

Après une introduction, ce rapport comporte 3 parties :

- exposé des méthodes et du protocole ;
- analyse des résultats ;
- estimation de la faisabilité et ouverture vers l'organisation d'un suivi au long cours de la iatrogénèse médicamenteuse en France.

I - INTRODUCTION : EXPOSE DES MOTIFS

Selon les données d'une littérature relativement abondante, les effets indésirables des médicaments seraient la cause de 1 à 25 % des hospitalisations et toucheraient 1,7 à 35 % des malades hospitalisés. La dispersion de ces chiffres s'explique par des spécificités particularisant les services hospitaliers explorés, les définitions retenues et les méthodes d'évaluation choisies.

Il n'y a jamais eu dans notre pays d'enquête analysant cette iatrogénèse sur l'ensemble de l'hospitalisation publique. C'est pourquoi le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance a entrepris une enquête visant à évaluer la prévalence des hospitalisations en hôpital public entraînées ou prolongées par un effet indésirable d'un médicament. Une enquête pilote, financée par l'Agence du Médicament, a porté sur un échantillon représentatif des services d'hospitalisation de médecine*, chirurgie, moyen et long séjour de l'ensemble des établissements publics français (CHU et CHG). Elle pouvait ainsi d'emblée prétendre à apporter des taux de prévalence et d'incidence pouvant servir de référence à des enquêtes ultérieures. Le présent rapport en rend compte.

II - METHODOLOGIE

Etude transversale, descriptive, multicentrique, portant un jour donné sur des malades hospitalisés. Elle a été réalisée dans 19 CHU et 18 CHG par les 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent. Leur liste figure en annexes I et II1-2.

*incluant les services de psychiatrie dont les résultats ne font pas partie de la présente analyse en raison d'une prévalence particulièrement élevée d'effets indésirables liée aux spécificités des traitements psychotropes.

1. Protocole d'échantillonnage

1.2. Population source

La population cible est constituée de l'ensemble des patients hospitalisés en France métropolitaine en service de court, moyen ou long séjour, dans un centre hospitalier général ou un centre hospitalier universitaire. La population source est constituée par de tels patients, hospitalisés le jour de l'enquête dans 18 CHG (relevant de 12 CRPV, données coordonnées par le CRPV de BORDEAUX) et 19 CHU (relevant de 19 CRPV, étude coordonnée par le CRPV de STRASBOURG).

1.2. Mode de sondage

Sondage en grappes stratifié à 3 degrés pour les CHG (établissement, service, malade) ou à 2 degrés (service, malade) pour les CHU.

1.3. Modalités du tirage au sort

Le détail en est donné dans l'annexe XIII.

Les CRPV ont communiqué aux Centres coordonnateurs (Bordeaux pour les CHG, Strasbourg pour les CHU) une liste exhaustive des services hospitaliers généraux ou universitaires situés dans leur territoire de couverture. Pour chaque établissement, les services ont été répartis en 3 groupes :

- Groupe 1 : Services de médecine (médecine interne, spécialités médicales, oncologie médicale, réanimation, pédiatrie et services de moyen séjour)
- Groupe 2 : Services de chirurgie (chirurgie générale, chirurgie orthopédique, spécialités chirurgicales, gynécologie-obstétrique)
- Groupe 3 : Services de long séjour.

1.3.1. Constitution d'une fraction de sondage

Pour les CHG, une fraction de sondage a été adaptée à chaque région à partir du nombre total de lits pour une région donnée rapportée au nombre total de lits de l'ensemble des 12 régions. Cette fraction de sondage a permis de déterminer le nombre de lits que chaque CRPV devait investiguer dans sa région en respectant les différences d'effectifs entre les trois groupes. Pour les CHU, une démarche analogue basée sur le nombre de lits et leur coefficient d'occupation a été suivie.

1.3.2. Tirage au sort des centres hospitaliers régionaux

Tous les centres hospitaliers ont été classés par ordre alphabétique du CRPV dont ils dépendent puis par ordre alphabétique du nom de la ville où ils sont situés. Le tirage au sort des CHG a été effectué à l'aide d'une table de nombres au hasard générée par le logiciel EPI INFO version 6.0. Ont été tirés

au sort autant de CHG qu'il fallait pour couvrir le nombre de lits nécessaires à chaque région.

1.3.3. Tirages au sort des services

Les services ont été numérotés selon leur ordre d'apparition dans chacun des groupes répertoriés sur le document adressé par le CRPV. Le tirage au sort a été effectué à partir de cet ordre en retenant le premier service dont le nombre apparaissait sur la table de nombres au hasard générée par le logiciel EPI-INFO ou publiée in Documenta Geigy (lue de haut en bas et de gauche à droite).

En cas de refus de participation d'un chef de service à cette étude, un nouveau service était tiré au sort.

1.3.4. Tirage au sort des malades

Mille deux cents malades devaient être inclus dans la partie de l'étude portant sur les CHG. L'inclusion a été réalisée un jour donné en semaine (mardi ou mercredi ou jeudi) à déterminer en accord avec le chef de service. Mille patients devaient être inclus dans la partie de l'étude portant sur les CHU. Le jour de la semaine (mardi, mercredi ou jeudi) où elle a été réalisée a été tiré au sort selon une permutation au hasard équilibrée.

Le tirage au sort des patients au sein d'un service donné a été réalisé à partir d'une liste de nombre au hasard.

2. Définition des cas

Etaient inclus tous les patients hospitalisés le jour fixé dans le service retenu et désigné par le tirage au sort. Etaient exclus les hospitalisés pour surdosage volontaire et les malades en hospitalisation de jour. Ont été considérés comme des "cas", les patients développant un effet indésirable le jour de l'enquête (cas incidents) ou présentant ce jour là un effet indésirable médicamenteux non encore guéri (cas prévalents).

3. Variables étudiées

Caractéristiques de l'effet indésirable : date de survenue, description de l'effet (tableau clinique, modalités de survenue, caractère attendu ou inattendu selon la définition du code de la santé publique), évolution, médicaments jugés responsables.

Ont été considérés comme graves les événements ayant entraîné un décès, une hospitalisation, une prolongation d'hospitalisation ou des séquelles.

4. Modalités pratiques de l'étude

4.1. Recueil des données

Chacun des 31 centres régionaux du réseau français de pharmacovigilance a reçu de la part des deux centres coordonnateurs une liste de services et de lits tirés au sort dans chacun de ces services à inclure dans l'étude (annexe XIII). L'enquête a été réalisée dans chaque centre par une ou plusieurs personnes rompues à la pharmacovigilance.

