



HAL
open science

Latrogénie médicamenteuse et admissions en réanimation : investigation des principales causes

Pierre-Alain Jolivot

► **To cite this version:**

Pierre-Alain Jolivot. Latrogénie médicamenteuse et admissions en réanimation : investigation des principales causes. Santé publique et épidémiologie. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2016. Français. NNT : 2016PA066463 . tel-01504646v1

HAL Id: tel-01504646

<https://theses.hal.science/tel-01504646v1>

Submitted on 10 Apr 2017 (v1), last revised 13 Apr 2017 (v2)

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE DE DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE**

Spécialité

Epidémiologie clinique

Ecole doctorale Pierre Louis de santé publique à Paris :
Epidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale

Laboratoire UMR-S 1136 INSERM, Equipe 6 : Epidémiologie hospitalière, qualité et organisation
des soins

Présentée par

M. Pierre-Alain Jolivot

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Sujet de la thèse :

Iatrogénie médicamenteuse et admissions en réanimation : investigation des principales
causes

soutenue le 15 décembre 2016

devant le jury composé de :

Pr Christine Fernandez
Pr Pascal Bonnabry
Pr Christian Mélot
Pr Philippe Aegerter
Dr Jacques Weissenburger

Directeur de thèse
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur

"Tout homme est sujet à l'erreur, toute médecine est dangereuse. Mais erreur pour erreur, danger pour danger, je préfère encore le médecin qui nous laisse mourir au médecin qui nous tue."

Citation de Madame de Girardin ; Maximes et pensées (1855)

Remerciements

Je remercie,

Madame Christine Fernandez, pour m'avoir donnée l'opportunité de faire ces travaux de recherche et pour la confiance qu'elle m'a témoignée.

Monsieur Patrick Hindlet, pour sa disponibilité, son soutien et son aide précieuse.

Monsieur Gilles Hejblum, pour ses conseils méthodologiques et statistiques, sa rigueur, sa disponibilité, pour m'avoir fait découvrir le logiciel "R" et expliqué les rudiments de son fonctionnement. J'ai beaucoup appris de nos échanges et de son encadrement.

Monsieur Bertrand Guidet, pour m'avoir permis d'effectuer une partie de mes travaux dans l'unité de réanimation médicale qu'il dirige, pour ses conseils, sa disponibilité et son optimisme.

Madame Claire Pichereau, pour sa collaboration scientifique et son implication dans nos recherches.

Tout le personnel de l'unité de réanimation médicale de l'hôpital Saint Antoine (médecins seniors et juniors, externes en médecine et pharmacie, infirmières, cadres et secrétaires) car sans leur aide de tous les jours, l'étude que nous avons menée n'aurait pas pu être réalisée.

Monsieur Pascal Bonnabry, Monsieur Christian Mélot, Monsieur Philippe Aegerter, Monsieur Jacques Weissenburger pour avoir accepté d'être membres de mon jury.

Nicolas, mes amis et ma famille pour leur soutien si précieux au quotidien.

Résumé de la thèse

Les évènements indésirables médicamenteux (EIM) regroupent à la fois les effets indésirables des médicaments (ADR : *Adverse Drug Reactions*), considérés comme non évitables, et les erreurs médicamenteuses (EM), considérées comme évitables.

Les EIM peuvent être responsables d'admissions hospitalières rendant nécessaire, dans certains cas, une admission en réanimation. **L'objectif de cette thèse est d'étudier les EIM conduisant à une admission en réanimation.**

Dans un premier temps, nous avons conduit une **revue systématique de la littérature** portant sur l'incidence des hospitalisations en réanimation pour EIM. La recherche bibliographique a été effectuée sur la période de publication des articles de janvier 1982 à juillet 2014. Une méta-analyse a été entreprise.

