

Incidence et possibilité de prévention des effets indésirables médicamenteux chez les personnes âgées dans un cadre ambulatoire

Jerry H. Gurwitz, MD

Terry S. Field, DSc

Leslie R. Harrold, MD, MPH

Jeffrey Rothschild, MD, MPH

Kristin Debellis, PharmD

Andrew C. Seger, RPh

Cynthia Cadoret

Leslie S. Fish, PharmD

Lawrence Garber, MD

Michael Kelleher, MD

David W. Bates, MD, MSc

De nombreuses études ont évalué les caractéristiques et la qualité des prescriptions médicamenteuses chez les personnes âgées.^{1,5} Il y a, cependant, peu d'informations sur l'incidence des événements indésirables d'origine médicamenteuse dans la population âgée traitée en ambulatoire. Même si la plupart des erreurs thérapeutiques n'entraînent aucun dommage,^{6,7} l'utilisation intensive de médicaments par la population gériatrique suggère qu'un nombre non négligeable de personnes âgées est concerné. Dans la population adulte ambulatoire, la prise de médicaments prescrits augmente avec l'avancée en âge. Une étude nationale récente, effectuée sur la population adulte américaine non institutionnalisée, indique que 90 % des personnes âgées de 65 ans et plus prend au moins un médicament par semaine.⁸ Plus de 40 % en prend 5 ou plus par semaine et 12 % prend 10 médicaments ou plus par semaine.

Durant ces dernières années, les connaissances relatives aux accidents médicamenteux survenus dans les hôpitaux et les maisons de retraites se sont considérablement améliorées.⁹⁻¹² Cependant, il y a eu peu de tentatives pour examiner systématiquement le problème des dommages provoqués par les médicaments, dans la population âgée, dans un cadre ambulatoire. Nous avons donc effectué une étude, sur une large population d'ayants droit de Medicare soignés dans un cadre ambulatoire, afin d'évaluer l'incidence et les possibilités de prévention des accidents médicamenteux dans la population gériatrique ambulatoire. Nous avons répertorié

Contexte Les effets indésirables des médicaments, plus particulièrement ceux que l'on peut éviter, font partie des préoccupations les plus importantes concernant les thérapeutiques utilisées chez les personnes âgées soignées en ambulatoire.

Objectifs Évaluer l'incidence et la possibilité de prévention des accidents médicamenteux chez les personnes âgées, dans un cadre clinique ambulatoire.

Plan expérimental, cadre et patients Etude de cohorte de toutes les personnes prises en charge par Medicare (30 397 personnes-années d'observation) et traitées par un groupe médical multidisciplinaire durant une période de 12 mois (du 1^{er} juillet 1999 au 30 juin 2000), dans laquelle les incidents pouvant être rapportés à une cause médicamenteuse et apparus dans un cadre clinique ambulatoire ont été détectés de plusieurs manières : rapports des professionnels de santé, analyse des comptes-rendus hospitaliers de sortie, analyse des comptes-rendus du service d'urgence, signes générés par ordinateur, analyse en libre accès des comptes-rendus cliniques informatisés et analyse des rapports administratifs d'incidents liés à des erreurs médicales.

Principaux critères de jugement Nombre d'événements indésirables d'origine médicamenteuse, sévérité de ces événements (classés en importants, graves, mettant en jeu le pronostic vital ou fatals) et si ces événements étaient évitables.

Résultats 1 523 accidents médicamenteux ont été identifiés parmi lesquels 27,6 % (421) ont été considérés comme évitables. Le taux global d'accidents médicamenteux a été de 50,1 pour 1 000 personnes-années avec un taux d'événements évitables de 13,8 pour 1 000 personnes-années. Parmi les accidents médicamenteux, 578 (38,0 %) ont été classés comme graves, mettant en jeu le pronostic vital ou fatals ; 244 (42,2 %) de ces accidents les plus sévères ont été estimés évitables tandis que 177 (18,7 %) des 945 accidents classés comme importants étaient jugés évitables. Les erreurs conduisant à des accidents évitables sont survenues le plus souvent au stade de prescription (n = 246, 58,4 %) et de surveillance (n = 256, 60,8 %). Les erreurs en relation avec l'observance thérapeutique du patient ont été également fréquentes (n = 89, 21,1 %). Les catégories de médicaments les plus couramment associées à un accident évitable ont été les traitements à visée cardiovasculaire (24,5 %) suivis par les diurétiques (22,1 %), les analgésiques non-opioides (15,4 %), les médicaments hypoglycémisants (10,9 %) et les anticoagulants (10,2 %). Les effets secondaires évitables les plus fréquents sont survenus dans les catégories suivantes : rein /électrolytes (26,6 %), tractus gastro-intestinal (21,1 %), hémorragies (15,9 %), métabolisme /endocrinologie (13,8 %) et neuro-psychiatrie (8,6 %).

Conclusions Les accidents médicamenteux sont fréquents et souvent évitables chez les personnes âgées dans un cadre clinique ambulatoire. Parmi ces accidents, les plus sévères sont très probablement ceux qui sont le plus souvent évitables. Les stratégies préventives doivent cibler les étapes de prescription et de surveillance des traitements pharmaceutiques. Les interventions visant à améliorer le respect du schéma thérapeutique par le patient ainsi que le respect de la surveillance des médicaments qui lui ont été prescrits peuvent également être bénéfiques.

JAMA. 2003;289:1107-1116

www.jama.com

ces événements indésirables par classe de médicament, par gravité et par type d'atteinte clinique et nous avons déterminé le moment, au cours du processus de soin, où l'erreur conduisant à l'événement indésirable s'est produite. Nous espérons que cette étude apportera des informations utiles au développement et à l'expérimentation de procédés visant à réduire le risque médicamenteux chez les personnes âgées recevant des soins dans un cadre ambulatoire.

MÉTHODES

Cadre et population de l'étude

Cette étude a été menée, en Nouvelle-Angleterre, au sein d'un groupe médical multidisciplinaire prodiguant des soins aux membres

d'une HMO (health maintenance organization). Cet ensemble de praticiens fournit des soins à plus de 30 000 personnes âgées de 65 ans et plus parmi lesquelles 90 % bénéficient du "Choice Plan" de Medicare (contrat Medicare incluant l'option Plan Santé), les autres étant des ayants droit du régime traditionnel de Medicare avec paiement des médicaments. Toutes les personnes affiliées au "Choice Plan" de Medicare ont pu obtenir les médicaments

Affiliation des auteurs et les liens financiers sont détaillés à la fin de cet article

Correspondance et tiré-à-part : Jerry H. Gurwitz, MD, Meyers Primary Care Institute, 630 Plantation St, Worcester, MA01605 (e-mail: jgurwitz@meyersprimary.org or Jerry.gurwitz@umassmed.edu).

Voir Editorial page 203.

gratuitement pendant l'étude. Les affiliés au régime traditionnel de Medicare ne bénéficiaient pas de cet avantage, mais pouvaient avoir, indépendamment, des assurances complémentaires.

Les sujets de cette étude ont été toutes les personnes âgées de 65 ans et plus traitées dans un cadre ambulatoire par les médecins du groupe entre le 1^{er} juillet 1999 et le 30 juin 2000. Les résidents en établissement de long séjour ont été exclus de l'étude.

Le projet a été approuvé par le Comité d'éthique de la Faculté de Médecine de l'Université du Massachusetts, à Worcester, par le Comité d'éthique du groupe médical et par la HMO. L'étude a été réalisée sous les auspices des comités de d'assurance-qualité du groupe médical et du Plan Santé, incluse dans une démarche d'amélioration de la qualité "peer-reviewed". Le personnel de l'étude n'a eu aucun contact direct ni avec les patients ni avec les professionnels de santé (médecins, praticiens plus spécialisés, infirmières et pharmaciens) durant l'étude.

