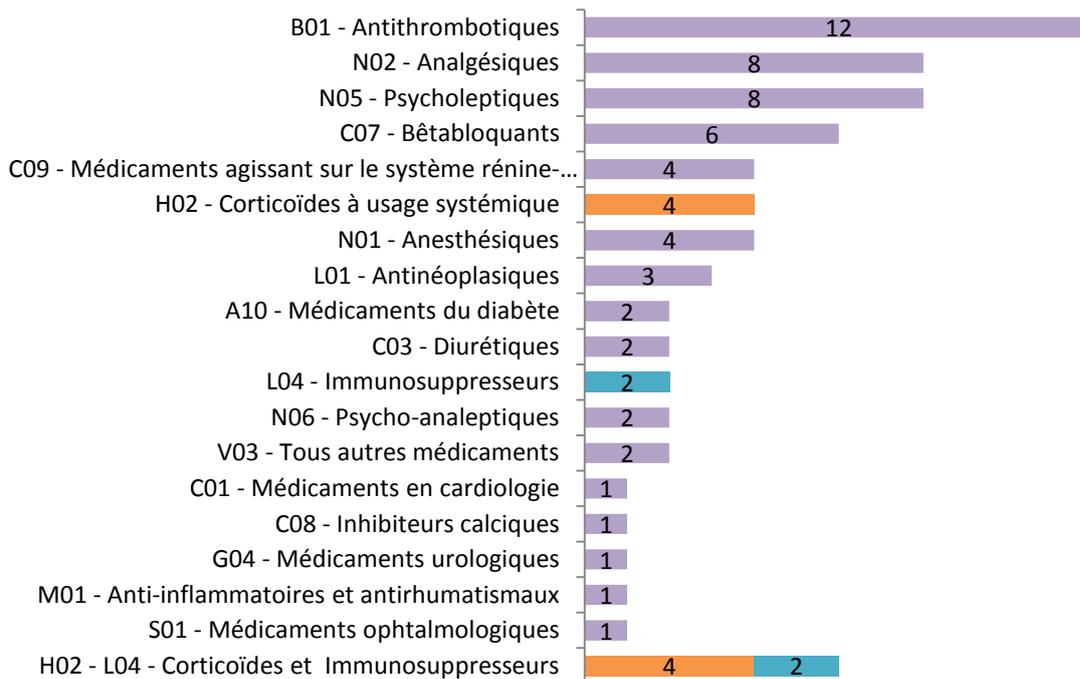


Figure 28 : Médicaments impliqués dans les CMM regroupés par classes ATC, par ordre décroissant de fréquence (les corticoïdes sont représentés en orange et les immunosuppresseurs en bleu)

### III.1.4 Médicaments incriminés dans les admissions pour tentamen ou abus

Le nombre total de médicaments incriminés dans les 11 admissions aux SIA pour un **tentamen ou un abus médicamenteux** est de 17. La Figure 29 ci-dessous présente par ordre décroissant de fréquence les différentes classes ATC incriminées. La classe la plus fréquemment incriminée est celle des psycholeptiques (6 admissions). Le détail des principes actifs incriminés est rapporté dans l'Annexe 14 : le principe actif le plus souvent incriminé est le zolpidem (3 admissions).

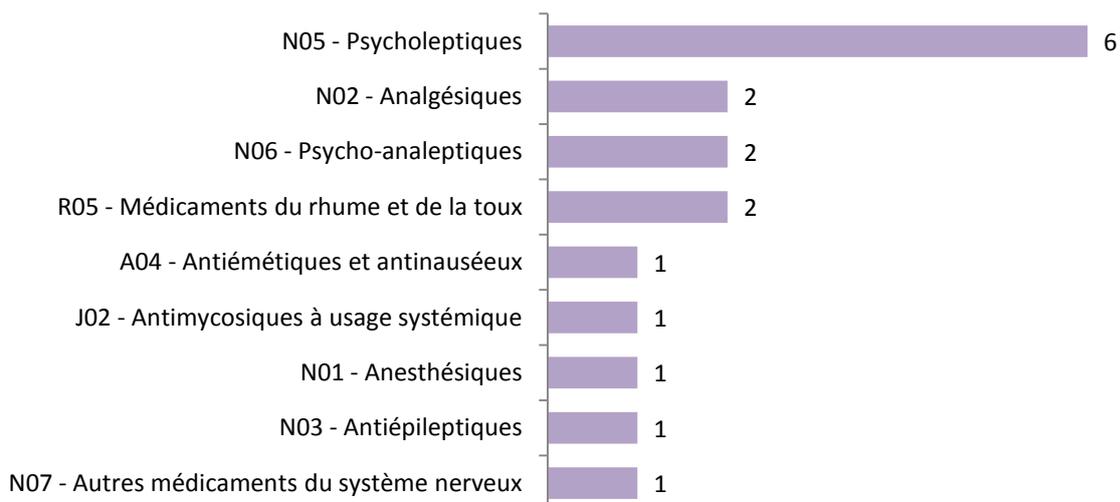


Figure 29 : Médicaments impliqués dans les tentamen et abus médicamenteux regroupés par classes ATC, par ordre décroissant de fréquence

### III.1.5 Exposition médicamenteuse dans le collectif des cas non inclus

L'exposition médicamenteuse avant l'admission aux SIA s'élevait à 3522 produits pharmaceutiques au total pour l'ensemble des cas non inclus, soit une exposition moyenne de 6.3 médicaments par cas. La Figure 30 ci-dessous montre l'exposition médicamenteuse par classe ATC et ordre décroissant de fréquence. Les pourcentages sont calculés sur la base de l'exposition totale (3522). Les classes ATC les plus prescrites aux cas non inclus sont les anti-thrombotiques (10%), les analgésiques (9%) et les psycholeptiques (8%).

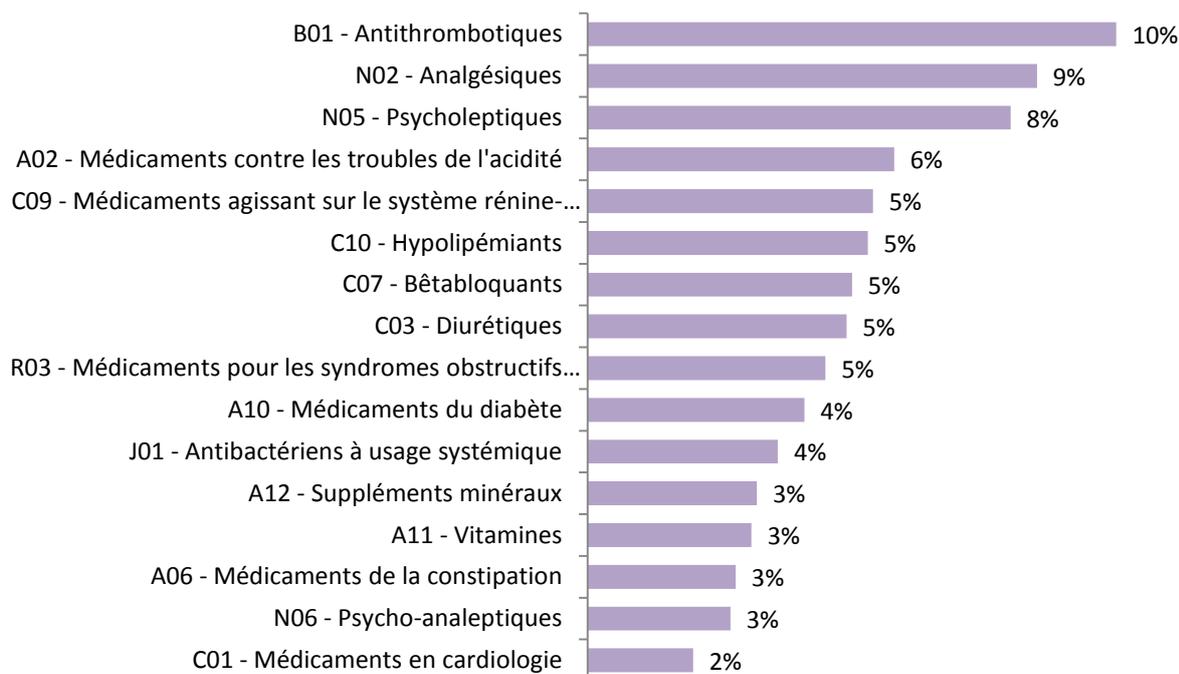


Figure 30 : Exposition médicamenteuse avant l'admission aux SIA, par classe ATC et ordre décroissant de fréquence, chez les cas non inclus (n=560). Les pourcentages sont calculés sur la base de l'exposition totale (3522 médicaments prescrits) ; les pourcentages inférieurs à 2% ne sont pas représentés.

Le détail des médicaments auxquels les cas non inclus étaient exposés avant l'admission aux SIA est présenté en Annexe 13.

### III.2 Caractéristiques des EIM

Les EIM les plus fréquemment observés sont les infections (36% des cas inclus, n=20), suivies par les hémorragies (25% des cas inclus, n=14) et les troubles neurologiques (18% des cas inclus, n=10) (Figure 31).

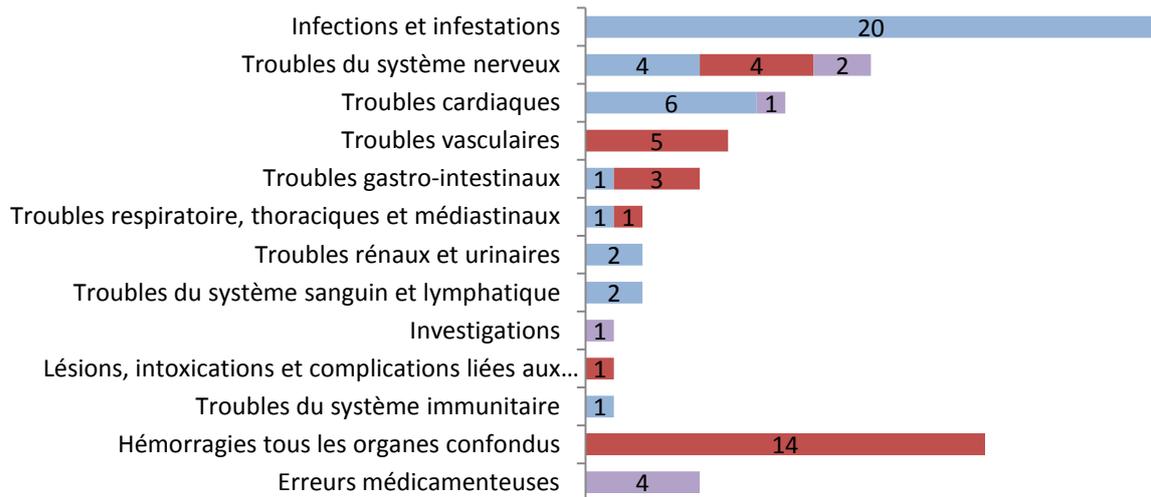


Figure 31 : Nombre d'EIM par système atteint selon la classification MedDRA au niveau SOC (System Organ Class). Les hémorragies (représentées en rouge) ont été observées dans différents sites ; elles sont regroupées sur l'avant-dernière ligne de la figure. Les EIM liés à des erreurs (représentés en violet) sont regroupés sur la dernière ligne de la figure.

Au niveau HLT (high-level term ou terme général) de la classification MedDRA, la catégorie la plus fréquente est «sepsis, bactériémie, virémie et fongémie non spécifié» (18% des cas inclus, n=10), suivie par la catégorie «collapsus circulatoire et choc» (9% des cas inclus, n=5).

La classification détaillée des EIM est présentée en Annexe 10.

Le Tableau 6 ci-dessous associe les classes ATC les plus fréquemment incriminées aux EIM induits, avec mention de la fréquence de ces derniers.

Tableau 6 : Relation entre classes ATC les plus fréquemment incriminées et EIM induits. Les EIM sont présentés au niveau HLT (high-level term) de la classification MedDRA. La couleur rouge met en évidence les EIM hémorragiques et la couleur violette les erreurs médicamenteuses.

(Plusieurs médicaments et plusieurs classes de médicament peuvent être incriminés dans la survenue d'un seul EIM, ce qui implique que la somme des chiffres sur une ligne horizontale peut être supérieure au nombre d'EIM observés. Les chiffres indiquent le nombre de fois où un médicament d'une classe donnée a été incriminé dans un EIM)

|  | ANTINEOPLASMIQUES | ANTI THROMBOTIQUES | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE | IMMUNOSUPPRESSEURS | BETABLOQUANTS | ANTIMICROBIENS | ANALGESIQUES | DIURETIQUES | ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE | MEDICAMENTS AGISSANT SUR LE SYSTEME RENINE ANGIOTENSINE | INHIBITEURS CALCICIQUES | ANTI INFLAMMATOIRES ET ENTIRHUMATISMAUX | MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE | AUTRES MEDIAMENTS DU SYSTEME NERVEUX | AUTRES CLASSES |
|--|-------------------|--------------------|--------------------------------|--------------------|---------------|----------------|--------------|-------------|-----------------------------------|---|-------------------------|---|----------------------------|--------------------------------------|----------------|
| Sepsis, bactériémie, virémie et fongémie                 | 12                |                    | 5                              | 5                  |               |                |              |             |                                   |   |                         |   |                            |                                      | 1              |
| Hémorragie du SNC et AVC                                 |                   | 6                  |                                |                    |               |                | 1            |             |                                   |   |                         |   |                            |                                      |                |
| La toux et les symptômes associés*                       | 6                 | 1                  |                                |                    |               |                |              |             |                                   |   |                         |   |                            |                                      |                |
| Collapsus circulatoire et choc                           |                   | 4                  |                                |                    | 1             |                |              |             |                                   |   |                         | 1                                       |                            |                                      | 1              |
| Infections fongiques                                     | 4                 |                    | 4                              |                    |               |                |              |             |                                   |   |                         |   |                            |                                      |                |
| Infections à Aspergillus                                 | 3                 |                    | 3                              | 1                  |               |                |              |             |                                   |   |                         |   |                            |                                      | 1              |
| Insuffisance cardiaque                                   |                   |                    |                                |                    | 3             |                |              | 2           |                                   | 2   | 2                       |   | 1                          |                                      | 2              |
| Perforation et ulcère duodéal                            |                   | 3                  |                                |                    |               |                |              |             |                                   |   |                         | 1                                       |                            |                                      |                |
| Infections des voies respiratoires basses et des poumons | 2                 |                    |                                |                    |               |                |              |             |                                   |   |                         |   |                            |                                      |                |
| Insuffisance rénale                                      |                   |                    |                                |                    | 1             | 3              |              | 1           | 2                                 | 2   |                         |   |                            |                                      | 1              |
| Infections bactériennes                                  |                   |                    | 2                              | 2                  |               |                |              |             |                                   |   |                         |   |                            |                                      |                |
| Infections à Haemophilus                                 | 2                 |                    | 1                              |                    |               |                |              |             |                                   |   |                         |   |                            |                                      |                |
| Infections à Staphylocoques                              | 2                 |                    | 2                              |                    |               |                |              |             |                                   |   |                         |   |                            |                                      |                |
| Infections virales                                       | 2                 |                    | 2                              |                    |               |                |              |             |                                   |   |                         |   |                            |                                      |                |
| Epilepsie et troubles épileptiques                       |                   |                    |                                |                    |               |                |              | 2           | 2                                 |   |                         | 1                                       |                            |                                      | 1              |
| Coma   |                   |                    |                                |                    |               |                |              |             |                                   |   |                         |   |                            |                                      | 3              |
| Trouble de la conscience                                 |                   |                    |                                |                    |               |                | 2            |             |                                   |   |                         |   |                            |                                      |                |
| Polyneuropathies aiguës                                  |                   |                    |                                |                    |               |                |              |             |                                   |   |                         |   |                            |                                      | 1              |
| Trouble de la conduction cardiaque                       |                   |                    |                                |                    | 2             |                |              |             |                                   |   | 1                       |   | 1                          |                                      |                |
| Arythmie ventriculaire/arrêt cardiaque                   |                   |                    |                                |                    |               |                |              |             |                                   | 1   |                         |   |                            | 1                                    | 2              |
| Pancréatite chronique et aiguë                           |                   |                    |                                |                    |               |                |              |             |                                   | 1   |                         |   |                            |                                      |                |
| Œdème pulmonaire   |                   |                    |                                |                    |               |                | 1            |             |                                   |   |                         |   |                            |                                      | 1              |
| Thrombocytopénie   |                   | 2                  |                                |                    |               |                |              |             |                                   |   |                         |   |                            |                                      |                |
| Coagulopathie  | 1                 |                    |                                |                    |               |                |              |             |                                   |   |                         |   |                            |                                      |                |
| Trouble ECG  |                   |                    |                                |                    |               |                | 1            |             |                                   |   |                         |   |                            | 1                                    |                |
| Lésion cérébrale   |                   | 1                  |                                |                    |               |                |              |             |                                   |   |                         |   |                            |                                      |                |
| Choc anaphylactique                                      |                   |                    |                                |                    |               |                |              |             |                                   |   |                         |   |                            |                                      | 1              |

\*Dans ce cas : hémoptysie pulmonaire massive.

Les EIM de type A sont nettement majoritaires (91%).

L'**imputabilité** a été jugée possible dans la majorité des cas (60% des cas inclus, n=33), probable dans 38% des cas (n=21), et certaine dans un seul cas.

La Figure 32 ci-dessous représente la **fréquence d'attribution d'une imputabilité certaine, probable et possible en fonction des médicaments incriminés regroupés par classes ATC**. Une imputabilité certaine a été attribuée à deux antithrombotiques utilisés chez le même patient (HIT avec preuve biologique après exposition successive à de l'héparine standard puis à une héparine de bas poids moléculaire). Une imputabilité possible a été majoritairement associée à quatre classes : les immunosuppresseurs, les corticoïdes, les antinéoplasiques et les anti-thrombotiques. Une imputabilité probable se retrouve dans toutes les classes ci-dessous, à l'exception des immunosuppresseurs.

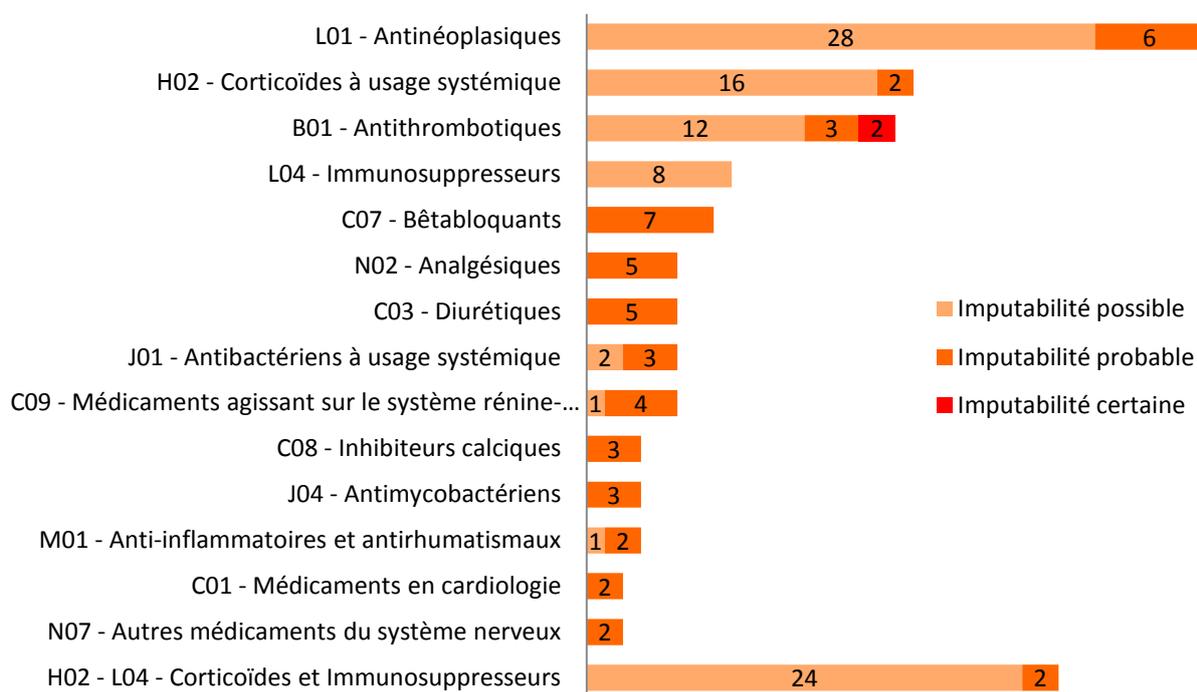


Figure 32 : Fréquence d'attribution d'une imputabilité certaine, probable, et possible, en fonction des médicaments incriminés regroupés par classes ATC

En ce qui concerne l'**évitabilité**, un tiers des EIM a été jugé évitable (33% des cas inclus n=18, dont 16 cas probablement évitables et 2 cas certainement évitables).

La répartition des critères d'évitabilité retenus était la suivante : Dose, fréquence ou voie d'administration inappropriées pour l'âge, le poids et les co-morbidités : 8 fois positif ; Médicament non indiqué compte tenu de la condition du patient : 6 fois positif ; Omission ou négligence d'une surveillance recommandée : 3 fois positif ; Antécédent allergique ou d'intolérance non pris en compte, Interaction médicamenteuse non prise en compte, Omission d'un traitement préventif recommandé, Observance insuffisante à l'origine de l'EIM : 1 fois positif chacun.

Quelques exemples d'EIM estimés **probablement évitables** (1 critère d'évitabilité rempli) sont présentés ci-dessous :

***La dose, la fréquence d'administration, ou la voie d'administration du médicament était inappropriée compte tenu de l'âge, du poids et des co-morbidités :***

Homme de 81 ans qui reçoit sur 2 heures environ un total de 31 mg de morphine en trois administrations successives (9 mg, 11 mg et 11 mg) par voie sous-cutanée. A noter la présence d'une insuffisance rénale (clairance à la créatinine selon Cockcroft-Gault à environ 50 ml/min) qui ralentit l'élimination du principal métabolite actif de la morphine. La morphine a été administrée à une posologie trop élevée.

***Le médicament incriminé était non indiqué compte tenu de la condition du patient :***

Femme de 84 ans, résidente d'un établissement médico-social, ayant reçu par erreur les médicaments d'une autre résidente, soit quétiapine 600 mg, trazodone 50 mg, prégabaline 75 mg et metformine 500 mg. Une heure après l'administration de ces médicaments, elle devient comateuse. La quétiapine est probablement le médicament qui a été le plus délétère, car très sédatif et fortement dosé chez cette patiente qui n'en recevait que de façon occasionnelle à la posologie de 25 mg/j au plus.

***L'éventuelle surveillance recommandée (taux sanguins, surveillance clinique ou biologique) a été omise, ou non appliquée, ou non prise en compte :***

Femme de 66 ans sous anticoagulation thérapeutique d'énoxaparine 2x100 UI/j en sous-cutané (poids 125 kg), Selon les recommandations du fabricant, cette posologie n'était pas excessive, mais un monitoring de l'anticoagulation par anti-Xa n'a pas été effectué. Cinq jours après le début du traitement, la patiente est admise aux SIA pour un choc hémorragique.

***Il y avait un antécédent allergique ou une intolérance au médicament :***

Homme de 80 ans ayant présenté à deux reprises en l'espace de trois mois des diarrhées sévères peu après l'introduction de co-amoxicilline. Lors du 2<sup>e</sup> épisode, il a développé une insuffisance rénale aiguë anurique sur déshydratation et un choc hypovolémique.

***Un éventuel traitement préventif recommandé a été omis :***

Homme de 52 polymorbide, sous acénocoumarol après remplacement de valve cardiaque. Suite à un accident de la voie publique, il est admis à l'hôpital. A à son arrivée l'INR est supérieur à la cible (4.8) mais n'est pas corrigé. Quelques heures après l'admission, le patient présente un choc hémorragique sur un hématome rétro-péritonéal.

***Une observance insuffisante est à l'origine de l'EIM :***

Homme de 79 ans connu pour des métastases osseuses, traité par des patchs de fentanyl 50 µg/72heures. Il est hospitalisé pour une stabilisation de la colonne cervicale. Deux jours après l'opération, le patient présente une hypotension persistante, une hypoxémie et des troubles de l'état de conscience, on s'aperçoit alors qu'il porte 3 patchs de fentanyl simultanément.

Un exemple d'EIM estimé **certainement évitable** (3 critères d'évitabilité remplis) :

***La dose, la fréquence d'administration, ou la voie d'administration du médicament était inappropriée compte tenu de l'âge, du poids et des co-morbidités ET Une interaction médicamenteuse a favorisé la survenue de l'EIM ET L'éventuelle surveillance recommandée (taux sanguins, surveillance clinique ou biologique) a été omise, ou non appliquée, ou non prise en compte :***

Femme de 94 ans vivant en EMS traitée par flécaïnide depuis 20 ans (extrasystoles ventriculaires au moment de l'introduction du traitement). Un traitement de labétalol d'emblée à 2x200 mg/j a été récemment ajouté (HTA). Quelques jours plus tard, la patiente devient bradycarde (objectivé par les soignants de l'EMS) et présente une baisse de l'état général. Les médicaments précités sont néanmoins poursuivis à la même posologie. Deux semaines après l'introduction de labétalol, la patiente est hospitalisée ; à l'admission, elle présente un bloc atrio-ventriculaire du 3<sup>ème</sup> degré et une insuffisance rénale aiguë. L'évolution est spontanément favorable après l'arrêt de la flécaïnide et du labétalol.

La Figure 33 ci-dessous représente la **fréquence d'attribution du caractère certainement évitable, probablement évitable et non évitable d'un EIM en fonction des médicaments incriminés regroupés par classes ATC**. Les médicaments incriminés dans des EIM jugés certainement évitables sont un bêta-bloqueur et la flécaïnide dans l'un des cas, et la prednisone dans l'autre cas. Les immunosuppresseurs, les corticoïdes (sauf dans un cas) et les antinéoplasiques sont incriminés dans des EIM jugés non évitables. Les anti-thrombotiques et les autres médicaments du système nerveux (i.e. méthadone) sont généralement incriminés dans des EIM jugés non évitables.

Au total 33% (n=18) des EIM sont évitables, dont 29% (n=16) sont probablement évitables et 3.6% (n=2) sont certainement évitables.

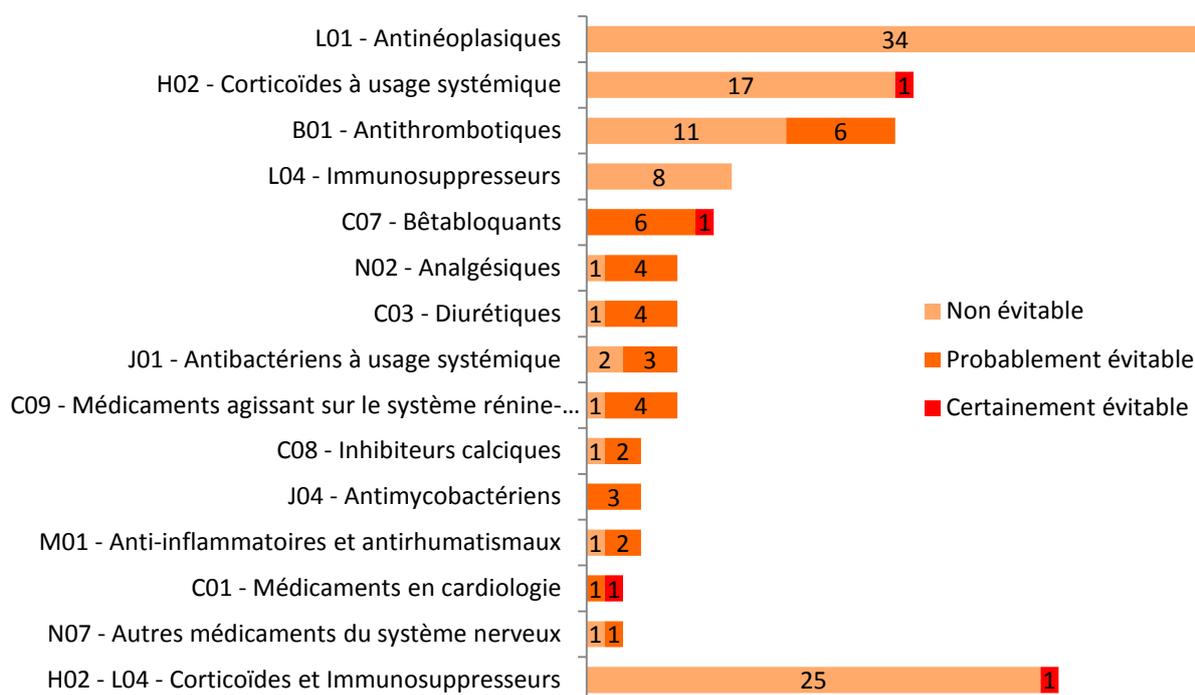


Figure 33 : Fréquence d'attribution du caractère certainement évitable, probablement évitable et non évitable d'un EIM en fonction des médicaments incriminés regroupés par classes ATC.

Le lien entre imputabilité et évitabilité des 55 EIM recensés dans l'étude a été étudié par un test de corrélation de Spearman. Ce dernier montre une corrélation positive et monotone entre ces deux variables ( $\rho=0.45$ ,  $p<0.001$ ). Ainsi les EIM probables ou certains ont tendance à être considérés comme plus évitables que les EIM possibles.

L'évolution des cas inclus (guérison, séquelles ou décès) est présentée dans la Figure 34 ci-dessous par catégorie d'EIM (SOC MedDRA). Les hémorragies se retrouvent dans différents organes, mais ont aussi été regroupées sous « hémorragies tous les organes confondus ». Pour rappel, l'évolution est documentée jusqu'à fin juillet 2015, sauf en ce qui concerne les décès qui sont documentés jusqu'à début septembre 2015.

L'évolution est toujours favorable pour les troubles cardiaques, y compris un allongement du QT listé dans la catégorie « Investigations », ainsi que les troubles rénaux et urinaires et les troubles du système immunitaire. En revanche, la majorité des cas d'EIM de type « hémorragies tous les organes confondus » sont décédés. Globalement, 29% des cas inclus sont décédés, 22% ont gardé des séquelles et 49% sont considérés comme « guéris de l'EIM » à la sortie.