Chaque centre a :

- obtenu le lendemain matin du jour J de l'étude (qui commençait à 0 h et finissait à 24 h), la liste des malades hospitalisés et a vérifié les possibles exclusions (hospitalisation de jour - intoxication volontaire médicamenteuse) en établissant la liste des éventuels malades exclus de l'étude ;
- numéroté les malades du service à inclure (ordre croissant de numéros de lit, ou à défaut, ordre alphabétique) ;
- repéré les malades inclus dans l'étude pour chaque service d'après le numéro retenu sur la fiche de randomisation ;
- rempli la fiche de recueil des données pour chaque malade tiré au sort (voir Annexe III) ;
- vu avec un médecin du service et éventuellement l'équipe soignante, le lendemain du jour J, les cas d'effets indésirables médicamenteux que comporte cet échantillon et a recueilli l'observation (sur la fiche d'observation habituelle de pharmacovigilance) ;
- repris contact avec le médecin du service à la sortie du malade (ou après quelques jours) afin de recueillir le diagnostic retenu et a entrepris le suivi de l'évolution ;
- complété, si nécessaire, l'observation de pharmacovigilance des cas d'effets indésirables médicamenteux selon la méthode habituelle (avec imputabilité selon la méthode officielle), avec la fiche de recueil habituelle.

4.2. Saisie des données

Les informations recueillies au moyen de la fiche spécifique ont été centralisées par les Centres régionaux de pharmacovigilance de Bordeaux (pour les services CHG) et de Strasbourg (pour les services CHU) où l'ensemble des observations d'effets indésirables ont été validées par deux membres seniors du Centre. Seuls sont pris en compte pour l'analyse des résultats les observations ainsi validées.

5. Analyse statistique

L'analyse des données (histogrammes, description de l'échantillon, calcul des pourcentages et de leurs intervalles de confiance) puis l'analyse statistique finale a été réalisée sur le logiciel Epi Info, par le Docteur Pierre POUYANNE, au Service de Pharmacologie du CHU de Bordeaux.

II - RESULTATS

1. Caractéristiques de la population étudiée :

L'échantillon étudiée porte sur 2 132 malades dont 969 hospitalisés en CHU et 1163 en CHG

Répartition des malades inclus en fonction de la structure hospitalière et du type de service

Services	CHU	CHG	Total
Médecine	426 (44 %)	572 (49,2 %)	998 (46,8 %)
Chirurgie	291 (30 %)	258 (22,2 %)	549 (25,0 %)
Long Séjour	252 (26 %)	333 (28,6 %)	585 (27,4 %)
Total	969 (100 %)	1 163 (100 %)	2 132 (100 %)

Cette distribution apparaît représentative de la répartition des lits d'hospitalisation publique en France.

Les caractéristiques démographiques des ces patients sont données en annexe IV (âge moyen des patients en fonction de la structure hospitalière et du type de service), V (distribution des patients par tranche d'âge en fonction de la structure hospitalière et du type de service) et VI (proportion de femmes et d'hommes en fonction de la structure hospitalière et du type de service).

2. Date de l'enquête

L'enquête a été effectuée un jour ouvrable donné (mardi, mercredi ou jeudi) de fin mai à début juillet 1997.

L'annexe VII indique le délai moyen entre la date d'hospitalisation et la date de l'enquête selon la structure hospitalière et le type de service.

3. Prévalence des effets indésirables

Deux cent vingt et un patients présentaient le jour de l'enquête au moins un effet indésirable validé. Ceci correspond à un taux de prévalence de 10,3 % (intervalle de confiance bilatéral à 95 % : 8,7 % à 11,9 %). Le tableau ci-dessous en donne la répartition selon les services :

Services	CHU	CHG	Total
Médecine	22,1 % [17,6 - 26,5]	11,4 % [9,0 - 13,8]	15,2 % [12,3 - 18,1]
Chirurgie	6,2 % [2,5 - 9,9]	5,8 % [2,5 - 9,2]	6,0 % [3,5 - 8,4]
Long séjour	6,0 % [2,8 - 9,1]	4,2 % [1,5 - 6,9]	4,6 % [2,4 - 6,8]

4. Incidence des effets indésirables

Trente sept malades ont développé un effet indésirable le jour de l'enquête. Ceci correspond à un taux d'incidence instantané (un jour donné) de 1,8 % (intervalle de confiance à 95 % : 1,0 % à 2,5 %).

Cette incidence journalière varie légèrement selon le type de service :

- Service de médecine : 2,0 % [0,99 % - 2,93 %]
- Service de chirurgie : 1,8 % [0,2 % - 3,3 %]
- Service de long séjour : 1,3 % [0,4 % - 3,0 %]

Extrapolation à l'ensemble du système d'hospitalisation public français :

Les taux d'incidence instantanée calculés permettent d'estimer (en extrapolant à 365 jours et à l'ensemble de lits occupés, selon les statistiques de l'hospitalisation complète en France non DOM-TOM pour 1995. Source SESI) le nombre d'effets indésirables survenant en hospitalisation publique sur une année :

- Service de médecine : 748 250 [370 475 - 1 096 460]
- Service de chirurgie : 302 585 [33 580 - 555 165]
- Service de long séjour : 266 815 [0 - 616 162]

soit un nombre total estimé à 1 317 650 [404 055 - 2 267 745] malades hospitalisés dans les hôpitaux publics français présentant chaque année au moins un effet indésirable.

5. Caractéristiques des effets indésirables

5.1. Gravité

Parmi les 221 cas prévalents :

- 73 (33 % - [intervalle de confiance bilatéral à 95 % : 25,9 % à 41,5 %]) correspondent à des effets graves selon la définition internationale (décès,

menace vitale immédiate, séquelles, hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) ;

- 3 (1,36 % - [0,28 % à 3,97 %]) ont été la cause probable d'un décès.

5.2. Chronologie d'apparition de l'effet indésirable :

Parmi ces 221 patients :

- 24 (10,9 %) ont été hospitalisés pour l'effet indésirable ;
- 78 (35,3 %) présentaient l'effet indésirable lors de l'hospitalisation sans que celui-ci en soit la cause ;
- 119 (53,8 %) ont présenté l'effet indésirable en cours d'hospitalisation.

L'annexe VIII indique le moment de survenue de 221 effets indésirables survenues chez 221 patients par rapport à la date d'hospitalisation (avant ou en cours) selon les structure hospitalières.

5.3. Clinique

Les atteintes de l'appareil digestif sont les plus fréquemment décrites (presque ¼ des 246 effets indésirable répertoriés chez 221 patients), les effets touchant le métabolisme ou la nutrition (13,4 %) et le système nerveux (12,6 %) venant ensuite. Cette distribution est globalement similaire dans les 2 types de structure hospitalière analysées (répartition détaillée en annexe IX). Les effets graves suivent une distribution analogue, les atteintes cardio-vasculaires venant en troisième lieu, avant le système nerveux et après les effets indésirables digestifs et métaboliques.

Cette enquête a par ailleurs permis de relever 4,5 % d'effets indésirables inattendus. Enfin, seulement 5,3 % des 246 effets indésirables relevaient d'un mésusage (Annexe X).

Au moment de ce rapport, l'évolution à distance de la survenue de l'effet indésirable n'est connue que chez environ ¼ des patients; Ce paramètre est en train d'être documenté.