Méthodes de détection des cas et classification des incidents

Notre étude s'est limitée aux incidents d'origine médicamenteuse apparus dans un cadre clinique ambulatoire. Ces incidents ont été répertoriés par les

méthodes suivantes : (1) rapports des professionnels de santé (via un système Intranet, une ligne téléphonique directe pour la déclaration des accidents médicamenteux ou des déclarations envoyées par courrier) ; (2) analyse des comptes-rendus hospitaliers de sortie ; (3) analyse des comptes-rendus du service d'urgence ; (4) signes générés par ordinateur ; (5) analyse en libre accès des comptes-rendus cliniques informatisés ; et (6) analyse des rapports administratifs d'incidents liés à des erreurs médicales. Les dossiers médicaux des consultations externes ont été sélectionnés pour analyse sur la base des informations fournies par les méthodes de détection indiquées ci-dessus. L'analyse des dossiers médicaux et leur synthèse ont été effectuées par des pharmaciens investigateurs cliniques expérimentés (K. D. et A.C. S. ainsi que Mmes Auger et Garber).

Durant l'étude, nous avons pu obtenir, aux fins d'analyse, tous les comptes-rendus de sortie d'hospitalisation disponibles pour la population concernée. Les informations contenues dans ces comptes-rendus ont été analysées afin de rechercher si le motif d'hospitalisation était un incident d'origine médicamenteuse. Les incidents apparus en cours d'hospitalisation n'ont pas été pris en compte dans le cadre de cette étude. De même, tous les comptes-rendus disponibles du service d'urgence ont été analysés pour rechercher si la consultation aux urgences était moti-

vée par un incident dû à une prise médicamenteuse, mais les incidents apparus au cours d'une visite dans le service d'urgence ont été exclus. L'analyse des comptes-rendus hospitaliers de sortie et des comptes-rendus du service d'urgence a été menée par les mêmes pharmaciens investigateurs cliniques expérimentés.

Les signes rapportés par informatique d'incidents pouvant être liés à un médicament provenaient de données automatisées. Ces signes étaient les concentrations sériques de médicaments trop élevées, les résultats biologiques anormaux, l'utilisation de médicaments considérés comme antidotes et les diagnostics (selon la *Classification Internationale des Maladies, 9ème révision [ICD-9]*)¹³ posés devant un problème de santé pouvant refléter un accident médicamenteux. L'encadré 1 donne la liste complète de ces signes rapportés par informatique.

La plupart des comptes-rendus cliniques des patients externes (> 80 %) étaient disponibles sous forme électronique, inclus dans des dossiers médicaux informatisés. Nous avons effectué une recherche en accès libre utilisant un programme informatique, telle que celle précédemment décrite par Honigman et coll.,^{14,15} pour identifier les incidents potentiellement en rapport avec une prise médicamenteuse. Cette opération impliquait l'examen des comptes-rendus

Encadré 1 : Signes générés par ordinateur d'incidents vraisemblablement liés aux médicaments

Concentrations sériques de médicaments

Quinidine > 5 µg/ml
Valproate > 120 µg/ml
Théophylline > 20 µg/ml
Procaïnamide > 12 µg/ml
Phénobarbital > 10,4 mg/l (> 45 µg/ml)
Phénytoïne > 20 µg/ml
Cyclosporine > 400 ng/l
Digoxine > 2,0 ng/ml (> 2,56 nmol/l)
Carbamazépine > 13,0 µg/ml

Diagnostics (Codes ICD-9-CM*)

Toxicité due à :

Agents psychotropes (969)
Antalgiques et antipyrétiques (965)
Agents hématotoxiques (964)
Antibiotiques (960)
Autres anti-infectieux (961)
Hormones et substituts de synthèse (962)
Anti-convulsifs et anti-parkinsoniens (966)
Sédatifs et hypnotiques (967)
Autres déprimeurs du système nerveux central (968)
Stimulants du système nerveux central (970)
Médicaments affectant principalement le système nerveux autonome (971)
Médicaments du système cardio-vasculaire (972)
Médicaments du tractus gastro-intestinal (973)
Médicaments du métabolisme de l'eau, des éléments minéraux et de l'acide urique (974)
Agents ayant une action sur les muscles et les voies respiratoires (975)
Agents topiques (976)
Médicaments autres et non spécifiques (977)
Effets tardifs des médicaments (909)
Dermatoses dues à des substances prises par voie interne (693)
Eczémas de contact (692)
Neuropathies médicamenteuses (357,6)
Urticaires (708)
Gastrites (535,4)

Résultats des examens biologiques (incluant des associations de médicaments et de résultats d'examens biologiques)

Phosphatases alcalines sériques > 350 U/l
Bilirubine sérique > 4,0 mg/dl (> 68,4 µmol/l)
Potassium sérique < 2,9 ou > 6,0 mEq/l
Eosinophiles du sang > 9 %
ASAT (Aspartate amino transférase) sérique > 84 U/l
ALAT (Alanine amino transférase) sérique > 80 U/l
Urée > 60 mg/dl (> 21,42 µmol/l)
INR (International normalized ratio) > 5
Compte de plaquettes < 50 x 10³/µl
Créatinine sérique > 2,5 mg/dl (221 µmol/l)
Thyroxine et TSH < 0,3 µU/ml
Prise de clozapine et compte des leucocytes < 3 x 10³/µl
Recherche de *Clostridium difficile*
Prise de glucocorticoïdes et HbA_{1c} > 6 %
Prise de ganciclovir et compte des leucocytes < 3 x 10³/µl

Antidotes /Traitements

Prednisone et diphénhydramine
Phytoménadione (vitamine K)
Naloxone
Polystyrène sulfonate de sodium
Protamine sulfate
Anticorps monoclonaux spécifiques Fab de la digoxine
Flumazénil
Glucagon
Hydroxyzine et prednisone
Vancomycine orale
Nystatine

* Abréviations : ICD-9-CM (*International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification*) = Classification internationale des maladies, 9ème révision. TSH = thyroestimuline.

cliniques en utilisant conjointement une adaptation électronique du dictionnaire médical Micromedex M³D₂. Cet outil d'exploitation de données est un dictionnaire clinique informatisé qui comprend un vocabulaire contrôlé de concepts médicaux et une terminologie médicamenteuse et qui permet la recherche de liens multiples entre les termes médicaux et les événements cliniques. Nous avons développé un programme permettant une relation sémantique entre d'une part les médicaments et les classes de médicaments et d'autre part leurs effets indésirables rapportés et connus et leurs synonymes. Afin de limiter le nombre de faux positifs, les pharmaciens investigateurs cliniques ont passé au moins 15 % de leur temps (ce pourcentage est arbitraire), durant une période de 2 mois, à définir les liens possibles entre incidents et médicaments, liens qui ont été utilisés dans cette étude. L'encadré 2 donne des exemples de liens entre effets indésirables et médicaments.

Critères de jugement

Le principal critère de jugement de cette étude était un événement indésirable d'origine médicamenteuse, défini comme un dommage résultant de l'utilisation d'un médicament. Cette définition est en accord avec celle utilisée dans des études précédentes.^{9,10,12,16} Ces événements indésirables pouvaient être le résultat d'erreurs faites au niveau de la thérapeutique (c'est-à-dire erreur au niveau de la prescription, de la distribution ou de la surveillance des médicaments ou de l'observance thérapeutique des patients) ou de réactions indésirables à des médicaments sans qu'il n'y ait eu d'erreur commise.

Après une longue période d'entraînement, nous avons évalué la fiabilité des différents pharmaciens investigateurs cliniques dans leurs décisions de sélectionner des incidents vraisemblablement d'origine médicamenteuse pour l'analyse complète et la synthèse des dossiers médicaux ambulatoires. Sur 80 sélections d'incidents vraisemblablement d'origine médicamenteuse, les investigateurs ont été d'accord dans 84 % des cas ($\kappa = 0,67$). Quatre investigateurs ont été impliqués dans cette étude. Le pourcentage d'agrément et le κ se rapportent à la comparaison des investigateurs par paires.