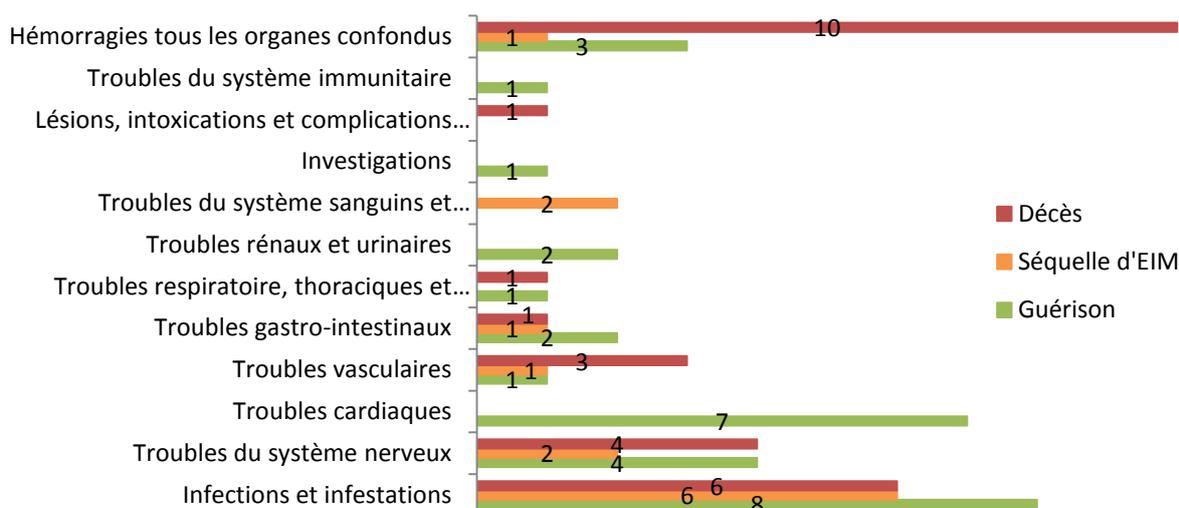


Figure 34 : Nombre de cas inclus avec guérison, séquelles, ou décès du patient, par catégorie d'EIM (SOC MedDRA)

### III.2.1 Mention de l'EIM dans la lettre de sortie des SIA

L'EIM est évoqué ou mentionné dans 24 des 55 lettres de sortie des SIA. Il existe une corrélation positive entre le degré d'imputabilité et la mention de l'EIM : 100% des EIM considérés comme certains, 52% des EIM probables et 36% des EIM possibles ont été mentionnés dans la lettre de sortie. La Figure 35 ci-dessous montre le nombre de lettres de sortie des SIA dans lesquelles l'EIM est évoqué ou mentionné en fonction de la classe de l'EIM (SOC MedDRA). Les hémorragies et les erreurs ayant entraîné un EIM sont réparties dans différentes classes, mais ont également été regroupées respectivement sous « hémorragies tous les organes confondus » et « erreurs médicamenteuses ». Les EIM liés à des erreurs sont toujours mentionnés (100%, 4/4) et la moitié des EIM de type hémorragie est mentionnée (50%, 7/14).

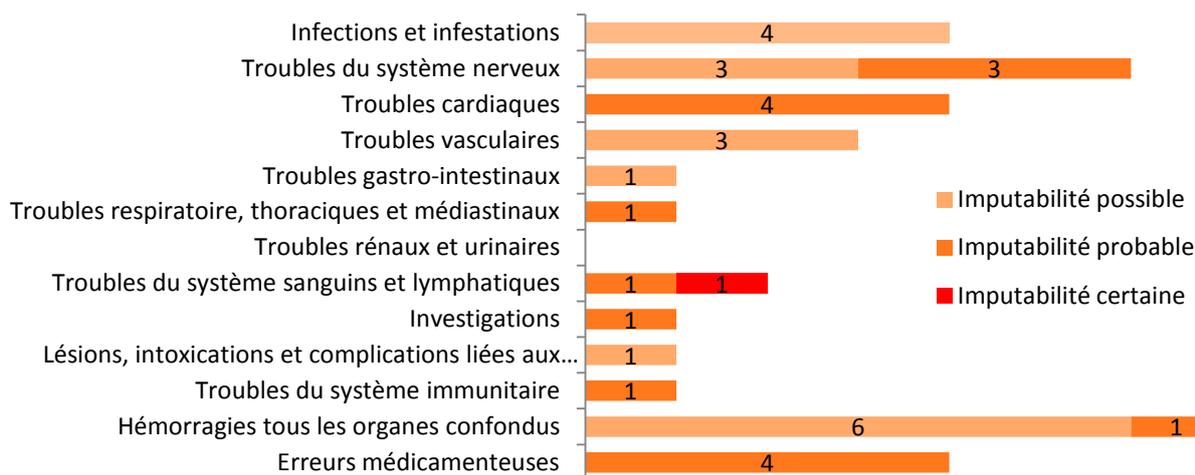


Figure 35 : Nombre de lettres de sortie des SIA dans lesquelles l'EIM est évoqué ou mentionné en fonction de la catégorie d'EIM (SOC MedDRA) et du degré d'imputabilité

### III.3 Validation

#### III.3.1 Concordance de l'imputabilité

Dans le Tableau 7 ci-dessous, sont détaillées les imputabilités estimées par les trois pharmacologues et les investigateurs pour les 20 cas étudiés.

Tableau 7 : Détails des imputabilités estimées par les investigateurs et les trois pharmacologues pour les 20 cas étudiés

| N° inclusion | Investigateurs | Pharmacologue 1 | Pharmacologue 2 | Pharmacologue 3 |
|--------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 18           | Probable       | Probable        | Probable        | Possible        |
| 67           | Possible       | Probable        | Probable        | Possible        |
| 92           | Probable       | Possible        | Possible        | Possible        |
| 120          | Possible       | Possible        | Possible        | Possible        |
| 123          | Possible       | Possible        | Contributif     | Contributif     |
| 126          | Contributif    | Possible        | Contributif     | Contributif     |
| 193          | Possible       | Possible        | Possible        | Probable        |
| 218          | Probable       | Probable        | Probable        | Possible        |
| 287          | Probable       | Probable        | Possible        | Contributif     |
| 298          | Contributif    | Contributif     | Contributif     | Contributif     |
| 317          | Probable       | Probable        | Possible        | Probable        |
| 345          | Probable       | Possible        | Possible        | Possible        |
| 426          | Possible       | Possible        | Possible        | Contributif     |
| 428          | Contributif    | Contributif     | Contributif     | Possible        |
| 476          | Probable       | Probable        | Possible        | Possible        |
| 495          | Possible       | Probable        | Possible        | Possible        |
| 510          | Possible       | Possible        | Contributif     | Contributif     |
| 520          | Possible       | Possible        | Possible        | Possible        |
| 540          | Possible       | Possible        | Possible        | Possible        |
| 581          | Probable       | Probable        | Possible        | Possible        |

Les résultats de concordance de l'imputabilité entre les investigateurs et les trois pharmacologues sont présentés dans le Tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8 : Concordance de l'imputabilité entre les investigateurs et chacun des trois pharmacologues

| Concordance imputabilité         | % d'accord observé (Po) | % d'accord attendu (Pc) | Kappa (K)   | Intervalle de confiance IC | Kappa <sub>pondéré</sub> (K <sub>w</sub> ) |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------|----------------------------|--|
| Investigateurs – Pharmacologue 1 | 75%                     | 40%                     | <b>0.58</b> | 0.24 – 0.92                | <b>0.64</b>                                |
| Investigateurs – Pharmacologue 2 | 55%                     | 37%                     | <b>0.29</b> | 0.00 – 0.57                | <b>0.40</b>                                |
| Investigateurs – Pharmacologue 3 | 40%                     | 35%                     | <b>0.07</b> | -0.20 – 0.34               | <b>0.17</b>                                |

Les imputabilités sont donc estimées par différents intervenants avec une concordance variant entre “très faible” et “moyenne” pour le kappa, et “très faible” et “bonne” pour le kappa<sub>pondéré</sub>.

### III.3.2 Concordance de l'évitabilité

Dans le Tableau 9 ci-dessous, sont détaillés les évitabilités évaluées par les investigateurs et les trois pharmacologues.

Tableau 9 : Détails des évitabilités évaluées par les investigateurs et les trois pharmacologues pour les 17 cas (inclus par les investigateurs) parmi les 20 cas étudiés

| N° inclusion | Investigateurs | Pharmacologue 1 | Pharmacologue 2 | Pharmacologue 3 |
|--------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 18           | Non            | Non             | Probablement    | Non             |
| 67           | Non            | Non             | Non             | Non             |
| 92           | Probablement   | Probablement    | Probablement    | Probablement    |
| 120          | Non            | Non             | Non             | Probablement    |
| 123          | Non            | Probablement    | Non             | Probablement    |
| 193          | Probablement   | Non             | Non             | Non             |
| 218          | Non            | Non             | Non             | Non             |
| 287          | Probablement   | Certainement    | Probablement    | Non             |
| 317          | Non            | Non             | Non             | Non             |
| 345          | Probablement   | Probablement    | Probablement    | Probablement    |
| 426          | Certainement   | Probablement    | Probablement    | Probablement    |
| 476          | Probablement   | Certainement    | Probablement    | Probablement    |
| 495          | Non            | Non             | Non             | Non             |
| 510          | Non            | Non             | Non             | Non             |
| 520          | Non            | Probablement    | Probablement    | Probablement    |
| 540          | Probablement   | Probablement    | Probablement    | Probablement    |
| 581          | Probablement   | Probablement    | Probablement    | Probablement    |

Les résultats de concordance de l'évitabilité entre les investigateurs et les trois pharmacologues sont présentés dans le Tableau 10 ci-dessous.

Tableau 10 : Concordance de l'évitabilité entre les investigateurs et les trois pharmacologues

| Concordance évitabilité          | % d'accord observé (Po) | % d'accord attendu (Pc) | Kappa (k)   | Intervalle de confiance IC | Kappa <sub>pondéré</sub> (K <sub>w</sub> ) |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------|----------------------------|--|
| Investigateurs – Pharmacologue 1 | 65%                     | 42%                     | <b>0.38</b> | 0.00 – 0.77                | <b>0.47</b>                                |
| Investigateurs – Pharmacologue 2 | 76%                     | 47%                     | <b>0.56</b> | 0.13 – 0.99                | <b>0.58</b>                                |
| Investigateurs – Pharmacologue 3 | 65%                     | 47%                     | <b>0.34</b> | -0.09 – 0.77               | <b>0.37</b>                                |

Les évitabilités sont donc estimées par les différents intervenants avec une concordance variant entre « faible » et « moyenne » tant pour le kappa que pour le kappa<sub>pondéré</sub>.

## IV. Discussion

Dans ce chapitre, nous commençons par résumer l'essentiel de nos résultats. Nous évaluons leur validité et leur pertinence, ainsi que les facteurs qui ont pu les influencer, tout en les comparant à ceux d'études similaires déjà publiées. Nous évoquons les points forts et les limites de notre étude. Nous terminons par les perspectives que ce travail ouvre en termes de prise en charge clinique et de sujets de recherche ultérieurs.

### IV.1 Résultats essentiels

Pour rappel, les objectifs visés étaient d'identifier, recenser et décrire toutes les admissions aux SIA du CHUV pour EIM durant une période de quatre mois de février à juin 2015. Plus spécifiquement il s'agissait de :

- décrire la population des patients admis aux SIA (toutes causes confondues) durant cette période;
- décrire la population des patients admis aux SIA pour EIM; comparer ces deux populations en termes de caractéristiques du patient (données démographiques, état de santé) mais aussi du séjour (durée, coûts, prestations spécifiques);
- décrire les EIM (fréquence, type et conséquences cliniques, médicaments incriminés, fréquence, imputabilité, évitabilité).

Les objectifs ont été atteints par les moyens prévus dans le laps de temps prévu. Au terme des 17 semaines prévues a minima, le nombre minimal visé d'inclusions (50) était déjà atteint (55 inclusions réalisées entre le 9 février et le 7 juin 2015) et la période de récolte de données a donc pris fin.

Les résultats essentiels sont brièvement rappelés ci-dessous.

#### IV.1.1 Description des admissions aux SIA durant les 17 semaines d'étude

En termes de données démographiques et d'état de santé, notre collectif total montre une distribution d'âge et de sexe similaire entre patients inclus et patients non inclus. Nous observons en revanche une polymédication beaucoup plus fréquente chez les cas inclus.

En termes de caractéristiques du séjour, la durée ne diffère pas essentiellement entre cas inclus et cas non inclus. Pour le collectif des inclus, uniquement des intubations et des hémofiltrations ont été appliquées, alors que chez les non inclus, l'intubation, l'hémofiltration, la CEC et la contre-pulsion ont été nécessaires.

Le coût global des 55 séjours aux SIA pour EIM observés pendant les 4 mois d'étude est estimé à 919'390 CHF, faisant extrapoler à environ 2.8 millions de CHF la charge financière annuelle des EIM nécessitant une prise en charge de soins intensifs au CHUV.

#### IV.1.2 Description des EIM

La **fréquence** des admissions aux SIA ayant un EIM pour motif principal est de **8.9%** (55/615, concernant 54 patients avec un patient admis à deux reprises aux SIA pour un EIM). Les EIM les plus fréquents sont les **infections (36%)**, suivies par les **troubles du système nerveux central (18%)** et les **troubles cardiaques (13%)**. La classification officielle des EIM étant basée sur l'organe atteint, les hémorragies, classées dans différents système d'organe (par ex. troubles gastro-intestinaux, troubles

du système nerveux central,...) n'apparaissent pas dans les trois plus fréquemment observés. Regroupées, les hémorragies constituent néanmoins un quart des EIM observés dans cette étude.

**Trente-trois pourcents** des EIM ont été considérés comme évitables au terme de notre évaluation basée sur des critères relativement conservateurs, ne prenant pas en compte les cas avec évitabilité discutable.

Le score SAPS II était plus élevé, à 48 versus 41 points, pour le collectif des inclus par rapport aux non inclus. Le score SOFA a été calculé uniquement pour les cas inclus et était à 9 points. Dans le collectif des inclus, une mortalité de 18% a été observée aux SIA et de 29% durant tout le séjour hospitalier ; cette mortalité est environ deux fois plus élevée que dans le collectif des non inclus.

#### IV.1.3 Médicaments incriminés

Les médicaments les plus souvent incriminés sont les antinéoplasiques, les corticostéroïdes à usage systémique, les antithrombotiques et les bêta-bloquants.

### IV.2 Comparaison avec les études similaires publiées et évaluation de la pertinence et de la validité des résultats

Le tableau en Annexe 1 résume les caractéristiques et résultats essentiels de notre étude et ceux d'études similaires. Par « similaires », nous entendons des études observationnelles prospectives (sauf une étude rétrospective) qui recensent la fréquence des admissions aux soins intensifs pour EIM.

En incluant la nôtre, on obtient **11 études assez hétérogènes** en termes de:

- période de récolte de données: la plus ancienne remonte à 1978 et les autres études aux années 2000 ;
- pays d'étude: Amérique du Nord, Europe et Proche Orient ;
- durée de la récolte de données: de 17 semaines (notre étude) à 3 ans ;
- taille de l'échantillon: de 249 à 2559 patients ;
- critères d'inclusion et d'exclusion: variables selon les études (par ex. tentamen et abus inclus dans certaines études, iatrogénie médicamenteuse et non médicamenteuse parfois prise en compte, exclusion de patients préalablement admis aux SIA ou non, etc) ;
- cadre de l'étude: types d'hôpital et de soins intensifs : médico-chirurgicaux ou uniquement médicaux ou spécialisés en oncologie ou en gastro-entérologie, etc ;
- analyse des données: variables (par ex. toutes les études ne comparent pas les admissions pour EIM à celles liées à une autre cause).

Concernant la **démographie**, notre collectif de patients inclus et non inclus a un âge moyen similaire à celui des patients d'autres études. Les collectifs sont constitués d'une majorité d'hommes, prédominance assez marquée dans notre étude. Quelques hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette observation. L'apparition de maladies cardiovasculaires est plus précoce chez l'homme par rapport à la femme. [50][51] L'homme consomme plus d'alcool que la femme. [52] Par conséquent, à âge égal, l'homme est statistiquement en moins bonne santé que la femme, or l'âge est un facteur pris en considération pour la décision d'admettre ou non un patient en soins intensifs. Une certaine discrimination homme-femme, reconnue dans les soins en général, pourrait également jouer un rôle dans cette prédominance d'hommes aux soins intensifs. [53]

Concernant la **provenance**, environ 50% des admissions aux SIA venaient du milieu hospitalier (CHUV ou autre hôpital), tant pour les inclus que les non inclus. Les patients inclus venaient majoritairement des Services de médecine interne et des maladies infectieuses du CHUV (les patients d'onco-hématologie sont généralement hospitalisés dans le Service des maladies infectieuses). Les patients non inclus provenaient majoritairement des Services de chirurgie du CHUV. Ceci n'est pas surprenant puisque les SIA accueillent des patients à la sortie du bloc opératoire (ex chirurgie cardiaque) et que ces patients là ne sont par conséquent pas admis pour un EIM. D'autre part, les patients de chirurgie ont généralement moins de médicaments que les patients de médecine, or la polymédication et les co-morbidités qui peuvent la justifier sont des facteurs de risque d'EIM.

La **fréquence des admissions pour EIM** aux soins intensifs se situe aux environs de 7% dans la majorité des études prospectives. [30][31][35][37] Les études les plus récentes recensent une fréquence légèrement plus élevée, de l'ordre de 9%, comme la nôtre. [29] Cette différence pourrait être liée à l'hétérogénéité méthodologique des études. Elle pourrait également s'expliquer par le vieillissement de la population et la polymorbidité/polymédication associées. Nous n'avons pas l'impression que notre étude surévalue la fréquence des EIM ; en effet, nous avons opté pour une attitude conservatrice, en n'incluant que les cas dans lesquels le(s) médicament(s) avait, selon nous, joué un rôle majeur. Nous avons d'ailleurs recensé 33 CMM qui n'ont pas été inclus. A noter que la fréquence des EIM graves en cours d'hospitalisation dans d'autres unités que les soins intensifs se situe aussi dans une fourchette de 5-10%.

Les **types d'EIM** les plus souvent observés sont les infections, les hémorragies, les troubles neurologiques et les troubles cardiaques. Cette distribution d'EIM se retrouve de façon assez constante dans la littérature. La période de récolte de données de notre étude, à moitié hivernale, a pu avoir un léger impact sur la fréquence des infections, la grippe et autres viroses étant plus fréquentes durant cette saison.

Les EIM à l'origine d'une admission aux SIA sont par définition graves. En Suisse, l'annonce des EIM graves aux autorités sanitaires (Swissmedic) est une obligation légale pour les professionnels de la santé (LPT art. 59). Dans le contexte de l'étude, nous avons donc annoncé tous les cas inclus (n=55). Toutefois, en dehors du contexte de l'étude, nous n'aurions vraisemblablement annoncé qu'une petite partie de ces cas : par ex. les sepsis sur agranulocytose post-chimiothérapie n'auraient pas été annoncés. En effet, ce type d'EIM est bien connu et une annonce aux autorités sanitaires est peu contributive pour la santé publique. La Division de Pharmacologie du CHUV est l'un des six Centres régionaux de pharmacovigilance ; ces Centres ont un mandat de Swissmedic pour traiter les annonces qu'ils reçoivent des professionnels de la santé, très généralement sur une base spontanée. A noter que nous n'avons reçu qu'une seule annonce spontanée pour ces 55 cas (insuffisance rénale aiguë sur microangiopathie et détresse respiratoire sous carfilzomib). Cette sous-notification bien connue est essentiellement due à une méconnaissance des critères d'annonce et du sens de la démarche, ainsi qu'à un manque de temps. Bien qu'elle soit souvent déplorée comme affaiblissant la sensibilité des systèmes de Pharmacovigilance et leur capacité à détecter des signaux concernant la sécurité des médicaments, la sous-notification pourrait cependant aussi présenter quelques avantages. Les annonceurs tendent à ne rapporter que les cas qu'ils ressentent comme les plus contributifs, augmentant ainsi la spécificité de la pharmacovigilance et lui permettant de se concentrer sur les signaux les plus importants cliniquement, tout en diminuant le risque d'engorgement du système par des cas triviaux ou peu pertinents.

Dans notre étude, les trois **classes médicamenteuses** les plus souvent **incriminées** étaient celles des antinéoplasiques, des corticostéroïdes et des antithrombotiques. Ces résultats sont retrouvés dans d'autres études. [33][29][30][28] Les antinéoplasiques sont fréquemment utilisés en combinaison et avec des corticostéroïdes, ce qui peut expliquer pourquoi ils se retrouvent en tête de liste. Dans la classe des antithrombotiques, les héparines sont souvent incriminées (7 admissions), suivies par l'acénocoumarol et l'acide acétylsalicylique (4 admissions pour chacune de ces substances). D'autres médicaments, comme les analgésiques [35][30][31] et les psychotropes [28][33], sont moins incriminés dans notre étude que dans les autres études. Ces deux classes de médicaments sont cependant bien représentées dans les CMM (non inclus).

L'**évitabilité** des EIM dans notre étude était de 33%, soit significative. C'est le critère « dose, fréquence, voie d'administration sont inappropriés compte tenu du tableau clinique du patient » qui était le plus souvent rempli. Sur 8 études, 6 rapportent néanmoins une évitabilité plus élevée [28][29][31][33][35][38], la moyenne étant d'environ 50% (les pourcentages rapportés varient de 17.5% [36] à 86% [31]). Seule une de ces études mentionne la méthode utilisée pour estimer l'évitabilité. Il existe différentes méthodes pour estimer l'évitabilité et aucune de ces méthodes n'a été démontrée supérieure à une autre. Même en utilisant les mêmes critères, l'estimation de l'évitabilité est peu reproductible, comme l'a d'ailleurs montré le test de concordance dans notre étude (concordance faible à moyenne pour l'estimation de l'évitabilité). Nous avons opté pour une attitude conservatrice dans l'estimation de l'évitabilité, ce qui peut expliquer que nos estimations se situent à environ 30% plutôt qu'à 50%. Par exemple, un certain nombre de patients de notre étude ont été admis pour des complications infectieuses après chimiothérapie. Ces EIM sont considérés comme des risques acceptables dans le contexte d'une maladie mortelle en l'absence de traitement ; nous avons donc estimé que ces EIM étaient tous non évitables. Néanmoins, le critère d'évitabilité « le médicament à l'origine de l'EIM était-il non indiqué compte tenu de la condition clinique du patient ... ? » aurait probablement pu s'appliquer à certains de nos cas, notamment lorsque le patient était en très mauvais état général et soumis à un traitement à visée purement palliative.

Aucune différence significative en termes d'**assistance spécifique** n'a été relevée entre les inclus et non inclus de notre étude. Ceci est en accord avec les résultats d'autres études.

Une différence statistiquement significative de score **SAPS II** entre les inclus et les non inclus a été relevée dans notre étude. Les patients admis pour un EIM étaient donc plus gravement atteints que les autres, en raison de leurs co-morbidités ou de l'EIM, et plus probablement d'une intrication des deux. Le score SAPS II de l'ensemble de notre collectif est en outre plus élevé que dans les autres études. [29][30][33][35] Ceci pourrait s'expliquer par le fait que le CHUV est un hôpital tertiaire.

Dans notre étude, en cohérence avec ces scores SAPS II plus élevés, la **mortalité** aux SIA et durant l'ensemble du séjour au CHUV était plus importante chez les patients inclus que chez les non inclus. La différence était statistiquement significative pour la mortalité durant l'ensemble du séjour au CHUV (29% versus 13%). Comme préalablement discuté, cela ne permet pas de conclure que les EIM tuent plus que les autres causes d'admission aux soins intensifs. En réalité, les patients admis aux soins intensifs pour un EIM prennent plus de médicaments, ont très probablement plus de co-morbidités et sont donc plus exposés au risque d'EIM que les autres. Les décès des patients inclus surviennent souvent après une cascade de complications qui font suite à l'EIM, mais qui sont très en lien avec les co-morbidités du patient.

En considérant la relation établie entre le score SAPS et la mortalité [46], nous nous attendions à un taux de mortalité plus élevé que ce qui a été relevé, tant dans le collectif des inclus (environ 40% attendu versus 29% observé) que des non inclus. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que l'évolution n'a pas pu être connue pour tous les patients. Nous n'avons pas recherché l'évolution des patients transférés dans un autre hôpital directement à partir des SIA, et une partie des patients étaient encore hospitalisée au CHUV lors de l'analyse de nos données.

Le score **SOFA** [47] s'élève à 9 dans le collectif des inclus, ce qui correspond à une mortalité prédite de 20%, en concordance avec la mortalité de 18% observée dans notre étude. Contrairement au score SAPS II qui prédit la mortalité sur l'ensemble du séjour hospitalier, le score SOFA prédit la mortalité aux soins intensifs, et les évolutions jusqu'à la sortie des SIA étaient connues pour tous les cas inclus.

Parmi les 10 patients décédés aux SIA, 7 ont été admis pour une hémorragie dans un contexte de prise d'antithrombotiques (anticoagulant ou/et antiagrégant) et 3 pour des EIM liés aux antinéoplasiques.

Les EIM n'ont pas seulement des conséquences humaines mais sont liés à des **coûts** importants. La somme des durées de séjour pour tous les patients admis pour un EIM aux SIA s'élève à 278 jours. Cela représente un coût global de 919'390 CHF pour le séjour aux SIA. Ce coût a été calculé de façon à refléter au mieux le prix réel comme expliqué dans la partie « Matériel et méthodes ». Nous n'avons pas pris en compte les coûts facturés aux assurances qui reflètent moins bien les coûts réels, puisque la facture pour un séjour donné varie en fonction du lieu de résidence du patient et du type d'assurance. Ce coût estimé de 919'390 CHF ne correspond qu'à une période limitée de 4 mois et ne comprend pas les coûts de la suite du séjour au CHUV ou dans un autre hôpital, ni les coûts indirects.

L'EIM a été mentionné (ou évoqué) dans la **lettre de sortie des SIA** dans moins de la moitié des cas. L'EIM est plus souvent mentionné lorsque le lien de causalité est évident, par exemple lorsque l'EIM est lié à une erreur. Lorsqu'ils sont mentionnés, les EIM sont rarement détaillés, alors que dans certains cas des informations sur les circonstances de survenue et les éventuels facteurs favorisants (ex dosage) pourraient être utiles pour la suite de la prise en charge du patient.

### IV.3 Points forts et limites de l'étude

Les **points forts** de notre étude sont détaillés ci-après. L'étude s'est déroulée dans le Service des SIA du CHUV, soit un service de soins intensifs «généraliste» au sein d'un hôpital universitaire prenant en charge un très vaste éventail de pathologies. Le recueil était prospectif et continu (week-end compris) pendant 4 mois avec un peu plus 600 admissions passées au crible. L'évaluation pour chaque cas admis aux SIA a été faite à plusieurs spécialistes en consultant des sources multiples. L'étude se voulait conservative tant pour l'estimation de l'imputabilité que de l'évitabilité.

Les **limites** de l'étude sont détaillées ci-après. La récolte de données a été débutée en hiver et s'est terminée au printemps, d'où la possibilité théorique de biais puisque seule une certaine partie de l'année est représentée. En pratique, il paraît peu probable que les EIM soient fortement influencés par la saison, à l'exception peut-être des infections (en l'occurrence l'étude commençait au moment d'infléchissement des consultations pour affection grippale en Suisse).

Il faut également relever un recul limité sur l'évolution clinique puisque les décès ne sont comptabilisés que jusqu'à début septembre, soit trois mois après la fin de l'étude.

Nous ne disposons pas de données relatives aux antécédents et co-morbidités, ce pour deux raisons : d'abord il n'était logiquement pas possible de les enregistrer pour l'ensemble des admissions passées au crible, ensuite, même si ces données étaient enregistrées pour les cas inclus, nous n'avons pas réussi à les coder en raison de la complexité des classifications (cela aurait nécessité une formation préalable de l'investigateur principal).

La concordance de l'imputabilité entre les investigateurs et les trois pharmacologues varie entre « très faible » et « bonne ». La concordance aurait certainement été meilleure si les CMM avaient été remplacés par des cas non inclus « plus francs », i.e. sans aucun lien avec les médicaments. En outre, le temps à disposition pour évaluer les 20 cas tests, tous d'une grande complexité comme le sont généralement les cas de soins intensifs, était probablement un peu limité pour prendre connaissance de tous les éléments utiles du dossier afin d'estimer l'imputabilité et l'évitabilité. La concordance la plus élevée (« bonne ») a d'ailleurs été observée avec le pharmacologue 1, or cette personne a passé significativement plus de temps que les autres pour réaliser la validation. En outre, elle a examiné les dossiers sur plusieurs jours d'une même semaine, alors que les deux autres pharmacologues ont réparti ce travail sur plusieurs mois. Cette discontinuité a pu également avoir un impact négatif sur l'évaluation. On sait que l'estimation de l'imputabilité est en général assez variable d'un intervenant à l'autre, probablement du fait de critères imparfaits pour estimer de façon robuste le lien de causalité entre des médicaments et des tableaux cliniques complexes.

Dans notre étude, la concordance de l'évitabilité était un peu meilleure que pour l'imputabilité.

## IV.4 Perspectives

Pour rappel, un des buts de cette étude était de formuler des propositions en termes de recherche future, de prévention des EIM graves et de réduction des conséquences néfastes de ces derniers.

### IV.4.1 Perspectives en termes de prise en charge clinique

Les résultats obtenus dans cette étude n'ont pas révélé de données surprenantes en termes de fréquence et d'évitabilité des EIM par rapport à des études similaires conduites à l'étranger. Ceci est dans un sens rassurant : nous ne sommes a priori pas moins « bons » en Suisse que dans d'autres pays. L'absence d'amélioration au cours des décennies écoulées entre les premières études et la nôtre laisse en revanche penser qu'une réduction de la fréquence des EIM est difficile à obtenir.

La majorité des EIM observés dans cette étude a été considérée non évitable, soit la réalisation d'un risque acceptable d'un traitement médicamenteux bien conduit. Une fraction significative (33%) des EIM a néanmoins été considérée évitable, comme dans d'autres études du même type réalisées dans des soins intensifs ou dans d'autres secteurs de soins.

S'ils sont théoriquement évitables, les EIM restent en pratique difficiles à prévenir. Plusieurs axes d'intervention visant à réduire les risques peuvent néanmoins être développés. La formation pré- et post-graduée en pharmacothérapie destinée aux médecins, mais également aux soignants, est certainement un axe d'intervention majeur, avec un accent particulier à mettre sur les spécificités du patient âgé. L'enseignement concernant les effets indésirables des médicaments est actuellement relativement peu important. Les mentalités tendent à résister à une conscience trop aiguë des

risques liés à la prescription, qui représentent la face sombre d'une médecine qu'on préfère bien plutôt se représenter comme triomphante. La nécessité d'une évolution des mentalités à l'endroit des accidents de prise en charge a été abondamment soulignée dans la littérature médicale de ces deux dernières décennies. [54] Une sensibilisation à la pharmacovigilance doit donc être développée chez les professionnels de la santé. Les patients peuvent eux-mêmes contribuer à réduire les EIM ou leur impact s'ils sont suffisamment informés ; cette mesure s'applique davantage au contexte ambulatoire qu'au milieu hospitalier. Des outils intelligents d'aide à la prescription devraient progressivement permettre d'éviter certaines erreurs. Enfin, un soutien par des spécialistes du médicament, pharmaciens cliniciens et pharmacologues cliniques est important, notamment par la mise à disposition d'un service de consultation ou/et des visites.

#### **IV.4.2 Perspectives en termes de sujets de recherche ultérieurs.**

Les recensements d'EIM tels que celui réalisé dans cette étude sont non seulement instructifs du point de vue épidémiologique, mais leur réalisation est susceptible elle-même de contribuer à améliorer la conscience des enjeux de sécurité chez les prescripteurs, via une utilisation judicieuse de l'effet Hawthorne (modification de comportement des individus induit par la réalisation d'une étude). [55] Ce type d'étude pourrait ultérieurement être réalisé dans d'autres services hospitaliers, notamment aux SIA, afin d'étudier le profil des EIM non pas comme motif d'admission, mais en cours d'hospitalisation.