6. Médicaments susceptibles d'être impliqués.

Les annexes XI et XII donnent la répartition des médicaments prescrits lors de la survenue de l'effet indésirable. Les médicaments psychotropes sont les plus fréquemment en cause, suivis des médicaments utilisés en cardiologie et angiologie (noter que les diurétiques, largement utilisés dans ce domaine sont classés parmi les traitements à visée uro-néphrologique).

III - COMMENTAIRES : EVALUATION DE LA FAISABILITE ET PROLONGEMENTS DE L'ETUDE

Cette enquête menée par le réseau des Centres régionaux de pharmacovigilance français est la première à mesurer sur un échantillon réellement représentatif l'importance de la iatrogénèse médicamenteuse en hôpital public.

Elle montre que 10,3 % des malades hospitalisés un jour donné présentent un effet indésirable (soit 1,3 millions de patients présentant au moins un effet indésirable chaque année). Dans 33 % (IC 95 % : 26 à 42 %) des cas, ces effets pourraient être qualifiés de grave et 1,4 % (0,3 à 4 %) de ces effets ont été la cause probable d'un décès.

Ainsi la iatrogénèse induite par les médicaments est un problème majeur de santé publique, tant sur le plan de la morbi-mortalité que sur celui du coût. Les effets indésirables des médicaments sont, en France, l'une des causes importantes de prolongation d'hospitalisation et une cause non négligeable d'hospitalisation directe et de mortalité.

Une part de cette iatrogénèse est évitable. Une table ronde lors des dernières journées de Pharmacologie clinique de Giens, à la suite des Conférences Nationales de Santé, a entrepris d'analyser cette "évitabilité" en vue de son application à la prévention.

ANNEXE I

Recrutement des malades inclus dans les CHG par 12 Centres Régionaux de Pharmacovigilance

12 CRPV ont inclus 1163 patients (soit 97% de l'effectif prévu) dans 69 services
de 18 CHG

Amiens (CH Chateau Thierry)	145 patients (12,5%)
Bordeaux (CH Bergerac - CH Lannary)	192 patients (16,5%)
Brest (CH Landernau - CH Hennebont)	141 patients (12,1%)
Limoges (CH Brive - CH Cornil)	81 patients (7%)
Montpellier (CH Lézignan Corbières - CH Carcassonne)	124 patients (10,7%)
Paris Broussais (CH Nanterre - CH Sèvres)	30 patients (2,6%)
Paris Pitié Salpêtrière (CH Chartrès Hotel Dieu - Fontenoy)	49 patients (4,2%)
Paris Saint Antoine (CH Monfermeil)	52 patients (4,5%)
Paris Saint Vincent De Paul (CH Orsay)	55 patients (4,7%)
Poitiers (CH Chateaurault)	121 patients (10,4%)
Reims (CH Chaumont)	100 patients (8,6%)
Saint Etienne (CH Monbrison)	73 patients (6,3%)
TOTAL	1163 patients (100%)

Parmi ces 1163 malades,

572 (49,2%) étaient hospitalisés dans un service de médecine

258 (22,2%) étaient hospitalisés dans un service de chirurgie

333 (28,6%) étaient hospitalisés dans un service de long séjour

La répartition du présent échantillon n'est pas statistiquement différente de la répartition de l'ensemble des lits de CHG en France en 1996 avec 48,8 % de lits de médecine, 24,6 % de lits de chirurgie et de 26,6 % de lits de long séjour ($p = 0,1$).

ANNEXE II - 1

Recrutement des malades inclus dans les CHU par 19 Centres Régionaux de Pharmacovigilance

969 patients ont été inclus (soit 97 % de l'effectif prévu) dans 19 CHU

	Nombre de Patients Inclus		
ANGERS	31	3.2	%
BESANCON	28	2.9	%
CAEN	46	4.7	%
CLERMONT FERRAND	42	4.3	%
DIJON	36	3.7	%
GRENOBLE	51	5.3	%
LILLE	63	6.5	%
LYON	127	13.1	%
MARSEILLE	85	8.8	%
NANCY	46	4.7	%
NANTES	69	7.1	%
NICE	43	4.4	%
PARIS CRETEIL	19	2.0	%
PARIS FERNAND WIDAL	38	3.9	%
RENNES	47	4.9	%
ROUEN	48	5.0	%
STRASBOURG	40	4.1	%
TOULOUSE	68	7.0	%
TOURS	42	4.3	%

19 CRPV	969	100.0	%
---------	-----	-------	---

Les 969 malades se répartissent en :

	Nombre de Patients Inclus	% / Patients Inclus	% / Patients de chaque Type Service
Médecine	426	44.0	%
Long Séjour	252	26.0	%
Chirurgie	291	30.0	%

Total général	969	100.0	%
---------------	-----	-------	---

ANNEXE II - 2

Recrutement des malades inclus dans les CHU par 19 Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Répartition des Patients en fonction du Service d'Hospitalisation n = 969						
SERVICES	Total	969	Médecine	Chirurgie	Long Séjour	26%
			426	291	252	26%
			44%	30%		
Médecine Interne		97	22.8			
Cardiologie		54	12.7			
Neurologie		42	9.9			
Gastroentérologie		40	9.4			
Gérontologie		35	8.2			
Rhumatologie		25	5.9			
Pneumologie		23	5.4			
Moyen Séjour		23	5.4			
Cancérologie		20	4.7			
Néphrologie		16	3.8			
Dermatologie		14	3.3			
Convalescence		11	2.6			
Maladies Infectieuses		11	2.6			
Réanimation		8	1.9			
Urgences Service		7	1.6			
Chirurgie Générale				83	28.5	
Chirurgie Infantile				81	27.8	
Chirurgie Cardiaque				29	10.0	
Chirurgie Orthopédique				26	8.9	
Chirurgie ORL				26	8.9	
Ophthalmologie				25	8.6	
Neurochirurgie				8	2.7	
Stomatologie				7	2.4	
Chirurgie Plastique				6	2.1	
Long Séjour					252	100

ANNEXE III

FICHE A REMPLIR POUR CHAQUE PATIENT RANDOMISE

REEMPLIR OU COCHER LA CASE CORRESPONDANT A LA REPONSE

Iatrogénèse médicamenteuse: Faisabilité

Centre Régional de Pharmacovigilance de :

Service de :

Malade :

N° Randomisation :

--	--	--

Nom :

		la première initiale
--	--	----------------------

Prénom :

		la première initiale
--	--	----------------------

Sexe

F :		M :	
-----	--	-----	--

Age :

			en années
--	--	--	-----------

Date Hospitalisation :

					9	7
--	--	--	--	--	---	---

Exclu

*Oui :		Non :	
--------	--	-------	--

Effet Indésirable

Oui :		Non :	
-------	--	-------	--

Effet Indésirable :

Date de Survenue :

					9	7
--	--	--	--	--	---	---

N° Observation CRPV :