L'ensemble de ces incidents probablement d'origine médicamenteuse a été soumis par un pharmacien investigateur clinique à deux médecins, sélectionnés parmi quatre des auteurs (J.H. G., D.W. B., L.R. H. et J. R.), afin qu'ils en effectuent la révision. Ces médecins-réviseurs ont classé les incidents d'une manière indépendante en utilisant une analyse implicite structurée, selon les critères suivant : l'événement indésirable d'origine médicamenteuse était-il présent ? Quelle a été la gravité de l'événement ? L'événement était-il évitable ? Quels ont été les effets de l'événement sur le patient ? Pour déterminer la réalité de l'accident médicamenteux, le médecin chargé de la

révision s'est fondé sur la relation de temps entre l'exposition au médicament et l'événement indésirable aussi bien que sur la ressemblance de l'événement avec un effet secondaire connu du médicament. Cette méthode d'analyse implicite structurée a été utilisée dans de nombreux travaux précédents étudiant les événements indésirables d'origine médicamenteuse dans des cadres cliniques variés.^{9,12,16-19}

Les accidents médicamenteux ont été classés en importants, graves, mettant en jeu le pronostic vital ou fatals.^{9,12} Des événements tels qu'une éruption non urticarienne, une chute sans fracture associée, une hémorragie ne requérant ni transfusion ni hospitalisation ou une sédation excessive ont été classés comme importants. On peut citer comme exemples d'accidents graves la survenue d'urticaire, une chute associée à une fracture, une hémorragie nécessitant une transfusion ou une hospitalisation mais sans hypotension associée ou un délire. Des accidents mettant en jeu le pronostic vital ont été, par exemple, une hémorragie avec hypotension associée, une encéphalopathie par hypoglycémie, une hyponatrémie sévère ou une insuffisance rénale aiguë nécessitant une hospitalisation. Les événements indésirables d'origine médicamenteuse ont été considérés comme évitables s'ils étaient dus à une erreur et s'ils étaient évitables par tous les moyens disponibles.⁹ Ils ont été classés en évitables, probablement évitables, probablement non évitables, non évitables de façon certaine ; pour l'analyse, les résultats ont été regroupés en deux catégories : évitables et non évitables.⁹ Les effets sur les patients des événements indésirables d'origine médicamenteuse ont été regroupés dans les catégories suivantes : résultats des examens biologiques anormaux sans signes ni symptômes, symptômes de durée inférieure à un jour, symptômes de durée supérieure ou égale à un jour, incapacité transitoire, incapacité permanente et décès. Les médecins-réviseurs ont défini comme événement responsable d'une incapacité permanente tout dommage, à effets permanents et induit par le médicament, ayant la potentialité d'entraîner soit une incapacité physique soit un déficit fonctionnel.²⁰

Nous avons également établi une classification des différentes étapes du traitement pharmaceutique durant lesquelles une erreur aboutissant à un accident médicamenteux était apparue. Ces étapes du traitement pharmaceutique, dans le cadre clinique ambulatoire, ont été classées en : prescription, distribution, observance thérapeutique du patient (c'est-à-dire respect de la posologie établie et des instructions concernant la surveillance fournies par les professionnels de santé) et surveillance. Les erreurs au stade de surveillance étaient soit une surveillance biologique du traitement médicamenteux inadaptée soit une réaction tardive ou l'absence de réaction aux signes et symptômes de preuve biologique de toxicité médicamenteuse. Pour un événement indésirable donné, des erreurs

Encadré 2 : Exemples de liens entre effets indésirables et médicaments

IEC et toux
Antibiotiques et diarrhée
 β -bloquants et bradycardie
Antagonistes des canaux calciques et œdèmes périphériques
Digoxine et nausées
Diurétiques et hyponatrémie
Diurétiques et hypotension
Médicaments hypoglycémiant et hypoglycémie
Médicaments hypoglycémiant et tremblement
AINS et saignement
AINS et plaintes gastro-intestinales
AINS et nausées
AINS et insuffisance rénale
Opioïdes et constipation
Inhibiteurs de la pompe à protons et diarrhée
Antidépresseurs sélectifs et anorexie
Antidépresseurs sélectifs et constipation
Antidépresseurs sélectifs et bouche sèche
Antidépresseurs sélectifs et hypotension
Antidépresseurs sélectifs et insomnie
Antidépresseurs sélectifs et nervosité
Warfarine et saignements

Abréviations : IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

ont pu être identifiées dans plus d'une étape du traitement pharmaceutique et /ou plus d'une erreur a pu être identifiée au sein d'une même étape du processus thérapeutique.

Quand ils n'étaient pas d'accord sur la classification d'un incident, concernant soit la réalité de l'événement indésirable, soit sa gravité, soit sa possibilité de prévention, les médecins-réviseurs se rencontraient afin d'établir un consensus ; le consensus était obtenu pour tous les points de désaccord initiaux. Nous avons repris toutes les évaluations initiales des médecins-réviseurs et établi des comparaisons par des tests statistiques utilisant les scores κ . Pour les jugements concernant la réalité d'un événement indésirable d'origine médicamenteuse, le κ a été de 0,81 ; pour la possibilité de prévention, 0,67 ; et pour la gravité, 0,66. Un score κ compris entre 0,6 et 0,8 reflète un accord "considérable" et un score κ compris entre 0,8 et 1,0 est considéré comme "presque parfait".²¹

Analyse statistique

Durant les 12 mois de l'étude, nous avons estimé que les médecins du groupe ont été responsables de la santé de 30 397 personnes-années, personnes âgées de 65 ans et plus, ce chiffre étant basé sur le recensement mensuel des personnes soignées par les médecins du groupe durant l'étude, regroupant à la fois les patients couverts par Medicare + Choice Plan et ceux couverts par le contrat Medicare traditionnel. La détermination des taux bruts d'événements a été faite en divisant le nombre d'accidents médicamenteux par le nombre total de personnes-années. Les intervalles de confiance à 95 % ont

Tableau 1. Caractéristiques des adhérents à Medicare + Choice Plan.

Caractéristiques	Nb de sujets (%) (N = 27 617)
Age moyen (écart-type), années	74,7 (6,7)
Groupe d'âge, années	
65-69	7 110 (25,7)
70-74	7 748 (28,1)
75-79	6 296 (22,8)
80-84	3 920 (14,2)
85-89	1 871 (6,8)
≥90	672 (2,4)
Sexe	
Homme	11 411 (41,3)
Femme	16 206 (58,7)
Durée d'adhésion au plan santé, moyenne (écart-type), jours	351 (51)
Nb de consultations externes, moyenne (écart-type)	5,2 (5,2)
Consultations externes	
0	3 442 (12,5)
1-2	5 963 (21,6)
3-4	5 845 (21,2)
5-6	4 206 (15,2)
> 6	8 161 (29,6)
Nb de médicaments prescrits fournis, moyenne (écart-type)	21,1 (20,6)
Médicaments prescrits fournis	
0	3 361 (12,2)
1-5	3 489 (12,6)
6-15	6 617 (24,0)
16-30	7 273 (26,3)
> 30	6 877 (24,9)
Nb de catégories de médicaments prescrits, moyenne (écart-type)	3,8 (2,7)
Catégories de médicaments prescrits	
0	3 361 (12,1)
1	2 689 (9,7)
2	3 876 (14,0)
3	4 073 (14,8)
4	3 707 (13,4)
>4	9 911 (35,9)

été calculés pour les estimations de tous les taux.²² Nous n'avons pas écarté de notre calcul du dénominateur personnes-temps les patients ayant effectué un séjour à l'hôpital ou un séjour court en établissement de soins spécialisés ou de rééducation. Cependant, les patients séjournant en établissements de soins de long séjour ont été exclus du dénominateur. Les comparaisons entre les variables absolues ont été effectuées en utilisant le test du chi-2. $P < 0,05$ était considéré comme significatif. Les analyses ont été effectuées avec SAS version 8.0 (SAS Institute Inc, Cary, Caroline du Nord).

Des données administratives concernant les prescriptions médicamenteuses et l'utilisation des services médicaux chez les patients en externe étaient disponibles pour les 27 617 adhérents à Medicare + Choice Plan suivis par les praticiens du groupe, quel que soit le moment de l'étude. Il n'y avait pas de données comparables pour les assurés payants. Afin de pouvoir établir des comparaisons avec d'autres populations de patients et dans d'autres cadres, nous avons déterminé les caractéristiques d'âge et de sexe des patients adhérents à Medicare + Choice Plan, la durée moyenne de leur adhésion au plan de santé pendant l'étude, la fréquence des consultations médicales externes et le recours aux prescription médicamenteuses.