Les systèmes d'information envahissent la pratique de la médecine. Un des arguments majeurs de leur développement tient à l'amélioration qu'ils pourraient apporter en termes de sécurité des patients. Les actions préventives d'efficacité démontrée visent essentiellement les erreurs de dispensation et d'administration des médicaments (faux médicament, fausse dose, faux patient...). Cependant, nos résultats n'indiquent pas que ce type d'erreurs tient une grande place dans les situations ayant conduit à une admission pour EIM en soins intensifs. Les EIM évitables observés dans notre série tiennent bien plutôt à des erreurs de prescription, d'indication et d'ajustement posologique aux co-morbidités du patient. Il faut espérer que dans un avenir proche, le développement d'outils d'aide à la prescription conçus rationnellement vienne au secours du prescripteur pour limiter ce type de risque. Différents outils sont en voie de développement dans cette direction. [56] Ils sont cependant encore loin d'avoir démontré une grande efficacité en termes d'outcomes cliniques. [57] Certainement que ces prochaines années verront des progrès dans ce domaine, qui devront toutefois être validés par des études de terrain pouvant s'inspirer de la nôtre.

La nomenclature concernant les effets indésirables, et l'évaluation de leur imputabilité et de leur évitabilité devrait elle aussi évoluer afin de permettre une application plus rigoureuse et mieux « automatisable » de ces critères, conditions nécessaires à leur emploi à large échelle dans une perspective de prévention de santé publique. Les difficultés d'emploi des critères actuels, à vrai dire relativement abstraits et empiriques, sont bien illustrés par la concordance médiocre qu'on retrouve en soumettant la même série de cas à différents évaluateurs, pourtant issus de la même équipe. Des progrès sont incontestablement possibles, même si nous doutons qu'on puisse à moyen terme traduire ces notions d'imputabilité et d'évitabilité en algorithmes pouvant totalement se passer d'une expertise humaine. Il serait intéressant à ce propos de tester comment différents professionnels de la santé, pharmaciens cliniciens, infirmiers, médecins intensivistes, évaluent l'imputabilité et l'évitabilité d'une série d'EIM, par exemple pour les 20 cas de l'étude soumis aux trois pharmacologues.

## V. Conclusion

Les EIM représentent une cause non négligeable d'admissions aux SIA du CHUV. Ils touchent fréquemment des sujets polymédiqués et issus d'autres services hospitaliers. Les EIM les plus souvent observés sont connus, de type A. Un tiers des EIM a été estimé évitable. Une meilleure formation des professionnels de la santé est un axe important pour réduire les risques liés aux médicaments et les spécialistes du médicament, pharmaciens et pharmacologues, ont un rôle essentiel à jouer dans ce domaine. Le développement d'outils informatiques pour la pratique médicale (dossier patient, prescription électronique etc.) devrait idéalement intégrer des éléments favorables à la prévention des accidents médicamenteux évitables.

## Bibliographie

- [1] WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, *Surveillance de la sécurité d'emploi des médicaments*. 2000.
- [2] M. D. Rawlins, "Clinical pharmacology Adverse reactions to drugs," *Br. Med. J.*, vol. 282, no. March, pp. 974–976, 1981.
- [3] D. Grahame-Smith and J. Aronson, "Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy," 1992.
- [4] "Classification MedDRA." [Online]. Available: <http://www.meddra.org>. [Accessed: 05-Jan-2016].
- [5] OMS, "Pharmacovigilance : assurer la sécurité d'emploi des médicaments," pp. 1–6, 2004.
- [6] A. J. Scheen, "Les maladies chroniques complexes," *Rev. Med. Suisse*, pp. 1579–1580, 2012.
- [7] C. Gennigens, B. Sautois, A. Rorive, G. Fillet, and G. Jerusalem, "Actualités thérapeutiques en oncologie : l'essor des thérapeutiques ciblées," no. 1, pp. 391–398, 2007.
- [8] J. D. Seebach and F. Spertini, "Immunosuppresseurs : usages systémiques et neurologiques," pp. 915–921, 2013.
- [9] F. Höpflinger, L. Bayer-Oglesby, and A. Zumbunn, *La dépendance des personnes âgées et les soins de longue durée*, no. 1. 2011.
- [10] F. Höpflinger and V. Hugentobler, "Soins familiaux, ambulatoires et stationnaires des personnes âgées en Suisse: Observations et perspectives," p. 141, 2006.
- [11] J. Bergeron, J. Bergeron, L. Mallet, L. Mallet, L. Papillon-ferland, and L. Papillon-ferland, "Principes d'évaluation de la pharmacothérapie en gériatrie : illustration à l'aide d'un cas de patient," vol. 41, pp. 11–25, 2008.
- [12] A. J. S. P. Wotquenne, J. Petermans, "La prescription médicamenteuse chez la personne âgée : que devons-nous savoir ?," *Rev. Med. Suisse*, vol. 76, 2006.
- [13] C. J. Charlesworth, E. Smit, D. S. H. Lee, F. Alramadhan, and M. C. Odden, "Polypharmacy Among Adults Aged 65 Years and Older in the United States: 1988-2010," *Journals Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.*, no. 5, pp. 1–7, 2015.
- [14] M. Chan, F. Nicklason, and J. H. Vial, "Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly," *Intern. Med. J.*, vol. 31, no. 4, pp. 199–205, 2001.
- [15] C. K. Mannesse, F. H. Derkx, M. a de Ridder, a J. Man in 't Veld, and T. J. van der Cammen, "Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients.," *Age Ageing*, vol. 29, no. 1, pp. 35–39, 2000.

- [16] R. E. Ferner and J. K. Aronson, "Preventability of drug-related harms part I: A systematic review," *Drug Safety*, vol. 33, no. 11, pp. 985–994, 2010.
- [17] Statistique Vaud, "Portrait des seniors vaudois," *Flash\_Numerus-05-2014*, 2014.
- [18] R. M. Martin, P. N. Biswas, S. N. Freemantle, G. L. Pearce, and R. D. Mann, "Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: Analysis of 48 cohort studies," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 46, no. 5, pp. 505–511, 1998.
- [19] C. Lacoste-Roussillon, P. Pouyanne, F. Haramburu, G. Miremont, and B. Bégaud, "Incidence of serious adverse drug reactions in general practice: A prospective study," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 69, no. 6, pp. 458–462, 2001.
- [20] J.-C. Grange, "Un an de recueil prospectif systématique et d'analyse des effets indésirables dus aux médicaments, aux dispositifs médicaux ou aux procédures en médecine générale," *Thérapie*, vol. 67, no. 3, pp. 237–242, 2012.
- [21] J. B. Wasserfallen, F. Livio, T. Buclin, L. Tillet, B. Yersin, and J. Biollaz, "Rate, type, and cost of adverse drug reactions in emergency department admissions," in *European Journal of Internal Medicine*, 2001, vol. 12, no. 5, pp. 442–447.
- [22] C. Kongkaew, M. Hann, J. Mandal, S. D. Williams, D. Metcalfe, P. R. Noyce, and D. M. Ashcroft, "Risk factors for hospital admissions associated with adverse drug events," *Pharmacotherapy*, vol. 33, no. 8, pp. 827–837, 2013.
- [23] A. Benard-Laribiere, G. Miremont-Salame, M. C. Perault-Pochat, P. Noize, F. Haramburu, and E. S. G. on behalf of the F. network of pharmacovigilance centres, "Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study," *Fundam Clin Pharmacol*, vol. 29, no. 1, pp. 106–111, 2015.
- [24] A. Alexopoulou, S. P. Dourakis, D. Mantzoukis, T. Pitsariotis, A. Kandyli, M. Deutsch, and A. J. Archimandritis, "Adverse drug reactions as a cause of hospital admissions: A 6-month experience in a single center in Greece," *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 19, no. 7, pp. 505–510, 2008.
- [25] C. Y. McLachlan, M. Yi, A. Ling, and D. L. Jardine, "Adverse drug events are a major cause of acute medical admission," *Intern Med J*, vol. 44, no. 7, pp. 633–638, 2014.
- [26] P. J. Roughead EE, Gilbert AL, "Drug-related hospital admissions: as review of Australian studies published 1988-1996," *Med J Aust*, vol. 168, pp. 405–8, 1998.
- [27] J. Lazarou, B. H. Pomeranz, and P. N. Corey, "Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients A Meta-analysis of Prospective Studies," vol. 279, no. 15, 1998.
- [28] M. Grenouillet-Delacre, H. Verdoux, N. Moore, F. Haramburu, G. Miremont-Salame, G. Etienne, P. Robinson, D. Gruson, G. Hilbert, C. Gabinski, B. Bégaud, and M. Molimard, "Life-threatening adverse drug reactions at admission to medical intensive care: a prospective study in a teaching hospital," *Intensive Care Med*, vol. 33, no. 12, pp. 2150–2157, 2007.

- [29] E. Mercier, B. Giraudeau, G. Ginies, D. Perrotin, and P. F. Dequin, "Iatrogenic events contributing to ICU admission: a prospective study," *Intensive Care Med*, vol. 36, no. 6, pp. 1033–1037, 2010.
- [30] L. Schwake, I. Wollenschlager, W. Stremmel, and J. Encke, "Adverse drug reactions and deliberate self-poisoning as cause of admission to the intensive care unit: a 1-year prospective observational cohort study," *Intensive Care Med*, vol. 35, no. 2, pp. 266–274, 2009.
- [31] A. Rivkin, "Admissions to a medical intensive care unit related to adverse drug reactions," *Am J Heal. Syst Pharm*, vol. 64, no. 17, pp. 1840–1843, 2007.
- [32] P. Trunet, "The role of iatrogenic disease in admissions to intensive care," *JAMA*, vol. 12, no. 244(23):2617–20, 1980.
- [33] L. H. Nazer, R. Eljaber, D. Rimawi, and Feras I Hawari, "Adverse drug events resulting in admission to the intensive care unit in oncology patients: incidence, characteristics and associated cost," *J Oncol Pharm Pract.*, vol. 19(4), no. 298–304, 2012.
- [34] H. Hammerman and M. Kapeliovich, "Drug related cardiac iatrogenic illness as the cause for admission to the intensive cardiac care unit," *IMAJ*, vol. 2, 2000.
- [35] L. S. Lehmann, A. L. Puopolo, S. Shaykevich, and T. A. Brennan, "Iatrogenic events resulting in intensive care admission: frequency, cause, and disclosure to patients and institutions," *Am J Med*, vol. 118, no. 4, pp. 409–413, 2005.
- [36] B. Darchy, E. Le Mière, B. Figuéredo, E. Bavoux, and Y. Domart, "Iatrogenic diseases as a reason for admission to the intensive care unit," *Arch Intern Med*, vol. 11, no. 159(1), pp. 71–78, 1999.
- [37] P. Trunet, J.-R. Le Gall, F. Lhoste, and M. Rapin, "Admissions to intensive care units for iatrogenic diseases," *Leg Med.*, vol. 73–84, 1982.
- [38] P. Trunet, I. Borda, A.-V. Rouget, M. Rapin, and F. Lhoste, "The role of drug-induced illness in admissions to an intensive care unit," *Intensive Care Med*, vol. 12(1), no. 43–6, 1986.
- [39] Canton de vaud, "Statistique Vaud," 2015. [Online]. Available: <http://www.scris.vd.ch/>. [Accessed: 27-Aug-2015].
- [40] I. R. Edwards and J. K. Aronson, "Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management.," *Lancet*, vol. 356, no. 9237, pp. 1255–9, 2000.
- [41] G. T. Schumock and J. P. Thornton, "Focusing on the preventability of adverse drug reactions.," *Hosp. Pharm.*, vol. 27, no. 6, p. 538, 1992.
- [42] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, *Guidelines for ATC classification and DDD assignment*. 2013.
- [43] M. Yurkovich, J. A. Avina-Zubieta, J. Thomas, M. Gorenchtein, and D. Lacaille, "A systematic review identifies valid comorbidity indices derived from administrative health data," *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 68, no. 1, pp. 3–14, 2015.

- [44] I. Bergeri, R. Michel, and J. P. Boutin, "Everything (or almost everything) about the Kappa coefficient," *Med. Trop. (Mars)*, vol. 62, no. 6, pp. 634–636, 2002.
- [45] A. J. Viera and J. M. Garrett, "Understanding interobserver agreement: The kappa statistic," *Fam. Med.*, vol. 37, no. 5, pp. 360–363, 2005.
- [46] J. R. Legall, S. Lemeshow, and F. Saulnier, "A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a european north-american multicenter study," *Jama-Journal Am. Med. Assoc.*, vol. 270, pp. 2957–2963, 1993.
- [47] J. L. Vincent, R. Moreno, J. Takala, S. Willatts, a. De Mendonça, H. Bruining, C. K. Reinhart, P. M. Suter, and L. G. Thijs, "The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure," *Intensive Care Med.*, vol. 22, no. 7, pp. 707–710, 1996.
- [48] Conseil fédéral Suisse, "Ordonnance relative à la recherche sur l'être humain à l'exception des essais cliniques," 2014.
- [49] L'assemblée fédérale de la Confédération Suisse, "Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux," *Loi sur les produits thérapeutiques, LPTh*, 2000. .
- [50] S. Herzstiftung, "Chiffres et données sur les maladies cardio-vasculaires en Suisse," *Fond. Suisse Cardiol.*, vol. 3ième édit, 2008.
- [51] W. H. Dodek P, Kozak JF, Norena M, "More men than women are admitted to 9 intensive care units in British Columbia," *J Crit Care*, vol. 24(4):630.
- [52] Addiction Suisse, "Consommation d'alcool en Suisse," 2014. [Online]. Available: <http://www.addictionsuisse.ch/faits-et-chiffres/alcool/consommation/>. [Accessed: 27-Aug-2015].
- [53] B. Redfors, O. Angerås, T. Råmunddal, P. Petursson, I. Haraldsson, C. Dworeck, J. Odenstedt, D. Ioaness, A. Ravn-Fischer, P. Wellin, H. Sjöland, L. Tokgozoglu, H. Tygesen, E. Frick, R. Roupe, P. Albertsson, and E. Omerovic, "Trends in Gender Differences in Cardiac Care and Outcome After Acute Myocardial Infarction in Western Sweden: A Report From the Swedish Web System for Enhancement of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEH)," *J. Am. Heart Assoc.*, vol. 4, no. 7, p. e001995, 2015.
- [54] L. Kohn, J. Corrigan, and M. Donaldson, "To err is human: building a safer health system," *Inst. Med.*, no. November, 1999.
- [55] T. Eckmanns, J. Bessert, M. Behnke, P. Gastmeier, and H. Ruden, "Compliance with antiseptic hand rub use in intensive care units: the Hawthorne effect.," *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, vol. 27, no. 9, pp. 931–934, 2006.
- [56] P. Beeler, D. Bates, and B. Hug, "Clinical decision support systems," *BC Med. J.*, vol. 46, no. 5, pp. 236–239, 2014.
- [57] L. Moja, K. H. Kwag, T. Lytras, L. Bertizzolo, L. Brandt, V. Pecoraro, G. Rigon, A. Vaona, F. Ruggiero, M. Mangia, A. Iorio, I. Kunnamo, and S. Bonovas, "Effectiveness of Computerized Decision Support Systems Linked to Electronic Health Records: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Am. J. Public Health*, vol. 104, no. 12, pp. e12–e22, 2014.

- [58] "Société Française d'anesthésie et de réanimation (SFAR)." [Online]. Available: <http://www.sfar.org/scores>. [Accessed: 18-Aug-2015].
- [59] C. Mazzocato, S. David, J. Pralong-Kohler, and J.-M. Bigler, *Prise en charge des principaux symptômes digestifs en soins palliatifs*, vol. 8. 2009.

Annexe 1. Résumé des principaux résultats de notre étude et comparaison avec les résultats d'études similaires, présentées par ordre chronologique décroissant de la publication

| Publication                       | Lieu, date et durée du recueil des données, type d'étude, collectif étudié *  | Principaux résultats   |
|-----------------------------------|---|--|
| <b>Notre étude</b>                | Suisse, canton de Vaud, Service de soins intensifs médico-chirurgicaux<br>2015 sur 4 mois (17 semaines)<br>Etude de cohorte observationnelle prospective consécutive<br>N = 615 admissions ; dont 55 inclus pour EIM (8.9%)                     | Age moyen (EIM / pas EIM) : 65.6 / 62.7 ans<br>Sexe (EIM / pas EIM) : 73 / 67% hommes<br>Durée de séjour moyen aux SIA (EIM et pas EIM) : 5.0 / 6.1 jours<br>Mortalité (EIM / pas EIM) : 18.1 / 9.5%<br>Score SAPS II (EIM / pas EIM) : 47.8 / 40.7<br>Médicaments incriminés : antinéoplasique (25.2%), corticoïde (13.7%), antithrombotique (13.0%)<br>EIM : infection (36%), trouble neurologique (18%), trouble cardiaque (13%)<br>Evitabilité : 32.7% |
| <b>Nazer LH, et al, 2013 [33]</b> | Jordanie, Service de soins intensifs adultes médico-chirurgicaux, spécialisé en cancérologie<br>2010 sur 5 mois<br>Etude observationnelle prospective<br>N = 249 admissions ; dont 57 inclus pour EIM (22.9%)<br>Exclu : overdose, intoxication | Age moyen (EIM / pas EIM) : 50.4 / 52.4 ans<br>Sexe (EIM / pas EIM) : 52.6 / 55.2% hommes<br>Durée de séjour moyen aux SIA (EIM et pas EIM) : 6.2 jours<br>Mortalité (EIM / pas EIM) : 28.1 / 31.3%<br>Médicaments incriminés : antinéoplasique (65%), analgésique (16%), anticoagulants (7%)<br>EIM : trouble hématologique/immun (56%), neurologique (17.5%)<br>Evitabilité : 17.5%  |
| <b>Mercier E et al, 2010 [29]</b> | France, Service de soins intensifs (non précisé)<br>1999-2000 sur 6 mois<br>Etude observationnelle prospective<br>N = 528 admissions, dont avec 103 inclus pour des événements iatrogènes (IE) 50 inclus pour EIM (9.4%)                        | Age moyen (IE / pas IE) : 59.6 / 55.1 ans<br>Sexe (IE / pas IE) : 57.2 / 56.2% hommes<br>Mortalité aux SIA (IE / pas IE) : 15.5 / 11.3%<br>Score SAPS II (IE / pas IE) : 41.2 / 31.4<br>Médicaments incriminés : antinéoplasique / immunosuppresseur (28%), mdt agissant sur le SNC (15%), mdt cardiovasculaire (15%)<br>Evitabilité : 73.8% (sur 50 admissions EIM 32 évitables)  |

| Publication                                    | Lieu, date et durée du recueil des données, type d'étude, collectif étudié *  | Principaux résultats   |
|--|---|--|
| <b>Schwake L et al, 2009</b> [30]              | Allemagne, Service de soins intensifs médicaux<br>2003 sur 1 année<br>Etude de cohorte observationnelle prospective<br>N = 1554 admissions, dont 99 inclus pour EIM (6.4%)<br>Comparaison : EIM et intoxication                                       | Age moyen (EIM) : 71 ans<br>Sexe (EIM) : 51% hommes<br>Mortalité aux SIA pour EIM : 2%<br>Score SAPS II : 37<br>Médicaments incriminés : anticoagulant (48%), Analgésique (19%)<br>EIM : saignement gastro-intestinal  |
| <b>Rivkin A et al, 2007</b> [31]               | USA, Service de soins intensifs médicaux<br>2005 sur 19 semaines (4 mois)<br>Etude observationnelle prospective consécutive<br>N = 281 admissions, dont 21 inclus pour EIM (7.5%)   | Age et sexe pas de différence entre les 2 groupes (EIM / pas EIM)<br>Mortalité aux SIA pour EIM : 19%<br>Médicaments incriminés : mdt cardiovasculaire / anticoagulant, anti-inflammatoires, antimicrobien<br>EIM : saignement gastro-intestinal (33%)<br>Evitabilité : 86%        |
| <b>Grenouillet-Delacre M et al, 2007*</b> [28] | France, Service de soins intensifs médicaux<br>2003 sur 6 mois<br>Etude observationnelle prospective<br>N = 405 admissions, dont 61 inclus pour EIM (15%)   | Age moyen (EIM / pas EIM) : 64 / 54 ans<br>Sexe (EIM / pas EIM) : 57.8 / 50.4% hommes<br>Mortalité aux SIA pour EIM : 19%<br>Médicaments incriminés : psychotrope (19%), immunosuppresseur (18%), anticoagulant (11)<br>Evitabilité : 48% (certainement / possiblement : 11 / 37%) |
| <b>Lehmann LS et al, 2005</b> [35]             | USA, huit services de soins intensifs médico-chirurgicaux<br>1998 -1999 sur 4 mois<br>Etude observationnelle prospective/retrospective<br>N = 873 admissions, dont 66 inclus pour EIM (7.5%)<br>Uniquement la première admission aux SIA a été inclus | Age moyen (EIM) : 59 ans<br>Sexe (EIM) : 52% hommes<br>Score SAPS II : 33<br>Durée de séjour moyen aux SIA (EIM) : 3 jours<br>Evitabilité : 34%  |

| Publication                                   | Lieu, date et durée du recueil des données, type d'étude, collectif étudié *   | Principaux résultats   |
|---|--|--|
| <b>Hammerman H et al, 2000</b> [34]           | Israël, Service de soins intensifs<br>1994 -1997 sur 3 années<br>Etude prospective<br>N = 2559 patients, dont 64 inclus pour EIM <u>cardiaque</u> (2.5%)   | Age moyen (EIM) : 72 ans<br>Sexe (EIM) : 56% hommes<br>Médicaments cardiaques incriminés : beta-bloquant (69%)<br>Evitabilité : 2/3  |
| <b>Darchy B et al, 1999</b> [36]              | France, Service de soins intensifs médico-chirurgicaux<br>1994 sur 1 année<br>Etude retrospective<br>N = 623 patients, dont 41 inclus pour EIM (6.6%)  | Age moyen (EIM / pas EIM) : 70.8 / 53.1 ans<br>Sexe (EIM / pas EIM) : 29 / 58% hommes<br>Durée de séjour (EIM / pas EIM) : 4.3 / 6.0 jours<br>Mortalité aux SIA (EIM / pas EIM) : 14.6 / 16.7%<br>Score SAPS (EIM / pas EIM) : 14.1 / 11.1<br>Durée de séjours moyen aux SIA (EIM / pas EIM) : 4.3 / 6 jours<br>Médicaments incriminés : diurétiques (13%), anticoagulant (11%), AINS (11%)<br>Evitabilité : 51% |
| <b>Trunet P et al, 1986</b> [38]              | France, Service de soins intensifs multidisciplinaires<br>1978 -1981 sur 33 mois<br>Etude prospective<br>N = 1651 patients, dont 97 inclus pour EIM (5.9%)   | Mortalité EIM : 9%<br>Médicaments incriminés : psychotrope (17.5%), anticoagulant (13.4%)<br>EIM : troubles hémorragiques (22.6%), troubles circulatoires (19.5%)  |
| <b>Trunet P et al, 1980 [32] et 1982 [37]</b> | France, Service de soins intensifs multidisciplinaires<br>1978 -1979 sur 1 année<br>Etude prospective<br>N = 325 patients, 41 inclus pour maladies iatrogènes (MI) (12.6%), dont 14 pour erreurs médicamenteuses (4.3%) et 9 pour EIM (7%) | Age moyen MI : 57.9 ans<br>Sexe MI : 51.2% hommes<br>Mortalité aux SIA pour MI : 19%<br>Maladies iatrogènes : Troubles infectieux (32%), circulatoire (19.5%), rénal (19.5%)<br>Evitabilité : 46%  |

\* Population de l'étude : âgée de plus de 18 ans sauf pour Grenouillet-Delacre et al population âgée de plus de 15 ans

**RECENSEMENT DES ADMISSIONS AUX SOINS INTENSIFS POUR EFFET  
INDESIRABLE MEDICAMENTEUX : UNE ETUDE OBSERVATIONNELLE  
PROSPECTIVE D'UNE COHORTE DE PATIENTS CONSECUTIFS**

**PROTOCOLE D'ETUDE**

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| <b>Version du protocole, date :</b> | 22 janvier 2015   |
| <b>Soumission au CER :</b>          | 23 janvier 2015   |
| <b>Début programmé de l'étude :</b> | Février 2015  |
| <b>Investigateur principal :</b>    | Dr Françoise Livio, médecin associée, Pharmacologie clinique (PCL)  |
| <b>Co-investigateurs :</b>          | Virginie Berthaut, pharmacienne MAS, PCL<br>Dr Delphine Renard, médecin cheffe de clinique adjointe, PCL<br>Prof. Marie-Denise Schaller, médecin cheffe, Service de médecine intensive adulte (SMIA)<br>Dr Cyril Manzon, médecin chef de clinique, SMIA<br>PD Dr Pierre Voirol, pharmacien clinicien SMIA, Pharmacie<br>Prof Thierry Buclin, médecin chef de service, PCL |
| <b>Site de l'étude :</b>            | SMIA et PCL, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)  |



## SYNOPSIS

|   |  |
|---|--|
| <b>Titre de l'étude :</b>               | Recensement des admissions aux soins intensifs pour effet indésirable médicamenteux : une étude observationnelle prospective d'une cohorte de patients consécutifs.  |
| <b>Titre court :</b>                    | EI-SI  |
| <b>Catégorie d'étude :</b>              | A – ORH. Etude observationnelle.   |
| <b>Mise en perspective de l'étude :</b> | Les effets indésirables médicamenteux sont une cause fréquente d'hospitalisation. On connaît moins leur contribution dans les admissions aux soins intensifs. Il n'y a en particulier aucune donnée publiée sur cette problématique en Suisse.   |
| <b>Objectifs primaires :</b>            | Déterminer la fréquence des admissions pour effets indésirables médicamenteux aux soins intensifs ;<br>Répertorier les effets indésirables et les médicaments en cause ;<br>Décrire les caractéristiques des patients correspondants ;<br>Déterminer la durée de séjour aux soins intensifs et estimer les coûts d'hospitalisation liés à ce séjour ;<br>Estimer l'évitabilité des effets indésirables médicamenteux.                    |
| <b>Objectifs secondaires :</b>          | Evaluer si et comment les effets indésirables médicamenteux sont mentionnés dans la lettre de sortie des soins intensifs, et si un autre contact a eu lieu entre l'intensiviste et le prescripteur du(des) médicament(s) en cause dans l'effet indésirable.  |
| <b>Plan général de l'étude :</b>        | Il s'agit d'une étude observationnelle qui porte sur une cohorte de patients consécutifs, identifiés prospectivement parmi l'ensemble des patients admis aux soins intensifs adultes du CHUV.<br><br>Un algorithme d'inclusion sera appliqué à tous les patients admis aux soins intensifs, visant à ne sélectionner que les patients chez qui l'effet indésirable médicamenteux est le motif principal d'admission aux soins intensifs. |

|                               |   |
|-------------------------------|---|
|                               | <p>Des données seront récoltées sur la base du dossier médical pour chaque patient inclus, visant à répondre aux questions posées dans cette étude (cf objectifs primaires et secondaires). Ces données portent sur les caractéristiques des patients (données démographiques, pathologies), les médicaments en cause dans les effets indésirables, les effets indésirables, l'évolution clinique et la durée de séjour. L'évitabilité des effets indésirables sera évaluée à l'aide de critères prédéfinis.</p> <p>La récolte de données sera confiée à une pharmacienne diplômée, disposant d'une formation de base en pharmacovigilance et connaissant le fonctionnement de l'hôpital. Ce travail sera l'objet de son travail de MAS en pharmacie hospitalière.</p> <p>Les données récoltées seront codées (aucun nom de patient ne sera relevé, ni informatisé). Les patients seront identifiés sur la base de leur n° de séjour. Ces données seront analysées sous une forme exclusivement collective. L'analyse sera essentiellement descriptive.</p> |
| <b>Sujets :</b>               | Tout patient admis aux soins intensifs adulte du CHUV en raison d'un effet indésirable médicamenteux.   |
| <b>Critères d'exclusion :</b> | Patients admis pour intoxications médicamenteuses volontaires ; échecs thérapeutiques ; intoxications avec des produits non médicamenteux (alcool, végétaux, produits chimiques).   |
| <b>Durée de l'étude :</b>     | L'étude sera arrêtée dès que 50 patients auront été inclus, mais elle durera au minimum 4 mois et au maximum 6 mois.  |

## 1. MISE EN PERSPECTIVE DE L'ETUDE

Les effets indésirables médicamenteux (EIM) sont une préoccupation majeure de santé publique. Ils sont notamment une cause fréquente d'hospitalisation (5-10%),<sup>1</sup> évitable dans un certain nombre de cas (20-50%).<sup>2,3</sup>

Alors que l'importance des EIM dans les causes d'admission à l'hôpital a été largement étudiée, les études portant sur les EIM motivant une admission en soins intensifs (SI) sont moins nombreuses et hétérogènes.<sup>4,5,6,7,8,9,10,11,12,13</sup> Il n'y a en particulier pas de données publiées sur cette problématique en Suisse. Par conséquent, il apparaît intéressant d'explorer cette question à une période où l'efficacité dans le domaine des soins est plus que jamais au centre des débats.

## 2. BUTS ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

Cette étude vise à déterminer la fréquence, les caractéristiques, l'évitabilité des EIM à l'origine d'une admission aux SI, et à évaluer la consommation de ressources en termes d'occupation de lits de SI.

### Objectifs primaires

---

<sup>1</sup> Lazarou J, et al. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients : a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998 ;279 :1200-5.

<sup>2</sup> Wasserfallen J, Livio F, Buclin T, Tillet L, Yersin B, Biollaz J. Rate, type, and cost of adverse drug reactions in emergency department admissions. Eur J Intern Med 2001 ;12 :442-7.

<sup>3</sup> Ferner RE, Aronson JK. Preventability of drug-related harms - Part I. Drug Saf 2010 ;33 :985-94.

<sup>4</sup> Grenouillet-Delacre M, et al. Life-threatening adverse drug reactions at admission to medical intensive care : a prospective study in a teaching hospital. Intensive Care Med 2007 ;33 :2150-7.

<sup>5</sup> Mercier E, et al. Iatrogenic events contributing to ICU admission : a prospective study. Intensive Care Med 2010 ;36 :1033-7.

<sup>6</sup> Schwake L, et al. Adverse drug reactions and deliberate self-poisoning as cause of admission to the intensive care unit : a 1-year prospective observational cohort study. Intensive Care Med 2009 ;35 :266-74.

<sup>7</sup> Rivkin A. Admissions to a medical intensive care unit related to adverse drug reactions. Am J Health-Syst Pharm 2007 ;64 :1840-3.

<sup>8</sup> Trunet P, et al. The role of iatrogenic disease in admissions to intensive care. JAMA 1980 ;244 :2617-20.