		9	7					
--	--	---	---	--	--	--	--	--

Hospitalisation pour Effet Indésirable

Oui :		Non :	
-------	--	-------	--

Hospitalisation avec Effet Indésirable

Oui :		Non :	
-------	--	-------	--

Survenue d'un Effet Indésirable en cours d'Hospitalisation

Oui :		Non :	
-------	--	-------	--

Effet Indésirable Attendu

Oui :		Non :	
-------	--	-------	--

Effet Indésirable Inattendu

Oui :		Non :	
-------	--	-------	--

Effet Indésirable dans le cadre du bon usage d'un médicament

Oui :		* Non :	
-------	--	---------	--

Effet Indésirable non médicamenteux

Oui :		Non :	
-------	--	-------	--

* : Préciser le motif au verso

Utiliser le verso pour d'éventuels commentaires

ANNEXE IV

Age moyen des patients en fonction de la structure hospitalière et du type de service

	CHU	CHG	CHU + CHG
Médecine			
N	426	569	995
Moyenne	66,13	63,87	64,84
Ecart-type	17,17	25,83	22,55
Chirurgie			
N	291	255	546
Moyenne	42,69*	53,22*	47,60
Ecart-type	27,81	25,17	27,10
Long Séjour			
N	252	333	585
Moyenne	83,69	84,23	84,00
Ecart-type	9,29	9,48	9,40
Total			
N	969	1157 **	2126 **
Moyenne	63,66*	67,39*	65,68
Ecart-type	24,96	24,99	25,04

* < 0,01

** Age non connu chez 6 patients

ANNEXE V

Distribution des patients inclus par tranche d'âge en fonction de la structure hospitalière et du type de service

Tranches d'âge	CHU				CHG				TOTAL CHU + CHG			
	Médecine		Chirurgie		Long Séjour		Médecine		Chirurgie		Long Séjour	
	N = 426		N = 291		N = 252		N = 572		N = 258		N = 333	
0 - 9 ans	-		49 (16,8 %)	-	-		51 (9,0%)		7 (2,7%)		-	
10 - 19 ans	4 (0,9 %)		44 (15,1 %)	-	-		11 (1,9%)		14 (5,5%)		-	
20 - 29 ans	10 (2,3 %)		14 (4,8 %)	-	-		11 (1,9%)		39 (15,3%)		-	
30 - 39 ans	22 (5,2 %)		22 (7,6 %)	-	-		15 (2,6%)		33 (12,9%)		1 (0,3%)	1 (0,2 %)
40 - 49 ans	38 (8,9 %)		24 (8,2 %)	2 (0,8 %)	2 (0,8 %)		37 (6,5%)		28 (11,0%)		1 (0,3%)	3 (0,5 %)
50 - 59 ans	61 (14,3 %)		29 (9,9 %)	3 (1,2 %)	3 (1,2 %)		53 (9,3%)		20 (7,8%)		5 (1,5%)	8 (1,4 %)
60 - 69 ans	77 (18,1 %)		44 (15,1 %)	11 (4,4 %)	11 (4,4 %)		75 (13,2%)		22 (8,6%)		19 (5,7%)	30 (5,1 %)
70 - 79 ans	117 (27,5 %)		47 (16,2 %)	52 (20,6 %)	52 (20,6 %)		128 (22,5%)		44 (17,4%)		58 (17,4%)	110 (18,8 %)
80 - 89 ans	75 (17,6 %)		16 (5,5 %)	117 (46,4 %)	117 (46,4 %)		152 (26,8%)		35 (13,7%)		150 (45,1%)	267 (45,6 %)
90 - 99 ans	22 (5,2 %)		2 (0,7 %)	64 (25,4 %)	64 (25,4 %)		36 (6,3%)		13 (5,1%)		97 (29,1%)	161 (27,5 %)
100 et +	-		-	3 (1,2 %)	3 (1,2 %)		-		-		2 (0,6%)	5 (0,9 %)

ANNEXE VI

Sex ratio (H/F) en fonction de la structure hospitalière et du type de service

	CHU	CHG	CHU + CHG
Médecine	1,03	0,95	0,98
Chirurgie	1,29	0,73	0,99
LS	0,3	0,42	0,37
TOTAL	0,83	0,71	0,76

ANNEXE VII

Délai moyen (en jours) entre la date d'hospitalisation et la date de l'enquête
en fonction de la structure hospitalière et du type de service

	CHU	CHG	CHU + CHG
Médecine	14,0 (18,9)*	11,7 (30,8)*	12,7 (26,4)
Chirurgie	7,2 (103,9)	6,5 (9,7)	6,9 (12,13)
LS	1038,6 (1700,5)	1197,7 (1747,8)	1124 (1726,5)
TOTAL	279,5 (978,2)	328,1 (1045,6)	305 (1014,9)

* : $p < 0,05$ (Test de Kruskal-Wallis)

(écart-type)

ANNEXE VIII

Moment de survenue de l'effet indésirable en fonction de la structure hospitalière et du type de service

Moment survenue l'i	CIU				CHG				CIU + CHG			
	médecine N = 99	chirurgie N = 22	Long séjour N = 15	Médecine N = 65	Chirurgie N = 15	Long séjour N = 14	médecine N = 164	chirurgie N = 37	Long séjour N = 29			
Avant hospitalisation	57 (57,6 %)	4 (18,2 %)	2 (13,3 %)	36 (55,4 %)	4 (26,6 %)	3 (21,4 %)	93 (56,7 %)	2 (21,6 %)	5 (17,2 %)			
> motif de l'hospitalisation	11 (11,1 %)	2 (9,1 %)	-	10 (15,4 %)	2 (13,3 %)	-	21 (12,8 %)	4 (10,8 %)	-			
→ présent au moment de l'hospitalisation	46 (46,5 %)	2 (9,1 %)	2 (13,3 %)	26 (40,0 %)	2 (13,3 %)	3 (21,4 %)	72 (43,9 %)	4 (10,8 %)	5 (17,2 %)			
En cours d'hospitalisation	42 (42,4 %)	18 (81,8 %)	13 (86,7 %)	29 (44,6 %)	11 (73,4 %)	11 (78,6 %)	71 (43,3 %)	29 (78,4 %)	24 (83,6 %)			