Nous avons également comparé les données concernant l'âge et le sexe de cette population avec les estimations nationales concernant l'ensemble de la population américaine âgée de 65 ans et plus (disponibles au milieu de la période d'étude).

RÉSULTATS

Les caractéristiques des 27 617 patients adhérents à Medicare + Choice Plan, suivis par les praticiens du groupe à quelque moment que ce soit de l'étude, ainsi que les classes spécifiques auxquelles appartenaient les médicaments prescrits, sont résumées aux tableaux 1 et 2. La comparaison de cette population avec la population totale américaine âgée de 65 ans et plus²³ montre que leurs caractéristiques sont très similaires concernant l'âge et le sexe. Les groupes d'âge 65 à 74 ans, 75 à 84 et 85 ans et plus représentaient respectivement 53,8 %, 37,0 % et 9,2 % de notre population, tandis que ces différentes catégories d'âge forment respectivement 52,4 %, 35,3 % et 12,3 % de la population américaine. Les femmes représentent 58,5 % de la population américaine de ces classes d'âge, tandis qu'elles étaient 58,7 % dans notre population.

Les pharmaciens investigateurs cliniques ont identifié, grâce aux différentes méthodes de sélection, un total de 2 268 incidents pouvant être d'origine médicamenteuse, parmi lesquels 32,8 % (745) ont été rejetés en tant que tels par les médecins-réviseurs. Parmi les 1 523 événements indésirables d'origine médicamenteuse retenus, 11,0 % (168) ont été identifiés grâce aux rapports fournis par les professionnels de santé, 10,8 % (164) grâce à l'examen des comptes-rendus hospitaliers de sortie, 12,1 % (184) par l'analyse des comptes-rendus du service d'urgence, 28,7 % (437) grâce aux signes générés par ordinateur, 37,1 % (565) par l'analyse en libre accès des comptes-rendus cliniques informatisés et moins de 1 % (5) grâce aux rapports administratifs d'incidents liés à des erreurs médicales.

Le taux global d'événements indésirables d'origine médicamenteuse a été de 50,1 pour 1 000 personnes-années, avec un taux d'événements évitables de 13,8 pour 1 000 personnes-années (voir tableau 3). Parmi ces 1 523 accidents médicamenteux, 27,6 % ont été jugés évitables. Parmi les 528 événements classés comme graves, mettant en jeu le pronostic vital ou fatals, 42,2 % (244) ont été considérés comme évitables, chiffre à comparer à celui de 18,7 % (177) pour les événements classés comme importants (voir tableau 2). Globalement, les accidents les plus sévères ont été, de manière significative, comme plus à même d'être évités (risque relatif 2,25 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,91-2,65, $p < 0,001$).

La plupart des événements indésirables d'origine médicamenteuse (> 70 %) ont provoqué des symptômes de durée supérieure à 1 jour (voir tableau 4). Dans 16 cas, l'accident

a entraîné une incapacité permanente ($n = 5$, 0,3 %) ou le décès ($n = 11$, 0,7 %). Les accidents ayant entraîné une incapacité permanente étaient 1 thrombose cérébrale, 2 hémorragies cérébrales, 2 hémorragies intraoculaires et 1 atteinte pulmonaire par toxicité médicamenteuse. Les causes de décès constatées dans cette étude ont été les suivantes : 4 hémorragies fatales, 1 ulcère gastro-duodéal, 1 infection accompagnant une neutropénie, 1 hypoglycémie, 1 accident par toxicité du lithium, 1 accident par toxicité de la digoxine, 1 choc anaphylactique et 1 complication de diarrhée due aux antibiotiques.

Les 1 523 événements indésirables d'origine médicamenteuse ont été les conséquences d'une grande variété de classes médicamenteuses (voir tableau 5). Les médicaments à visée cardiovasculaire ont été les agents les plus fréquemment impliqués (26,0 %), suivis par les antibiotiques/anti-infectieux (14,7 %), les diurétiques (13,3 %), les analgésiques non-opioides (11,8 %), les anticoagulants (7,9 %), les médicaments hypoglycémisants (6,8 %), les stéroïdes (5,3 %) et les opioïdes (4,9 %). Les substances psycho-actives ont été relativement peu impliquées dans les événements indésirables ayant affecté cette population : les antidépresseurs ont représenté 3,2 % des accidents, les sédatifs/hypnotiques 0,6 % et les antipsychotiques 0,5 %. La fréquence de survenue des événements indésirables par classe médicamenteuse reflète la fréquence des prescriptions dans la population en question dans la plupart des cas, mais pas dans tous. Les médicaments du système cardiovasculaire étaient les plus prescrits (53,2 %) suivis par les antibiotiques/anti-infectieux (44,5 %), les diurétiques (29,5 %) et les opioïdes (21,9 %) (voir tableau 1). Les antidépresseurs et les sédatifs/hypnotiques, utilisés par plus de 10 % de la population, n'ont pourtant été que peu impliqués dans les accidents médicamenteux identifiés (respectivement 3,2 et 0,6 %).

Parmi les 421 événements indésirables évitables, les médicaments du système cardiovasculaire ont été également les plus fréquemment impliqués (24,5 %), suivis par les diurétiques (22,1 %), les analgésiques non-opioides (15,4 %), les médicaments hypoglycémisants (10,9 %), les anticoagulants (10,2 %) et les opioïdes (6,7 %) (voir tableau 4). Alors que les antibiotiques/anti-infectieux représentaient la deuxième cause d'événements indésirables d'origine médicamenteuse dans leur ensemble, ils n'ont représenté que 3,1 % des événements évitables. La plupart des effets secondaires des antibiotiques/anti-infectieux ont été des éruptions ou des diarrhées dues au *Clostridium difficile*.

Les événements touchant le tractus digestif (par exemple : nausées, vomissements, diarrhée, constipation et douleurs abdominales) ont été les plus courants parmi les effets indésirables d'origine médicamenteuse dans leur

ensemble (22,1 %) et ils arrivaient en deuxième position des effets secondaires évitables (21,1 %) après ceux touchant le rein et les électrolytes (26,6 %) (voir **tableau 6**). On trouvait également, parmi les accidents évitables les plus fréquents, les hémorragies (15,9 %), les troubles concernant le métabolisme et l'endocrinologie (13,8 %) et les troubles neuropsychiatriques (8,6 %) (voir **tableau 5**).

Les 421 accidents évitables permettaient d'identifier 246 erreurs (58,4 %) au stade de prescription et 256 erreurs (60,8 %) au stade de surveillance du traitement pharmaceutique. De nombreux accidents médicamenteux évitables provenaient également d'erreurs dans l'observance thérapeutique du patient (n = 89, 21,1 %). Ces erreurs étaient, par exemple, de ne pas prendre la bonne dose, de continuer à prendre le médicament malgré la recommandation du médecin de l'arrêter, de refuser de prendre un médicament nécessaire, de continuer à prendre un médicament malgré la survenue d'effets indésirables ou la connaissance d'un risque d'interaction médicamenteuse et de prendre le traitement d'une autre personne. Très peu d'erreurs dans la distribution des médicaments ont été à l'origine d'accidents médicamenteux (< 2 %).

Parmi les erreurs évitables faites au stade de la prescription, le choix d'un traitement ou d'un médicament inadapté a été la cause la plus courante d'événement indésirable évitable parmi les 421 identifiés (n = 114, 27,1 %), suivi par l'erreur de posologie (n = 101, 24,0 %). Une mauvaise information du patient sur le médicament a été invoquée comme cause d'erreur responsable d'accident évitable dans 18 % des cas (75 cas). La prescription d'un médicament avec lequel une interaction avec un autre médicament était bien connue et importante cliniquement (par exemple une interaction médicamenteuse avec la warfarine) a été également une erreur courante (n = 56, 13,3 %).