<sup>9</sup> Nazer LH, et al. Adverse drug events resulting in admission to the intensive care unit in oncology patients : incidence, characteristics and associated costs. J Oncol Pharm Practice 2012 ;19(4) :298-304.

<sup>10</sup> Hammerman H, et al. Drug-related cardiac iatrogenic illness as the cause for admission to the intensive cardiac care unit. IMAJ 2000 ;2 :577-9.

<sup>11</sup> Lehmann LS, et al. Iatrogenic events resulting in intensive care admission : frequency, cause, and disclosure to patients and institutions. Am J Med 2005 ;118 :409-13.

<sup>12</sup> Darchy B, et al. Iatrogenic diseases as a reason for admission to the intensive care unit. Arch Intern Med 1999 ;159 :71-7.

<sup>13</sup> Trunet P, et al. The role of drug-induced illness in admissions to an intensive care unit. Intensive Care Med 1986 ;12 :43-6.

- Déterminer la fréquence des admissions pour EIM aux SI.
- Répertorier les EIM et les médicaments en cause.
- Décrire les caractéristiques des patients admis aux SI pour EIM.
- Déterminer la durée de séjour aux SI et estimer les coûts d'hospitalisation liés à ce séjour.
- Estimer l'évitabilité des EIM.

### **Objectifs secondaires**

- Evaluer si et comment les EIM sont mentionnés dans la lettre de sortie des SI, et si un autre contact a eu lieu entre l'intensiviste et le prescripteur du(des) médicament(s) en cause dans l'EIM.

### 3. METHODE

Cette étude observationnelle porte sur une cohorte de patients consécutifs, identifiés prospectivement parmi l'ensemble des patients admis aux SI médico-chirurgicaux adultes (35 lits) du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV).

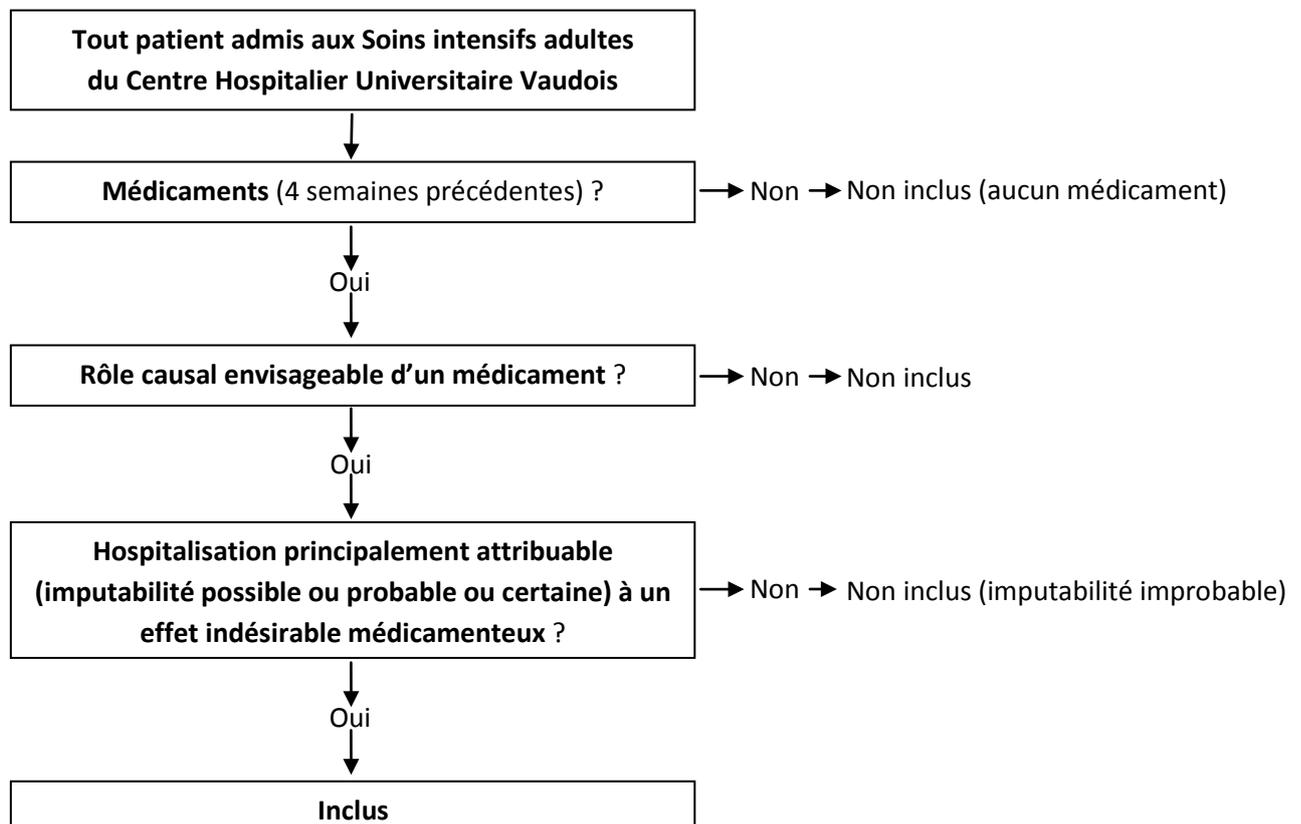
L'étude sera stoppée dès que 50 patients auront été inclus, mais pas avant 4 mois (17 semaines révolues), et ne s'étendra pas au-delà de 6 mois (26 semaines révolues) même si le nombre de patients inclus est inférieur à 50. Le début de l'étude est prévu en février 2015.

La récolte de données sera confiée à une pharmacienne diplômée disposant d'une formation de base en pharmacovigilance et connaissant le fonctionnement de l'hôpital. Elle consacra un plein temps à cette tâche. Ce travail sera l'objet de son travail de MAS (*Master of Advanced Studies*) en pharmacie hospitalière.

#### Sélection des patients

L'algorithme d'inclusion (*cf* tableau 1) sera appliqué à tous les patients admis aux SI du CHUV. Il vise à ne sélectionner que les patients chez qui l'EIM est le motif principal d'admission aux SI.

**Tableau 1 : Algorithme pour la décision d'inclusion**



Le médicament est défini comme suit : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier les fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ». <sup>14</sup>

Dans cette étude, seuls les médicaments enregistrés (en Suisse ou à l'étranger) seront pris en considération. En effet, la composition des médicaments non enregistrés n'est pas contrôlée, donc non garantie.

L'effet indésirable médicamenteux (EIM) est défini comme suit (traduit de l'anglais par nos soins) : dommage causé de façon non intentionnelle par un médicament administré à dose standard ou pas (ex. surdosage, erreur, utilisation inappropriée), utilisé dans les indications reconnues ou *off-label*. <sup>15</sup> Les patients admis pour des intoxications médicamenteuses volontaires y compris des tentamens et des abus à visée « récréative » ne seront pas inclus, mais simplement comptés. Les échecs thérapeutiques ne seront pas inclus. Les patients admis pour des intoxications avec des produits non médicamenteux (alcool, végétaux, produits chimiques) ou des drogues ne seront pas inclus non plus.

Concrètement, l'investigateur tiendra à jour une liste de tous les patients admis aux SI, quelle que soit leur provenance : domicile privé ou autre lieu de résidence, établissement médico-social (EMS), autre hôpital, autre service du CHUV (sauf les Urgences). Pour tous les patients, l'investigateur notera le motif d'admission et les troubles cliniques associés, de même que les médicaments consommés durant les 4 semaines précédentes (*cf* tableau 6). Ces données seront récoltées à partir du dossier médical.

L'algorithme d'inclusion (*cf* tableau 1) sera ensuite appliqué à chaque patient sur la base de ces données. Cet algorithme comprend l'évaluation du lien de causalité entre l'exposition médicamenteuse et l'événement clinique à l'origine de l'admission aux SI. Les critères utilisés sont exposés ci-après (*cf* tableau 2).

---

<sup>14</sup> <http://www.sante.gouv.fr/definition-d-un-medicament.html> (consulté en janvier 2015).

<sup>15</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129131.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129131.pdf) (consulté en janvier 2015).

## Estimation du lien de causalité entre un médicament et un événement clinique

Les critères énoncés dans le tableau 2 qui suit sont adaptés des critères d'Edwards et al.<sup>16</sup>

**Tableau 2 : Critères d'imputabilité (lien de causalité)**

|   |
|---|
| <p><b>Imputabilité certaine :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Événement clinique, y compris une anomalie de laboratoire, survenant dans un délai compatible après l'administration du médicament pour pouvoir être suspecté d'être un EIM, qui ne peut pas être expliqué par une autre cause telle qu'une maladie concomitante, un autre médicament ou des produits chimiques.</li><li>▪ L'arrêt du médicament (<i>dechallenge</i>) entraîne une amélioration.</li><li>▪ La réexposition au médicament (<i>rechallenge</i>) entraîne une récurrence des troubles, ou il existe un test/examen très évocateur d'un EIM (ex. examen biologique, réponse à un antidote spécifique ...)</li></ul> |
| <p><b>Imputabilité probable :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Événement clinique, y compris une anomalie de laboratoire, survenant dans un délai compatible après l'administration du médicament pour pouvoir être suspecté d'être un EIM, et peu explicable par une autre cause telle qu'une maladie concomitante, un autre médicament ou des produits chimiques.</li><li>▪ Le <i>dechallenge</i> entraîne une amélioration.</li><li>▪ Le <i>rechallenge</i> n'est pas effectué ou son résultat n'est pas connu.</li></ul>   |
| <p><b>Imputabilité possible :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Événement clinique, y compris une anomalie de laboratoire, survenant dans un délai compatible après l'administration du médicament pour pouvoir être suspecté d'être un EIM, mais également explicable par une autre cause telle qu'une maladie concomitante, un autre médicament ou des produits chimiques.</li><li>▪ Le résultat du <i>dechallenge</i> n'est pas disponible ou non concluant.</li></ul>   |
| <p><b>Imputabilité improbable :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Événement clinique, y compris une anomalie de laboratoire, survenant dans un délai peu compatible après l'administration du médicament pour suspecter ce dernier dans la survenue d'un EIM, et plus probablement explicable par une autre cause</li></ul>   |

<sup>16</sup> Edwards IR, et al. Adverse drug reactions : definitions, diagnosis, and management. Lancet 2000 ;356 :1255-9.

telle qu'une maladie concomitante, un autre médicament ou des produits chimiques.

Lorsque l'EIM est lié à un arrêt du médicament ou à une réduction posologique (sevrage), le *dechallenge* est dans ce cas une réexposition à la posologie antérieure et le *rechallenge* est un nouvel arrêt du médicament ou une nouvelle réduction posologique.

Si l'EIM suspecté n'est pas rapporté dans le résumé des caractéristiques du produit, ni dans d'autres sources d'information officielles sur le médicament, ni dans la littérature médicale (ex. PubMed), le degré d'imputabilité est dégradé d'un rang (une imputabilité certaine devient probable, une imputabilité probable devient possible, une imputabilité possible devient improbable).

Seuls les patients pour lesquels l'imputabilité des troubles au(x) médicament(s) sera considérée certaine, probable ou possible seront inclus dans l'étude. Les cas considérés comme douteux ne seront pas inclus, mais simplement comptés.

### **Estimation de la sévérité**

Les EIM qui nécessitent une admission aux SI sont par définition tous graves. L'intensité des troubles (sévérité) sera évaluée à l'aide du score SAPS II (Simplified Acute Physiology Score)<sup>17</sup> effectué dans les 24 heures suivant l'admission.

---

<sup>17</sup> Le Gall JR, et al. A new simplified acute physiology score (SAPSII) bases on a European/North American multicenter study. JAMA 1993 ;270 :2957-63.

### Estimation de l'évitabilité

Les critères énoncés dans le tableau 3 qui suit sont adaptés des critères de Schumock et al pour la détermination de l'évitabilité des EIM.<sup>18</sup>

**Tableau 3 : Critères d'évitabilité des effets indésirables médicamenteux (EIM)**

- Le médicament à l'origine de l'EIM était-il non indiqué compte tenu de la condition clinique du patient (absence d'indication officielle ou non officielle, contre-indication non respectée) ?
- La dose, la fréquence d'administration, ou la voie d'administration du médicament étai(en)t-elle(s) inappropriée(s) compte tenu de l'âge, du poids et des co-morbidités du patient ?
- L'éventuelle surveillance recommandée (taux sanguins, surveillance clinique ou biologique, ...) a-t-elle été omise, ou non appliquée, ou non prise en compte ?
- Y avait-il un antécédent d'allergie ou d'intolérance au médicament ?
- Une interaction médicamenteuse (pharmacocinétique ou pharmacodynamique) a-t-elle favorisé la survenue de l'EIM ?
- Un éventuel traitement préventif recommandé a-t-il été omis ?
- Un problème d'observance (prise inappropriée) est-elle à l'origine de l'EIM ?

L'EIM est considéré comme :

- Certainement évitable lors de réponse positive à deux questions ou plus.
- Probablement évitable lors de réponse positive à une question.
- Non évitable en l'absence de réponse positive à au moins une des questions précitées.

### Récolte de données

L'investigateur récoltera les données d'étude le plus rapidement possible pour chaque patient admis, en semaine à 24 heures au plus après l'admission, et à 60 heures au plus pour les admissions du week-end.

---

<sup>18</sup> Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. Hosp Pharm 1992 ;27 :538.

Pour les patients inclus, le formulaire de récolte de données sera rempli le plus exhaustivement possible (cf tableaux 4 et 5). Ces données portent sur les caractéristiques du patient (données démographiques, pathologies), les médicaments prescrits durant les 4 semaines précédant l'admission, les caractéristiques de l'EIM, l'évolution et la durée du séjour aux SI. Les données récoltées serviront à confirmer le degré de lien de causalité entre le médicament suspecté et l'événement clinique, et à évaluer la sévérité de l'EIM et son évitabilité. La lettre de sortie des SI, et d'autres services du CHUV en cas de transfert à partir des SI, sera obtenue.

Les données d'étude seront codées, c'est-à-dire qu'aucun nom de patient ne sera relevé ni informatisé. Les patients seront identifiés exclusivement sur la base de leur numéro dans l'étude et du numéro de séjour qui sera relevé (ce numéro de séjour pourra servir au besoin à aller rechercher des informations complémentaires).

**Tableau 4 : Données à récolter pour les patients inclus et non inclus**

|   | Patients inclus | Patients non inclus |
|---|-----------------|---------------------|
| <b>Données démographiques</b>   |                 |                     |
| ▪ N° séjour, n°IPP, année de naissance, sexe  | x               | x                   |
| ▪ Date admission  | x               | x                   |
| ▪ Provenance (domicile, EMS, transfert d'un autre hôpital, service du CHUV)   | x               | x                   |
| <b>Données médicales</b>  |                 |                     |
| ▪ Motif principal d'admission   | x               | x                   |
| ▪ Co-morbidités et antécédents (ICD10)  | x               |                     |
| ▪ Nom médecin traitant (si ≠ de prescripteur)   | x               |                     |
| <b>Médicaments (4 semaines précédentes)</b>   |                 |                     |
| ▪ Médicament(s), posologie(s), voie(s), date(s) d'introduction et d'arrêt   | x               | x                   |
| ▪ Indication (pathologie traitée)   | x               |                     |
| ▪ Nom prescripteur  | x               |                     |
| <b>Effets indésirables</b>  |                 |                     |
| ▪ Type d'effet indésirable (ICD10)  | x               |                     |
| ▪ Score SAPS (dans les 24h suivant l'admission)   | x               |                     |
| ▪ Assistance spécifique (ventilation mécanique, épuration extra-rénale, circulation extra-corporelle, pompe contre-pulsion,...) ; durée de l'assistance | x               |                     |
| ▪ Mention de l'EIM dans la lettre de sortie SI  | x               |                     |
| ▪ Contact entre les médecins des SI et le prescripteur des médicaments incriminés dans l'EIM (hormis lettre de sortie)                                  | x               |                     |
| <b>Critères spécifiques pour déterminer l'imputabilité</b>  | x               | x                   |
| <b>Critères spécifiques pour déterminer l'évitabilité</b>   | x               |                     |
| <b>Evolution</b>  |                 |                     |
| ▪ A la sortie des SI (séquelles, mortalité)   | x               |                     |
| ▪ A la sortie du CHUV (séquelles, mortalité)  | x               |                     |
| <b>Durée du séjour aux SI</b>   | x               |                     |

## **Validation**

Toutes les admissions (incluses et non incluses) recensées par l'investigateur en charge de l'étude seront systématiquement revues par un spécialiste en pharmacologie clinique (investigateur principal ou co-investigateur). En cas de désaccord sur l'inclusion, l'avis d'un co-investigateur intensiviste sera sollicité. Le patient ne sera pas inclus si 2 des 3 (co-)investigateurs estiment que l'imputabilité est improbable, inversement le patient sera inclus si 2 des 3 (co-)investigateurs estiment que l'imputabilité est possible, probable ou certaine. En cas de désaccord sur le degré d'imputabilité (entre possible, probable et certain), le degré le plus faible sera retenu.

L'évitabilité sera soumise au même principe de validation. En cas de désaccord sur l'évitabilité, l'avis d'un co-investigateur intensiviste sera sollicité. L'EIM sera considéré comme inévitable si 2 des 3 (co-)investigateurs estiment qu'il est inévitable, inversement l'EIM sera considéré évitable si 2 des 3 (co-)investigateurs estiment qu'il est évitable. En cas de désaccord sur le degré d'évitabilité (entre probablement évitable et certainement évitable), le degré le plus faible sera retenu.

Une fois la récolte de données terminée, un échantillon correspondant à 30% des cas inclus dans cette étude, sélectionné de façon aléatoire, sera soumis à différents groupes de professionnels de la santé non impliqués dans l'étude (ex. médecins intensivistes, pharmaciens cliniciens, pharmacologues cliniques, groupe de pharmacovigilance de Swissmedic) afin de tester la concordance pour l'imputabilité et l'évitabilité.

## **Analyse**

Toutes les données seront tabulées, de manière à obtenir un descriptif global du collectif d'étude. Le nombre de cas inclus sera rapporté au nombre total d'admissions aux SI. Des associations éventuelles seront recherchées entre les différentes variables relevées. Le nombre de journées d'hospitalisation aux SI sera calculé et les coûts (prix coûtant moyen) seront estimés. Les coûts évitables seront également évalués (produit du nombre total de journées d'hospitalisation évitables et du prix coûtant moyen d'une journée aux SI).

## **Consentement**

En Suisse, il existe une obligation légale d'annonce des EIM graves aux Autorités sanitaires (Loi sur les Produits Thérapeutiques art 59). Les critères d'annonce sont les suivants : EIM

ayant entraîné le décès, une menace vitale, une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, des séquelles, des malformations ou ayant nécessité une intervention médicale pour éviter une aggravation. Tous les EIM à l'origine d'une admission aux SI doivent donc par définition être annoncés à Swissmedic. De ce fait, les données de ces patients doivent être récoltées même en dehors de la présente étude, pour des raisons légales. L'investigateur se chargera de transmettre tous les EIM observés dans l'étude à Swissmedic, sous une forme anonymisée selon la procédure habituelle. Compte tenu du fait que la récolte de données de cette étude correspond d'une part à des exigences légales, et d'autre part que tout le traitement de ces données purement observationnelles sera fait sous forme codée, il n'est pas prévu de recueillir un consentement auprès des patients inclus.

L'investigateur pharmacien ne verra en principe pas les patients de l'étude. Si des renseignements pour l'étude manquent dans la documentation médicale disponible, ceux-ci seront demandés au médecin en charge du patient ; si le patient ou son entourage doivent tout de même être questionnés, ce sera sous la responsabilité du médecin en charge.

Les investigateurs s'engagent à la confidentialité la plus stricte quant aux données individuelles récoltées dans l'étude, qui seront informatisées sous forme codée. Les résultats de ce recensement seront analysés et publiés sous une forme exclusivement collective.

**Tableau 5 : Formulaire de récolte de données**

**Formulaire de récolte de données**

**Etude « Recensement des admissions aux soins intensifs pour effet indésirable médicamenteux »  
Pharmacologie clinique et Médecine intensive adulte, CHUV, Lausanne**

Admis le : \_\_\_\_\_ N°d'inclusion : \_\_\_\_\_

**Données démographiques**

IPP : \_\_\_\_\_  
 N° de séjour : \_\_\_\_\_  
 Année de naissance : \_\_\_\_\_  
 Sexe : F / M

Provenance : Domicile   
 Etablissement médico-social   
 Transfert d'un autre hôpital   
 Transfert d'un autre service du CHUV   
 à préciser : \_\_\_\_\_

**Données médicales**

Motif principal d'admission : \_\_\_\_\_  
 Co-morbidités : \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Antécédents : \_\_\_\_\_

**Prescriptions**

| Médicaments incriminés (DCI) | Code ATC | Dose/j | Voie | Date introduction | Date arrêt | Indication |
|------------------------------|----------|--------|------|-------------------|------------|------------|
|                              |          |        |      |                   |            |            |
|                              |          |        |      |                   |            |            |
|                              |          |        |      |                   |            |            |
|                              |          |        |      |                   |            |            |

| Autres médicaments (DCI) | Code ATC | Dose/j | Voie | Date introduction | Date arrêt | Indication |
|--------------------------|----------|--------|------|-------------------|------------|------------|
|                          |          |        |      |                   |            |            |
|                          |          |        |      |                   |            |            |
|                          |          |        |      |                   |            |            |
|                          |          |        |      |                   |            |            |
|                          |          |        |      |                   |            |            |
|                          |          |        |      |                   |            |            |
|                          |          |        |      |                   |            |            |
|                          |          |        |      |                   |            |            |
|                          |          |        |      |                   |            |            |
|                          |          |        |      |                   |            |            |

Nombre total de médicaments : \_\_\_\_\_  
 Nom, adresse et téléphone du prescripteur de(s) médicament(s) incriminé(s) : \_\_\_\_\_

Nom, adresse et téléphone du médecin traitant, si ce dernier n'est pas le prescripteur du(des) médicament(s) incriminé(s) : \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

## Formulaire de récolte de données

### Etude « Recensement des admissions aux soins intensifs pour effet indésirable médicamenteux » Pharmacologie clinique et Médecine intensive adulte, CHUV, Lausanne

#### Effet indésirable médicamenteux

Description : \_\_\_\_\_

Type : A  B

Mention de l'EIM dans lettre de sortie SI : OUI  NON

Contact entre médecin SI et prescripteur : OUI  NON

#### Imputabilité

Délai compatible : OUI  NON

Trouble explicable par autre cause : OUI  NON

Dechallenge effectué : OUI  NON  Résultat du dechallenge : POSITIF  NEGATIF

Rechallenge effectué : OUI  NON  Résultat du rechallenge : POSITIF  NEGATIF

Test diag/antidote : OUI  NON

Imputabilité : Possible  Probable  Certaine  Improbable

Décision d'inclusion confirmée par un (co-)investigateur :  OUI  NON

#### Sévérité

Score SAPS II nombre de points : \_\_\_\_\_

Assistance spécifique : Ventilation mécanique  Durée (jours) : \_\_\_\_\_

Epuration extra-rénale  Durée (jours) : \_\_\_\_\_

CEC  Durée (jours) : \_\_\_\_\_

Pompe contre-pulsion  Durée (jours) : \_\_\_\_\_

Autres : \_\_\_\_\_ Durée (jours) : \_\_\_\_\_

#### Evitabilité

- Le médicament incriminé était-il non indiqué compte tenu de la condition du patient ?  
(absence d'indication officielle ou non officielle, contre indication non respectée) OUI  NON

- La dose, la fréquence d'administration, ou la voie d'administration du médicament  
était-elle inappropriée compte tenu de l'âge, du poids et des co-morbidités ? OUI  NON

- L'éventuelle surveillance recommandée (taux sanguins, surveillance clinique ou biologique)  
a-t-elle été omise, ou non appliquée, ou non prise en compte ? OUI  NON

- Y avait-il un antécédent allergique ou d'intolérance au médicament ? OUI  NON

- Une interaction médicamenteuse a-t-elle favorisé la survenue de l'EIM ? OUI  NON

- Un éventuel traitement préventif recommandé a-t-il été omis ? OUI  NON

- Une observance insuffisante est-elle à l'origine de l'EIM ? OUI  NON

Nombre de réponse OUI : \_\_\_\_\_

Evitabilité : Non évitable (0 réponse positive)

Probablement évitable (1 réponse positive)

Certainement évitable (≥2 réponses positives)

Evitabilité confirmée par un (co-)investigateur :  OUI  NON

#### Evolution

A la sortie des soins intensifs : Guérison  A la sortie du CHUV : Guérison

Séquelle d'EIM  Séquelle d'EIM

Décès  Décès

#### Durée de séjour aux SI

Nombre de jours aux SI : \_\_\_\_\_

Remarques : \_\_\_\_\_





COMMISSION CANTONALE  
D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE  
SUR L'ÊTRE HUMAIN

**CER-VD**

Av. de Chailly 23  
1012 Lausanne

Dr Françoise Livio  
Médecin associée  
Division de pharmacologie clinique  
Service de Biomédecine  
Bugnon 17  
1011 Lausanne

Lausanne, le 04 février 2015

Réf. PF/cc

### Décision de la Commission cantonale (VD) d'éthique de la recherche sur l'être humain (CER-VD)

**No de protocole** 60/15

**Titre** Recensement des admissions aux soins intensifs pour effet indésirable médicamenteux: une étude observationnelle prospective d'une cohorte de patients consécutifs

**Investigateur principal** Dr Françoise Livio

**Date de soumission** 23.01.15

#### I. Procédure

La CER-VD a statué en :

Procédure ordinaire

Procédure simplifiée

Décision présidentielle  04.02.2015

#### II. Décision

La décision concerne: Vaud CHUV

**Non entrée en matière**

Signification: La CER-VD n'est pas juridiquement compétente pour accorder une autorisation. Un autre organe administratif peut entrer en matière ou l'étude ne nécessite pas d'autorisation.

**III. Classification**

N/A

**IV. Justifications de la décision/Remarques**

Nous vous confirmons que, sur la base des documents que vous nous avez fournis, votre étude n'entre pas dans le champ d'application de la Loi relative à la recherche sur l'être humain. Toutefois, tout indique que cette étude se déroulera dans le respect des principes éthiques généraux applicable à toute recherche impliquant des personnes.

Notre non-entrée en matière a pour corollaire que la CER ne se prononce pas sur les documents eux-mêmes que vous nous avez fait parvenir.

**V. Taxes et émoluments**

|                |     |      |           |
|----------------|-----|------|-----------|
| Code tarifaire | 6.0 | Taxe | CHF 200.- |
|----------------|-----|------|-----------|

**VI. Voies de recours**

La présente décision peut faire l'objet d'un recours au Tribunal cantonal, Cour de droit administratif et public. L'acte de recours doit être déposé auprès du Tribunal cantonal dans les **30 jours** suivant la communication de la décision attaquée ; il doit être signé et indiquer les conclusions et motifs du recours. La décision attaquée est jointe au recours. Le cas échéant, ce dernier est accompagné de la procuration du mandataire.

**VII. Communication au requérant, et en plus à:**

Promoteur  Swissmedic  OFSP   
Autres

**VIII. Composition de la Commission lors de la prise de décision**

Décision présidentielle: Prof. Patrick Francioli, Président



Prof. Patrick Francioli  
Président

Documents reçus le 23.01.2015:

- Votre lettre du 22.01.2015
- Protocole du 22.01.2015

#### Annexe 4. Score SAPS II

Le score SAPS II a été calculé à l'aide du calculateur se trouvant le site de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) [58]. On y trouve les différentes variables associées aux points cités ci-dessous.

| Variables  |                       | Point |
|--|-----------------------|-------|
| <b>Mode d'admission</b>  |                       |       |
|  | Chirurgie urgente     | 8     |
|  | Médecine              | 6     |
|  | Chirurgie programmée  | 0     |
| <b>Maladies chroniques</b>   |                       |       |
|  | SIDA                  | 17    |
|  | Maladie hématologique | 10    |
|  | Cancer métastasé      | 9     |
|  | Aucune                | 0     |
| <b>Score de Glasgow [59]</b>   |                       |       |
|  | Inf à 6               | 26    |
|  | 6 – 8                 | 13    |
|  | 9 – 10                | 7     |
|  | 11 – 13               | 5     |
|  | 14 – 15               | 0     |
| <b>Age (année)</b>   |                       |       |
|  | Sup ou = à 80         | 18    |
|  | 75 à 79               | 16    |
|  | 70 à 74               | 15    |
|  | 60 à 69               | 12    |
|  | 40 à 59               | 7     |
|  | Inf à 40              | 0     |
| <b>Pression artérielle systolique (mmHg)</b>   |                       |       |
|  | Inf à 70              | 13    |
|  | 70 – 99               | 5     |
|  | 100 – 199             | 0     |
|  | Sup ou = à 200        | 2     |
| <b>Fréquence cardiaque</b>   |                       |       |
|  | Inf à 40              | 11    |
|  | 40 – 69               | 2     |
|  | 70 – 119              | 0     |
|  | 120 – 159             | 4     |
|  | Sup ou = à 160        | 7     |
| <b>Température</b>   |                       |       |
|  | Inf à 39°C            | 0     |
|  | Sup ou = à 39°C       | 3     |
| <b>PaO2/FIO2 mmHg (pris en compte uniquement si le patient est sous ventilation mécanique)</b> |                       |       |
|  | Inf à 100             | 11    |
|  | 100 – 199             | 9     |
|  | Sup ou = 200          | 6     |

| Variables                             |                                     | Point   |
|---------------------------------------|-------------------------------------|---------|
| Diurèse (L/24H)                       |                                     |         |
|                                       | Inf à 0.5L                          | 11      |
|                                       | 0.5 à 0.999L                        | 4       |
|                                       | Sup ou = à 1L                       | 0       |
| Urée (mmol/l)                         |                                     |         |
|                                       | Inf à 10                            | 0       |
|                                       | 10 à 29.9                           | 6       |
|                                       | Sup ou = à 30                       | 10      |
| Leucocytes                            |                                     |         |
|                                       | Inf à 1.000 / mm <sup>3</sup>       | 12      |
|                                       | 1000 à 19.000 / mm <sup>3</sup>     | 0       |
|                                       | Sup ou = à 20.000 / mm <sup>3</sup> | 3       |
| Kaliémie (mEq/l)                      |                                     |         |
|                                       | Inf à 3                             | 3       |
|                                       | 3 à 4.9                             | 0       |
|                                       | Sup ou = à 5                        | 3       |
| Natrémie (mEq/l)                      |                                     |         |
|                                       | Inf à 125                           | 5       |
|                                       | 125 à 144                           | 0       |
|                                       | Sup ou = à 145                      | 1       |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/l) |                                     |         |
|                                       | Inf à 15                            | 6       |
|                                       | 15 à 19                             | 3       |
|                                       | Sup ou = à 20                       | 0       |
| Bilirubine (si ictère) (micromol/l)   |                                     |         |
|                                       | Inf à 68.4                          | 0       |
|                                       | 68.4 à 102.5                        | 4       |
|                                       | Sup à 102.6                         | 9       |
| Total                                 |                                     | .../163 |

### Annexe 5. Score SOFA

Le score SOFA a été calculé à l'aide du calculateur se trouvant le site de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) [58]. On y trouve les différentes variables associées aux points cités ci-dessous.

| Variables  |                                   | Point  |
|--|-----------------------------------|--------|
| Respiration (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> mmHg)              |                                   |        |
|  | < 400 +/- ventilation assistée    | 1      |
|  | < 300 +/- ventilation assistée    | 2      |
|  | < 200 et ventilation assistée     | 3      |
|  | < 100 et ventilation assistée     | 4      |
| Coagulation (Pla <sub>q</sub> X 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) |                                   |        |
|  | < 150                             | 1      |
|  | < 100                             | 2      |
|  | < 50                              | 3      |
|  | < 20                              | 4      |
| Cardiovasculaire (Catécholamine en gamma/kg.min)                   |                                   |        |
|  | PAM < 70 mmHg                     | 1      |
|  | Dopa < ou = 5 ou Dobutamine       | 2      |
|  | Dopa > 5 ou Ad / Norad < ou = 0.1 | 3      |
|  | Dopa > 15 ou Ad/ Norad > 0.1      | 4      |
| Glasgow [59]   |                                   |        |
|  | 13 - 14                           | 1      |
|  | 10 - 12                           | 2      |
|  | 6 - 9                             | 3      |
|  | < 6                               | 4      |
| Hépatite (bilirubine micromol/L)                                   |                                   |        |
|  | 20 - 32                           | 1      |
|  | 33 - 101                          | 2      |
|  | 102 - 204                         | 3      |
|  | > 204                             | 4      |
| Rein (créatinine en mg/L)  |                                   |        |
|  | 1.2 - 1.9                         | 1      |
|  | 2.0 - 3.4                         | 2      |
|  | 3.5 - 4.9                         | 3      |
|  | > 5.0                             | 4      |
| Total  |                                   | .../24 |

### Annexe 6. Score de Charlson

Le score de Charlson a été calculé à l'aide des données se trouvant la référence de Jurkovich [43], décrit en anglais. Ce score est un prédicteur de la mortalité.

| Nombre de points attribués | Conditions                       |
|----------------------------|----------------------------------|
| <b>1 point</b>             |                                  |
|                            | Myocardial infarct               |
|                            | Congestive heart failure         |
|                            | Peripheral vascular disease      |
|                            | Cerebrovascular disease          |
|                            | Dementia                         |
|                            | Chronic pulmonary                |
|                            | Connective tissue disease        |
|                            | Ulcer disease                    |
|                            | Mild liver disease               |
|                            | Diabetes                         |
| <b>2 points</b>            |                                  |
|                            | Hemiplegia                       |
|                            | Moderate or severe renal disease |
|                            | Diabetes with end-organ damage   |
|                            | Any tumor                        |
|                            | leukemia                         |
|                            | Lymphoma                         |
| <b>3 points</b>            |                                  |
|                            | Moderate or severe liver disease |
| <b>6 points</b>            |                                  |
|                            | AIDS                             |
|                            | Metastatic solid tumor           |
| .../37                     | Total                            |

Étude «Recensement prospectif des admissions aux soins intensifs  
pour effet indésirable médicamenteux»  
Pharmacologie clinique et Médecine intensive adulte, CHUV, Lausanne

---

## Procédure de validation de l'inclusion dans l'étude et de l'évitabilité des effets indésirables : **instructions**

### Rappel des objectifs primaires de l'étude

Recenser tous les patients admis aux soins intensifs adultes du CHUV pour un effet indésirable médicamenteux, l'effet indésirable devant être le motif principal d'admission.