Au total, 11 études parmi les 4 311 initialement identifiées lors de la recherche bibliographique ont été intégrées dans la méta-analyse. L'incidence des EIM nécessitant une admission en réanimation variait de 0,37 à 27,4 %, la mortalité associée variait de 2,0 à 28,1 % et la durée moyenne de séjour était comprise entre 2,3 et 6,4 jours. Au total, 17,5 à 85,7 % de ces EIM étaient jugés évitables. Le « *forest plot* » analysant l'incidence des EIM responsables d'admissions en réanimation chez des patients adultes indiquait une forte hétérogénéité entre les études ($I^2 > 98 \%$). Cette hétérogénéité portait sur de nombreux points, notamment les populations étudiées, les évènements relevés, les méthodes d'imputabilité, les définitions de l'évitabilité et de la sévérité des évènements.

Cette revue systématique, qui a permis de décrire les EIM responsables d'admissions en réanimation en termes d'incidence, d'évitabilité et de mortalité, a toutefois mis en évidence certaines limites à l'interprétation et à la comparaison des résultats des études (hétérogénéité des méthodes, risque de biais élevé).

Afin de préciser et compléter les données rapportées dans la littérature, nous avons mené dans un second temps une **étude observationnelle** d'une durée d'un an dans le service de réanimation médicale d'un hôpital universitaire parisien. Cette étude avait pour objectif d'estimer l'incidence, d'évaluer l'évitabilité, la sévérité, le coût des EIM responsables d'admissions en réanimation et d'identifier les causes amorce à l'origine des EM.

Au total, 743 séjours consécutifs ont été inclus et classés en 3 groupes : séjours liés à une EM (groupe « EM »), séjours liés à un ADR (groupe « ADR ») et séjours non liés à une iatrogénie médicamenteuse (groupe « contrôle »). Parmi ces 743 séjours, 173 (23,3 %) étaient liés à un EIM, dont 102 (13,7 % des séjours) à une EM et 71 (9,6 % des séjours) à un ADR. Le taux d'évènements évitables était ainsi de 0,59 (EM/EIM).

Le taux de mortalité intra-hospitalière, les coûts et la durée du séjour hospitalier étaient similaires entre le groupe « EM » et le groupe « contrôle », alors qu'ils étaient significativement plus élevés dans le groupe « ADR » par rapport aux deux autres groupes. Le taux de mortalité en réanimation, la durée et le coût du séjour en réanimation étaient similaires dans les 3 groupes.

La non-observance des patients à leur traitement médicamenteux était la principale cause amorce des EM (n = 31/102). Les 102 séjours évitables liés à une EM représentaient un total de 528 journées d'hospitalisation en réanimation, occupant ainsi en moyenne 1,4 lit par jour sur une période d'un an pour un coût total de 747 651 €.

Ce travail conclut sur la nécessité d'effectuer des études complémentaires afin d'évaluer les moyens à mettre en œuvre pour diminuer l'incidence des EIM responsables d'admissions en réanimation.

Mots-clés : iatrogénie médicamenteuse, erreurs médicamenteuses, effets indésirables, réanimation, revue systématique, étude observationnelle.

Thesis summary

Adverse drug events (ADE) include adverse drug reactions (ADR), considered as not preventable and medication errors (ME), considered as preventable. ADE can lead to hospital admission, and in some cases, admission to an ICU (Intensive Care Unit) is mandatory. **The aim of this thesis is to describe ADE responsible for ICU admissions.**

First, we conducted a **systematic review** dealing with the incidence of ADE requiring ICU admission in adult patients. The period of publication for article search was from January 1982 to July 2014.

A total of 11 studies, out of the 4 311 identified in the initial literature search, were included in the meta-analysis. The reported incidences of ADE requiring ICU admission in adult patients ranged from 0.37 to 27.4%, with an associated mortality rate ranging from 2.0 to 28.1% and a mean length of stay ranging from 2.3 to 6.4 days. Preventable events accounted for 17.5 to 85.7% of the events. The forest plot examining the incidence of ADE requiring ICU admission in adult patients was associated with high heterogeneity (I^2 statistic > 98%). Heterogeneity across studies concerned many features, including studied populations, events considered, causality assessment methods, definitions of preventability and severity.