Les erreurs au stade de surveillance ont été généralement le fait d'une surveillance biologique du médicament inappropriée ou bien d'une réaction trop tardive ou de l'absence de réaction aux signes ou symptômes évocateurs d'une toxicité médicamenteuse ou aux preuves biologiques d'une toxicité médicamenteuse. L'erreur la plus courante au stade de surveillance a été l'absence d'intervention à la suite de données cliniques ou de résultats de laboratoire malgré la disponibilité des informations (n = 154, 36,6 %), suivie de près par une surveillance inappropriée (n = 152, 36,1 %). Des erreurs au stade de surveillance sont, par exemple, une surveillance biologique insuffisamment fréquente des patients sous warfarine conduisant à une valeur élevée de l'INR (international normalized ratio) et à une hémorragie et l'absence d'une réponse rapide à des symptômes évoquant une toxicité de la digoxine (tels que nausées, vomissements et anorexie).

COMMENTAIRES

Les résultats de notre étude montrent que les accidents médicamenteux sont fréquents chez les patients âgés traités en ambulatoire et que plus du quart d'entre eux est évitable. Il est plus probable que les accidents graves, ceux mettant en jeu la vie du patient et ceux fatals, sont plus souvent évitables que les incidents moins sévères. Les types de médicaments qui sont le plus couramment à l'origine d'accidents médicamenteux sont aussi ceux qui sont le plus fréquemment prescrits dans un cadre ambulatoire, les médicaments du système cardiovasculaire et les antibiotiques/anti-infectieux étant les plus souvent utilisés et les plus souvent impliqués dans les accidents. La plupart des effets indésirables des médicaments ont peu de conséquences à long terme. Cependant, des incapacités et des décès ont été à déplorer.

Bien qu'il soit difficile de faire un parallèle direct entre les taux observés dans la présente étude et ceux d'autres travaux effectués dans d'autres cadres cliniques et sur d'autres populations, quelques comparaisons sont intéressantes. Bates et coll.⁹ ont répertorié les événements indésirables d'origine médicamenteuse survenus dans une population de 4 031 personnes adultes admises dans 2 hôpitaux de soins tertiaires de Boston, en dehors d'un service d'obstétrique, durant une période de 6 mois. Parmi les 247 accidents médicamenteux identifiés dans cette étude (6,5 accidents pour 100 admissions), 1 % ont été fatals, 12 % ont mis en jeu la vie du patient, 30 % ont été classés comme graves et 57 % comme importants, 28 % de l'ensemble de ces événements étant jugés évitables. Parmi les accidents graves et mettant en jeu la vie du patient, 42 % ont été jugés évitables, ce chiffre étant de 18 % pour les événements classés importants. Gurwitz et coll.¹² ont identifié 546 accidents médicamenteux pour 2 403 personnes-années d'observation parmi les résidents de 18 maisons de retraite du Massachusetts (227 accidents médicamenteux pour 1 000 personnes-années). Parmi ces accidents, 1 a été fatal, 6 % ont mis en jeu la vie du patient, 38 % ont été classés comme graves et 56 % comme importants, 51 % de l'ensemble de ces événements étant jugés évitables. Parmi les événements graves, mettant en jeu la vie du patient et fatals, 72 % ont été jugés évitables, ce chiffre

étant de 34 % pour les événements classés importants. Le pourcentage, dans un cadre ambulatoire, d'événements indésirables d'origine médicamenteuse estimés évitables reflète plus celui qui est apparu dans un cadre hospitalier (28 %). Les études faites en milieu hospitalier et en maison de retraite sont en accord avec la nôtre pour indiquer que les accidents les plus sévères doivent être considérés comme plus souvent évitables.

Dans notre étude, les atteintes évitables les plus courantes sont survenues dans les catégories suivantes : rein /électrolytes, tractus gastro-intestinal, hémorragies et métabolisme /endocrinologie. On est plus à même de déployer des efforts de prévention vis à vis de certaines atteintes que d'autres. Une approche technologique, comme l'informatisation de la prescription avec un support d'aide à la décision clinique, peut réduire la fréquence de survenue d'une toxicité rénale, d'une déshydrata-

Tableau 2. Caractéristiques des adhérents à Medicare + Choice Plan.

Catégories spécifiques des médicaments prescrits	Nb de sujets (%) (N = 27 617)
Système cardiovasculaire	14 691 (53,2)
Antibiotiques /anti-infectieux	12 299 (44,5)
Diurétiques	8 139 (29,5)
Opioides	6 055 (21,9)
Hypolipémiants	5 983 (21,7)
Antalgiques non-opioides	5 477 (19,8)
Tractus gastro-intestinal	5 237 (19,0)
Appareil respiratoire	4 303 (15,6)
Dermatologie	4 093 (14,8)
Antidépresseurs	3 634 (13,2)
Sédatifs /hypnotiques	3 554 (12,9)
Nutrition /compléments	3 387 (12,3)
Médicaments hypoglycémifiants	3 180 (11,5)
Stéroïdes	2 683 (9,7)
Ophthalmologie	2 645 (9,6)
Thyroïde	2 585 (9,4)
Antihistaminiques	2 546 (9,2)
Hormones	2 514 (9,1)
Anticoagulants	1 935 (7,0)
Myorelaxants	1 503 (5,4)
Ostéoporose	1 457 (5,3)
Antiépileptiques	950 (3,4)
Antigoutteux	893 (3,2)
Antinéoplasiques	764 (2,8)
Antiplaquetaires	369 (1,3)
Antipsychotiques	325 (1,2)
Antiparkinsoniens	243 (0,9)
Maladie d'Alzheimer	235 (0,9)
Immunomodulateurs	12 (0,04)

Tableau 3. Taux et sévérité des événements indésirables d'origine médicamenteuse.

	Type d'événement indésirable d'origine médicamenteuse		
	Total (n = 1 523)	Évitables (n = 421)	Non évitables (n = 1 102)
Taux pour 1 000 personnes-années (IC à 95 %)	50,1 (47,6-52,6)	13,8 (12,5-15,2)	36,3 (34,1-38,4)
Sévérité des événements, Nb (%)			
Fatals	11 (0,7)	5 (1,2)	6 (0,5)
Mettant en jeu le pronostic vital	136 (8,9)	72 (17,1)	64 (5,8)
Graves	431 (28,3)	167 (39,7)	264 (24,0)
Importants	945 (62,0)	177 (42,0)	768 (69,7)

Abréviation : IC = intervalle de confiance.

EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES DANS UN CADRE AMBULATOIRE

Tableau 4. Effets des événements indésirables d'origine médicamenteuse.

	Type d'événement indésirable d'origine médicamenteuse, Nb (%)		
	Total (n = 1 523)	Évitables (n = 421)	Non évitables (n = 1 102)
Examens biologiques anormaux sans symptômes	203 (13,3)	72 (17,1)	131 (11,9)
Durée des symptômes, jours			
< 1	220 (14,6)	64 (15,4)	156 (14,2)
≥ 1	1 071 (70,3)	275 (65,3)	796 (72,1)
Incapacité*			
Non permanente	13 (0,9)	3 (0,7)	10 (0,9)
Permanente	5 (0,3)	2 (0,2)	3 (0,3)
Décès	11 (0,7)	5 (1,2)	6 (0,5)

* un événement a été défini comme responsable d'une incapacité permanente sur la potentialité du dommage, induit par le médicament et ayant des effets permanents, d'entraîner soit une incapacité physique soit un déficit fonctionnel.

Tableau 5. Fréquence des événements indésirables d'origine médicamenteuse par classe de médicament*.