Répertorier les médicaments en cause.

Déterminer l'évitabilité des effets indésirables.

### Objectifs de la validation

1. Analyser 20 cas de l'étude portant sur une admission et un séjour aux soins intensifs adultes (ci-après SIA). Ces cas ont été tirés au sort.

2. Se prononcer sur

- l'inclusion ou non sur la base des critères d'imputabilité (critères OMS précisés sur la 3<sup>ème</sup> page de ce document) ;
- les médicaments en cause ;
- l'évitabilité de l'effet indésirable médicamenteux. Si le tableau clinique n'est pas considéré comme un effet indésirable, la case « non évitable » sera sélectionnée.

### Validation : déroulement en pratique

Sur 3 demi-journées (6-7 cas par demi-journée = environ 35 minutes par cas)

### Matériel à disposition pour la validation

1. 20 classeurs, soit 1 classeur par cas

*(Les classeurs sont de plusieurs couleurs, sans signification liée à la couleur)*

Les cas tirés au sort sont :

- soit des cas «**inclus**». Ces cas ont été considérés comme des effets indésirables médicamenteux (EIM). L'imputabilité a été estimée certaine, ou probable, ou possible >50%. Possible >50% signifie qu'une cause non médicamenteuse est possible, mais que la cause médicamenteuse est prédominante ;
- soit des cas «**contributifs**». Ces cas n'ont pas été considérés comme des EIM. L'imputabilité a été estimée possible <50%. Possible <50% signifie qu'une cause médicamenteuse est possible, mais que la cause non médicamenteuse est prédominante.

Chaque dossier contient :

- Feuille d'inclusion remplie par nos soins au cours de l'étude avec le résumé anamnestique du cas
- Plusieurs sections toujours dans le même ordre (attention toutes les sections ne sont pas présentes dans tous les dossiers) :
  - Courriers médicaux du plus récents au plus anciens
  - Documents relatifs à l'admission et au séjour aux SIA
  - Documents relatifs aux événements précédant l'admission aux SIA
  - Consultations internes
  - Examens de laboratoire
  - Examens complémentaires
  - Traitements
  - Littérature

## **2. Critères d'imputabilité, d'évitabilité et médicaments incriminés**

Page A4 fournie à part, à remplir par vos soins.

**Rappel des critères d'imputabilité** (adapté selon Edwards IR et al, Lancet 2000 ;3561255-9)

**Tableau 1 : Critères d'imputabilité (lien de causalité)**

|  |
|--|
| <p><b>Imputabilité certaine :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Événement clinique, y compris une anomalie de laboratoire, survenant dans un délai compatible après l'administration du médicament pour pouvoir être suspecté d'être un EIM, qui ne peut pas être expliqué par une autre cause telle qu'une maladie concomitante ou des produits chimiques.</li><li>▪ L'arrêt du médicament (<i>dechallenge</i>) entraîne une amélioration.</li><li>▪ La réexposition au médicament (<i>rechallenge</i>) entraîne une récurrence des troubles, ou il existe un test/examen très évocateur d'un EIM (ex. examen biologique, réponse à un antidote spécifique ...)</li></ul> |
| <p><b>Imputabilité probable :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Événement clinique, y compris une anomalie de laboratoire, survenant dans un délai compatible après l'administration du médicament pour pouvoir être suspecté d'être un EIM, et peu explicable par une autre cause telle qu'une maladie concomitante ou des produits chimiques.</li><li>▪ Le <i>dechallenge</i> entraîne une amélioration.</li><li>▪ Le <i>rechallenge</i> n'est pas effectué ou son résultat n'est pas connu.</li></ul>   |
| <p><b>Imputabilité possible :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Événement clinique, y compris une anomalie de laboratoire, survenant dans un délai compatible après l'administration du médicament pour pouvoir être suspecté d'être un EIM, mais également explicable par une autre cause telle qu'une maladie concomitante ou des produits chimiques.</li><li>▪ Le résultat du <i>dechallenge</i> n'est pas disponible ou non concluant.</li></ul> <p>Imputabilité estimée <u>possible &gt;50%</u> : le cas est <b>inclus</b></p> <p>Imputabilité estimée <u>possible &lt;50%</u> : le cas est <b>contributif</b></p>  |
| <p><b>Imputabilité improbable :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Événement clinique, y compris une anomalie de laboratoire, survenant dans un délai peu compatible après l'administration du médicament pour suspecter ce dernier dans la survenue d'un EIM, et plus probablement explicable par une autre cause telle qu'une maladie concomitante ou produits chimiques.</li></ul>   |

**Rappel des critères d'évitabilité** (adaptés selon Schumock GT et al, Hosp Pharm 1992 ;27 :538)

**Tableau 2 : Critères d'évitabilité**

- Le médicament à l'origine de l'EIM était-il non indiqué compte tenu de la condition clinique du patient (absence d'indication officielle ou non officielle, contre-indication non respectée)?
- La dose, la fréquence d'administration, ou la voie d'administration du médicament étai(en)t-elle(s) inappropriée(s) compte tenu de l'âge, du poids et des co-morbidités du patient?
- L'éventuelle surveillance recommandée (taux sanguins, surveillance clinique ou biologique, ...) a-t-elle été omise, ou non appliquée, ou non prise en compte?
- Y avait-il un antécédent d'allergie ou d'intolérance au médicament?
- Une interaction médicamenteuse (pharmacocinétique ou pharmacodynamique) a-t-elle favorisé la survenue de l'EIM?
- Un éventuel traitement préventif recommandé a-t-il été omis?
- Un problème d'observance (prise inappropriée) est-il à l'origine de l'EIM?

**Attention**

- Plusieurs des questions posées sont formulées sous forme d'une négation («le médicament était-il non indiqué» etc.). Donc cocher la case «non» s'il n'y a pas d'évitabilité, et cocher la case «oui» s'il y a une évitabilité, pour chacun de ces critères.
- Le formulaire ne contient pas de case «ne sait pas». S'il n'est pas possible de se déterminer sur une réponse, ne rien cocher.

Pour la cotation, l'EIM est considéré comme :

certainement évitable lors de réponse positive à **deux** questions ou davantage ;

probablement évitable lors de réponse positive à **une** question ;

non évitable en l'absence de réponse positive.

Les cas contributifs (non inclus) sont considérés comme non évitables.

**Formulaire de validation de l'imputabilité et de l'évitabilité**  
**Etude « Recensement des admissions aux soins intensifs pour effet indésirable**  
**médicamenteux »**  
**Pharmacologie clinique et Médecine intensive adulte, CHUV, Lausanne**

N°d'inclusion : \_\_\_\_\_

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_

**Imputabilité**

Délai compatible : OUI  NON   
 Trouble explicable par autre cause : OUI  NON   
 Dechallenge effectué : OUI  NON  Résultat du dechallenge : POSITIF  NEGATIF   
 Rechallenge effectué : OUI  NON  Résultat du rechallenge : POSITIF  NEGATIF   
 Test diag/antidote : OUI  NON

Imputabilité : Improbable  Possible < 50%  Possible > 50%  Probable  Certaine

CONTRIBUTIF

INCLUS

**Médicament(s) incriminé(s)**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Evitabilité**

- Le médicament incriminé était-il non indiqué compte tenu de la condition du patient ?  
(absence d'indication officielle ou non officielle, contre indication non respectée) OUI  NON
- La dose, la fréquence d'administration, ou la voie d'administration du médicament  
était-elle inappropriée compte tenu de l'âge, du poids et des co-morbidités ? OUI  NON
- L'éventuelle surveillance recommandée (taux sanguins, surveillance clinique ou biologique)  
a-t-elle été omise, ou non appliquée, ou non prise en compte ? OUI  NON
- Y avait-il un antécédent allergique ou d'intolérance au médicament ? OUI  NON
- Une interaction médicamenteuse a-t-elle favorisé la survenue de l'EIM ? OUI  NON
- Un éventuel traitement préventif recommandé a-t-il été omis ? OUI  NON
- Une observance insuffisante est-elle à l'origine de l'EIM ? OUI  NON

Nombre de réponse OUI : \_\_\_\_\_

**Evitabilité :** Non évitable (0 réponse positive)   
 Probablement évitable (1 réponse positive)   
 Certainement évitable (≥2 réponses positives)

Validé le : \_\_\_\_\_ Nom du pharmacologue clinique validant : \_\_\_\_\_

Annexe 9. Ensemble des résultats sous forme détaillée

|                            |   | Population<br>Générale<br>N=615 | Patients<br>Inclus<br>8.9% (n=55) | Patients Non<br>Inclus<br>N=560 | Valeur de<br>p |
|----------------------------|---|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|----------------|
| Nombre de tentamen/abus    |   | 1.8% (n=11)                     |                                   |                                 |                |
| Nombre de cas contributifs |   | 5.4% (n=33)                     |                                   |                                 |                |
|                            |   |                                 |                                   |                                 |                |
| Age                        | Moyen   | 62.9                            | 65.6                              | 62.7                            | p=0.17         |
|                            | Min-Max   | 20-94                           | 29-94                             | 20-91                           |                |
|                            | 18-44ans  | 13.1% (n=81)                    | 3.6% (n=2)                        | 14.1% (n=79)                    |                |
|                            | 45-60ans  | 22.7%<br>(n=140)                | 30.9% (n=17)                      | 21.9%<br>(n=123)                |                |
|                            | 61-75ans  | 41.8%<br>(n=257)                | 45.5% (n=25)                      | 41.4%<br>(n=232)                |                |
|                            | >75ans  | 22.3%<br>(n=137)                | 20% (n=11)                        | 20.5%<br>(n=126)                |                |
|                            |   |                                 |                                   |                                 |                |
| Sexe                       |   |                                 |                                   |                                 | p=0.262        |
|                            | Femme   | 32% (n=195)                     | 25% (n=14)                        | 32% (n=181)                     |                |
|                            | Homme   | 68% (n=420)                     | 75% (n=41)                        | 68% (n=379)                     |                |
|                            |   |                                 |                                   |                                 |                |
| Mortalité aux SIA          |   | 10.2% (n=63)                    | 18.1% (n=10)                      | 9.4% (n=53)                     |                |
| Mortalité après SIA        |   | 4.2% (n=23)                     | 15% (n=6)                         | 3.4% (n=17)                     |                |
| Mortalité globale          |   | 14% (n=86)                      | 29% (n=16)                        | 13% (n=70)                      | p=0.001        |
|                            |   |                                 |                                   |                                 |                |
| Provenance                 |   |                                 |                                   |                                 | p=0.019        |
|                            | <b>CHUV</b>   | 48.6%<br>(n=299)                | 51% (n=28)                        | 48.4%<br>(n=271)                |                |
| 202                        | Dpt des services de chirurgie et d'anesthésiologie (DSCA) | 63.9%<br>(n=191)                | 21.4% (n=6)                       | 68.3%<br>(n=185)                |                |
|                            | Chirurgie cardiaque (CCV)                                 | 35.8%<br>(n=107)<br>56%         | 3.5% (n=1)<br>16.6%               | 39.1%<br>(n=106)<br>57.3%       |                |
|                            | Chirurgie viscérale (CHV)                                 | 17.0% (n=51)<br>26.7%           | 7.1% (n=2)<br>33.3%               | 18.1% (n=49)<br>26.5%           |                |
|                            | Chirurgie thoracique (CHT)                                | 6.4% (n=19)<br>9.9%             |                                   | 7% (n=19)<br>10.3%              |                |
|                            | Chirurgie vasculaire (CVA)                                | 3.0% (n=9)<br>4.7%              | 3.5% (n=1)<br>16.6%               | 3% (n=8)<br>4.3%                |                |
|                            | Oto-Rhino-Laryngologie (ORL)                              | 1.7% (n=5)<br>2.6%              | 7.1% (n=2)<br>33.3%               | 1.1% (n=3)<br>1.6%              |                |
| 200                        | Dpt de médecine (DM)                                      | 22.1% (n=66)                    | 67.9% (n=19)                      | 17.3% (n=47)                    |                |
|                            | Médecine interne (MIA)                                    | 13.7% (n=41)<br>62%             | 35.7% (n=10)<br>52.6              | 7.7% (n=31)<br>66%              |                |

|     |  | <b>Population<br/>Générale<br/>N=615</b> | <b>Patients<br/>Inclus<br/>8.9% (n=55)</b> | <b>Patients Non<br/>Inclus<br/>N=560</b> | <b>Valeur de<br/>p</b> |
|-----|--|--|--|--|------------------------|
|     | Cardiologie (CAR)  | 5.0% (n=15)<br>22.7%                     | 7.1% (n=2)<br>10.5                         | 4.8% (n=13)<br>27.6%                     |                        |
|     | Dermatologie (DER)   | 0.3% (n=1)<br>1.5%                       |  | 0.4% (n=1)<br>2.1%                       |                        |
|     | Gériatrie et<br>réadaptation<br>gériatrique (GER)                      | 0.6% (n=2)<br>3.0%                       |  | 0.7% (n=2)<br>4.2%                       |                        |
|     | Maladie infectieuse<br>(MIN)   | 2.0% (n=6)<br>9.1%                       | 21.4% (n=6)<br>31.5                        |  |                        |
|     | Immunologie et<br>allergie (IAL)                                       | 0.3% (n=1)<br>1.5%                       | 3.5% (n=1)<br>5.3%                         |  |                        |
| 208 | Dpt des<br>neurosciences<br>cliniques (DNC)                            | 7.7% (n=23)                              | 7.1% (n=2)                                 | 7.7% (n=21)                              |                        |
|     | Neurochirurgie (NCH)   | 4.7% (n=14)<br>60.1%                     | 7.1% (n=2)<br>100%                         | 4.4% (n=12)<br>57.1%                     |                        |
|     | Neurologie (NLG)   | 3.0% (n=9)<br>39.1%                      |  | 3.3% (n=9)<br>43.8%                      |                        |
| 207 | Dpt de l'appareil<br>locomoteur<br>(DAL)                               | 4.3% (n=13)                              |  | 4.8% (n=13)                              |                        |
|     | Orthopédie et<br>traumatologie (OTR)                                   | 3.7% (n=11)<br>84.6%                     |  | 4% (n=11)<br>84.6%                       |                        |
|     | Chirurgie plastique<br>de la main (CPR)                                | 0.6% (n=2)<br>15.4%                      |  | 0.7% (n=2)<br>15.4%                      |                        |
| 209 | Dpt d'oncologie (DO)   | 1.0% (n=3)                               | 3.5% (n=1)                                 | 0.7% (n=2)                               |                        |
|     | Oncologie médicale<br>(ONM)  | 1.0% (n=3)<br>100%                       | 3.5% (n=1)<br>100%                         | 0.7% (n=2)<br>100%                       |                        |
| 203 | Dpt de<br>gynécologie-<br>obstétrique et<br>génétique (DGOG)           | 0.6% (n=2)                               |  | 0.7% (n=2)                               |                        |
|     | Obstétrique (OBS)  | 0.3% (n=1)<br>50%                        |  | 0.4% (n=1)<br>50%                        |                        |
|     | Gynécologie (GYN)  | 0.3% (n=1)<br>50%                        |  | 0.4% (n=1)<br>50%                        |                        |
| 206 | Dpt universitaire de<br>médecine et santé<br>communautaires<br>(DUMSC) | 0.3% (n=1)                               |  | 0.4% (n=1)                               |                        |
|     | Alcoologie (CTA)   | 0.3% (n=1)<br>100%                       |  | 0.4% (n=1)<br>100%                       |                        |
|     | <b>Domicile</b>  | 31.4%<br>(n=193)                         | 16.3% (n=9)                                | 33% (n=184)                              |                        |
|     | <b>Autre hôpital</b>   | 18.5%<br>(n=114)                         | 29% (n=16)                                 | 17.5% (n=98)                             |                        |
|     | <b>EMS</b>   | 1.5% (n=9)                               | 3.6% (n=2)                                 | 1.2% (n=7)                               |                        |
|     |  |  |  |  |                        |

|                          |   | Population<br>Générale<br>N=615 | Patients<br>Inclus<br>8.9% (n=55) | Patients Non<br>Inclus<br>N=560 | Valeur de<br>p |
|--------------------------|---|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|----------------|
| Destination après<br>SIA | <b>CHUV</b>   | 77.7%<br>(n=478)                | 72.7% (n=40)                      | 78.2%<br>(n=438)                |                |
| 202                      | Département de<br>chirurgie et<br>d'anesthésiologie<br>(DSCA) | 54.6%<br>(n=261)                | 37.5% (n=15)                      | 56.1%<br>(n=246)                |                |
|                          | Chirurgie cardiaque<br>(CCV)                                  | 27.6%<br>(n=132)<br>50.5%       | 10% (n=4)<br>26.6%                | 29.2%<br>(n=128) 52%            |                |
|                          | Chirurgie viscérale<br>(CHV)                                  | 15.5% (n=74)<br>28.3%           | 7.5% (n=3)<br>20%                 | 16.2% (n=71)<br>29%             |                |
|                          | Chirurgie thoracique<br>(CHT)                                 | 5.2% (n=25)<br>9.6%             | 7.5% (n=3)<br>20%                 | 5% (n=22)<br>9%                 |                |
|                          | Oto-Rhino-<br>Laryngologie (ORL)                              | 3.1% (n=15)<br>5.7%             | 7.5% (n=3)<br>20%                 | 2.7% (n=12)<br>4.9%             |                |
|                          | Chirurgie vasculaire<br>(CVA)                                 | 2.7% (n=13)<br>5%               | 5% (n=2)<br>13.3%                 | 2.5% (n=11)<br>4.5%             |                |
|                          | Urologie (URO)  | 0.2% (n=1)<br>0.4%              |                                   | 0.2% (n=1)<br>0.4%              |                |
|                          | Chirurgie septique<br>(SEP)                                   | 0.2% (n=1)<br>0.4%              |                                   | 0.2% (n=1)<br>0.4%              |                |
| 200                      | Département de<br>médecine (DM)                               | 25% (n=119)                     | 47.5% (n=19)                      | 22.8%<br>(n=100)                |                |
|                          | Médecine interne<br>(MIA)                                     | 13.4% (n=64)<br>53.8%           | 30% (n=12)<br>63%                 | 11.8% (n=52)<br>52%             |                |
|                          | Cardiologie (CAR)   | 9.6% (n=46)<br>29.4%            | 5% (n=2)<br>10.5%                 | 10% (n=44)<br>44%               |                |
|                          | Maladie infectieuse<br>(MIN)                                  | 1.9% (n=9)<br>7.6%              | 12.5% (n=5)<br>26.3%              | 0.9% (n=4)<br>4%                |                |
| 208                      | Département des<br>neurosciences<br>cliniques (DNC)           | 14.4% (n=69)                    | 12.5% (n=5)                       | 14.6% (n=64)                    |                |
|                          | Neurochirurgie (NCH)  | 7.3% (n=35)<br>50.7%            | 7.5% (n=3)<br>60%                 | 7.3% (n=32)<br>50%              |                |
|                          | Neurologie (NLG)  | 6.3% (n=30)<br>43.5%            | 5% (n=2)<br>40%                   | 6.4% (n=28)<br>43.7%            |                |
|                          | Direction et activ.<br>Transv. DNC (DDN)                      | 0.8% (n=4)<br>5.8%              |                                   | 0.9% (n=4)<br>6.2%              |                |
| 207                      | Département de<br>l'appareil locomoteur<br>(DAL)              | 5% (n=24)                       | 2.5% (n=1)                        | 5.2% (n=23)                     |                |
|                          | Orthopédie et<br>traumatologie (OTR)                          | 3.1% (n=15)<br>62.5%            | 2.5% (n=1)<br>100%                | 3.2% (n=14)<br>60.9%            |                |
|                          | Chirurgie plastique<br>de la main (CPR)                       | 1.9% (n=9)<br>37.5%             |                                   | 2% (n=9)<br>39.1%               |                |

|                                      |  | Population Générale<br>N=615 | Patients Inclus<br>8.9% (n=55) | Patients Non Inclus<br>N=560 | Valeur de p |
|--------------------------------------|--|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------|
| 203                                  | Département de gynécologie/obstétrique et génétique (DGOG)                 | 0.8% (n=4)                   |                                | 17.4% (n=4)                  |             |
| 225                                  | Département des centres interdisciplinaires et logistique médicale (DCILM) | 0.2% (n=1)                   |                                | 0.2% (n=1)                   |             |
|                                      | <b>Autres hôpitaux</b>   | 10.7% (n=66)                 | 9% (n=5)                       | 10.9% (n=61)                 |             |
|                                      | <b>Domicile</b>  | 0.8% (n=5)                   |                                | 1.1% (n=5)                   |             |
|                                      | <b>Inconnu</b>   | 0.5% (n=3)                   |                                | 0.6% (n=3)                   |             |
|                                      | <b>Décès</b>   | 10.2% (n=63)                 | 18.1% (n=10)                   | 9.5% (n=53)                  |             |
|                                      |  |                              |                                |                              |             |
| Destination après CHUV               | <b>Autres hopitaux</b>   | 56.6% (n=308)                | 22.5% (n=9)                    | 59.3% (n=299)                |             |
|                                      | <b>Domicile</b>  | 37.3% (n=203)                | 57.5% (n=23)                   | 35.7% (n=180)                |             |
|                                      | <b>EMS</b>   | 1.6% (n=9)                   | 5% (n=2)                       | 1.4% (n=7)                   |             |
|                                      | <b>Autre</b>   | 0.2% (n=1)                   |                                | 0.2% (n=1)                   |             |
|                                      | <b>Décès</b>   | 4.2% (n=23)                  | 15% (n=6)                      | 3.4% (n=17)                  |             |
|                                      |  |                              |                                |                              |             |
| Cout CHF SIA                         | Moyen  | 7'580                        |                                |                              |             |
|                                      | Min-Max  | 114-542'500                  |                                |                              |             |
|                                      |  |                              |                                |                              |             |
| Cout CHF total du séjour hospitalier | Moyen  | 74'900                       |                                |                              |             |
|                                      | Min-Max  | 2'500-859'00                 |                                |                              |             |
|                                      |  |                              |                                |                              |             |
| Durée séjour SIA                     | Moyenne  | 6.02jours                    | 5.06jours                      | 6.1jours                     | p=0.49      |
|                                      | Min-Max  | 54min - 117jours             | 3h54 - 26,48jours              | 54min - 117jours             |             |
|                                      |  |                              |                                |                              |             |
| Assistance spécifique                | Nbre de patients (Durée moyenne en heure)                                  |                              |                                |                              |             |
|                                      | Hémodifiltration   | 4.4% (n=27)<br>8.6h          | 18.1% (n=10)<br>4.8h           | 8.4% (n=47)<br>9.4h          | p=0.26      |
|                                      | Intubation   | 57.2% (n=352)<br>104.2h      | 50.1% (n=28)<br>90.5h          | 57.8% (n=324)<br>105h        | p=0.72      |
|                                      | CEC  | 0.9% (n=6)<br>17h            |                                | 1.1% (n=6)<br>17h            |             |
|                                      | Contre pulsion   | 1.8% (n=11)<br>5h            |                                | 1.9% (n=11)<br>5h            |             |
|                                      | Aucune   | 30.7% (n=189)                | 30.9% (n=17)                   | 30.7% (n=172)                |             |

|                   |                          | Population<br>Générale<br>N=615 | Patients<br>Inclus<br>8.9% (n=55) | Patients Non<br>Inclus<br>N=560 | Valeur de<br>p |
|-------------------|--------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|----------------|
| Lieu de résidence | VD/les autres            |                                 |                                   |                                 | p=0.049        |
|                   | Suisse                   | 97% (n=595)                     | 100% (n=55)                       | 96.5%<br>(n=540)                |                |
|                   | VD                       | 81% (n=484)                     | 89% (n=49)                        | 80.5%<br>(n=435)                |                |
|                   | FR                       | 6.4% (n=38)                     | 3.6% (n=2)                        | 6.6% (n=36)                     |                |
|                   | VS                       | 4.2% (n=25)                     | 3.6% (n=2)                        | 4.2% (n=23)                     |                |
|                   | NE                       | 3.7% (n=22)                     | 3.6% (n=2)                        | 3.7% (n=20)                     |                |
|                   | GE                       | 1.9% (n=11)                     |                                   | 2.0% (n=11)                     |                |
|                   | TI                       | 0.8% (n=5)                      |                                   | 0.9% (n=5)                      |                |
|                   | JU                       | 0.5% (n=3)                      |                                   | 0.5% (n=3)                      |                |
|                   | BE                       | 0.3% (n=2)                      |                                   | 0.4% (n=2)                      |                |
|                   | ZH                       | 0.2% (n=1)                      |                                   | 0.2% (n=1)                      |                |
|                   | ZG                       | 0.2% (n=1)                      |                                   | 0.2% (n=1)                      |                |
|                   | SG                       | 0.2% (n=1)                      |                                   | 0.2% (n=1)                      |                |
|                   | OW                       | 0.2% (n=1)                      |                                   | 0.2% (n=1)                      |                |
|                   | BL                       | 0.2% (n=1)                      |                                   | 0.2% (n=1)                      |                |
|                   | Etranger                 | 3% (n=20)                       |                                   | 3.5% (n=20)                     |                |
|                   | France                   | 50% (n=10)                      |                                   |                                 |                |
|                   | Italien                  | 10% (n=2)                       |                                   |                                 |                |
|                   | Russe                    | 10% (n=2)                       |                                   |                                 |                |
|                   | Allemand                 | 10% (n=2)                       |                                   |                                 |                |
|                   | Egypte                   | 5% (n=1)                        |                                   |                                 |                |
|                   | Espagne                  | 5% (n=1)                        |                                   |                                 |                |
|                   | CD                       | 5% (n=1)                        |                                   |                                 |                |
|                   | BA                       | 5% (n=1)                        |                                   |                                 |                |
| Type d'assurance  | ASSURA                   | 116                             | 9                                 | 107                             |                |
|                   | PHILOS GM                | 82                              | 8                                 | 74                              |                |
|                   | MUTUELLE<br>VALAISANNE   | 54                              | 9                                 | 45                              |                |
|                   | HELSANA                  | 54                              | 3                                 | 51                              |                |
|                   | CSS ASSURANCES SA        | 47                              | 3                                 | 45                              |                |
|                   | CPT ASSURANCE<br>MALADIE | 40                              | 5                                 | 35                              |                |
|                   | SUPRA                    | 36                              | 2                                 | 34                              |                |
|                   | AVENIR                   | 26                              | 3                                 | 23                              |                |
|                   | INTRAS ASSURANCES        | 22                              |                                   | 21                              |                |
|                   | CONCORDIA                | 16                              | 3                                 | 13                              |                |
|                   | Autres                   | 110                             | 12                                | 101                             |                |
|                   | Inconnu                  | 12                              | 1                                 | 11                              |                |
| Statut Assurance  | Division générale        | 88.3%<br>(n=543)                | 92.7% (n=51)                      | 87.8%<br>(n=492)                |                |
|                   | Division privée          | 6.3% (n=39)                     | 5.5% (n=3)                        | 6.8% (n=38)                     |                |
|                   | Division mi-privée       | 5.4% (n=33)                     | 1.8% (n=1)                        | 5.3% (n=30)                     |                |

|                                       |                  | Population Générale<br>N=615 | Patients Inclus<br>8.9% (n=55) | Patients Non Inclus<br>N=560 | Valeur de p |
|---------------------------------------|------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------|
| Score SOFA                            | Moyenne          |                              | 9.2                            |                              |             |
|                                       | Min - Max        |                              | 1 - 17                         |                              |             |
| Score SAPS II (BASE)                  | Moyenne          | 41.4                         | 47.8                           | 40.7                         | p=0.001     |
|                                       | Min - Max        | 7 - 91                       | 10 - 88                        | 7 - 91                       |             |
| Nombre de médicaments                 | Moyenne          | 6.8                          | 12.1                           | 6.3                          | p<0.001     |
|                                       | 0 médicament     | 9.4% (n=58)                  | 0% (n=0)                       | 10.4% (n=58)                 |             |
|                                       | 1-4 médicaments  | 36.4% (n=224)                | 12.7% (n=7)                    | 38.8% (n=217)                |             |
|                                       | 5-10 médicaments | 30% (n=184)                  | 18.2% (n=10)                   | 31.1% (n=174)                |             |
|                                       | > 10 médicaments | 24.2% (n=149)                | 69.1% (n=38)                   | 19.9% (n=111)                | p<0.001     |
| Nbre d'électif                        |                  | 25.5% (n=157)                | 9% (n=5)                       | 27.1% (n=152)                |             |
| Nbre de non électif urgence médicale  |                  | 53.9% (n=332)                | 83.6% (n=46)                   | 51.1% (n=286)                |             |
| Nbre de non électif chirurgie urgente |                  | 20.4% (n=126)                | 7.2% (n=4)                     | 21.8% (n=122)                |             |

Remarques 58 patients n'ont pas de traitements soit 9.4%

Annexe 10. Classification des EIM selon le System Organ Class (SOC)

| System Organ Class (SOC)<br>High-Level Group Terms (HLGT)<br>High-Level Terms (HLT) |            |
|---|------------|
| Infections and infestations   | 36% (n=20) |
| Infections - pathogen unspecified   | 11         |
| Sepsis, bacteraemia, viraemia and fungaemia NEC                                     | 10         |
| Lower respiratory tract and lung infections   | 1          |
| Fungal infectious disorders   | 4          |
| Fungal infections NEC   | 2          |
| Aspergillus infections  | 2          |
| Bacterial infectious disorders  | 3          |
| Bacterial infections NEC  | 1          |
| Haemophilus infections  | 1          |
| Staphylococcal infections   | 1          |
| Viral infectious disorders  | 2          |
| Viral infections NEC  | 2          |
| Nervous system disorders  | 18% (n=10) |
| Central nervous system vascular disorders   | 4          |
| Central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents                   | 4          |
| Seizures (incl subtypes)  | 3          |
| Seizures and seizure disorders NEC  | 3          |
| Neurological disorders NEC  | 2          |
| Coma  | 1          |
| Disturbances in consciousness NEC   | 1          |
| Peripheral neuropathies   | 1          |
| Acute polyneuropathies  | 1          |
| Cardiac disorders   | 13% (n=7)  |
| Cardiac arrhythmias   | 4          |
| Cardiac conduction disorders  | 2          |
| Ventricular arrhythmias and cardiac arrest  | 2          |
| Heart failures  | 3          |
| Heart failures NEC  | 3          |
| Vascular disorders  | 9% (n=5)   |
| Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock                        | 5          |
| Circulatory collapse and shock  | 5          |
| Gastrointestinal disorders  | 7% (n=4)   |
| Gastrointestinal ulceration and perforation   | 3          |
| Duodenal ulcers and perforation   | 3          |
| Exocrine pancreas conditions  | 1          |
| Acute and chronic pancreatitis  | 1          |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders                                     | 3.5% (n=2) |
| Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)                  | 1          |
| Pulmonary edemas  | 1          |
| Respiratory disorders NEC   | 1          |
| Coughing and associated symptoms  | 1          |
| Renal and urinary disorders   | 3.5% (n=2) |
| Renal disorders (excl nephropathies)  | 2          |
| Renal failure and impairment  | 2          |

| <b>System Organ Class (SOC)</b>                               |            |
|---|------------|
| <b>High-Level Group Terms (HLGT)</b>                          |            |
| <b>High-Level Terms (HLT)</b>                                 |            |
| Blood and lymphatic system disorders                          | 3.5% (n=2) |
| Platelet disorders  | 1          |
| Thrombocytopenia  | 1          |
| Coagulopathies and bleeding diatheses (excl thrombocytopenic) | 1          |
| Coagulopathies  | 1          |
| Investigations  | 1.8% (n=1) |
| Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)       | 1          |
| ECG investigations  | 1          |
| Injury, poisoning and procedural complications                | 1.8% (n=1) |
| Injuries NEC  | 1          |
| Cerebral injuries NEC   | 1          |
| Immune system disorders                                       | 1.8% (n=1) |
| Allergic conditions   | 1          |
| Anaphylactic responses  | 1          |

Les EIM mentionnés en **orange** sont des hémorragies.