This systematic review described the incidence, preventability and mortality of ADE responsible for ICU admissions. However, the interpretation and the comparison of the results was limited (methods heterogeneity, high risk of bias).

To get more insight into this topic and to complete the published data, we performed a one-year **observational study** in a medical ICU of a teaching parisian hospital. The objectives of the study were to estimate the incidence of ICU admissions due to ADE, to assess preventability, severity and costs of these ADE and to determine the leading causes of medication errors (preventable ADE).

A total of 743 consecutive admissions were included and categorized into three groups: admissions due to medication errors (“ME” group), admissions due to ADR (“ADR” group) and admissions not related to ADE (“control” group). Among the 743 ICU admissions included during the study period, 173 (23.3%) were due to ADE, with 102 (13.7%) related to medication errors and 71 (9.6%) to ADR, yielding a preventability rate of ADE of 0.59.

Hospital mortality rate, corresponding costs and length of stay were similar in the “ME” and “control” groups, whereas they were significantly higher in the “ADR” group. ICU mortality, length of stay and the corresponding costs were similar in the three groups. Medication non-compliance was the main leading cause of ME (n = 31/102). The 102 medication error-related admissions accounted for a total of 528 days of hospitalization in the ICU, requiring a mean of 1.4 ICU beds per day over the one-year period, with an associated total cost amounting to 747,651 €.

This work concludes that further studies should be performed to assess ways to reduce the incidence of ADE responsible for ICU admissions.

Keywords: Drug-Related Side Effects And Adverse Reactions, Medication Errors, Intensive Care Units, Review, Observational Study.

Production scientifique

Publications

- **Jolivot P-A**, Hindlet P, Pichereau C, Fernandez C, Maury E, Guidet B et Hejblum G. A systematic review of adult admissions to ICUs related to adverse drug events. Crit Care. 2014;18(6):643.
- **Jolivot P-A**, Pichereau C, Hindlet P, Hejblum G, Bigé N, Maury E, Guidet B et Fernandez C. An observational study of adult admissions to a medical ICU due to adverse drug events. Ann Intensive Care. 2016;6(1):9.
- **Jolivot P-A**, Poinsignon V, Paci A, Guidet B, Pichereau C, Fernandez C et Hindlet P. A case of melphalan sustained accumulation in an 80-year old patient. Int J Clin Pharm. 2015;37(6):984-7.

Communications orales

- **Jolivot P-A**, Hindlet P, Pichereau C, Fernandez C, Maury E, Guidet B et Hejblum G. Revue systématique portant sur les admissions de patients adultes en unités de soins intensifs liées à des évènements médicamenteux. Communication orale au 42^{ème} Congrès International de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), Paris (France) 15-17 janv. 2014.
- Pichereau C, **Jolivot P-A**, Hindlet P, Bigé N, Bourcier S, Ait Oufella H, Galbois A, Lejour G, Vong L-V, Baudel J-L, Maury E, Fernandez C, Hejblum H et Guidet B. Évènements indésirables liés à la prise en charge médicamenteuse et admission en réanimation : étude prospective observationnelle monocentrique sur un an. Communication orale au 43^{ème} Congrès International de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), Paris (France) 21-23 janv. 2015.

Sommaire

Remerciements	3
Résumé de la thèse	4
Thesis summary.....	6
Production scientifique.....	8
Liste des abréviations	13
1 L’iatrogénie médicamenteuse : généralités	15
1.1 Définitions.....	15
1.1.1 Iatrogénie médicamenteuse	15
1.1.2 Effet indésirable médicamenteux	16
1.1.3 Erreur médicamenteuse	17
1.1.4 Gravité d’un évènement indésirable.....	18
1.2 Données épidémiologiques	19
1.2.1 Données épidémiologiques en France.....	19
1.2.1.1 Enquêtes Nationales sur les Évènements Indésirables graves associés aux Soins : ENEIS, 2004 et 2009.....	19
1.2.1.2 Enquête sur les effets indésirables des Médicaments, Incidence et Risque : EMIR, 2007.....	21
1.2.1.3 Guichet des erreurs médicamenteuses	22
1.2.1.4 Recommandations de la Haute Autorité de Santé	23