ANNEXE IX

Répartition du type d'EI en fonction de la structure hospitalière

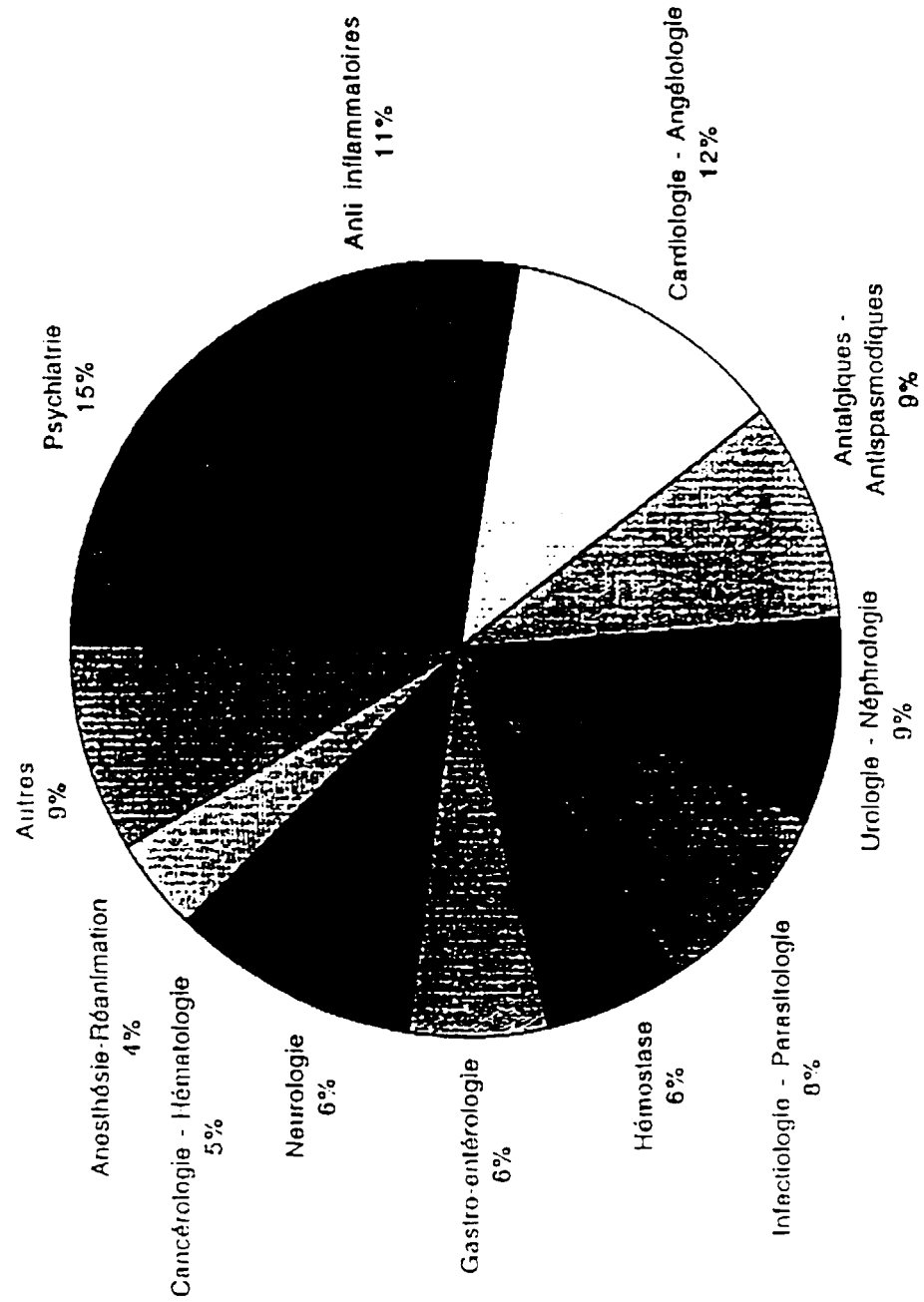
Type EI	CHU	CHG	CHU + CHG
Mécanisme de défense immunitaire	1 (0,6 %)	-	1 (0,4 %)
Peau et annexes	8 (5,4 %)	9 (9,3 %)	17 (6,9 %)
Appareil digestif	38 (25,5 %)	20 (20,6 %)	58 (23,7 %)
Métabolisme nutrition	19 (12,8 %)	14 (14,4 %)	33 (13,4 %)
Système nerveux	18 (12,1 %)	13 (13,4 %)	31 (12,6 %)
Troubles psychiatriques	9 (6 %)	9 (9,3 %)	18 (7,3 %)
Sang	14 (9,5 %)	8 (8,2 %)	22 (8,9 %)
Système endocrinien	6 (4 %)	6 (6,2 %)	12 (4,9 %)
Appareil cardiovasculaire	2 (1,3 %)	6 (6,2 %)	8 (3,3 %)
Appareil urinaire	9 (6 %)	5 (5,2 %)	14 (5,7 %)
Etat général	4 (2,7 %)	2 (2,1 %)	6 (2,4 %)
Foie et voies biliaires	12 (8,1 %)	2 (2,1 %)	14 (5,7 %)
Tissus conjonctif	-	1 (1,0 %)	1 (0,4 %)
Appareil respiratoire	4 (2,7 %)	1 (1,0 %)	5 (2,0 %)
Nouveau-né	-	1 (1,0 %)	1 (0,4 %)
Autres	1 (0,6 %)	-	1 (0,4 %)
Os - muscles	4 (2,7 %)	-	4 (1,6 %)
Total	149 (100 %)	97 (100 %)	246 (100 %)

ANNEXE X

Distribution des EI selon le caractère attendu ou inattendu, dans le cadre d'un bon usage ou mésusage en fonction de la structure hospitalière.

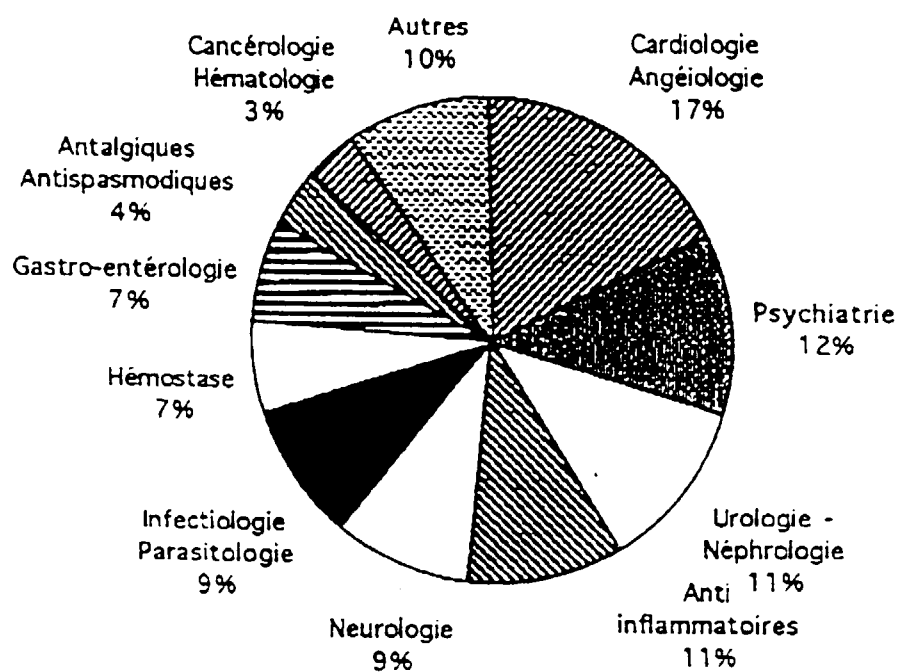
	CHU N = 149	CHG N = 97	CHU + CHG N = 246
EI attendu	141 (94,6 %)	94 (96,9 %)	235 (95,5 %)
EI inattendu	8 (5,4 %)	3 (3,1 %)	11 (4,5 %)
EI bon usage	142 (95,3 %)	91 (93,8 %)	233 (94,7 %)
EI mésusage	7 (4,7 %)	6 (6,2 %)	13 (5,3 %)