**Annexe 11. Description des médicaments incriminés dans les EIM en fonction du code ATC à 5 positions et du principe actif**

| <b>Code ATC</b> | <b>Description</b>  | <b>Total n=133</b> |
|-----------------|---|--------------------|
| L01             | Antinéoplasiques  | 25.5% (n=34)       |
| L01AA           | Moutardes à l'azote                                       | 4                  |
|                 | cyclophosphamide  | 2                  |
|                 | melphalan   | 1                  |
|                 | ifosfamide  | 1                  |
| L01BA           | Analogues de l'acide folique                              | 1                  |
|                 | pemetrexed  | 1                  |
| L01BC           | Analogues de la pyrimidine                                | 8                  |
|                 | cytarabine  | 6                  |
|                 | fluorouracile   | 2                  |
| L01CB           | Dérivés de la podophylotoxine                             | 6                  |
|                 | etoposide   | 6                  |
| L01CD           | Taxanes   | 2                  |
|                 | paclitaxel  | 2                  |
| L01DB           | Antracyclines et apparentés                               | 1                  |
|                 | idarubicine   | 1                  |
| L01DC           | Antibiotiques cytotoxiques et apparentés                  | 1                  |
|                 | bléomycine  | 1                  |
| L01XA           | Dérivés du platine  | 6                  |
|                 | carboplatine  | 3                  |
|                 | cisplatine  | 2                  |
|                 | oxaliplatine  | 1                  |
| L01XX           | Autres antinéoplasiques                                   | 4                  |
|                 | bortezomib  | 2                  |
|                 | amsacrine   | 1                  |
|                 | topotecan   | 1                  |
|                 | carfilzomib   | 1                  |
| H02             | Corticoïdes à usage systémique                            | 13.5% (n=18)       |
| H02AB           | Glucocorticoïdes  | 18                 |
|                 | dexaméthasone   | 7                  |
|                 | prednisone  | 7                  |
|                 | methylprednisone  | 3                  |
|                 | hydrocortisone  | 1                  |
| B01             | Anti thrombotiques  | 12.9% (n=17)       |
| B01AA           | Antivitamines K   | 4                  |
|                 | acenocoumarol   | 4                  |
| B01AB           | Groupes de l'héparine                                     | 8                  |
|                 | héparine  | 3                  |
|                 | enoxaparine   | 3                  |
|                 | nadroparine   | 2                  |
| B01AC           | Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue | 5                  |
|                 | acide acétylsalicylique                                   | 4                  |
|                 | ticagrelor  | 1                  |
| L04             | Immunosuppresseurs  | 6.0% (n=8)         |
| L04AA           | Immunosuppresseurs sélectifs                              | 2                  |
|                 | mycophenolate mofétil                                     | 1                  |

| Code ATC | Description   | Total n=133 |
|----------|---|-------------|
|          | mycophenolate sodique   | 1           |
| L04AC    | Inhibiteurs de l'interleukine   | 1           |
|          | basiliximab   | 1           |
| L04AD    | Inhibiteurs de la calcineurine  | 3           |
|          | ciclosporine  | 2           |
|          | tacrolimus  | 1           |
| L04AX    | Autres immunosuppresseurs   | 2           |
|          | pomalidomide  | 1           |
|          | lenalidomide  | 1           |
| C07      | Bêtabloquants   | 5.2% (n=7)  |
| C07AB    | Bêtabloquants sélectifs   | 5           |
|          | metoprolol  | 5           |
| C07AG    | Alpha et bêta bloquants   | 2           |
|          | carvedilol  | 1           |
|          | labetolol   | 1           |
| N02      | Analgésiques  | 3.7% (n=5)  |
| N02AA    | Alcaloïdes naturels de l'opium  | 3           |
|          | morphine  | 2           |
|          | oxycodone   | 1           |
| N02AB    | Dérivés de la phénylpipéridine  | 1           |
|          | fentanyl  | 1           |
| N02BA    | Acide salicylique et dérivés  | 1           |
|          | acide acétylsalicylique   | 1           |
| C03      | Diurétiques   | 3.7% (n=5)  |
| C03BA    | Sulfamides non associés   | 1           |
|          | indapamide  | 1           |
| C03CA    | Sulfamides seuls  | 3           |
|          | torasemide  | 1           |
|          | furosemide  | 2           |
| C03EA    | Diurétiques et épargneurs potassiques   | 1           |
|          | amiloride/hydrochlorothiazide   | 1           |
| J01      | Antibactériens à usage systémique   | 3.7% (n=5)  |
| J01CR    | Associations de pénicillines et inhibiteurs de betalactames inclus                            | 1           |
|          | amoxicilline/acide clavulanique   | 1           |
| J01MA    | Fluoroquinolones  | 3           |
|          | ciprofloxacine  | 1           |
|          | levofloxacine   | 1           |
|          | moxifloxacine   | 1           |
| J01XX    | Autres antibactériens   | 1           |
|          | fosfomycine   | 1           |
| C09      | Médicaments agissant sur le système rénine-Angiotensine                                       | 3.7% (n=5)  |
| C09AA    | Inhibiteurs de l'enzyme de conversion   | 1           |
|          | lisinopril  | 1           |
| C09BB    | Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensinogène / inhibiteurs du canal du calcium | 1           |
|          | amlodipine/perindopril  | 1           |
| C09CA    | Antagonistes de l'angiotensine II   | 2           |
|          | candesartan   | 1           |
|          | telmisartan   | 1           |

| Code ATC | Description  | Total n=133 |
|----------|--|-------------|
| C09DA    | Antagoniste de l'angiotensine II et diurétiques                                  | 1           |
|          | olmesartan/hydrochlorothiazide   | 1           |
| C08      | Inhibiteurs calciques  | 2.2% (n=3)  |
| C08D     | Inhibiteurs calciques sélectifs à effets cardiaques directs                      | 3           |
|          | verapamil  | 1           |
|          | diltiazem  | 2           |
| J04      | Antimycobactériens   | 2.2% (n=3)  |
| J04A     | Antituberculeux  | 3           |
|          | isoniazide   | 1           |
|          | pyrazinamide   | 1           |
|          | ethambutol   | 1           |
| M01      | Anti-inflammatoires et antirhumatismaux  | 2.2% (n=3)  |
| M01A     | Anti-inflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens                          | 3           |
|          | diclofenac sodique   | 1           |
|          | diclofenac potassique  | 1           |
|          | ibuprofène   | 1           |
| C01      | Médicaments en cardiologie   | 1.5% (n=2)  |
| C01BC    | Anti arythmiques, classe IC  | 1           |
|          | flecainide acétate   | 1           |
| C01DA    | Vasodilatateurs en cardiologie - Dérivés nitrés                                  | 1           |
|          | nitroglycérine   | 1           |
| N07      | Autres médicaments du système nerveux  | 1.5% (n=2)  |
| N07AA    | Parasympathomimétiques - Anticholinestérasiques                                  | 1           |
|          | néostigmine / glycopyrronium   | 1           |
| N07B     | Médicaments utilisés dans les troubles toxicomanogènes                           | 1           |
|          | méthadone  | 1           |
| V03      | Tous autres médicaments  | 1.5% (n=2)  |
| V03AB    | Antidotes  | 1           |
|          | protamine  | 1           |
| V03AF    | Médicaments détoxifiants dans un traitement cytotatique                          | 1           |
|          | acide folinique  | 1           |
| A03      | Médicaments pour les désordres fonctionnels gastro-intestinaux                   | 0.8% (n=1)  |
| A03BA    | Alcaloïdes de la belladone : amines tertiaires                                   | 1           |
|          | atropine sulfate   | 1           |
| A12      | Suppléments minéraux   | 0.8% (n=1)  |
| A12CC    | Autres suppléments minéraux - magnésium  | 1           |
|          | magnesium aspartate HCL  | 1           |
| B05      | Substituts du sang et solutions de perfusion                                     | 0.8% (n=1)  |
| B05AA    | Substituts du sang et fractions protéiques plasmatiques                          | 1           |
|          | physiogel  | 1           |
| G04      | Médicaments urologiques  | 0.8% (n=1)  |
| G04CA    | Médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate – alpha-bloquant | 1           |
|          | tamsulosine/dutastéride  | 1           |
| J02      | Antimycosiques à usage systémique  | 0.8% (n=1)  |
| J02AC    | Dérivés triazoles  | 1           |
|          | voriconazole   | 1           |
| J07      | Vaccins  | 0.8% (n=1)  |
| J07BC    | vaccins viraux – contre l'hépatite   | 1           |

| Code ATC | Description  | Total n=133 |
|----------|--|-------------|
|          | twinx  | 1           |
| N01      | Anesthésiques  | 0.8% (n=1)  |
| N01AH    | Anesthésiques généraux - opioïdes                                  | 1           |
|          | fentanyl / bupivacaine / adrénaline                                | 1           |
| N03      | Antiépileptiques   | 0.8% (n=1)  |
| N03AX    | Antiépileptiques - autres  | 1           |
|          | prégabaline  | 1           |
| N04      | Antiparkinsoniens  | 0.8% (n=1)  |
| N04BC    | Agonistes dopaminergiques  | 1           |
|          | pramipexole  | 1           |
| N05      | Psycholéptiques  | 0.8% (n=1)  |
| N05AH    | Antipsychotiques - Diazepines, oxazepines, thiazepines et oxepines | 1           |
|          | quetiapine   | 1           |
| N06      | Psycho-analéptiques  | 0.8% (n=1)  |
| N06AX    | Antidépresseurs - Autres   | 1           |
|          | trazodone  | 1           |
| S01      | Médicaments ophtalmologiques                                       | 0.8% (n=1)  |
| S01ED    | Antiglaucomateux - bétabloquant                                    | 1           |
|          | timolol  | 1           |
| R03      | Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes     | 0.8% (n=1)  |
| R03AC    | Agonistes sélectifs beta 2 adrénergiques                           | 1           |
|          | salbutamol   | 1           |
| R06      | Antihistaminiques à usage systémique                               | 0.8% (n=1)  |
| R06AA    | Antihistaminiques à usage systémique – esters aminoalkyles         | 1           |
|          | doxylamine   | 1           |

Remarque : il y a en moyenne 2.4% de médicaments incriminés pour un EIM

Annexe 12. Description de tous les médicaments pris par les cas inclus

| Code ATC | Description   | Total n=536 |
|----------|---|-------------|
| N02      | Analgésiques  | 8.0% (n=43) |
| N05      | Psycholeptiques   | 8.0% (n=43) |
| A02      | Médicaments contre les troubles de l'acidité                          | 6.9% (n=37) |
| B01      | Anti thrombotiques  | 5.6% (n=30) |
| J01      | Antibactériens à usage systémique                                     | 5.6% (n=30) |
| A12      | Suppléments minéraux  | 4.5% (n=24) |
| C03      | Diurétiques   | 3.9% (n=21) |
| A06      | Médicaments de la constipation  | 3.4% (n=18) |
| R03      | Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes        | 3.4% (n=18) |
| A10      | Médicaments du diabète  | 3.2% (n=17) |
| C07      | Bêtabloquants   | 3.2% (n=17) |
| C10      | hypolipémiants  | 3.2% (n=17) |
| C09      | Médicaments agissant sur le système rénine-Angiotensine               | 3.0% (n=16) |
| A03      | Médicaments pour les désordres fonctionnels gastro-intestinaux        | 2.8% (n=15) |
| J02      | Antimycosiques à usage systémique                                     | 2.6% (n=14) |
| C08      | Inhibiteurs calciques   | 2.4% (n=13) |
| C01      | Médicaments en cardiologie  | 2.2% (n=12) |
| N01      | Anesthésiques   | 2.0% (n=11) |
| A11      | Vitamines   | 1.9% (n=10) |
| J05      | Antiviraux à usage systémique   | 1.9% (n=10) |
| N03      | Antiépileptiques  | 1.9% (n=10) |
| A07      | Anti diarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux | 1.9% (n=10) |
| B03      | Préparations antianémiques  | 1.5% (n=8)  |
| H02      | Corticoïdes à usage systémique  | 1.5% (n=8)  |
| M04      | Myorelaxant   | 1.3% (n=7)  |
| N06      | Psycho-analeptiques   | 1.3% (n=7)  |
| B02      | Antihémorragiques   | 1.1% (n=6)  |
| L04      | Immunosuppresseurs  | 1.1% (n=6)  |
| A04      | Antiémétiques et anti nauséux   | 1.1% (n=6)  |
| R05      | Médicaments du rhume et de la toux                                    | 1.1% (n=6)  |
| S01      | Médicaments ophtalmologiques  | 1.1% (n=6)  |
| G04      | Médicaments urologiques   | 0.7% (n=4)  |
| M01      | Anti-inflammatoires et antirhumatismaux                               | 0.7% (n=4)  |
| L03      | Immunomodulateurs/-stimulants   | 0.6% (n=3)  |
| V03      | Tous autres médicaments   | 0.6% (n=3)  |
| A09      | Médicaments de la digestion, enzymes incluses                         | 0.4% (n=2)  |
| H03      | Médicaments de la thyroïde  | 0.4% (n=2)  |
| M02      | Topiques pour douleurs articulaire et musculaire                      | 0.4% (n=2)  |
| M03      | Myorelaxants  | 0.4% (n=2)  |
| M05      | Médicaments pour le traitement des désordres osseux                   | 0.4% (n=2)  |
| R06      | Antihistaminiques à usage systémique                                  | 0.4% (n=2)  |
| A01      | Préparations stomatologiques  | 0.2% (n=1)  |
| A05      | Thérapeutique hépatique et biliaire                                   | 0.2% (n=1)  |
| B05      | Substituts du sang et solutions de perfusion                          | 0.2% (n=1)  |
| C05      | Vasculoprotecteurs  | 0.2% (n=1)  |
| D07      | Corticoïdes, préparations dermatologiques                             | 0.2% (n=1)  |
| D10      | Préparations anti acnéiques   | 0.2% (n=1)  |

| <b>Code ATC</b> | <b>Description</b>   | <b>Total n=536</b> |
|-----------------|--|--------------------|
| G03             | Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitales | 0.2% (n=1)         |
| H01             | Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues       | 0.2% (n=1)         |
| H05             | Hormones pancréatiques                                     | 0.2% (n=1)         |
| J04             | Antimycobactériens   | 0.2% (n=1)         |
| N07             | Autres médicaments du système nerveux                      | 0.2% (n=1)         |
| P01             | Antiprotozoaires   | 0.2% (n=1)         |
| R01             | Préparations pour le nez                                   | 0.2% (n=1)         |
| R02             | Préparations pour la gorge                                 | 0.2% (n=1)         |

Annexe 13. Description de tous les médicaments pris par les cas non inclus

| Code ATC | Description   | Total n=3522  |
|----------|---|---------------|
| B01      | Anti thrombotiques  | 10.0% (n=353) |
| N02      | Analgésiques  | 8.5% (n=299)  |
| N05      | Psycholeptiques   | 8.0% (n=280)  |
| A02      | Médicaments contre les troubles de l'acidité                          | 5.8% (n=204)  |
| C09      | Médicaments agissant sur le système rénine-Angiotensine               | 5.4% (n=190)  |
| C10      | hypolipémiants  | 5.3% (n=185)  |
| C07      | Bêtabloquants   | 5.0% (n=176)  |
| C03      | Diurétiques   | 4.9% (n=172)  |
| R03      | Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes        | 4.5% (n=159)  |
| A10      | Médicaments du diabète  | 4.1% (n=146)  |
| J01      | Antibactériens à usage systémique                                     | 3.6% (n=126)  |
| A12      | Suppléments minéraux  | 3.2% (n=114)  |
| A11      | Vitamines   | 3.1% (n=109)  |
| A06      | Médicaments de la constipation  | 2.8% (n=100)  |
| N06      | Psycho-analeptiques   | 2.7% (n=94)   |
| C01      | Médicaments en cardiologie  | 2.0% (n=69)   |
| C08      | Inhibiteurs calciques   | 1.9% (n=67)   |
| B03      | Préparations antianémiques  | 1.4% (n=51)   |
| A03      | Médicaments pour les désordres fonctionnels gastro-intestinaux        | 1.3% (n=46)   |
| N03      | Antiépileptiques  | 1.2% (n=43)   |
| H02      | Corticoïdes à usage systémique  | 1.2% (n=42)   |
| M01      | Anti-inflammatoires et antirhumatismaux                               | 1.1% (n=37)   |
| G04      | Médicaments urologiques   | 1.0% (n=35)   |
| M04      | Myorelaxant   | 0.9% (n=30)   |
| H03      | Médicaments de la thyroïde  | 0.8% (n=29)   |
| N01      | Anesthésiques   | 0.8% (n=29)   |
| B02      | Antihémorragiques   | 0.7% (n=25)   |
| S01      | Médicaments ophtalmologiques  | 0.7% (n=25)   |
| A07      | Anti diarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux | 0.6% (n=22)   |
| L04      | Immunosuppresseurs  | 0.6% (n=22)   |
| R05      | Médicaments du rhume et de la toux                                    | 0.6% (n=20)   |
| N07      | Autres médicaments du système nerveux                                 | 0.2% (n=20)   |
| A04      | Antiémétiques et anti nauséux   | 0.5% (n=19)   |
| J05      | Antiviraux à usage systémique   | 0.5% (n=18)   |
| L01      | Antinéoplasiques  | 0.4% (n=14)   |
| V03      | Tous autres médicaments   | 0.4% (n=14)   |
| C02      | Antihypertenseurs   | 0.3% (n=12)   |
| J02      | Antimycosiques à usage systémique                                     | 0.3% (n=11)   |
| A09      | Médicaments de la digestion, enzymes incluses                         | 0.3% (n=10)   |
| G03      | Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitales            | 0.3% (n=9)    |
| M05      | Médicaments pour le traitement des desordres osseux                   | 0.3% (n=9)    |
| N04      | Antiparkinsoniens   | 0.2% (n=8)    |
| R06      | Antihistaminiques à usage systémique                                  | 0.2% (n=8)    |
| D01      | Antifongiques à usage dermatologique                                  | 0.2% (n=7)    |
| C05      | Vasculoprotecteurs  | 0.2% (n=6)    |
| M03      | Myorelaxants  | 0.2% (n=6)    |
| P01      | Anti protozoaires   | 0.2% (n=6)    |

| <b>Code ATC</b> | <b>Description</b>                                       | <b>Total n=3522</b> |
|-----------------|--|---------------------|
| R01             | Préparations pour le nez                                 | 0.2% (n=6)          |
| D06             | Antibiotiques et chimiothérapies à usage dermatologique  | 0.1% (n=5)          |
| D07             | Corticoïdes, préparations dermatologiques                | 0.1% (n=5)          |
| A01             | Préparations stomatologiques                             | 0.1% (n=4)          |
| H05             | Hormones pancréatiques                                   | 0.1% (n=4)          |
| A05             | Thérapeutique hépatique et biliaire                      | 0.1% (n=3)          |
| B05             | Substituts du sang et solutions de perfusion             | 0.1% (n=3)          |
| J04             | Antimycobactériens                                       | 0.1% (n=3)          |
| D02             | Emollients et protecteurs                                | 0.1% (n=2)          |
| G02             | Autres médicaments gynécologiques                        | 0.1% (n=2)          |
| H01             | Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues     | 0.1% (n=2)          |
| L02             | Thérapeutique endocrine                                  | 0.1% (n=2)          |
| L03             | Immunomodulateurs/-stimulants                            | 0.1% (n=2)          |
| A08             | Préparations contre l'obésité, produits de régime exclus | 0.0% (n=1)          |
| C04             | Vasodilatateurs périphériques                            | 0.0% (n=1)          |
| D11             | Autres préparations dermatologiques                      | 0.0% (n=1)          |

**Annexe 14. Description des médicaments incriminés dans les cas de tentamen/abus (n=11) en fonction du code ATC à 3 positions et du principe actif**

| Code ATC | Description                           | Total n=17  |
|----------|---------------------------------------|-------------|
| N05      | Psycholeptiques                       | 35.3% (n=6) |
|          | lorazepam                             | 1           |
|          | bromazepam                            | 1           |
|          | benzodiazépine                        | 1           |
|          | zolpidem                              | 3           |
| N02      | Analgésiques                          | 11.8% (n=2) |
|          | héroïne                               | 1           |
|          | paracétamol                           | 1           |
| N06      | Psycho-analeptiques                   | 11.8% (n=2) |
|          | amphétamine                           | 1           |
|          | métamphétamine                        | 1           |
| R05      | Médicaments du rhume et de la toux    | 11.8% (n=2) |
|          | codéine                               | 1           |
|          | dextrométhorphan                      | 1           |
| A04      | Antiémétiques et antinauséux          | 5.9% (n=1)  |
|          | THC                                   | 1           |
| J02      | Antimycosiques à usage systémique     | 5.9% (n=1)  |
|          | fluconazole                           | 1           |
| N01      | Anesthésiques                         | 5.9% (n=1)  |
|          | GHB                                   | 1           |
| N03      | Antiépileptiques                      | 5.9% (n=1)  |
|          | clonazepam                            | 1           |
| N07      | Autres médicaments du système nerveux | 5.9% (n=1)  |
|          | méthadone                             | 1           |

**Annexe 15. Description des médicaments incriminés chez les cas à contribution médicamenteuse marginale (CMM) (n=33) en fonction du code ATC à 3 positions et du principe actif**

| Code ATC | Description                      | Total n=64   |
|----------|----------------------------------|--------------|
| B01      | Antithrombotiques                | 18.8% (n=12) |
|          | acide acétylsalicylique          | 8            |
|          | acenocoumarol                    | 3            |
|          | héparine                         | 1            |
| N02      | Analgésiques                     | 12.5% (n=8)  |
|          | morphine                         | 3            |
|          | tramadol                         | 2            |
|          | fentanyl                         | 1            |
|          | oxycodone                        | 2            |
| N05      | Psycholeptiques                  | 12.5% (n=8)  |
|          | haloperidol                      | 1            |
|          | midazolam                        | 1            |
|          | lorazepam et diphenhydramine HCl | 1            |
|          | alprazolam                       | 1            |
|          | bromazepam                       | 1            |
|          | lorazepam                        | 1            |
|          | quetiapine                       | 1            |
|          | clorazepate potassique           | 1            |

| Code ATC | Description   | Total n=64 |
|----------|---|------------|
| C07      | Bêtabloquants   | 9.4% (n=6) |
|          | metoprolol  | 3          |
|          | carvedilol  | 2          |
|          | nebivolol   | 1          |
| C09      | Médicaments agissant sur le système rénine-Angiotensine | 6.3% (n=4) |
|          | aliskiren et hydrochlorothiazide                        | 1          |
|          | irbesartan  | 1          |
|          | ramipril  | 1          |
|          | perindopril   | 1          |
| H02      | Corticoïdes à usage systémique                          | 6.3% (n=4) |
|          | prednisone  | 2          |
|          | dexaméthasone   | 2          |
| N01      | Anesthésiques   | 6.3% (n=4) |
|          | bupivacaine et fentanyl                                 | 1          |
|          | propofol  | 1          |
|          | adrénaline, bupivacaine, fentanyl                       | 1          |
|          | sufentanyl  | 1          |
| L01      | Antinéoplasiques  | 4.7% (n=3) |
|          | carboplatine  | 1          |
|          | ipilimumab  | 1          |
|          | bortézomib  | 1          |
| A10      | Médicaments du diabète                                  | 3.1% (n=2) |
|          | metformine et sitagliptine                              | 2          |
| C03      | Diurétiques   | 3.1% (n=2) |
|          | torasemide  | 2          |
| L04      | Immunosuppresseurs                                      | 3.1% (n=2) |
|          | azathioprine  | 2          |
| N06      | Psycho-analéptiques                                     | 3.1% (n=2) |
|          | venlafaxine   | 1          |
|          | citalopram  | 1          |
| V03      | Tous autres médicaments                                 | 3.1% (n=2) |
|          | sevelamer   | 1          |
|          | sulfonate de polystyrene                                | 1          |
| C01      | Médicaments en cardiologie                              | 1.6% (n=1) |
|          | ivabradine  | 1          |
| C08      | Inhibiteurs calciques                                   | 1.6% (n=1) |
|          | amlodipine  | 1          |
| G04      | Médicaments urologiques                                 | 1.6% (n=1) |
|          | alfuzosine  | 1          |
| M01      | Anti-inflammatoires et antirhumatismaux                 | 1.6% (n=1) |
|          | etoricoxib  | 1          |
| S01      | Médicaments ophtalmologiques                            | 1.6% (n=1) |
|          | timolol et brinzolamide                                 | 1          |