1.2.1.5	Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament (2013)	24
1.2.2	Données épidémiologiques en Europe	26
1.2.3	Données épidémiologiques au niveau mondial	31
1.2.3.1	Évènements indésirables médicamenteux	31
1.2.3.1.1	Évènements indésirables médicamenteux en milieu ambulatoire	31
1.2.3.1.2	Évènements indésirables médicamenteux en milieu hospitalier	34
1.2.3.2	Effets indésirables médicamenteux	36
1.2.3.2.1	Effets indésirables médicamenteux en milieu ambulatoire	36
1.2.3.2.2	Effets indésirables médicamenteux en milieu hospitalier	39
1.2.3.3	Erreurs médicamenteuses	43
1.2.3.3.1	Erreurs médicamenteuses en milieu ambulatoire	43
1.2.3.3.2	Erreurs médicamenteuses en milieu hospitalier	47
2	L’iatrogénie médicamenteuse responsable d’admissions en réanimation : généralités ...	52
2.1	Les unités de réanimation.....	52
2.1.1	Les unités de réanimation : définition	52
2.1.2	Les unités de réanimation : vers une rationalisation des séjours.....	53
2.1.3	Les unités de réanimation : un lieu à haut risque de complications iatrogènes .	53
3	Travaux effectués dans le cadre de la thèse	57
3.1	L’iatrogénie médicamenteuse responsable d’admissions en réanimation : revue systématique de la littérature.....	57

3.1.1	Objectifs	57
3.1.2	Résumé de l'article.....	57
3.1.3	Article : A systematic review of adult admissions to ICUs related to adverse drug events. Jolivot P-A, Hindlet P, Pichereau C, Fernandez C, Maury E, Guidet B et Hejblum G. Critical Care. 2014.	59
3.1.4	Commentaires et perspectives.....	87
3.2	Admissions de patients adultes en réanimation médicale, liées à une iatrogénie médicamenteuse : une étude observationnelle	92
3.2.1	Objectifs	92
3.2.2	Résumé de l'article.....	92
3.2.3	Article : An observational study of adult admissions to a medical ICU due to adverse drug events. Jolivot P-A, Pichereau C, Hindlet P, Hejblum G, Bigé N, Maury E, Guidet B et Fernandez C. Annals of Intensive Care. 2016.	93
3.2.4	Résultats complémentaires (non publiés).....	117
3.2.4.1	Évaluation de l'imputabilité et comparaison des méthodes d'imputabilité utilisées	117
3.2.4.1.1	Évaluation du lien de causalité entre les médicaments suspects et les évènements indésirables médicamenteux.....	117
3.2.4.1.2	Évaluation de la concordance des résultats d'imputabilité entre les différentes méthodes d'imputabilité.....	118
3.2.4.1.3	Évaluation du lien de causalité entre la survenue d'évènement(s) indésirable(s) médicamenteux et les admissions en réanimation.....	119

3.2.4.2	Nombre de causes amorces impliquées dans les séjours liés aux erreurs médicamenteuses.....	121
3.2.4.3	Séjours liés à la prise de médicaments en automédication.....	122
3.2.4.4	Évaluation du caractère attendu / inattendu des EIM.....	123
3.2.5	Commentaires et perspectives.....	124
3.3	Un cas avéré d'accumulation de melphalan chez une patiente de 80 ans.....	129
3.3.1	Objectifs.....	129
3.3.2	Résumé de l'article.....	130
3.3.3	Article : A case of melphalan sustained accumulation in an 80-year old patient. Jolivot P-A, Poinsignon V, Paci A, Guidet B, Pichereau C, Fernandez C et Hindlet P. International Journal of Clinical Pharmacy. 2015.....	130
3.3.4	Commentaires.....	135
4	Discussion générale.....	137
4.1	Admissions en réanimation liées aux effets indésirables médicamenteux.....	137
4.2	Admissions en réanimation liées aux erreurs médicamenteuses.....	141
5	Conclusions et perspectives.....	148
	Bibliographie.....	151
	Table des illustrations.....	160
	Table des tableaux.....	161