Répartition par classe pharmacothérapeutiques des médicaments impliqués dans la survenue d'un effet indésirable (CHU + CHG)

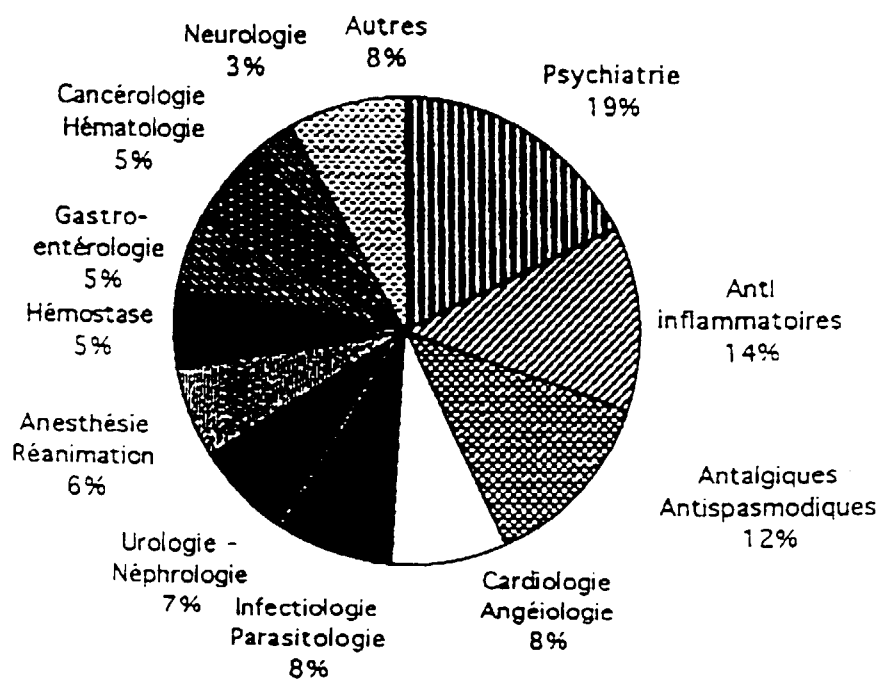


ANNEXE XII

CHG



CHU



ANNEXE XIII

Procédures remises à chaque CRPV

L'étude a été divisée en deux parties, selon qu'elle porte sur :

- des services du CHU (19 CRPV)
- des services hors CHU (12 CRPV)

I - IATROGENESE MEDICAMENTEUSE EN CHU (19 CRPV)

Les centres ont communiqué une liste des services hospitaliers de leur CHU, répartis en trois groupes :

Groupe 1. Services correspondants habituels du CRPV

Groupe 2. Services de chirurgie, de réanimation médicale ou chirurgicale et d'onco-hématologie, non correspondants habituels du CRPV

Groupe 3. Services de long séjour

Vous retrouvez ces numéros de groupe (1 - 2 - 3) sur la fiche de randomisation concernant votre centre.

D'autres informations concernant les nombres annuels de malades hospitalisés et le nombre d'hospitalisations ont été rassemblées et seront utilisées pour l'analyse des résultats.

1) Tirage au sort des services

Les tirages au sort sont faits à l'aide d'une table de nombres au hasard.

Les 19 villes de CHU participant à l'étude ont été numérotées par ordre alphabétique puis classées selon une table de nombres au hasard afin que l'ordre de lecture de la table pour le tirage au sort des services les concernant soit randomisé.

Les services ont été numérotés selon leur ordre d'apparition dans chacun des trois groupes répertoriés sur le document adressé par le CRPV. Le tirage au sort est effectué à partir de cet ordre en retenant le premier service dont le numéro apparaît sur la table de nombres au hasard lue de haut en bas et de gauche à droite (les lignes de la table lues ne sont pas réutilisées pour le tirage au sort et ceci jusqu'à la lecture complète de la page de nombres au hasard).

Vous trouverez sur la fiche de randomisation jointe les trois services (un par groupe) ainsi tirés au sort pour votre Centre.

S'il vous paraît absolument impossible de travailler avec un service ainsi tiré au sort, nous vous communiquerons le résultat d'un deuxième tirage au hasard dès que vous nous en aurez averti.

2) Tirage au sort des malades

Mille malades seront inclus dans la partie de l'étude portant sur les 19 CHU. Ces 1.000 patients ont été répartis en une fraction de sondage adaptée au nombre de lits du CHU (i.e. au pourcentage du nombre total de lits de ces 19 CHU). Leur nombre a été distribué de façon aussi égale que possible entre les trois services tirés au sort.

Sont inclus des patients hospitalisés le jour retenu dans le service retenu. Sont exclus les cas de surdosage volontaire. Sont des « cas », les patients développant un effet indésirable le jour de l'enquête ou présentant ce jour un effet indésirable médicamenteux non encore guéri.

Un tirage au sort centralisé de ces malades portant sur le nombre théorique total de lits installés dans le service a été réalisé. Les malades à inclure peuvent être repérés par le numéro de leur lit dans le service. Deux problèmes (au moins !) peuvent se poser :

- les lits ne sont pas numérotés. Dans ce cas, nous vous demandons de classer l'ensemble des malades du(des) service(s) tiré(s) au sort selon l'ordre alphabétique de l'initiale de leur nom de famille (et éventuellement l'initiale de leur premier prénom) de façon à obtenir une numérotation permettant de repérer les patients à inclure selon la randomisation.
- Le jour de l'étude, le lit n'est pas occupé ou il l'est par un patient exclu (surdosage ou hospitalisation de jour). Prenez alors le numéro suivant non cité dans la liste de randomisation.

Vous trouverez sur la fiche de randomisation les numéros de malades à inclure répertoriés par service.

3) Jour de l'étude

Il n'est pas nécessaire que l'étude soit réalisée dans chaque centre à la même date. En revanche, l'étude doit se faire un mardi, un mercredi ou un jeudi avec une permutation équilibrée de ces trois jours sur les trois groupes. Cette randomisation vous est indiquée (colonne jour) sur la fiche jointe.

4). Réalisation

En raison de l'importance du diagnostic d'effet indésirable, il est nécessaire que l'enquête soit réalisée par un collègue rompu à la pharmacovigilance.

1. Contacter les 3 services et fixer (si possible en mai) une date pour l'étude (pouvant être différente pour chaque service) mais respectant le jour de la semaine tiré au sort et indiqué sur la fiche de randomisation jointe.

Une lettre d'information commune aux 19 CRPV et permettant d'informer les chefs de service de façon univoque est jointe.

