

25 septembre 2008

### Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamine K

Anne Castot – Chef du Service de l'évaluation et de la surveillance du risque et de l'information sur le médicament  
Françoise Haramburu – Responsable du Centre régional de pharmacovigilance de Bordeaux  
Carmen Kreft-Jais – Responsable du département de pharmacovigilance

L'étude EMIR (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque) permet de disposer de données actualisées sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. La nouvelle édition de l'étude, menée en 2007, permet d'estimer globalement à 3,6% la proportion des hospitalisations dues à des effets indésirables de médicaments, pourcentage proche du résultat de la précédente étude conduite en 1998. Les anticoagulants antivitamine K sont les médicaments à l'origine du plus fort taux d'hospitalisations dues à un effet indésirable. Ce constat a conduit l'Afssaps à relancer une campagne d'information sur le bon usage des traitements AVK en impliquant l'ensemble des professionnels concernés et les patients. L'objectif est de renforcer la coordination des soins ainsi que l'information et l'éducation thérapeutique du patient.

#### La iatrogénie médicamenteuse

La iatrogénie médicamenteuse est l'ensemble des effets indésirables directement liés à l'effet pharmacologique lors de l'utilisation d'un médicament. Certaines pathologies iatrogènes sont inhérentes à l'usage des médicaments dans les conditions normales d'emploi et donc inévitables. D'autres sont évitables car elles résultent d'une utilisation des médicaments non conforme aux indications et recommandations.

La réduction des accidents iatrogènes évitables, médicamenteux et non médicamenteux, a été considérée comme prioritaire dans les recommandations de la conférence nationale de santé de juin 1998. Plus récemment, la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique a fixé plusieurs objectifs quantifiés pour réduire la fréquence des événements iatrogènes médicamenteux évitables en ambulatoire et à l'hôpital (objectifs 26, 27 et 28).

Depuis 1998, l'Afssaps s'est engagée dans un programme d'évaluation, de prévention et de gestion des risques iatrogènes médicamenteux évitables.

#### Les précédentes études sur la iatrogénie médicamenteuse

Une première étude transversale<sup>1</sup> a été menée en 1997 par le Réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Elle a montré que les effets indésirables médicamenteux étaient à l'origine de 10,3% des hospitalisations, un jour donné, dans des services de médecine, de chirurgie et de long séjour des hôpitaux publics. Dans 1/3 des cas, les effets indésirables étaient considérés comme graves. Dans 31% des cas, l'effet indésirable est survenu à la suite d'un traitement non conforme à l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Une deuxième enquête<sup>2</sup> a été réalisée en 1998 par le Réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance sur un échantillon représentatif de services de médecine et spécialités médicales des hôpitaux publics. Les hospitalisations liées à un effet indésirable d'un médicament représentaient 3,19% des cas. Cette étude a également montré que les accidents hémorragiques des médicaments anticoagulants de la classe des antivitamine K (AVK) arrivaient au premier rang des accidents iatrogènes.

<sup>1</sup> Regional Centers of Pharmacovigilance. Iatrogenic medication: estimation of its prevalence in French public hospitals. *Therapie*. 1999 Jan-Feb;54(1):21-7.

<sup>2</sup> Poyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B and the French Pharmacovigilance Centres. Hospitalisations due to adverse drug reactions: a cross sectional study in medical departments. *BMJ* 2000; 320: 1036.

Ces données ont été complétées par les résultats de l'étude ENEIS<sup>3</sup> (Etude Nationale sur les Evénements Indésirables graves liés aux Soins). Cette étude nationale, menée entre avril et juin 2004 auprès d'un échantillon représentatif national de 292 unités de soins (publiques ou privées, de médecine et de chirurgie), avait pour objectif d'analyser les événements indésirables graves à l'origine de l'hospitalisation ou identifiés au cours de l'hospitalisation.

Cette étude a montré qu'un tiers des EIG (événements indésirables graves) liés aux médicaments (soit 42 cas) implique un anticoagulant, généralement de la classe des AVK. L'analyse approfondie des EIG liés aux anticoagulants met en avant les problèmes dus à l'absence de traitement préventif ou à l'inadaptation du traitement (sous dosage ou surdosage). En effet, la moitié des EIG liés aux anticoagulants est due à un problème de pratique, l'autre moitié est liée aux effets indésirables de l'anticoagulant dans des conditions normales d'emploi.