	Événements indésirables d'origine médicamenteuse, Nb (%)		
	Total (n = 1 523)	Évitables (n = 421)	Non évitables (n = 1 102)
Système cardiovasculaire	396 (26,0)	103 (24,5)	293 (26,6)
Antibiotiques /anti-infectieux	224 (14,7)	13 (3,1)	211 (19,1)
Diurétiques	203 (13,3)	93 (22,1)	110 (10,0)
Antalgiques non-opioïdes	180 (11,8)	65 (15,4)	115 (10,4)
Anticoagulants	121 (7,9)	43 (10,2)	78 (7,1)
Médicaments hypoglycémisants	103 (6,8)	46 (10,9)	57 (5,2)
Stéroïdes	80 (5,3)	11 (2,6)	69 (6,3)
Opioides	74 (4,9)	28 (6,7)	46 (4,2)
Antidépresseurs	48 (3,2)	15 (3,6)	33 (3,0)
Antiépileptiques	35 (2,3)	19 (4,5)	16 (1,5)
Hypolipémiants	30 (2,0)	2 (0,5)	28 (2,5)
Antinéoplasiques	26 (1,7)	1 (0,2)	25 (2,3)
Tractus gastro-intestinal	20 (1,3)	1 (0,2)	19 (1,7)
Nutrition /compléments	20 (1,3)	5 (1,2)	15 (1,4)
Antiplaquettaires	18 (1,2)	7 (1,7)	11 (1,0)
Appareil respiratoire	12 (0,8)	4 (1,0)	8 (0,7)
Sédatifs /hypnotiques	9 (0,6)	6 (1,4)	3 (0,3)
Antipsychotiques	8 (0,5)	4 (1,0)	4 (0,4)
Hormones	8 (0,5)	2 (0,5)	6 (0,5)
Ostéoporose	8 (0,5)	1 (0,2)	7 (0,6)
Myorelaxants	7 (0,5)	3 (0,7)	4 (0,4)
Thyroïde	7 (0,5)	4 (1,0)	3 (0,3)
Antigoutteux	6 (0,4)	1 (0,2)	5 (0,5)
Antiparkinsoniens	4 (0,3)	0	4 (0,4)
Dermatologie	2 (0,1)	0	2 (0,2)
Maladie d'Alzheimer	2 (0,1)	1 (0,2)	1 (0,1)
Antihistaminiques	2 (0,1)	1 (0,2)	1 (0,1)
Immunomodulateurs	2 (0,1)	0	2 (0,2)
Ophtalmologie	2 (0,1)	1 (0,2)	1 (0,1)
Vaccins	1 (0,1)	0	1 (0,1)

* Dans plusieurs catégories, les médicaments ont été associés à plusieurs événements. La somme des événements de chaque colonne est donc supérieure au nombre total d'événements.

tion ou d'anomalies électrolytiques.^{24,25} Traiter les prescriptions médicamenteuses sur un ordinateur équipé d'un support d'aide à la décision permet d'alerter le médecin en cas de possibilité d'interaction médicamenteuse ou s'il y a nécessité d'augmenter la fréquence de la surveillance. Il est possible de pousser le médecin-prescripteur à procéder à des examens de laboratoire lorsqu'il prescrit des anticoagulants, des médicaments de la thyroïde, des antiépileptiques ou certains traitements pharmaceutiques à visée cardiovasculaire (par exemple la digoxine et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine). Alors qu'il existe des preuves de l'intérêt de cette approche pour les patients hospitalisés,²⁶ moins de 5 % des hôpitaux américains ont un système informatique pouvant traiter les prescriptions médicamenteuses.^{27,28} L'utilisation d'un tel système en ambulatoire est même encore plus limité ; cette approche est peut-être aussi utile dans un cadre ambulatoire mais les preuves des bénéfices apportés demeurent largement anecdotiques.²⁹

Les anticoagulants ont été responsables de 121 des 1 523 accidents médicamenteux constatés, un tiers de ces accidents étant considéré comme évitable. Il est nécessaire d'avoir une approche plus systématique dans la décision d'utiliser la warfarine pour prévenir les thromboses cérébrales de la personne âgée, de même qu'une telle approche est nécessaire pour la surveillance du traitement anticoagulant. L'utilisation plus large de consultations spécialisées dans le traitement anticoagulant, dans une pratique de soins coordonnés, a été proposée afin d'augmenter l'efficacité et la sûreté de la warfarine chez les patients âgés.³⁰ Cependant, les bénéfices de cette approche par rapport aux soins traditionnels n'ont pas été établis.³¹

La plupart des effets indésirables dus aux antibiotiques ont été jugés non-évitable. Il est largement reconnu, cependant, que ces agents sont souvent exagérément utilisés, particulièrement en ambulatoire.³² De nombreux effets secondaires des antibiotiques (par exemple une éruption ou une diarrhée) auraient peut-être pu être évités si la décision de mettre en œuvre le traitement avait été plus rigoureusement examinée.

La plupart des erreurs responsables d'accidents médicamenteux sont survenues lors des étapes de prescription et de surveillance. Cependant, une erreur provenant du patient a été en cause dans plus de 20 % des cas. La question de l'observance thérapeutique du patient n'a été que peu étudiée dans la littérature traitant de la prévention des effets indésirables des médicaments pour la sécurité des patients, mais cette question est réellement très importante.³³ Dans les études sur les accidents médicamenteux évitables effectuées dans les hôpitaux ou les établissements de soins de long séjour, les erreurs imputables au patient ne sont pas consi-

dérées comme un problème important. Dans ces cadres cliniques, on présume que tous les aspects du traitement pharmaceutique sont supervisés ; généralement on considère que le patient a peu de responsabilités, si ce n'est aucune, dans l'administration du médicament ou sa surveillance. A l'inverse, dans un cadre ambulatoire, de telles responsabilités sont étendues au patient et /ou aux membres de sa famille. Bien que les conséquences négatives sur les bénéfices du traitement en cas de non-respect de celui-ci par le patient soient de mieux en mieux reconnues,³⁴ les conséquences sur le risque d'accident thérapeutique ne sont pas suffisamment considérées. L'éducation du patient est une composante importante de la plupart des efforts mis en œuvre pour améliorer l'observance thérapeutique. Il est donc instructif de noter qu'une mauvaise information du patient sur l'utilisation de ses médicaments a été identifiée dans notre étude comme une erreur fréquente d'accident évitable.

Notre étude a été conduite au sein d'un seul groupe multidisciplinaire de praticiens fournissant des soins à des personnes âgées de 65 ans et plus résidant dans une aire géographique définie et la majeure partie de notre population était formée de sujets adhérents à Medicare + Choice Plan. Ce cadre particulier est idéal pour de telles recherches, car les données automatisées sur les médicaments prescrits et les résultats des examens de laboratoire, ainsi que les comptes-rendus cliniques informatisés, sont facilement disponibles. Au moment de notre étude, bien que 17 % seulement de tous les bénéficiaires de Medicare au niveau national aient été adhérents à Medicare + Choice Plan,³⁵ les caractéristiques d'âge et de sexe de la population de notre étude reflétaient fidèlement celles de l'ensemble de la population américaine âgée de 65 ans et plus.²³

Si l'on généralise les résultats de la présente étude à l'ensemble des bénéficiaires de Medicare, alors c'est plus de 1 900 000 événements indésirables d'origine médicamenteuse, dont plus du quart sont évitables, qui apparaissent chaque année dans cette population de 38 millions de personnes. En outre, des estimations basées sur notre étude suggèrent que l'on dépasse chaque année le chiffre de 180 000 accidents médicamenteux fatals ou mettant en jeu le pronostic vital, dont plus de la moitié pourrait être évitée. Pour un certain nombre de raisons, ces estimations sont probablement minimisées. Dans notre étude, la plupart des comptes-rendus des patients externes (> 80 %) étaient disponibles sous une forme électronique, car faisant partie de dossiers médicaux informatisés, et les comptes-rendus manuscrits n'ont pas été recherchés systématiquement, ce qui réduit probablement le nombre total d'événements indésirables recensés. Pour établir les informations sur les incidents imputables aux médicaments, nous nous sommes appuyés seulement sur celles contenues dans les dossiers médicaux des patients

externes. Les pharmaciens investigateurs cliniques ont été avertis qu'ils pouvaient analyser ces dossiers grâce à différentes sources, à savoir les informations automatisées, les comptes-rendus hospitaliers de sortie, les comptes-rendus du service d'urgence, les rapports spontanés des professionnels de santé et les rapports administratifs concernant les incidents, mais ils n'ont pas analysé chaque dossier médical. Une analyse périodique systématique de tous les dossiers médicaux aurait, cependant, probablement fourni l'occasion d'identifier plus d'événements indésirables d'origine médicamenteuse. De plus, dans quelques cas, l'information contenue dans les dossiers des patients externes était limitée et il n'y avait aucune information appropriée disponible qui aurait permis aux médecins-réviseurs de classer l'incident comme un événement indésirable d'origine médicamenteuse. Il n'y a pas eu de contact direct avec les patients dans cette étude ; l'interrogatoire des patients aurait pu fournir une occasion d'identifier d'autres effets secondaires.³⁶