2. Obtenir le soir (ou le lendemain au plus tard) du jour de l'étude, la liste des malades hospitalisés. Vérifier les possibles exclusions (hospitalisation de jour - surdosage médicamenteux). Faire la liste des éventuels malades exclus de l'étude.
3. Numéroté les malades du service pouvant être inclus (ordre croissant du numéro de lit, ou ordre donné par la liste des admissions, ou à défaut ordre alphabétique). Noter ce nombre : il permettra le calcul du taux de prévalence.
4. Repérer les malades inclus dans l'étude mentionnés pour chaque service d'après les numéros retenus sur la fiche de randomisation.
5. Voir avec un médecin du service, et si besoin l'équipe soignante, le jour de l'enquête ou au plus tard le lendemain, les cas d'effet indésirable médicamenteux que comporte cet échantillon et commencer à en recueillir l'observation.
6. Reprendre contact avec le médecin du service à la sortie du patient afin de recueillir le diagnostic de sortie.
7. Compléter l'observation de pharmacovigilance des cas d'effets indésirables médicamenteux selon notre méthode habituelle (avec imputabilité selon la méthode officielle) avec la fiche de recueil habituelle.

8. Caractériser l'information recueillie pour chacun des patients inclus dans l'étude selon:

- Absence d'effet indésirable médicamenteux (avoir l'âge, le sexe, la date d'hospitalisation du patient concerné)
- Hospitalisation pour effet indésirable
- Hospitalisation avec effet indésirable
- Survenue d'un effet indésirable en cours d'hospitalisation
- Effet indésirable attendu (prévisible)
- Effet indésirable inattendu
- Effet indésirable dans le cadre du bon usage d'un médicament
- Effet indésirable dans le cadre du mésusage d'un médicament
- Effet indésirable non médicamenteux

ATTENTION : Il est ESSENTIEL que la DATE DE SURVENUE de l'effet indésirable considéré soit connue (afin de pouvoir distinguer l'incidence et la prévalence).

Références

- BEGAUD B. Dictionnaire de Pharmaco-épidémiologie. ARME Pharmacovigilance Ed., 2^e éd. 1995.
- BOUYER J. et al. Epidémiologie. Chapitre 20 : Enquêtes transversales(pp. 405 à 420). INSERM Ed. 1993.
- Table de nombres au hasard. Geigy Scientific Tables, Volume 2, p. 167. Ciba Geigy ed. 1982.

Lettre d'information destinée aux Chefs de Services

Madame, Monsieur, Cher Collègue,

L'ensemble des Centres régionaux de Pharmacovigilance mène actuellement une étude nationale sur les hospitalisations liées aux effets indésirables des médicaments. Il s'agit d'une étude transversale de type un jour donné, multicentrique, portant sur un échantillon représentatif de malades hospitalisés dans les hôpitaux publics français. Elle vise à évaluer la prévalence des hospitalisations entraînées ou prolongées par un effet indésirable.

Votre service a été tiré au sort pour cette étude. Plusieurs malades seront tirés au sort dans votre service le jour J. Nous prendrons sous peu contact avec vous pour la réalisation de cette enquête et ses modalités pratiques. L'étude sera réalisée par des membres de l'équipe du Centre. Les résultats seront bien évidemment traités dans le plus strict respect de la confidentialité et vous seront communiqués.

En vous remerciant par avance de votre coopération, je vous prie de recevoir mes salutations les plus cordiales

Réseau des Centres régionaux de Pharmacovigilance
Agence du Médicament

**IATROGENESE MEDICAMENTEUSE
DANS LES HOPITAUX PUBLICS FRANÇAIS**

**ETUDE DE FAISABILITE
Hospitalisations en CHU : 19 CRPV
Fiche de randomisation**

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE STRASBOURG

Nombre de patients à inclure : 59 patients (20 + 20 + 19)

Groupe	Nombre de patients	Service	Jour
1	20	Hôpital Civil - Service de Psychiatrie I Pr. D - 25 lits	Jeudi
2	20	Hôpital Civil - Service d'Oncologie Pr. B - 20 lits	Mardi
3	19	Pavillon Saint François 80 lits	Mercredi

Tirage au sort des patients à inclure

1) 20 patients (de 01 à 25)	2) 20 patients (de 01 à 20)	3) 20 patients (de 01 à 80)
01	les 20 lits du Service du	01
02	Pr. B	06
03		09
05		10
07		12
08		15
09		18
11		28
12		36
13		48
15		49
16		55
17		56
18		67
19		68
20		70
21		73
22		74
24		75
25		80

LISTE DES 19 CRPV TRAVAILLANT SUR CHU
données 1996

	CRPV	Liste des services reçue	Nombre de lits		Nombre de malades à inclure	Nombre global de malades hospitalisés	Nombre de malades hospitalisés en hospitalisation de jour	Nombre global d'hospitalisations (y compris hospitalisation de jour)	Nombre d'hospitalisations de jour	Confirmation Remarque
1	NIANES	oui	3 322	6,95%	69	79 669	ND	152 993	73 324	OK
2	TOULOUSE	oui	3 246	6,79%	68	ND	ND	141 301	36 954	OK
3	PARIS CRETEIL	oui	949	1,98%	20	32 206	15 299	47 505	ID	OK, en fait 1 541 lits 1 seul hôpital
4	MARSEILLE	oui	4 296	8,98%	90	ND	ND	123 977		OK en fait 3 162 lits
5	CLERMONT FERRAND	oui	2 033	4,25%	42	66 481		109 931	43 450	OK
6	TOURS	oui	2 009	4,20%	42	65 346	ND	129 244	63 898	OK
7	RENNES	oui	2 271	4,75%	47	47 643	ND	92 916	31 623	
8	NICE	oui	2 114	4,42%	44	ND	ND	90 020	22 400	OK
9	STRASBOURG	oui	2 752	5,75%	59	90 334	10 020	129 823	17 641	OK
10	ROUEN	oui	2 305	4,82%	48	ND	ND	91 197	25 778	OK
11	PARIS WIDAL	oui	1 897	3,97%	40	ND	ND	84 713	25 520	OK en fait 1 947 lits
12	DIJON	oui	1 790	3,74%	37	ND	ND	99 007	23 878	OK
13	BESANCON	oui	1 319	2,76%	28	36 990	4 391	77 531	23 327	OK
14	GRENOBLE	oui	2 436	5,09%	51	ND	ND	107 206	17 805	
15	LILLE	oui	3 082	6,45%	64	64 000	ND	134 000	43 690	OK
16	CAEN	oui	2 200	4,60%	46	ND	ND	86 532	26 680	OK en fait 2001 lits
17	LYON	oui	6 108	12,77%	128	ND	ND	sans les hospitalisés de jour : 164 280	ID	OK
18	NANCY	oui	2 184	4,57%	46	ND	ND	76 420	21 858	OK
19	ANGERS	oui	1 499	3,13%	31	ND	ND	69 815	10 823	OK (données 1995)
	TOTAL		47 812	99,97%*	1000					

ND = non disponible; OK = confirmé; *Chiffres arrondis à la deuxième décimale = total ~ 100%

II - IATROGENESE MEDICAMENTEUSE EN CHG (12 CRPV)

Les centres ont communiqué une liste des CHG et de leurs services cliniques correspondant à leur région de couverture. Pour chaque établissement les services ont été répartis en 3 groupes :

Groupe 1 : Services de médecine (Médecine interne, spécialités médicales, oncologie médicale, réanimation, pédiatrie et services de moyen séjour)

Groupe 2 : Services de chirurgie (chirurgie générale, chirurgie orthopédique, spécialités chirurgicales, gynécologie-obstétrique)

Groupe 3 : services de long séjour

Vous retrouverez ces numéros de groupe (1-2-3) sur la fiche de randomisation concernant votre centre.