### **L'étude EMIR<sup>4</sup>**

Il s'agit d'une étude prospective menée en 2007 par le réseau des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) sur un échantillon représentatif des services de spécialités médicales (court séjour) tirés au sort dans l'ensemble des CHU et CH. Son objectif était de disposer de données actualisées de l'incidence des hospitalisations motivées par la survenue d'un effet indésirable médicamenteux et d'évaluer la proportion d'effets qui peuvent être évités.

63 services ont participé à l'étude et ont permis d'inclure 2 692 malades dont 51,4% d'hommes et 48,6% de femmes, la moyenne d'âge est de 52,3 ans.

L'analyse a permis de retenir 97 cas d'effets indésirables :

- 53% des cas concernent des femmes. L'âge moyen est de 62 ans. Les malades hospitalisés pour effet indésirable étaient plus âgés en moyenne que ceux hospitalisés pour un autre motif ;
- 70% des cas concernent des effets indésirables proprement dits et 30% des interactions médicamenteuses. Les affections vasculaires (dont les hémorragies) représentent 20,6% des cas, suivies des affections neurologiques (11,3%), des atteintes gastro-intestinales (9,3%) et des troubles généraux (9,3%).
- Au total, 167 médicaments ont été considérés comme cause possible des 97 cas d'effets indésirables, soit un nombre moyen de 1,7 médicaments par cas d'effet indésirable. Les médicaments du système nerveux central étaient les plus fréquemment en cause (26%) suivis des médicaments cardiovasculaires (21,6%) puis des antinéoplasiques et immunomodulateurs (16,8%).

Ces résultats ont permis de faire une estimation globale du nombre d'hospitalisations dues à des effets indésirables de médicaments. Ainsi, on estime le nombre annuel d'hospitalisations dues à des effets indésirables de médicaments en France à 143 915, ce qui représente un taux d'incidence de 3,60%. Le nombre annuel moyen de journées d'hospitalisation dues à un effet indésirable médicamenteux est ainsi estimé à 1 480 885.

Ces résultats sont très proches de ceux de la précédente étude, menée en 1998, où le pourcentage d'hospitalisations dus à des effets indésirables de médicaments s'élevait à 3,19%. Par conséquent, il faut mener des actions pour prévenir les effets indésirables, en particulier chez les personnes âgées, et de promouvoir le bon usage des médicaments et l'éducation thérapeutique.

### **Le cas des AVK (anticoagulants antivitamine K )**

Les résultats de l'étude EMIR confirment ceux de l'étude menée en 1998 en ce qui concerne les médicaments AVK. Ces médicaments sont à l'origine du plus fort taux d'incidence d'hospitalisation pour effet indésirable : 0,45% en 2007 et 0,41% en 1998. Ce qui représente 12,3% des hospitalisations pour effet indésirable en 2007 et 13% en 1998. Après plus de 40 ans d'utilisation, les médicaments antivitamine K (AVK) constituent le traitement anticoagulant de référence pour des pathologies fréquentes, maladies cardiaques (fibrillation auriculaire, valvulopathies) et les thromboses veineuses.

Les médicaments AVK commercialisés en France sous forme orale (comprimés) sont :

- Acénocoumarol (Sintrom®, 4 mg ; Minisintrom®, 1 mg)
- Fluindione (Previscan®, 20 mg)
- Warfarine (Coumadine®, 2mg et 5mg)

<sup>3</sup> ENEIS : étude nationale sur les événements indésirables graves liés aux soins. DREES. Fascicule Etudes et Résultats n°398, mai 2005.

<sup>4</sup> EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Coordination CRPV de Bordeaux. Décembre 2007. (non publiée)

D'après les bases de données de consommation des médicaments disponibles, il apparaît que le nombre total de boîtes et de doses administrées a doublé entre 1996 et 2007. En tenant compte des durées de traitement observées pour chaque type d'indication, on peut estimer à environ 900 000 le nombre de patients actuellement traités par antivitamine K, ce qui représente plus de 1% de la population française.