Nous n'avons pas écarté de notre calcul du dénominateur personnes-temps les patients ayant effectué un séjour à l'hôpital ou un séjour court en établissement de soins spécia-

lisés ou de rééducation. Cependant, nous pensons que, si un tel ajustement avait été fait, cela aurait très peu affecté nos estimations. Des données du National Center for Health Statistics récemment publiées indiquent, par exemple, que, pour l'année 2000, aux Etats-Unis, la durée moyenne d'hospitalisation des personnes âgées de 65 ans et plus a été de 2 jours.³⁷

La fiabilité des différents intervenants quant à leur évaluation d'une relation causale entre événements indésirables et traitements médicaux, basée sur une analyse de dossiers médicaux, a été critiquée.³⁸ Nous avons cependant constaté dans cette étude que le niveau d'accord entre les différents médecins-réviseurs était élevé. Plusieurs auteurs ont sévèrement critiqué l'estimation du nombre de décès imputables à une erreur médicale, avançant la nécessité d'être certain que ce soit bien l'accident médicamenteux qui soit la cause de la mort du patient qui sans cela aurait survécu.³⁹⁻⁴¹ Le décès n'était pas un des principaux critères de jugement de notre étude. Ainsi que l'on écrit Hayward et Hofer : "les améliorations des systèmes de soins justifiées par les erreurs commises ne devraient pas être basées sur les conséquences de ces erreurs mais plutôt sur

Tableau 6. Fréquence des différents types d'événements indésirables d'origine médicamenteuse*.

	Evénements indésirables d'origine médicamenteuse, Nb (%)		
	Total (n = 1 523)	Evitables (n = 421)	Non évitables (n = 1 102)
Tractus gastro-intestinal	336 (22,1)	89 (21,1)	247 (22,4)
Rein/électrolytes	255 (16,7)	112 (26,6)	143 (13,0)
Hémorragie	194 (12,7)	67 (15,9)	127 (11,5)
Troubles du métabolisme/endocrinologie	145 (9,5)	58 (13,8)	87 (7,9)
Dermatologie/allergie	120 (7,9)	9 (2,1)	111 (10,1)
Infection	91 (6,0)	2 (0,5)	89 (8,1)
Appareil respiratoire	83 (5,4)	12 (2,9)	71 (6,4)
Neuro-psychiatrie	75 (4,9)	36 (8,6)	39 (3,5)
Oedèmes	72 (4,7)	6 (1,4)	66 (6,0)
Syncopes/Vertiges	72 (4,7)	20 (4,8)	52 (4,7)
Cardiovasculaire	66 (4,3)	25 (5,9)	41 (3,7)
Foie	23 (1,5)	3 (0,7)	20 (1,8)
Anorexie/perte de poids	18 (1,2)	8 (1,9)	10 (0,9)
Ataxie/troubles de la marche	15 (1,0)	6 (1,4)	9 (0,8)
Chute sans blessure	15 (1,0)	10 (2,4)	5 (0,5)
Hématologie	14 (0,9)	1 (0,2)	13 (1,2)
Effets anticholinergiques†	12 (0,8)	4 (1,0)	8 (0,7)
Chute avec blessure	8 (0,5)	4 (1,0)	4 (0,4)
Troubles musculo-squelettiques	5 (0,3)	1 (0,2)	4 (0,4)
Symptômes extrapyramidaux/dyskinésie tardive	4 (0,3)	0	4 (0,4)
Déclin des capacités fonctionnelles‡	3 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,2)
Incontinence	1 (0,1)	0	1 (0,1)

* Les événements indésirables d'origine médicamenteuse peuvent se manifester par plus d'un type d'effet.

† Les effets anticholinergiques sont la sécheresse buccale, la sécheresse oculaire, la rétention d'urine et la constipation.

‡ Evénement indésirable d'origine médicamenteuse se manifestant exclusivement par un déclin des capacités fonctionnelles lors des activités journalières sans autre type d'événement. D'autres types d'événements ont pu être associés à un déclin des capacités fonctionnelles.

l'examen soigneux de la spécificité des erreurs et sur l'efficacité et le coût des mesures visant à les prévenir.^{7,43}

Comment les données de notre étude doivent-elles être utilisées pour améliorer la qualité des soins prodigués aux personnes âgées en ambulatoire ? Heureusement, de nombreux systèmes de soins médicaux évoluent et l'on se préoccupe désormais de réparer les défaillances d'organisation de ces systèmes susceptibles de contribuer à l'apparition d'erreurs.^{7,43,44} Il est nécessaire de mettre en place dans le cadre ambulatoire un renforcement de la surveillance et des systèmes permettant de signaler les effets indésirables des médicaments. Il n'est pas possible, du fait de leur coût, de déployer de façon continue des efforts aussi intenses que ceux décrits dans le présent travail mais une surveillance automatisée, quel qu'en soit le type, peut être instaurée, comme l'informatisation des dossiers médicaux qui est de plus en plus souvent adoptée. Une telle surveillance n'est cependant quasiment jamais mise en place en externe.

Les erreurs commises lors des étapes de prescription et de surveillance, dans le cadre ambulatoire, peuvent être particulièrement sensibles à des stratégies de prévention utilisant des systèmes informatiques. Avant de recommander sa mise en application sur une large échelle, dans un cadre ambulatoire, dans le but de réduire le risque iatrogène, le traitement informatisé des prescriptions médicamenteuses avec aide à la décision clinique doit être plus largement expérimenté. De nouvelles approches pour améliorer la collaboration entre ceux qui prescrivent les médicaments et ceux qui les connaissent le mieux, c'est-à-dire les pharmaciens, doivent être développées et expérimentées dans le cadre ambulatoire.^{16,45}

Augmenter l'implication des personnes âgées dans leur traitement est également potentiellement bénéfique pour réduire le risque d'erreurs thérapeutiques. Les schémas de traitement complexes peuvent provoquer des confusions de la part des personnes âgées et des membres de leur famille. Les patients et leurs familles comptent généralement sur les médecins et les pharmaciens pour leur fournir des instructions complètes et précises sur la prise et la surveillance de leurs médicaments. Cependant celles-ci sont souvent données trop rapidement, ce qui aboutit à une information incomplète.⁴⁶ Kaushal et coll.²⁹ ont recommandé aux parents d'enfants malades de consulter les informations fournies sur Internet, qui peuvent venir en complément de celles délivrées verbalement par les médecins et les pharmaciens. Les pages Web personnalisées peuvent apporter des renseignements sur des schémas thérapeutiques spécifiques, ce qui peut améliorer l'observance thérapeutique.

En résumé, les événements indésirables d'origine médicamenteuse sont fréquents et souvent évitables chez les personnes âgées dans un cadre ambulatoire. Notre étude four-

nit des preuves supplémentaires de la nécessité de développer et d'évaluer de nouvelles stratégies permettant de réduire le risque de dommages imputables aux médicaments dans la population âgée traitée en ambulatoire.

Affiliation des auteurs : Meyers Primary Care Institute et the University of Massachusetts Medical School (Drs Gurwitz, Harrold, Garber, Kelleher, Field, Fish, and DeBellis, Ms Cadoret, and Mr Seger), Worcester, et Brigham and Women's Hospital and Partners Health-Care System (Drs Rothschild and Bates), Boston, Mass.

Liens financiers : Le Dr Bates est consultant et siège dans le bureau de conseil de McKesson Med Management, un partenaire qui aide les hôpitaux à prévenir les événements indésirables médicamenteux ; il a reçu des honoraires comme orateur de Automated Healthcare, qui fabrique des robots délivrant des médicaments ; et il est consultant pour Alaris, qui fabrique des systèmes d'administration intraveineuse de médicaments.