Annexe 16. Description des 55 admissions classées en fonction du type d'EIM

| Numéro inclusion                                | Age | Sexe | Provenance    | Sortie des SIA | Sortie du CHUV | Durée séjour (jours) | Durée hémofiltration (heures) | Durée intubation (heures) | Score SAPS / SOFA | Médicaments incriminés                                     | Imputabilité | Évitabilité                    |
|---|-----|------|---------------|----------------|----------------|----------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------|--|--------------|--------------------------------|
| Infections and infestations                     |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |  |              |                                |
| Sepsis, bacteraemia, viraemia and fungaemia NEC |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |  |              |                                |
| 18  | 63  | M    | Autre hôpital | Séquelle d'EIM | Guérison       | 1.42                 |                               |                           | 70<br>12          | pemetrexed   | Probable     | Non évitable (0 oui)           |
| 42  | 59  | M    | CHUV          | Séquelle d'EIM | Guérison       | 26.56                |                               |                           | 66<br>7           | amsacrine<br>cytarabine                                    | Probable     | Non évitable (0 oui)           |
| 187   | 64  | M    | Autre hôpital | Séquelle d'EIM | Guérison       | 2.10                 | 15.02                         | 279.20                    | 88<br>9           | bortezomib<br>cyclophosphamide<br>dexamethasone            | Possible     | Non évitable (0 oui)           |
| 209   | 71  | M    | CHUV          | Guérison       | Guérison       | 0.04                 | 3.58                          |                           | 78<br>14          | carboplatine   | Possible     | Non évitable (0 oui)           |
| 293   | 66  | M    | Domicile      | Décès          |                | 16.76                | 0.66                          | 18.08                     | 80<br>12          | fluorouracil<br>carboplatine<br>paclitaxel<br>cisplatine   | Possible     | Non évitable (0 oui)           |
| 311   | 67  | M    | CHUV          | Guérison       | Décès          | 5.17                 |                               | 8.83                      | 49<br>12          | atropine sulfate   | Possible     | Probablement évitable (1 oui)  |
| 334   | 55  | M    | Autre hôpital | Séquelle d'EIM | Séquelle d'EIM | 4.17                 |                               |                           | 34<br>9           | mycophenolate<br>prednisone<br>basiliximab<br>ciclosporine | Possible     | Non évitable (0 oui)           |
| 426   | 46  | F    | Autre hôpital | Séquelle d'EIM | Séquelle d'EIM | 1.00                 | 13.80                         |                           | 56<br>16          | prednisone   | Possible     | Certainement évitable (≥2 oui) |

| Numéro inclusion                            | Age | Sexe | Provenance    | Sortie des SIA | Sortie du CHUV | Durée séjour (jours) | Durée hémofiltration (heures) | Durée intubation (heures) | Score SAPS / SOFA | Médicaments incriminés   | Imputabilité | Évitabilité             |
|---|-----|------|---------------|----------------|----------------|----------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------|--|--------------|-------------------------|
| 473   | 72  | M    | CHUV          | Décès          |                | 2.71                 |                               | 1.42                      | 87<br>17          | dexamethasone<br>lénalidomide<br>hydrocortisone<br>pomalidomide        | Possible     | Non évitable<br>(0 oui) |
| 500   | 48  | M    | CHUV          | Séquelle d'EIM | Guérison       | 8.38                 |                               |                           | 57<br>4           | idarubicine<br>cytarabine  | Possible     | Non évitable<br>(0 oui) |
| Lower respiratory tract and lung infections |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |  |              |                         |
| 495   | 49  | M    | Autre hôpital | Séquelle d'EIM | Séquelle d'EIM | 6.26                 |                               | 177.25                    | 26<br>4           | acide folinique<br>fluorouracil<br>oxaliplatine                        | Possible     | Non évitable<br>(0 oui) |
| Fungal infections NEC                       |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |  |              |                         |
| 21  | 68  | M    | CHUV          | Séquelle d'EIM | Décès          | 3.49                 |                               |                           | 34<br>10          | cytarabine<br>methylprednisone<br>prednisone<br>etoposide              | Probable     | Non évitable<br>(0 oui) |
| 256   | 68  | M    | CHUV          | Séquelle d'EIM | Décès          | 21.55                |                               | 6.25                      | 48<br>10          | methylprednisone<br>cytarabine<br>prednisone<br>etoposide              | Possible     | Non évitable<br>(0 oui) |
| Aspergillus infections                      |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |  |              |                         |
| 67  | 58  | F    | CHUV          | Séquelle d'EIM | Séquelle d'EIM | 0.47                 |                               |                           | 24<br>8           | methylprednisone<br>melphalan  | Possible     | Non évitable<br>(0 oui) |
| 531   | 41  | M    | CHUV          | Séquelle d'EIM | Séquelle d'EIM | 2.06                 |                               |                           | 53<br>9           | ciclosporine<br>cytarabine<br>etoposide<br>dexamethasone<br>prednisone | Possible     | Non évitable<br>(0 oui) |

| Numéro inclusion  | Age | Sexe | Provenance    | Sortie des SIA | Sortie du CHUV | Durée séjour (jours) | Durée hémofiltration (heures) | Durée intubation (heures) | Score SAPS / SOFA | Médicaments incriminés                                     | Imputabilité | Évitabilité             |
|---|-----|------|---------------|----------------|----------------|----------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------|--|--------------|-------------------------|
| Bacterial infections NEC  |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |  |              |                         |
| 571   | 58  | M    | CHUV          | Séquelle d'EIM | Guérison       | 1.65                 |                               |                           | 39<br>8           | mycophenolate<br>prednisone<br>dexaméthasone<br>tacrolimus | Possible     | Non évitable<br>(0 oui) |
| Haemophilus infections  |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |  |              |                         |
| 384   | 48  | M    | Domicile      | Séquelle d'EIM | Guérison       | 7.76                 |                               | 23.00                     | 40<br>11          | bortezomib<br>cyclophosphamide<br>dexamethasone            | Possible     | Non évitable<br>(0 oui) |
| Staphylococcal infections   |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |  |              |                         |
| 412   | 29  | M    | CHUV          | Séquelle d'EIM | Guérison       | 1.69                 |                               |                           | 52<br>10          | cytarabine<br>methylprednisone<br>prednisone<br>étoposide  | Possible     | Non évitable<br>(0 oui) |
| Viral infections NEC  |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |  |              |                         |
| 123   | 48  | M    | Autre hôpital | Séquelle d'EIM | Séquelle d'EIM | 2.73                 |                               | 330.08                    | 22<br>6           | dexamethasone  | Possible     | Non évitable<br>(0 oui) |
| 284   | 73  | M    | Domicile      | Décès          |                | 9.49                 |                               |                           | 53<br>8           | etoposide<br>dexamethasone<br>topotecan                    | Possible     | Non évitable<br>(0 oui) |
| Nervous system disorders  |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |  |              |                         |
| Central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |  |              |                         |
| 115   | 73  | M    | Autre hôpital | Séquelle d'EIM | Décès          | 3.09                 |                               | 162.19                    | 82<br>16          | acenocoumarol  | Possible     | Non évitable<br>(0 oui) |
| 317   | 73  | M    | CHUV          | Décès          |                | 3.36                 |                               | 92.50                     | 31<br>6           | acide acetylsalicylique<br>ticagrelor<br>héparine          | Probable     | Non évitable<br>(0 oui) |

| Numéro inclusion                   | Age | Sexe | Provenance    | Sortie des SIA | Sortie du CHUV | Durée séjour (jours) | Durée hémofiltration (heures) | Durée intubation (heures) | Score SAPS / SOFA | Médicaments incriminés                            | Imputabilité | Évitabilité                      |
|------------------------------------|-----|------|---------------|----------------|----------------|----------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------|---|--------------|----------------------------------|
| 502                                | 73  | M    | CHUV          | Séquelle d'EIM | Décès          | 2.35                 | 2.81                          |                           | 60<br>8           | héparine<br>acenocoumarol                         | Possible     | Probablement évitable<br>(1 oui) |
| 510                                | 72  | M    | Domicile      | Séquelle d'EIM | Décès          | 5.45                 |                               | 169.50                    | 17<br>7           | acide acetylsalicylique                           | Possible     | Non évitable<br>(0 oui)          |
| Seizures and seizure disorders NEC |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |   |              |                                  |
| 58                                 | 67  | F    | CHUV          | Séquelle d'EIM | Guérison       | 4.27                 |                               | 9.58                      | 40<br>11          | doxylamine<br>ciprofloxacine                      | Possible     | Non évitable<br>(0 oui)          |
| 65                                 | 84  | F    | Domicile      | Guérison       | Guérison       | 1.17                 |                               | 28.42                     | 60<br>8           | fosfomycine<br>amiloride /<br>hydrochlorothiazide | Probable     | Non évitable<br>(0 oui)          |
| 92                                 | 65  | F    | CHUV          | Séquelle d'EIM | Séquelle d'EIM | 2.35                 |                               | 68.00                     | 41<br>8           | ibuprofene<br>indapamide                          | Probable     | Probablement évitable<br>(1 oui) |
| Coma                               |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |   |              |                                  |
| 285                                | 85  | F    | EMS           | Séquelle d'EIM | Guérison       | 0.96                 |                               | 108.50                    | 33<br>8           | pregabaline<br>trazodone<br>quétiapine            | Probable     | Probablement évitable<br>(1 oui) |
| Disturbances in consciousness NEC  |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |   |              |                                  |
| 581                                | 80  | M    | CHUV          | Guérison       | Guérison       | 0.43                 |                               |                           | 56<br>10          | oxycodone<br>fentanyl                             | Probable     | Probablement évitable<br>(1 oui) |
| Acute polyneuropathies             |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |   |              |                                  |
| 55                                 | 62  | M    | Autre hôpital | Séquelle d'EIM | Séquelle d'EIM | 2.87                 |                               | 136.86                    | 19<br>7           | vaccin hépatite                                   | Possible     | Non évitable<br>(0 oui)          |

| Numéro inclusion                           | Age | Sexe | Provenance    | Sortie des SIA | Sortie du CHUV | Durée séjour (jours) | Durée hémofiltration (heures) | Durée intubation (heures) | Score SAPS / SOFA | Médicaments incriminés   | Imputabilité | Évitabilité                    |
|--|-----|------|---------------|----------------|----------------|----------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------|--|--------------|--------------------------------|
| Cardiac disorders                          |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |  |              |                                |
| Cardiac conduction disorders               |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |  |              |                                |
| 533  | 94  | F    | EMS           | Guérison       | Guérison       | 1.09                 |                               |                           | 11<br>6           | labetalol<br>flécaïnide  | Probable     | Certainement évitable (≥2 oui) |
| 570  | 67  | F    | Domicile      | Guérison       | Guérison       | 1.27                 |                               | 26.75                     | 48<br>10          | metoprolol<br>verapamil  | Probable     | Non évitable (0 oui)           |
| Ventricular arrhythmias and cardiac arrest |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |  |              |                                |
| 306  | 69  | M    | CHUV          | Guérison       | Guérison       | 1.10                 | 0.80                          |                           | 61<br>6           | glycopirronium /<br>neostigmine  | Probable     | Non évitable (0 oui)           |
| 540  | 58  | M    | CHUV          | Guérison       | Guérison       | 0.83                 |                               |                           | 49<br>6           | levofloxacine<br>voriconazole<br>salbutamol  | Possible     | Probablement évitable (1 oui)  |
| Heart failures NEC                         |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |  |              |                                |
| 287  | 70  | M    | CHUV          | Guérison       | Guérison       | 1.20                 |                               |                           | 47<br>7           | carvédilol<br>lisinopril<br>timolol<br>furosemide                                  | Probable     | Probablement évitable (1 oui)  |
| 321  | 87  | F    | Autre hôpital | Guérison       | Guérison       | 0.24                 |                               |                           | 52<br>10          | diltiazem<br>metoprolol<br>nitroglycerine  | Probable     | Probablement évitable (1 oui)  |
| 345  | 86  | M    | CHUV          | Séquelle d'EIM | Guérison       | 5.40                 |                               | 39.50                     | 75<br>12          | furosemide<br>metoprolol<br>telmisartan<br>diltiazem<br>tamsulosine<br>dutasteride | Probable     | Probablement évitable (1 oui)  |

| Numéro inclusion                | Age | Sexe | Provenance    | Sortie des SIA | Sortie du CHUV | Durée séjour (jours) | Durée hémofiltration (heures) | Durée intubation (heures) | Score SAPS / SOFA | Médicaments incriminés                              | Imputabilité | Évitabilité                   |
|---------------------------------|-----|------|---------------|----------------|----------------|----------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------|---|--------------|-------------------------------|
| Vascular disorders              |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |   |              |                               |
| Circulatory collapse and shock  |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |   |              |                               |
| 119                             | 67  | M    | CHUV          | Décès          |                | 5.05                 |                               |                           | 56                | metoprolol<br>enoxaparine                           | Probable     | Probablement évitable (1 oui) |
| 179                             | 69  | F    | Autre hôpital | Séquelle d'EIM | Séquelle d'EIM | 1.01                 |                               |                           | 44<br>10          | diclofenac  | Possible     | Non évitable (0 oui)          |
| 193                             | 53  | M    | Domicile      | Guérison       | Guérison       | 35.98                |                               |                           | 37<br>9           | acenocoumarol                                       | Possible     | Probablement évitable (1 oui) |
| 520                             | 83  | M    | Autre hôpital | Décès          |                | 1.16                 | 0.75                          |                           | 41<br>9           | enoxaparine<br>pramipexole                          | Possible     | Non évitable (0 oui)          |
| 535                             | 74  | M    | Domicile      | Décès          |                | 13.64                | 4.85                          | 206.17                    | 46<br>15          | acide acetylsalicylique                             | Possible     | Non évitable (0 oui)          |
| Gastrointestinal disorders      |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |   |              |                               |
| Duodenal ulcers and perforation |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |   |              |                               |
| 23                              | 81  | F    | CHUV          | Guérison       | Guérison       | 5.44                 |                               | 84.00                     | 43<br>7           | acide acétylsalicylique<br>diclofenac<br>potassique | Possible     | Non évitable (0 oui)          |
| 93                              | 56  | M    | Autre hôpital | Guérison       | Guérison       | 7.86                 |                               | 114.00                    | 51<br>3           | nadroparine   | Possible     | Non évitable (0 oui)          |
| 120                             | 74  | M    | Autre hôpital | Décès          |                | 41.69                | 0.71                          |                           | 74<br>15          | nadroparine   | Possible     | Non évitable (0 oui)          |
| Acute and chronic pancreatitis  |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |   |              |                               |
| 199                             | 45  | M    | CHUV          | Séquelle d'EIM | Séquelle d'EIM | 2.02                 |                               | 280.50                    | 52<br>6           | amlodipine /<br>perindopril                         | Possible     | Non évitable (0 oui)          |

| Numéro inclusion                                | Age | Sexe | Provenance | Sortie des SIA | Sortie du CHUV | Durée séjour (jours) | Durée hémofiltration (heures) | Durée intubation (heures) | Score SAPS / SOFA | Médicaments incriminés   | Imputabilité | Évitabilité                   |
|---|-----|------|------------|----------------|----------------|----------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------|--|--------------|-------------------------------|
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |     |      |            |                |                |                      |                               |                           |                   |  |              |                               |
| Pulmonary edema                                 |     |      |            |                |                |                      |                               |                           |                   |  |              |                               |
| 53  | 82  | M    | CHUV       | Guérison       | Guérison       | 2.81                 |                               | 9.08                      | 31<br>12          | adrénaline /<br>bupivacaine /<br>fentanyl<br>morphine  | Probable     | Probablement évitable (1 oui) |
| Coughing and associated symptoms                |     |      |            |                |                |                      |                               |                           |                   |  |              |                               |
| 214   | 53  | M    | CHUV       | Décès          |                | 5.17                 |                               | 11.31                     | 30<br>11          | acide acetylsalicylique<br>bleomycine<br>carboplatine<br>etoposide<br>paclitaxel<br>ifosfamide<br>cisplatine     | Possible     | Non évitable (0 oui)          |
| Renal and urinary disorders                     |     |      |            |                |                |                      |                               |                           |                   |  |              |                               |
| Renal failure and impairment                    |     |      |            |                |                |                      |                               |                           |                   |  |              |                               |
| 243   | 81  | M    | Domicile   | Guérison       | Guérison       | 0.97                 |                               |                           | 71<br>8           | olmesartan /<br>hydrochlorothiazide<br>amoxicilline / acide<br>clavulanique                                      | Probable     | Probablement évitable (1 oui) |
| 476   | 67  | M    | CHUV       | Séquelle d'EIM | Guérison       | 37.45                |                               |                           | 49<br>6           | magnesium<br>metoprolol<br>torasemide<br>moxifloxacin<br>ethambutol<br>pyrazinamide<br>isoniazide<br>candesartan | Probable     | Probablement évitable (1 oui) |

| Numéro inclusion                               | Age | Sexe | Provenance    | Sortie des SIA | Sortie du CHUV | Durée séjour (jours) | Durée hémofiltration (heures) | Durée intubation (heures) | Score SAPS / SOFA | Médicaments incriminés  | Imputabilité | Évitabilité                   |
|--|-----|------|---------------|----------------|----------------|----------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------|-------------------------|--------------|-------------------------------|
| Blood and lymphatic system disorders           |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |                         |              |                               |
| Thrombocytopenia                               |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |                         |              |                               |
| 534  | 57  | M    | Autre hôpital | Séquelle d'EIM | Séquelle d'EIM | 1.87                 |                               | 8.45                      | 34<br>12          | héparine<br>enoxaparine | Certaine     | Probablement évitable (1 oui) |
| Coagulopathies                                 |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |                         |              |                               |
| 536  | 60  | M    | Autre hôpital | Séquelle d'EIM | Séquelle d'EIM | 0.85                 | 5.87                          | 91.70                     | 74<br>17          | carfilzomib             | Probable     | Non évitable (0 oui)          |
| Investigations                                 |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |                         |              |                               |
| ECG investigations                             |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |                         |              |                               |
| 223  | 54  | F    | CHUV          | Séquelle d'EIM | Guérison       | 4.10                 |                               |                           | 10<br>1           | methadone<br>morphine   | Probable     | Probablement évitable (1 oui) |
| Injury, poisoning and procedural complications |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |                         |              |                               |
| Cerebral injuries NEC                          |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |                         |              |                               |
| 544  | 84  | F    | Autre hôpital | Décès          |                | 3.85                 |                               | 40.05                     | 36<br>8           | acénocoumarol           | Possible     | Non évitable (0 oui)          |
| Immune system disorders                        |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |                         |              |                               |
| Anaphylactic responses                         |     |      |               |                |                |                      |                               |                           |                   |                         |              |                               |
| 218  | 62  | M    | CHUV          | Guérison       | Guérison       | 1.89                 |                               | 4.92                      | 37<br>7           | physiogel<br>protamine  | Probable     | Non évitable (0 oui)          |

#### Annexe 17. Résumé de l'histoire clinique des 55 cas inclus, par numéro d'inclusion

La posologie des médicaments n'est pas précisée si elle est sans particularité. L'imputabilité et l'évitabilité des EIM sont précisées individuellement pour chaque cas inclus.

##### **N° 18**

Homme de 62 ans ayant reçu 7 cures de pemetrexed pour un adénocarcinome pulmonaire métastatique. Huit jours après la dernière administration, admission aux SIA pour une hypotension réfractaire associée à un sepsis sur entérocolite dans un contexte de neutropénie. L'évolution est dans un premier temps favorable.

Imputabilité : probable, évitabilité : non évitable.

##### **N° 21**

Homme de 67 ans ayant reçu de la cytarabine à haute dose pour une leucémie myéloïde aiguë. Quelques jours après la dernière dose administrée, le patient développe une agranulocytose prolongée, puis une infection pulmonaire à Mucor motivant une segmentectomie du lobe supérieur gauche. Il est admis aux SIA pour surveillance après cette intervention. L'évolution sera fatale deux mois plus tard (insuffisance respiratoire sur infection à Mucor).

Imputabilité : probable, évitabilité : non évitable.

##### **N° 23**

Femme de 81 ans traitée au long cours par de l'acide acétylsalicylique low dose en prévention primaire et prenant occasionnellement du diclofénac par voie orale pour des douleurs articulaires. Elle est hospitalisée aux SIA pour instabilité hémodynamique dans un contexte d'hémorragie digestive sur ulcère du bulbe duodéal. L'évolution est rapidement favorable.

Imputabilité : possible, évitabilité : non évitable.

##### **N° 42**

Homme de 56 ans ayant reçu de la cytarabine et de l'amsacrine pour un syndrome myélodysplasique type AREB-2, admis aux SIA pour un sepsis sévère dans un contexte d'agranulocytose environ une semaine après l'administration de la deuxième cure de chimiothérapie. L'évolution est favorable.

Imputabilité : probable, évitabilité : non évitable.

##### **N° 53**

Homme de 81 ans chez lequel un pontage iliaque est réalisé par laparotomie. Le lendemain de l'intervention, une péridurale inefficace est remplacée par de la morphine par voie sous-cutanée. Sur 2 heures environ, il reçoit alors un total de 31 mg de morphine en trois administrations successives (9 mg, 11 mg et 11 mg). Trois heures après la dernière injection, il est admis aux SIA pour une perte de connaissance, gasping et bradycardie sur intoxication à la morphine. L'évolution est favorable en 12 heures.

Imputabilité : probable, évitabilité : non évitable.

**N° 55**

Homme de 62 ans ayant reçu une 1<sup>e</sup> injection du vaccin Twinrix® (hépatite A/B) en vue d'un voyage à l'étranger. Une semaine plus tard, apparition d'une faiblesse et de paresthésies ascendantes des membres rapidement progressives, associée à une insuffisance respiratoire, motivant une admission aux SIA. Le diagnostic est un syndrome de Guillain-Barré. Après 4 mois, la récupération n'est que partielle.

Imputabilité : possible, évitabilité : non évitable.

**N° 58**

Femme de 66 ans ayant reçu de la ciprofloxacine pour une infection urinaire. Trois jours après le début du traitement, admission à l'hôpital pour un état confusionnel aigu. Le lendemain, elle est admise aux SIA pour des troubles de l'état de conscience. L'évolution est favorable après quelques jours. A la reprise d'anamnèse, un flacon de doxylamine vide se trouvait à son domicile au moment du départ pour l'hôpital.

Imputabilité : possible, évitabilité : non évitable.

**N° 65**

Femme de 83 ans traitée par amiloride/hydrochlorothiazide pour une hypertension artérielle. Trois heures après la prise d'un comprimé de fosfomycine pour une infection urinaire, elle présente des nausées et vomissements répétés durant toute la nuit suivante. Le lendemain matin elle est admise aux SIA pour une crise convulsive généralisée. L'examen clinique révèle une déshydratation. Le bilan biologique met en évidence une hyponatrémie (119 mmol/l), une hypo-osmolalité plasmatique (252 mmol/kg H<sub>2</sub>O) et une osmolalité urinaire élevée (464 mmol/kg H<sub>2</sub>O). Après correction de la natrémie, l'évolution est rapidement favorable.

Imputabilité : probable, évitabilité : non évitable

**N° 67**

Patiente de 56 ans sous traitement de melphalan et de méthylprednisolone pour un myélome multiple. Une semaine après la dernière administration, elle présente un sepsis sur pneumonie virale à virus respiratoire syncytial et bactérienne à germe indéterminé dans un contexte d'agranulocytose. L'évolution est défavorable avec développement d'un aspergillome pulmonaire motivant une résection «wedge». Elle est admise aux SIA suite à cette intervention. Trois mois plus tard l'évolution sur le plan pulmonaire est favorable.

Imputabilité : possible, évitabilité : non évitable.

**N° 92**

Femme de 64 ans traitée par indapamide pour une hypertension artérielle. Dans le contexte d'un syndrome grippal associé à des vomissements et des diarrhées, elle présente une perte de connaissance motivant une hospitalisation. On met alors en évidence une hyponatrémie à 103 mmol/l associée à une hypo-osmolalité plasmatique (212 mmol/kg H<sub>2</sub>O) et à une osmolalité urinaire élevée (454 mmol/kg H<sub>2</sub>O). L'indapamide est stoppé. La patiente présente un ralentissement psychomoteur persistant. Trois jours après, alors que la natrémie est à 124 mmol/l, elle présente une crise tonico-clonique généralisée motivant une admission aux SIA. Plusieurs mois plus tard, persistance d'un état confusionnel.

Imputabilité : probable, évitabilité : probablement évitable.

**N° 93**

Homme de 55 ans, connu pour une cirrhose sur hépatite C, en attente d'une greffe hépatique, traité depuis 3 ans par nadroparine à dose thérapeutique pour une maladie thromboembolique, qui présente un épisode d'hématémèse et de méléna. Deux jours plus tard, admission aux SIA pour choc sur hémorragie digestive sur ulcère du bulbe duodéal. L'évolution est favorable en 2 semaines.

Imputabilité : possible, évitabilité : non évitable.

**N° 115**

Homme de 72 ans traité par acénocoumarol pour une artériopathie des membres inférieurs depuis 4 ans. Il est admis aux SIA pour un accident vasculaire cérébral hémorragique thalamique avec d'emblée une extension hémorragique. L'évolution sera fatale (décès 8 jours plus tard).

Imputabilité : possible, évitabilité : non évitable.

**N° 119**

Femme de 66 ans schizophrène et obèse (125 kg) ayant reçu de l'acénocoumarol puis de l'énoxaparine (2x0.8 UI/kg/j) pour une décompensation cardiaque sur fibrillation auriculaire rapide. Un monitoring de l'anticoagulation par anti-Xa n'est pas effectué. Cinq jours après le début du traitement, admission aux SIA pour un choc hémorragique sur un hématome rétropéritonéal. L'évolution sera fatale (décès 1 jour plus tard).

Imputabilité : probable, évitabilité : probablement évitable.

**N° 120**

Homme de 73 ans, connu pour une cirrhose hépatique Child C sur éthylisme, traité par nadroparine pour une fibrillation auriculaire. Environ 1 mois après le début du traitement, il présente 4 épisodes d'hématémèse sur un ulcère bulbaire. Une instabilité hémodynamique puis un arrêt cardiaque motivent une admission aux SIA. L'évolution sera fatale (décès 3 jours plus tard).

Imputabilité : possible, évitabilité : non évitable.

**N° 123**

Homme de 47 ans ayant reçu de la dexaméthasone 8 mg/j pendant 5 jours avec schéma dégressif pour des lombosciatalgies. Cinq jours après la fin du traitement, il présente une dyspnée progressive, une toux et une confusion mentale le motivant à reprendre de son propre chef 2 mg de dexaméthasone. Deux jours après, admission aux SIA pour un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte sur pneumonie virale (influenzae type A). L'évolution est favorable après 1 mois.

Imputabilité : probable, évitabilité : probablement évitable.

**N° 179**

Femme de 68 ans prenant du diclofénac en automédication pour des arthralgies. Retrouvée inconsciente à domicile dans du méléna, elle est admise aux SIA pour choc hémorragique sur hémorragie digestive haute sur ulcère bulbaire. L'évolution est lentement favorable.

Imputabilité : possible, évitabilité : non évitable.

**N° 187**

Homme de 63 ans ayant reçu du bortézomib, du cyclophosphamide et de la dexaméthasone pour une gammopathie monoclonale avec amyloïdose. Trois jours après l'administration de la dernière cure, admission aux SIA pour un choc septique sur une pneumonie bilatérale à *Haemophilus influenza* et *parainfluenza*. L'évolution est favorable en 2 semaines.

Imputabilité : possible, évitabilité : non évitable.

**N° 193**

Homme de 52 ans traité depuis plusieurs années par acénocoumarol pour une valve aortique cardiaque. Suite à un accident de la voie publique (voiture), admission aux urgences où des fractures de la colonne vertébrale et des calcanéums sont mises en évidence. A l'admission, l'INR est en dessus de la cible (4.8) mais n'est pas corrigé. Quelques heures après l'admission, le patient devient instable sur le plan hémodynamique ; il est alors transféré aux SIA pour un choc hémorragique sur hématome rétro-péritonéal. L'évolution est favorable en 3 jours.

Imputabilité : possible, évitabilité : probablement évitable.

**N° 199**

Homme de 45 ans traité par périndopril/amlodipine 5/5mg pour une hypertension artérielle. Trois mois après l'augmentation de la posologie à 10/5mg, admission aux SIA pour une pancréatite nécrosante Balthazar E. L'évolution est favorable en 1 mois.

Imputabilité : possible, évitabilité : non évitable.

**N° 209**

Homme de 71 ans ayant reçu 2 cures de carboplatine pour un carcinome métastatique de la conque de l'oreille. Trois semaines après la dernière administration, admission aux SIA pour un choc septique à point de départ abdominal dans un contexte d'agranulocytose. L'évolution est favorable en 4 jours.

Imputabilité : possible, évitabilité : non évitable.

**N° 214 :**

Homme de 52 ans ayant reçu une chimiothérapie BEP (bléomycine, étoposide, cisplatine), puis une chimiothérapie d'intensification (étoposide, paclitaxel, ifosfamide, carboplatine) pour un cancer testiculaire secondairement métastatique. Respectivement vingt ans et cinq ans après ces cures de chimiothérapie, il développe un syndrome myélodysplasique de type AREB-2 avec notamment une thrombopénie sévère (12 G/l). Admission aux SIA pour une hémoptysie massive sur une métastase pulmonaire du cancer testiculaire. Le patient décède 1 jour plus tard.

Imputabilité : possible, évitabilité : non évitable.

**N° 218 :**

Homme de 61 ans ayant reçu 2 administrations de 15'000 UI de protamine espacées de 10 minutes après la sortie de circulation extra-corporelle d'un pontage coronarien. Quelques minutes plus tard, il devient instable hémodynamiquement et présente une urticaire diffuse des genoux jusqu'au cou ainsi qu'un œdème de la langue, des lèvres et des paupières. Il est admis aux SIA pour un choc anaphylactique. L'évolution est rapidement favorable (en moins de 24 heures).

Imputabilité : probable, évitabilité : non évitable.

**N° 223 :**

Femme de 53 ans traitée par méthadone et morphine pour une neuropathie du nerf sciatique. Deux mois après le début du traitement, le QT corrigé (QTc) est à 560 ms. Le prescripteur décide alors de l'hospitaliser pour effectuer un sevrage progressif de méthadone. Le premier jour du sevrage prévu, elle reçoit par erreur 70 mg de méthadone au lieu des 7 mg prescrits. Elle est admise aux SIA pour surveillance en raison d'un QTc à 640 ms et d'une somnolence. L'évolution est favorable

Imputabilité : certaine, évitabilité : probablement évitable.

**N° 243 :**

Homme de 80 ans traité au long cours par olméstartan/hydrochlorothiazide pour une hypertension artérielle. Il est également connu pour une insuffisance rénale chronique de stade 3. Une pneumonie motive l'introduction d'amoxicilline/acide clavulanique. Quatre jours après le début de ce traitement, il présente des diarrhées aqueuses 6-10 fois par jour. Le patient poursuit néanmoins l'antibiotique ainsi que les antihypertenseurs et ne consulte pas. A noter que cet antibiotique avait déjà entraîné des diarrhées profuses un an plus tôt. Il est admis aux SIA pour une insuffisance rénale aiguë anurique sur déshydratation. L'évolution est rapidement favorable.

Imputabilité : probable, évitabilité : probablement évitable.

**N° 256 (voir N°21) :**

Homme de 67 ans ayant reçu de la cytarabine à haute dose pour une leucémie myéloïde aiguë. Admission aux SIA pour une 2<sup>ème</sup> segmentectomie suite à une infection pulmonaire à Mucor survenue dans le contexte d'une agranulocytose prolongée. L'évolution sera fatale un mois après cette 2<sup>ème</sup> opération.

Imputabilité : probable, évitabilité : non évitable.

**N° 284 :**

Homme de 72 ans ayant reçu du topotécan, de la dexaméthasone et de l'étoposide pour un carcinome pulmonaire métastatique. Deux semaines après la dernière administration, admission aux SIA pour une insuffisance respiratoire hypoxémique sur pneumonie à Coronavirus. Il décède 3 jours plus tard.

Imputabilité : possible, évitabilité : non évitable.

**N° 285 :**

Femme de 84 ans, résidente d'un établissement médico-social, ayant reçu par erreur les médicaments d'une autre résidente, soit quétiapine 600 mg, trazodone 50 mg, prégabaline 75 mg et metformine 500 mg. Une heure après la prise de ces médicaments, elle est comateuse et hypotendue, ce qui motive son admission aux SIA. L'évolution est favorable en 24 heures.

Imputabilité : probable, évitabilité : probablement évitable.

**N° 287 :**

Homme de 70 ans, traité au long cours par timolol topique pour un glaucome. Il est hospitalisé en urgence pour un infarctus (STEMI) antérieur. Dans la phase aiguë de cet infarctus, il présente une

dysfonction marquée du ventricule gauche (fraction d'éjection 26%). Un traitement associant lisinopril d'emblée à 10 mg/j, carvedilol 2x3.125 mg/j et furosémide est alors introduit. Douze heures après l'introduction de ces médicaments, admission aux SIA pour un choc cardiogène. L'évolution est favorable en 4 jours.

Imputabilité : probable, évitabilité : probablement évitable.

**N° 293 :**

Homme de 65 ans ayant reçu de la cisplatine, du 5-fluorouracil, de la carboplatine et du paclitaxel pour un carcinome de l'œsophage. Six jours après la dernière administration, admission aux SIA pour un choc septique sur pneumonie dans un contexte de neutropénie. Il décède 1 jour plus tard.