1. Tirage au sort des centres hospitaliers

A partir du nombre total de lits pour une région donnée rapportée au nombre total de lits pour les 12 CRPV, on a pu déterminer une fraction de sondage adaptée à chaque région. Cette fraction de sondage a permis de déterminer le nombre de lits que chaque CRPV devra investiguer en respectant les différences d'effectifs entre les trois groupes.

Tous les centres hospitaliers ont été classés par ordre alphabétique du CRPV dont ils dépendent puis par ordre alphabétique du nom de la ville où ils sont situés. Le tirage au sort des CHG a été effectué à l'aide d'une table de nombres au hasard générée par le logiciel EPI INFO version 6.0. Ont été tirés au sort autant de CHG qu'il fallait pour couvrir le nombre de lits nécessaires à chaque CRPV.

2. Tirage au sort des services

Les services ont été numérotés selon leur ordre d'apparition dans chacun des groupes répertoriés sur le document adressé par le CRPV. Le tirage au sort est effectué à partir de cet ordre en retenant le premier service dont le nombre apparaît sur la table de nombre au hasard générée par le logiciel EPI INFO version 6.0 lue de haut en bas et de gauche à droite).

Vous trouverez sur la fiche de randomisation jointe le nom des services et leur capacité en lits (3^e colonne du tableau).

En cas de refus de participation d'un chef de service à cette étude, appelez-nous immédiatement : nous vous communiquerons le résultat d'un deuxième tirage au sort.

3. Tirage au sort des malades.

Mille deux cent malades seront inclus dans la partie de l'étude portant sur les CHG.

Seront inclus tous les patients hospitalisés le jour retenu dans le service retenu et désignés par le tirage au sort. Seront exclus les cas de surdosage volontaire et les malades en hospitalisation de jour. Sont des "cas", les patients développant un effet indésirable le jour de l'enquête ou présentant ce jour là un effet indésirable médicamenteux non encore guéri.

Un tirage au sort centralisé de ces malades portant sur le nombre théorique total de lits installés dans le service a été réalisé. Les malades à inclure peuvent être repérés par le numéro de leur lit dans le service. Deux problèmes (au moins) peuvent se poser :

1. Les lits ne sont pas numérotés (ce qui sera probablement fréquent). Dans ce cas, nous vous demandons de classer l'ensemble des malades du (des) service(s) tiré(s) au sort selon l'ordre alphabétique de leur nom de famille de façon à obtenir une numérotation permettant de repérer les patients à inclure selon la randomisation.

2. Le jour de l'étude, un lit tiré au sort n'est pas occupé ou l'est par un patient exclu (surdosage ou hospitalisation de jour) : prenez alors le numéro suivant non cité dans la liste de randomisation.

Vous trouverez sur la fiche de randomisation les numéros de malade à inclure répertoriés par service.

4. Jour de l'étude

Il n'est pas nécessaire que l'étude soit réalisée dans chaque centre à la même date.

5. En pratique

En raison de l'importance du diagnostic d'effet indésirable, il est nécessaire que l'enquête soit réalisée par un collègue rompu à la pharmacovigilance.

1. Obtenir le lendemain matin du jour J de l'étude (qui commence à 0 h et finit à 24 h), la liste des malades hospitalisés. Vérifier les possibles exclusions (hospitalisation de jour - surdosage médicamenteux). Faire la liste des éventuels malades exclus de l'étude.

2. Le jour J doit être un mardi ou un mercredi ou un jeudi, en essayant, dans la mesure du possible, de regrouper plusieurs services sur un même jour.

3. Numéroté les malades du service à inclure (ordre croissant de numéros de lit ou à défaut ordre alphabétique).

4. Repérer les malades inclus dans l'étude pour chaque service d'après le numéro retenu sur la fiche de randomisation.

5. Remplir pour chaque malade tiré au sort la fiche de recueil des données.

6. Voir avec un médecin du service, et si besoin l'équipe soignante, le lendemain du jour J, les cas d'effets indésirables médicamenteux que comporte cet échantillon et recueillir l'observation (sur la fiche classique de recueil de pharmacovigilance).

7. Reprendre contact avec le médecin du service à la sortie du malade (ou après quelques jours) afin de recueillir le diagnostic retenu.

7. Compléter, si nécessaire, l'observation de pharmacovigilance des cas d'effets indésirables médicamenteux selon notre méthode habituelle (avec imputabilité selon la méthode officielle). avec la fiche de recueil habituelle.

ATTENTION : Il est ESSENTIEL que la DATE DE SURVENUE de l'effet indésirable considéré soit connue (afin de pouvoir distinguer l'incidence et la prévalence).

IATROGENESE MEDICAMENTEUSE DANS LES HOPITAUX PUBLICS FRANÇAIS

ETUDE DE FAISABILITE
Hospitalisations en CHG : 12 CRPV
Fiche de randomisation

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE BORDEAUX

Nombre de patients à inclure : 187 patients (101 + 48 + 38)

Centre hospitalier	Nombre de patients	Service (nombre de lits)	jour
Bergerac	tous	Cardiologie (9)	
Bergerac	tous	Cardiologie soins intensifs (5)	
Bergerac	tous	Médecine 1 (30)	
Bergerac	tous	Médecine 2 (30)	
Bergerac	tous	Pédiatrie (10)	
Bergerac	tous	Réanimation (12)	
Lanmary	5	Rééduc fonctionnelle Dr Doom (40)	
Bergerac	tous	Gynécologie Obstétrique (15)	
Bergerac	33	Chirurgie générale (35)	
Bergerac		Chirurgie orthopédique (35)	
Bergerac	38	Long séjour (50)	

Tirage au sort des patients à inclure :

Rééduc fonctionnelle (5 patients)	Chirurgie générale (33 patients)	Long séjour (38 patients)
11 - 13 - 15 - 23 - 40	<u>Exclure</u> 18 - 34	1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 9 - 10 - 11 - 12 - 14 - 15 - 18 - 20 - 21 - 22 - 23 - 24 - 25 - 28 - 29 - 30 - 31 - 33 - 34 - 36 - 38 - 40 - 41 - 42 - 44 - 45 - 46 - 47 - 48 - 49 - 50 -

Lits de secours :

Rééducation fonctionnelle	Chirurgie orthopédique
7 - 34 - 15 - 38 - 23 - 6 - 18 - 3 - 17 - 22 - 10 - 33 - 25 - 1 - 44 - 32 - 39 - 26 - 8 - 28	7 - 34 - 15 - 23 - 6 - 18 - 9 - 25 - 33 - 35 - 16 - 21 - 26 - 29 - 22 - 28 - 4 - 30 - 14 - 5