Contributions des auteurs : *concept et schéma de l'étude :* Gurwitz, Field, Garber, Bates.

Recueil des données : Gurwitz, Field, Harrold, DeBellis, Seger, Cadoret, Fish, Garber, Kelleher, Bates. *Analyse et interprétation des données :* Gurwitz, Field, Harrold, Rothschild, Cadoret, Bates.

Rédaction du manuscrit : Gurwitz, Field.

Révision critique du manuscrit : Gurwitz, Harrold, Rothschild, DeBellis, Seger, Cadoret, Fish, Garber, Kelleher, Bates.

Expertise statistique : Field.

Obtention du financement : Gurwitz, Field, Bates.

Soutien administratif, technique et matériel : Gurwitz, Field, Harrold, Rothschild, DeBellis, Seger, Cadoret, Fish, Garber, Kelleher, Bates.

Supervision de l'étude : Gurwitz.

Financement/soutien : Ce travail a été soutenu par une bourse de recherche AG 15979, cofinancée par le National Institute on Aging et l'Agency for Healthcare Research and Quality.

Information : Le contenu est sous la seule responsabilité des auteurs et ne représenté pas nécessairement les vues officielles du National Institute on Aging et de l'Agency for Healthcare Research and Quality.

Remerciements : Nous remercions Jill Auger, RPh et Leslie Garber, RPh, pour leur aide dans le recueil des données utiles à cette étude ; Mary Ellen Stansky et Jackie Cernieux, MPH, pour leur aide pour les aspects techniques de cette étude et Bessie Petropoulos pour son aide dans la préparation du manuscrit.

BIBLIOGRAPHIE

- Willcox SM, Himmelstein DU, Woolhandler S. Inappropriate drug prescribing for the community-dwelling elderly. *JAMA*. 1994;272:292-296.
- Zhan C, Sangl J, Bierman AS, et al. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the National 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA*. 2001;286:2823-2829.
- Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Inappropriate drug prescribing in home-dwelling elderly patients: a population-based survey. *Arch Intern Med*. 2002;162:1707-1712.
- Hanlon JT, Schmader KE, Boult C, et al. Use of inappropriate prescription drugs by older people. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:26-34.
- Hanlon JT, Fillenbaum GG, Schmader KE, Kushibhatla M, Horner RD. Inappropriate drug use among community-dwelling elderly. *Pharmacotherapy*. 2000;20:575-582.
- Bates DW, Boyle LD, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape LL. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med*. 1995;10:199-205.
- Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, eds. *To Err Is Human: Building a Safer Health System*. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
- Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone Survey. *JAMA*. 2002;287:337-344.
- Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implications for prevention: ADE Prevention Study Group. *JAMA*. 1995;274:29-34.
- Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, et al. Systems analysis of adverse drug events. *JAMA*. 1995;274:35-43.
- Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA*. 1997;277:301-306.
- Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med*. 2000;109:87-94.
- AMA Code Manager 1999, Chicago, Ill: American Medical Association; 1998.
- Honigman B, Lee J, Rothschild J, et al. Using computerized data to identify adverse drug events in outpatients. *J Am Med Inform Assoc*. 2001;8:254-266.
- Honigman B, Light P, Pulling RM, Bates DW. A computerized method for identifying incidents associated with adverse drug events in outpatients. *Int J Med Inf*. 2001;61:21-32.
- Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA*. 1999;282:267-270.
- Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA*. 2001;285:2114-2120.
- Bates DW, Leape LL, Cullen DJ, et al. Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention on serious medication errors. *JAMA*. 1998;280:1311-1316.
- Bates DW, Spell N, Cullen DJ, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA*. 1997;277:307-311.
- Freedman VA, Martin LG, Schoeni RF. Recent trends in disability and functioning among older adults in the United States: a systematic review. *JAMA*. 2002;288:3137-3146.
- Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine*. 2nd ed. Boston, Mass: Little Brown & Co; 1991.
- Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. 3rd ed. Boston, Mass: PWS-Kent; 1990.
- National Center for Health Statistics. Data Warehouse on Trends in Health and Aging, under Resident Population, National and State, Population by Age, Sex, and Race: National and State, National Estimates for 1990-2000. Available at: <http://www.cdc.gov/nchs/about/otheract/aging/trenddata.htm>. Accessed January 31, 2003.
- Chertow GM, Lee J, Kuperman GJ, et al. Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency. *JAMA*. 2001;286:2839-2844.
- Walton RT, Harvey E, Dovey S, Freemantle N. Computerized advice on drug dosage to improve prescribing practice. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;1:CD002894.
- Shojania K, Duncan B, McDonald K, Wachter RM, eds. *Making Health Care Safer: A Critical Analysis of Patient Safety Practices*. Rockville, Md: Agency for Healthcare Research and Quality; 2001. Evidence Report/Technology Assessment No. 43; AHRQ publication 01-E058.
- The Leapfrog Group. Patient Safety Survey Results Summary. January 17, 2002. Available at: <http://www.leapfroggroup.org/Briefing/ResultsSummary011702.pdf>. Accessed August 9, 2002.
- Leape LL, Berwick DM, Bates DW. What practices will most improve safety? evidence-based medicine meets patient safety. *JAMA*. 2002;288:501-507.
- Kaushal R, Barker KN, Bates D. How can information technology improve patient safety and reduce medication errors in children's health care? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155:1002-1007.
- Knight EL, Avorn J. Quality indicators for appropriate medication use in vulnerable elders. *Ann Intern Med*. 2001;135:703-710.
- Matchar DB, Samsa GP, Cohen SJ, Oddone EZ, Gurgelski AE. Improving the quality of anticoagulation of patients with atrial fibrillation in managed care organizations: results of the managing anticoagulation services trial. *Am J Med*. 2002;113:42-51.
- Linder JA, Stafford RS. Antibiotic treatment of adults with sore throat by community primary care physicians: a national survey, 1989-1999. *JAMA*. 2001;286:1181-1186.
- Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med*. 1990;150:841-845.
- Applegate WB. Elderly patients' adherence to statin therapy. *JAMA*. 2002;288:495-497.
- Centers for Medicare and Medicaid Services. Medicare Managed Care Contract Plans - Monthly Summary Report. Available at: <http://www.hcfa.gov/stats/mmcc.htm>. Accessed August 7, 2002.
- Gandhi TK, Burstin HR, Cook EF, et al. Drug complications in outpatients. *J Gen Intern Med*. 2000;15:149-154.
- Kozak LJ, Hall JM, Owings MF. *National Hospital Discharge Survey: 2000 Annual Summary With Detailed Diagnosis and Procedure Data*. Hyattsville, Md: National Center for Health Statistics; 2002. Advanced Data From Vital Health Statistics, No. 13(153).
- Thomas EJ, Studdert DM, Brennan TA. Reliability of medical record review for estimating adverse event rates. *Ann Intern Med*. 2002;136:812-816.
- Sox HC, Woloshin S. How many deaths are due to medical error? getting the number right. *Eff Clin Pract*. 2000;6:277-283.
- McDonald CJ, Weiner M, Hui SL. Deaths due to medical errors are exaggerated in Institute of Medicine report. *JAMA*. 2000;284:93-95.
- Leape LL. Institute of Medicine: medical error figures are not exaggerated. *JAMA*. 2000;284:95-97.
- Hayward RA, Hofer TP. Estimating hospital deaths due to medical errors: preventability is in the eye of the reviewer. *JAMA*. 2001;286:415-420.
- Benwick DM. Continuous improvement as an ideal in health care. *N Engl J Med*. 1989;320:53-56.
- Leape LL. Error in medicine. *JAMA*. 1994;272:1851-1857.
- Gurwitz JH, Rochon P. Improving the quality of medication use in elderly patients: a not-so-simple prescription. *Arch Intern Med*. 2002;162:1670-1672.
- Katz JN, Daltroy LH, Brennan TA, Liang MH. Informed consent and the prescription of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 1992;35:1257-1263.