Le suivi des patients traités par AVK est généralement exercé par le médecin généraliste. Toutefois, d'autres systèmes de prise en charge, tels que l'accueil des patients dans des structures spécialisées appelées cliniques d'anticoagulant (CAC) sont à l'étude. L'Afssaps a ainsi contribué à l'étude « COMPARE<sup>5</sup> », dont l'objectif était de comparer les résultats cliniques obtenus chez 1 005 patients traités par AVK en fonction du mode de surveillance : réseau spécialisé (CAC) ou réseau conventionnel (Médecin Généraliste). Contrairement à ce qui est observé dans d'autres pays, il ne semble pas que le risque d'événements thrombotiques et hémorragiques majeurs soit réduit lorsque les patients sont directement pris en charge dans un réseau de soins spécialisé. Une nouvelle étude, coordonnée par le Centre de Référence et d'Education des AntiThrombotiques d'Île de France est en cours de mise en place.

- *La nouvelle campagne d'information sur les traitements AVK*

Du fait de son potentiel iatrogène, l'utilisation des AVK fait, depuis de nombreuses années, l'objet de recommandations des groupes experts de l'Afssaps. Ainsi deux campagnes d'information ciblées sur les AVK ont déjà été menées en 2001 et 2004. Un message a également été diffusé en 2005 dans les recommandations relatives à la prévention de la iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé.

L'Afssaps relance en 2008 la campagne d'information sur le bon usage des traitements AVK en impliquant de nouveau l'ensemble des professionnels de santé concernés. En effet, les données disponibles montrent qu'une évolution des pratiques est encore nécessaire, notamment en termes de coordination des soins, d'information et d'éducation thérapeutique du patient.

Pour les aider dans la prise en charge des patients traités par AVK, les documents d'information ont été actualisés. Ainsi un schéma commun à l'ensemble des autorisations de mise sur le marché des médicaments concernés a été élaboré, la « Mise au point » a été actualisée et sera prochainement adressée aux professionnels de santé. Enfin, le carnet d'information et de suivi destiné aux patients a également été actualisé et sa lisibilité améliorée, en concertation avec les associations de patients..

- *Le carnet patient « Vous et votre traitement anticoagulant par AVK »*

Ce document a été élaboré en 2004. Son utilisation est recommandée dans l'AMM des spécialités concernées. Il permet au patient de noter régulièrement les résultats de son INR, indice qui évalue l'action de l'AVK sur la fluidité du sang, calculé à partir d'un examen de laboratoire indispensable dans le suivi du traitement anticoagulant.

Les études d'impact réalisées en 2007 montrent qu'environ un patient sur deux possède déjà ce carnet, ce qui représente environ 250 000 carnets. Ceux-ci bénéficient d'appréciations favorables et semblent avoir une influence positive sur la connaissance du traitement. La nouvelle campagne d'information initiée par l'Afssaps vise donc à augmenter encore son utilisation.

Dans la majorité des cas, le médecin prescripteur donne le carnet à son patient. Afin d'étendre sa diffusion, les carnets seront distribués par l'intermédiaire de la Fédération Française de Cardiologie (auprès des cardiologues, des médecins généralistes...) et le Cespharm (Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française auprès des pharmaciens d'officine, des biologistes). Une affichette sera prochainement mise à disposition de ces différents professionnels de santé, pour sensibiliser les patients à l'utilisation du carnet de suivi dans les salles d'attentes, services hospitaliers, dispensaires, etc.

Le carnet comprend désormais une carte détachable que les patients peuvent conserver dans leur portefeuille. Ils ont également la possibilité de tester leurs connaissances grâce à un « quiz » interactif, disponible sur Internet ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr) ou [www.automesure.com](http://www.automesure.com)). »

---

<sup>5</sup> Etude « COMPARE » relative à la comparaison des résultats cliniques obtenus chez des patients traités par antivitamines K (AVK) en fonction du mode de surveillance : réseau spécialisé ou réseau conventionnel. Coordination : Pr Henri BOCCALON, Médecine vasculaire – Pôle cardio-vasculaire et métabolique – CHU Toulouse. (non publiée)