Imputabilité : possible, évitabilité : non évitable.

**N° 306 :**

Homme de 69 ans greffé cardiaque il y a 27 ans, hémodialysé depuis peu, admis au bloc opératoire pour la pose d'un cathéter de dialyse péritonéale et une cure d'hernie ombilicale. Ces interventions se déroulent sans complication. Juste avant la sortie du bloc opératoire, il reçoit du bromure de glycopyrronium 0.5 mg / méthylsulfate de néostigmine 2.5 mg iv comme décurarisant. Cinq minutes plus tard, il présente une bradycardie extrême puis une asystolie (5 secondes) qui répond à l'atropine. L'évolution est marquée par trois autres épisodes d'asystolie, le dernier étant survenu onze heures après l'administration du décurarisant. Ces arythmies ont motivé une admission aux SIA pour surveillance. L'évolution est spontanément favorable.

Imputabilité : probable, évitabilité : non évitable.

**N° 311 :**

Homme de 67 ans chez qui un carcinome épidermoïde pharyngo-laryngé a été récemment diagnostiqué à un stade avancé. Il présente des sécrétions bronchiques importantes qui motivent l'introduction d'atropine (Bellafit®) à raison de 5 gouttes 4x/j, rapidement augmentée à 10 gouttes 4x/j, puis 20 gouttes 4x/j. Un traitement laxatif n'a pas été associé à cette prescription. Quelques heures après la dernière augmentation posologique, le patient devient instable sur le plan hémodynamique ; il est alors admis aux SIA. Le diagnostic retenu est une probable translocation bactérienne sur un fécalome rectal. L'évolution est favorable en 5 jours.

Imputabilité : possible, évitabilité : probablement évitable.

**N° 317 :**

Homme de 73 ans, connu pour une HTA, pris en charge pour un infarctus inférieur (STEMI). Dans ce contexte, il reçoit 500 mg d'acide acétylsalicylique iv et 180 mg de ticagrelor po à 10h30, puis 5000 unités d'héparine iv en bolus à 11h10. Il est ensuite transféré dans un autre hôpital pour une coronarographie. Juste avant cette intervention, à 12h30, il reçoit à nouveau 5000 unités d'héparine iv en bolus. Quatre heures plus tard, admission aux SIA pour un coma sur hémorragie cérébrale massive. Il décède 4 jours plus tard.

Imputabilité : probable, évitabilité : non évitable.

**N° 321 :**

Femme de 87 ans souffrant d'une tachycardie sur flutter difficile à ralentir avec son traitement habituel de métoprolol 50 mg/j. Un traitement de diltiazem est ajouté au bêta-bloquant, avec titration progressive jusqu'à une dose de 360 mg/j sous forme de Dilzem RR. A la place du 1<sup>er</sup> comprimé de Dilzem RR 360 mg prévu, elle reçoit par erreur 4 comprimés de 90 mg de diltiazem. Cinq heures plus tard, admission aux SIA pour choc cardiogène sur bradycardie. L'évolution est favorable en 24 heures.

Imputabilité : probable, évitabilité : probablement évitable.

**N° 334 :**

Homme de 55 ans greffé cardiaque depuis 4 mois, traité par mycophénolate-mofétil, ciclosporine et prednisone. Un traitement de basiliximab avait été administré au moment de la greffe. Admission aux SIA pour un choc septique sur pneumonie nécrosante à Escherichia coli. L'évolution est lentement favorable (en 1 mois)

Imputabilité : possible, évitabilité : non évitable.

**N° 345 :**

Homme de 86 ans hospitalisé pour une décompensation cardiaque. Son traitement habituel comprend du diltiazem 240 mg/j, du telmisartan et du torasémide. A l'hôpital, la posologie du diurétique est augmentée, puis la survenue d'une tachycardie motive l'ajout de métoprolol ainsi qu'un fractionnement de la dose journalière de diltiazem (120 mg/12h). Quatre heures après ces dernières modifications, admission aux SIA pour un choc cardiogène. L'évolution est favorable (en 9 jours).

Imputabilité : probable, évitabilité : probablement évitable.

**N° 384 :**

Homme de 48 ans traité depuis 4 mois par bortézomib, dexaméthasone et cyclophosphamide pour un myélome multiple. Dix jours après le dernier cycle, admission aux SIA pour une méningite bactérienne à Haemophilus influenzae. L'évolution est favorable en 5 jours.

Imputabilité : possible, évitabilité : non évitable.

**N° 412 :**

Homme de 28 ans ayant reçu de la cytarabine iv (2x2 g/m<sup>2</sup> pendant 4 jours consécutifs) pour une récurrence de leucémie lymphoblastique aiguë T. Huit jours après la dernière dose, admission aux SIA pour une instabilité hémodynamique sur bactériémie à Staphylococcus epidermidis dans un contexte d'agranulocytose. L'évolution est rapidement favorable (en 36 heures).

Imputabilité : possible, évitabilité : non évitable.

**N° 426 :**

Femme de 46 ans traitée par prednisone 0.7 mg/kg/j po, à doses dégressives sur 9 jours, prescrite dans le contexte d'une fibromyalgie. Dix jours après la fin du traitement, elle reprend d'elle même 0.7 mg/kg/j po pendant 3 jours pour un état fébrile. Trois jours plus tard, admission aux SIA pour un choc septique sur une pneumonie à pneumocoque compliquée notamment d'un syndrome de

détresse respiratoire de l'adulte, d'un abcès et d'un pneumothorax. L'évolution est lentement favorable en 1 mois et demi.

Imputabilité : possible, évitabilité : certainement évitable.

**N° 473 :**

Homme de 72 ans, traité au long cours par dexaméthasone 40 mg/semaine et lénalidomide 20 mg/j, puis pomalidomide pour un myélome multiple. Le patient est admis aux SIA pour choc septique à point de départ pulmonaire et décède 4 heures après son admission.

Imputabilité : possible, évitabilité : non évitable.

**N° 476 :**

Homme de 67 ans traité par torasémide et candésartan pour une insuffisance cardiaque et moxifloxacine, isoniazide, éthambutol, et pyrazinamide pour une tuberculose pulmonaire. Quatre jours après le début de la quadrithérapie antituberculeuse, il développe des diarrhées entraînant une déshydratation avec insuffisance rénale aiguë et hyperkaliémie marquée. Il est admis aux SIA pour dialyse en urgence et correction de la volémie. L'évolution est favorable en 4 jours.

Imputabilité : probable, évitabilité : probablement évitable.

**N° 495 :**

Homme de 48 ans ayant reçu de l'oxaliplatine, du 5-fluorouracil et de l'acide folinique pour un adénocarcinome du rectum. Trois semaines après la dernière dose, admission aux SIA pour une pneumonie bilatérale nécrosante. L'évolution est lentement favorable.

Imputabilité : possible, évitabilité : non évitable.

**N° 500 :**

Homme de 47 ans ayant reçu de la cytarabine et de l'idarubicine pour un syndrome myélodysplasique. Quinze jours après la dernière dose, admission aux SIA pour un sepsis sévère sur infection du cathéter central avec agranulocytose fébrile. L'évolution est favorable en 48 heures.

Imputabilité : possible, évitabilité : non évitable.

**N° 502 :**

Homme de 73 ans traité par acénocoumarol pour une valve mécanique. Il est admis à l'hôpital pour une chute de sa hauteur. Le CT-scanner cérébral à l'admission montre un hématome intraparenchymateux et des hématomes sous-duraux. L'acénocoumarol est remplacé par de l'héparine, à dose prophylactique puis, après quelques heures, à dose thérapeutique. L'INR reste néanmoins élevé (1.9 puis 1.6) pendant au moins 24 heures. Les foyers hémorragiques cérébraux augmentent et le patient doit subir un drainage d'hématome et une lobectomie cérébrale. Il est admis aux SIA suite à cette intervention. L'évolution est lentement favorable ; il est encore hospitalisé 2 mois après l'accident.

Imputabilité : possible, évitabilité : probablement évitable.

**N° 510 :**

Homme de 72 ans connu pour une HTA et un antécédent d'AVC ischémique. Il est traité au long cours par candesartan et acide acétylsalicylique 100 mg/j. Il est admis aux SIA pour un coma sur un AVC hémorragique. Il décède 10 jours après son admission.

Imputabilité : possible, évitabilité : non évitable.

**N° 520 :**

Homme de 83 ans traité par énoxaparine à dose thérapeutique suite à une embolie pulmonaire. Trois semaines après le début du traitement, il chute de sa hauteur et est admis aux SIA pour un choc hémorragique sur fracture hépatique. Il décède 24 heures après son admission.

Imputabilité : possible, évitabilité : non évitable.

**N° 531 :**

Homme de 40 ans connu pour un myélome multiple diagnostiqué à l'âge de 32 ans, traité au long cours par prednisone et ciclosporine pour une maladie du greffon contre l'hôte (status post-allogreffe). Une récurrence du myélome motive un traitement de sauvetage d'étoposide, cytarabine et dexaméthasone. Le patient développe alors une thrombopénie sévère (8 G/l), des épisodes d'épistaxis et une désaturation associée à un infiltrat pulmonaire en verre dépoli. Il est admis aux SIA pour une bronchoscopie jugée à haut risque de complication hémorragique en raison de la thrombopénie sévère (thrombocytes 8 G/L). Le diagnostic retenu est celui d'une aspergillose broncho-pulmonaire invasive. Un mois plus tard, l'évolution est favorable (diminution de l'infiltrat).

Imputabilité : possible, évitabilité : non évitable.

**N° 533 :**

Femme de 94 ans vivant en EMS traitée par flécaïnide depuis 20 ans (extrasystoles ventriculaires au moment de l'introduction du traitement). Un traitement de labétalol d'emblée à 2x200 mg/j a été récemment ajouté (HTA). Quelques jours plus tard, la patiente devient bradycarde (objectivé par les soignants de l'EMS) et présente une baisse de l'état général. Les médicaments précités sont néanmoins poursuivis à la même posologie. Deux semaines après l'introduction du labétalol, la patiente est hospitalisée ; à l'admission, elle présente un bloc atrio-ventriculaire du 3<sup>ème</sup> degré et une insuffisance rénale aiguë. L'évolution est spontanément favorable après l'arrêt de la flécaïnide et du labétalol.

Imputabilité : probable, évitabilité : certainement évitable.

**N° 534 :**

Homme de 56 ans ayant reçu de l'héparine pendant 2 jours, puis de l'énoxaparine pendant 7 jours (prophylaxie) dans le contexte d'un pontage aorto-coronarien. La durée de l'anticoagulation prophylactique après une telle intervention est au maximum de 6 jours selon le protocole en vigueur dans le service où le patient était hospitalisé. La raison d'une anticoagulation prolongée chez ce patient n'est pas connue. Vingt-quatre heures après la dernière prise d'énoxaparine, le patient est admis aux SIA pour des thromboses multiples sur un HIT de type 2 (prouvé biologiquement). Une nécrose de l'intestin grêle a nécessité une résection. Des thromboses sont encore présentes un mois plus tard.

Imputabilité : certaine, évitabilité : probablement évitable.

**N° 535 :**

Homme de 73 ans traité par acide acétylsalicylique de longue date dans le contexte d'un diabète de type II. Il est admis aux SIA pour un coma sur une hémorragie intraparenchymateuse thalamo-mésencéphalique droite massive. Il décède 9 jours après son admission.

Imputabilité : possible, évitabilité : non évitable.

**N° 536 :**

Homme de 59 ans ayant reçu deux injections de carfilzomib (première exposition) et de la dexaméthasone pour une récurrence de myélome multiple. Quarante-huit heures après la première injection de carfilzomib, le patient est admis aux SIA pour une insuffisance respiratoire hypoxémique attribuée à une hémorragie alvéolaire et une insuffisance rénale aiguë anurique sur microangiopathie thrombotique. L'évolution est favorable en 1 mois.

Imputabilité : probable, évitabilité : non évitable.

**N° 540 :**

Homme de 58 ans connu pour un myélome multiple sous traitement de pomalidomide et dexaméthasone. Il est traité par voriconazole, lévofloxacine et salbutamol pour une pneumonie bilatérale à germe indéterminé. Huit jours après le début du traitement, alors qu'il est en hémodialyse, il fait un arrêt cardio-respiratoire sur une fibrillation ventriculaire (pas d'antécédent). Il est réanimé, puis admis aux SIA : l'ECG montre un QT corrigé allongé à 560 ms. L'analyse d'anciens ECG révèle un QT long (probablement congénital). L'évolution est favorable.

Imputabilité : possible, évitabilité : probablement évitable.

**N° 544 :**

Femme de 83 ans traitée par acénocoumarol pour une fibrillation/flutter auriculaire. Les INR sont habituellement dans la cible. Elle est retrouvée à terre à son domicile avec un Glasgow à 11, puis admise aux SIA pour un état de mal épileptique sur un hématome sous-dural aigu. A l'admission, l'INR est supérieur à 10. Elle décède 3 jours plus tard.

Imputabilité : possible, évitabilité : non évitable.

**N° 570 :**

Femme de 66 ans traitée pour une fibrillation auriculaire rapide par métoprolol au long cours auquel du vérapamil retard 120 mg/j, rapidement augmenté à 2x120 mg/j, a été rajouté. Vingt-quatre heures après l'augmentation de posologie, la patiente est admise aux SIA pour une bradycardie sévère (40/min) sur un bloc atrio-ventriculaire de 3<sup>e</sup> degré. L'évolution est rapidement favorable (en 48 heures).

Imputabilité : probable, évitabilité : non évitable.

**N° 571 :**

Homme de 57 ans connu pour une gammopathie monoclonale à IgG kappa. Il est greffé rénal (insuffisance rénale terminale sur glomérulonéphrite à dépôts de complément dans le contexte de la gammopathie monoclonale). Le traitement immunosuppresseur de base comprend la prednisone, le

tacrolimus et le mycophénolate. Des épisodes de rejet et une aggravation de la fonction rénale motivent l'administration de cycles de dexaméthasone pendant plusieurs mois. Vingt jours après la dernière prise de dexaméthasone, le patient est admis aux SIA pour une décompensation respiratoire aiguë sur une pneumonie à Pneumocoque et *Haemophilus influenzae*. Présence également de cytomégalovirus et de rhinovirus dans les poumons. L'évolution est favorable en 3 semaines.

Imputabilité : possible, évitabilité : non évitable.

**N° 581 :**

Homme de 79 ans connu pour des métastases osseuses, habituellement traité par des patchs de fentanyl 50 µg/72heures. Il est hospitalisé pour une stabilisation de la colonne cervicale. En post-opératoire, l'antalgie prescrite est composée d'un patch de fentanyl 75 microgr/72h et d'oxycodone 6x5mg po en réserve. Deux jours après l'opération, le patient présente une hypotension persistante, une hypoxémie et des troubles de l'état de conscience, on s'aperçoit alors qu'il porte 3 patchs de fentanyl simultanément. L'évolution est rapidement favorable en 24 heures.

Imputabilité : probable, évitabilité : probablement évitable.

#### Annexe 18. Résumé de l'histoire clinique des 33 cas non inclus de type CMM, par numéro d'inclusion

La posologie des médicaments n'est pas précisée si elle est sans particularité.

##### **N° 39 :**

Femme de 33 ans traitée par citalopram au long cours pour des troubles schizoaffectifs. Elle présente des céphalées en coup de tonnerre évoluant par poussées de façon répétée. Admission aux SIA pour un syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible et une hémorragie sous-arachnoïdienne. Un mois plus tard, persistance d'une discrète quadranospie.

##### **N° 76 :**

Homme de 70 ans traité par métoprolol et diltiazem au long cours pour une fibrillation auriculaire chronique. Il présente des douleurs thoraciques hautes suivies d'une syncope. Admission aux SIA pour une fibrillation auriculaire avec un syndrome de bradycardie/tachycardie et pose d'un pacemaker définitif. L'évolution est rapidement favorable.

##### **N° 126 :**

Femme de 80 ans ayant reçu 2 injections d'ipilimumab pour des mélanomes métastatiques. Un mois après la première injection, la patiente a présenté une recto-colite diffuse attribuée à l'ipilimumab. Cette colite a été traitée par corticostéroïdes pendant environ 2 mois et par 1 injection d'infliximab. Environ 1 mois après l'arrêt des corticostéroïdes, une endocardite mitrale sur *Enterococcus faecalis* et une spondylodiscite sont diagnostiquées. La patiente est admise aux SIA pour une surveillance post-opératoire après remplacement de valve mitrale.

##### **N° 173 :**

Homme de 84 ans traité par de l'acide acétylsalicylique, du lorazépam/diphenhydramine et du bromazepam au long cours. Il chute d'une échelle de 5-7 mètres. Admission aux SIA pour un coma profond et une hémorragie sous-arachnoïdienne post-traumatique. Il décède 24 heures après son admission.

##### **N° 180 :**

Femme de 84 ans hospitalisée pour une intervention complexe sur la colonne vertébrale. Le protocole d'anesthésie associe du propofol, du sufentanyl, de la morphine et du midazolam. L'opération est très longue. Admission aux SIA pour insuffisance respiratoire aiguë et décompensation cardiaque globale. L'évolution est favorable.

##### **N° 216 :**

Femme de 71 ans traitée notamment par tramadol et fentanyl suite à une hospitalisation pour un choc septique à point de départ biliaire. Un mois après le début du traitement, admission aux SIA pour une détresse respiratoire aiguë avec bronchospasme. Diagnostic : surcharge hydrosodée et infection pulmonaire.

##### **N° 220 :**

Homme de 76 ans traité notamment par de l'acide acétylsalicylique, du torasémide, de l'alfuzosine et de l'irbesartan. Il présente des douleurs abdominales intenses. Admission aux SIA pour un choc hémorragique sur lésion de l'anévrisme de l'aorte abdominale. Il décède 3 semaines après son admission.

**N° 229 :**

Femme de 70 ans traitée par du timolol/brinzolamide en gouttes oculaires. Elle présente des épisodes de pauses sinusales alternant avec des passages en fibrillation auriculaire. Admission aux SIA pour un syndrome tachycardie/bradycardie avec fibrillation auriculaire paroxystique. Diagnostic : maladie du sinus avec pauses sinusales symptomatiques (pose d'un pacemaker définitif). L'évolution est favorable.

**N° 251 (voir n°209 inclus) :**

Homme de 71 ans ayant reçu du carboplatine pour un carcinome métastatique de la conque de l'oreille. Il présente une thrombopénie sévère. Il est admis aux SIA pour un choc hémorragique sur hémothorax après pose d'une voie centrale jugulaire. L'évolution est favorable en 2 jours.

**N° 267 :**

Homme de 79 ans traité par aliskiren/hydrochlorothiazide et nebivolol pour une hypertension artérielle. Admission aux SIA pour une bradycardie à 25 bat/min sur bloc atrio-ventriculaire complet et hyperkaliémie. Mise en place d'un pacemaker définitif. Le patient décède 4 jours plus tard d'une arythmie maligne.

**N° 277 :**

Homme de 85 ans traité par prednisone et azathioprine pour une rectocolite ulcéro-hémorragique. Admission aux SIA pour un choc septique sur péritonite stercorale à Bacteroïdes fragilis. Il décède 6 jours après son admission.

**N° 291 :**

Homme de 67 ans traité notamment par du métoprolol pour une hypertension artérielle. Admission aux SIA suite à un arrêt cardio-respiratoire (ROSC 20 min) sur une bradycardie extrême sur hypoxie. Il décède 13 jours plus tard.

**N° 298 :**

Homme de 79 ans traité par de l'acide acétylsalicylique et de l'évétécoxib au long cours. Il est retrouvé sur la voie publique à côté de son vélo avec un Glasgow à 8. Admission aux SIA pour un traumatisme crânien sévère (fractures faciales) associé à une hémorragie cérébrale. Evolution : présence d'un ralentissement psycho-moteur et d'une tétraparésie.

**N° 312 :**

Homme de 90 ans traité par ivabradine pour une tachycardie. Il est retrouvé inconscient en arrêt cardio-respiratoire dans son jardin. Admission aux SIA suite à un arrêt cardio-respiratoire (ROSC 17 min) sur fibrillation ventriculaire. Il décède 24 heures plus tard.

**N° 314 :**

Homme de 59 ans traité par azathioprine et prednisone depuis 30 ans suite à une greffe rénale. Admission aux SIA pour une surveillance post-opératoire d'une œsophagectomie pour adénocarcinome. Séquelle due à l'œsophagectomie.

**N° 338 :**

Homme de 70 ans traité par acénocoumarol au long cours et connu pour un carcinome pulmonaire avec métastases hépatiques et pancréatiques. Hospitalisation pour hémoptysie massive sur carcinome pulmonaire, puis récurrence 2 jours après motivant son admission aux SIA.

**N° 339 :**

Homme de 71 ans, diabétique, qui reçoit de la morphine et du BAF 2 (bupivacaïne/fentanyl/adrenaline) suite à une lobectomie dans le contexte d'un carcinome pulmonaire. Trois jours après le début du traitement, admission aux SIA pour une surveillance post-opératoire suite à un iléus paralytique. Catamnèse à 2 mois : récupération lente.

**N° 352 :**

Homme de 67 ans qui reçoit de la morphine, de l'oxycodone et du BAF 3 (bupivacaïne, fentanyl, adrenaline) en post-opératoire d'une laparotomie. Deux jours après le début de ces traitements, apparition de vomissements répétés et de dyspnée, admission aux SIA pour détresse respiratoire avec hypoxémie sévère (foyers de bronchoaspiration et iléus). L'évolution est favorable en 10 jours.

**N° 403 :**

Homme de 65 ans traité au long cours par acénocoumarol pour une valve mécanique et acide acétylsalicylique pour une polyartériopathie. Il présente un traumatisme crânio-cérébral dans un contexte d'accident de la voie publique à l'étranger. Admission aux SIA en Suisse 15 jours après l'accident pour coma sur hématome sous dural. Il décède 2 jours après son admission.

**N° 428 : (voir CMM 560)**

Homme de 63 ans traité par du clorzépatate dipotassique 10 mg 3x/j pour promouvoir un sevrage alcoolique suite au diagnostic d'une cirrhose hépatique Child C. Six jours après le début de ce traitement, il chute sur sa hanche. Admission aux SIA pour surveillance post-opératoire après pose d'un clou gamma pour fracture pertrochantérienne. Il décède 3 mois plus tard.

**N° 429 :**

Homme de 59 ans traité par acénocoumarol suite à 2 embolies pulmonaires et par de l'acide acétylsalicylique en raison d'une cardiopathie ischémique. Il chute à son domicile. Admission aux SIA pour une hémorragie cérébrale parenchymateuse et des hématomes sous-duraux dans un contexte de possible malformation artério-veineuse cérébrale ou de fistule durale. Un mois plus tard, l'évolution est relativement favorable (patient conscient, rééducation à la marche).

**N° 471 :**

Homme de 62 ans traité par de l'acide acétylsalicylique au long cours pour une cardiopathie ischémique, et par héparine depuis son hospitalisation pour une dermohypodermite du membre inférieur gauche. Deux mois après le début de l'hospitalisation, pose d'une voie veineuse centrale sous-clavière se compliquant d'un hémothorax qui doit être drainé. Dix jours plus tard, admission aux SIA pour un choc hémorragique sur récurrence d'hémothorax qui doit à nouveau être drainé. L'évolution est favorable.

**N° 477 (voir n°18 inclus) :**

Homme de 62 ans traité par dexaméthasone au long cours et ayant reçu 10 séances de radiothérapie pour adénocarcinome pulmonaire métastatique. Un mois et demi après le début du traitement, admission aux SIA pour un choc septique sur péritonite biliaire post-perforation gastro-duodénale. Il décède 5 jours après son admission.

**N° 491 :**

Homme de 70 ans traité par sitagliptine/metformine pour un diabète. Il présente une insuffisance rénale aiguë sur déshydratation (diarrhées depuis plusieurs jours). Admission aux SIA pour une acidose métabolique sévère dans un contexte de choc septique digestif. Evolution : dialyse prolongée.

**N° 497 :**

Homme de 81 ans connu pour un myélome multiple traité par dexaméthasone et bortezomib. Une pancytopenie préexistait aux traitements précités. Il est hospitalisé pour des douleurs dorso-lombaires ; une sonde urinaire est posée. Admission aux SIA pour un choc septique à Escherichia coli. L'évolution est favorable en 2 semaines.

**N° 505 :**

Homme de 68 ans traité par amlodipine 5 mg, carvedilol 6.25 mg et ramipril 5 mg de longue date pour une hypertension artérielle. En voyage organisé, il tombe de sa hauteur plus une marche à la descente du car. A noter qu'avant cet événement, il était resté assis pendant plusieurs heures et avait consommé une faible quantité d'alcool. Admission aux SIA pour un traumatisme crânien avec hémorragie. Evolution à 12 jours : extension des lésions hémorragiques avec hypertension intracrânienne.

**N° 508 :**

Homme de 76 ans traité par acide acétylsalicylique au long cours, hospitalisé pour aggravation d'un hématome sous dural chronique et drainé à deux reprises. Le traitement d'acide acétylsalicylique a été poursuivi pendant l'hospitalisation. Quatre jours après le dernier drainage, admission aux SIA pour un état de mal épileptique sur hématome sous-dural et AVC cérébelleux. Evolution : en réhabilitation.

**N° 513 :**

Homme de 75 ans traité par métoprolol et sitagliptine/metformine au long cours. Admission aux SIA, pour un bloc atrio-ventriculaire complet avec acidose et lactates augmentés. L'évolution est favorable suite à la pose d'un pacemaker définitif.

**N° 545 :**

Homme de 35 ans connu pour une sclérose en plaques (SEP) hospitalisé pour une poussée (atteinte bulbaire et temporale). Un traitement de quétapine, lorazepam et alprazolam est introduit au vu du contexte anxieux. Peu après, admission aux SIA pour une carbonarcose sur atteinte bulbaire. Le patient doit être intubé. Evolution : il est transféré intubé dans un autre établissement.

**N° 553 :**

Homme de 52 ans hospitalisé pour un bilan pré-greffe cardiaque. A l'hôpital : augmentation du périndopril de 2 mg/j à 10 mg/j et de l'éplérénone de 25 mg/j à 50 mg/j. Il est retrouvé en arrêt cardio-respiratoire sur activité électrique sans pouls (ROSC 35 min). L'embolie pulmonaire est écartée. Il est transféré aux SIA. L'évolution est favorable.

**N° 560 (voir n°428 contributif) :**

Homme de 63 ans connu pour une cirrhose alcoolique Child C, ayant reçu 1.5 mg d'halopéridol en sous-cutané entre 1 et 3 heures du matin pour un état confusionnel aigu. Il chute 7 à 9 heures après.

Admission aux SIA pour surveillance post-opératoire après pose d'un (2<sup>ème</sup>) clou gamma pour fracture pertrochantérienne droite. Il décède 2 mois plus tard.

**N° 589 :**

Femme de 40 ans connue pour une mucoviscidose avec atteinte digestive et une insuffisance rénale chronique terminale (hémodialyse). Elle est hospitalisée depuis des mois. Parmi ses traitements, on relève du sévélamer carbonate, du calcium polystyrol sulfonate et de la venlafaxine. Elle développe un choc septique d'origine digestive. Admission aux SIA pour surveillance post-opératoire d'une laparotomie avec entérotomie et extraction d'un fécalome iléal géant (40 cm). L'évolution est favorable en 7 jours.

**N° 590 :**

Homme de 77 ans, traité par de l'acide acétylsalicylique au long cours, chez qui un cancer pulmonaire métastatique vient d'être mis en évidence. Admission aux SIA pour hémoptysies sur lésion cancéreuse (surveillance et bronchoscopie). Il décède 3 semaines plus tard.

Annexe 19. Concordance de l'imputabilité entre l'investigateur et les trois pharmacologues

| Imputabilité  |             | Pharmacologue 1 |          |          |         | Total |
|---------------|-------------|-----------------|----------|----------|---------|-------|
|               |             | Contributif     | Possible | Probable | Certain |       |
| Investigateur | Contributif | 2               | 1        |          |         | 3     |
|               | Possible    |                 | 7        | 2        |         | 9     |
|               | Probable    |                 | 2        | 6        |         | 8     |
|               | Certain     |                 |          |          |         |       |
|               | Total       | 2               | 10       | 8        |         | 20    |

Exemple : calcul de kappa pour la concordance de l'imputabilité entre l'investigateur et le pharmacologue 1

$$K = \frac{P_o - P_c}{1 - P_c}$$

$$P_o = \frac{2 + 7 + 6}{20} = 0.75$$

$$P_c = \frac{(3 * 2) + (9 * 10) + (8 * 8)}{20^2} = 0.40$$

$$K = \frac{0.75 - 0.40}{1 - 0.40} = 0.58$$

| Imputabilité  |             | Pharmacologue 2 |          |          |         | Total |
|---------------|-------------|-----------------|----------|----------|---------|-------|
|               |             | Contributif     | Possible | Probable | Certain |       |
| Investigateur | Contributif | 3               |          |          |         | 3     |
|               | Possible    | 2               | 6        | 1        |         | 9     |
|               | Probable    |                 | 6        | 2        |         | 8     |
|               | Certain     |                 |          |          |         |       |
|               | Total       | 5               | 12       | 3        |         | 20    |

| Imputabilité  |             | Pharmacologue 3 |          |          |         | Total |
|---------------|-------------|-----------------|----------|----------|---------|-------|
|               |             | Contributif     | Possible | Probable | Certain |       |
| Investigateur | Contributif | 2               | 1        |          |         | 3     |
|               | Possible    | 3               | 5        | 1        |         | 9     |
|               | Probable    | 1               | 6        | 1        |         | 8     |
|               | Certain     |                 |          |          |         |       |
|               | Total       | 6               | 12       | 2        |         | 20    |

Annexe 20. Concordance de l'évitabilité entre l'investigateur et les trois pharmacologues

| Evitabilité   |                       | Pharmacologue 1 |                       |                       |       |
|---------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| Investigateur |                       | Non évitable    | Probablement évitable | Certainement évitable | Total |
|               | Non évitable          | 7               | 2                     |                       | 9     |
|               | Probablement évitable | 1               | 4                     | 2                     | 7     |
|               | Certainement évitable |                 | 1                     |                       | 1     |
|               | Total                 | 8               | 7                     | 2                     | 17    |

| Evitabilité   |                       | Pharmacologue 2 |                       |                       |       |
|---------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| Investigateur |                       | Non évitable    | Probablement évitable | Certainement évitable | Total |
|               | Non évitable          | 7               | 2                     |                       | 9     |
|               | Probablement évitable | 1               | 6                     |                       | 7     |
|               | Certainement évitable |                 | 1                     |                       | 1     |
|               | Total                 | 8               | 9                     |                       | 17    |

| Evitabilité   |                       | Pharmacologue 3 |                       |                       |       |
|---------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| Investigateur |                       | Non évitable    | Probablement évitable | Certainement évitable | Total |
|               | Non évitable          | 6               | 3                     |                       | 9     |
|               | Probablement évitable | 2               | 5                     |                       | 7     |
|               | Certainement évitable |                 | 1                     |                       | 1     |
|               | Total                 | 8               | 9                     |                       | 17    |