Liste des abréviations

ACP : American College of Physicians

ADE : Adverse Drug Event(s)

ADR : Adverse Drug Reaction(s)

AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé

ATC : Anatomical Therapeutic Chemical

CINAHL : Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

DARE : Database of Abstracts of Reviews of Effects

DCI : Dénomination Commune Internationale

DHOS : Direction de l'Hospitalisation et de l'Offre de Soins

EIG : Évènement Indésirable Grave

EIM : Évènements Indésirables Médicamenteux

EM : Erreur(s) Médicamenteuse(s)

EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque

ENEIS : Enquête Nationale sur les Évènements Indésirables graves associés aux Soins

HAS : Haute Autorité de Santé

IC : Intervalle de Confiance

ICU : Intensive Care Unit(s)

IGSII : Indice de Gravité Simplifié version II

IIQ : Intervalle Interquartile

IPA : International Pharmaceutical Abstracts

LILACS : Literature in the Health Sciences in Latin America and the Caribbean

ME : Medication Error(s)

MEDPAR : MEDicare Provider Analysis and Review

NCC MERP : National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention

NHS : National Health Service

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PGR : Plan de Gestion des Risques

PMSA : Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Âgé

PSUR : Periodic Safety Update Report

REMED : Revue des Erreurs liées aux Médicaments / « *Review of Errors in MEDication* »

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SAPSII : Simplified Acute Physiology Score version II

STROBE : Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology

UE : Union Européenne

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

1 L’iatrogénie médicamenteuse : généralités

1.1 Définitions

De nombreux termes relatifs à l’iatrogénie médicamenteuse et aux évènements et effets indésirables médicamenteux sont utilisés dans la littérature. Nous allons dans un premier temps les définir.

1.1.1 Iatrogénie médicamenteuse

Le terme « iatrogénie » provient du grec « *iatros* » = médecin et « *génos* » = origine, cause. Il signifie donc « qui est provoqué par le médecin ». Par extension, l’iatrogénie médicamenteuse correspond à toute manifestation clinique nocive relative à la prise en charge médicamenteuse d’un patient.

Le terme « iatrogénie médicamenteuse » est synonyme dans la littérature française des termes « Evènements Indésirables Médicamenteux » (EIM) et « Evènements Iatrogènes Médicamenteux » et dans la littérature anglo-saxonne du terme « *Adverse Drug Event* » (ADE) défini par Nebeker *et al.* comme “*any injury from medical intervention related to a drug*” (1).

Selon Bedouch *et al.* « *L’évènement indésirable médicamenteux est un dommage survenant chez le patient, lié à sa prise en charge médicamenteuse et résultant de soins appropriés, de soins inadaptés ou d’un déficit de soins. L’évènement indésirable médicamenteux peut se traduire, notamment par : l’aggravation de la pathologie existante, l’absence d’amélioration attendue de l’état de santé, la survenue d’une pathologie nouvelle ou prévenue, l’altération d’une fonction de l’organisme, une réaction nocive due à la prise d’un médicament* » (2).

Les EIM (ou ADE) regroupent deux types d'évènements : les évènements considérés comme non évitables, appelés **effets indésirables des médicaments** ou « *Adverse Drug Reactions* » (ADR) et les évènements considérés comme évitables et correspondant aux **erreurs médicamenteuses** (EM) (cf. figure n°1). Afin d'éviter toute confusion entre les termes « évènement » et « effet », nous utiliserons dans la suite de ce document l'abréviation française du terme « évènement indésirable médicamenteux » : EIM et l'abréviation anglophone du terme « effet indésirable médicamenteux » : ADR.

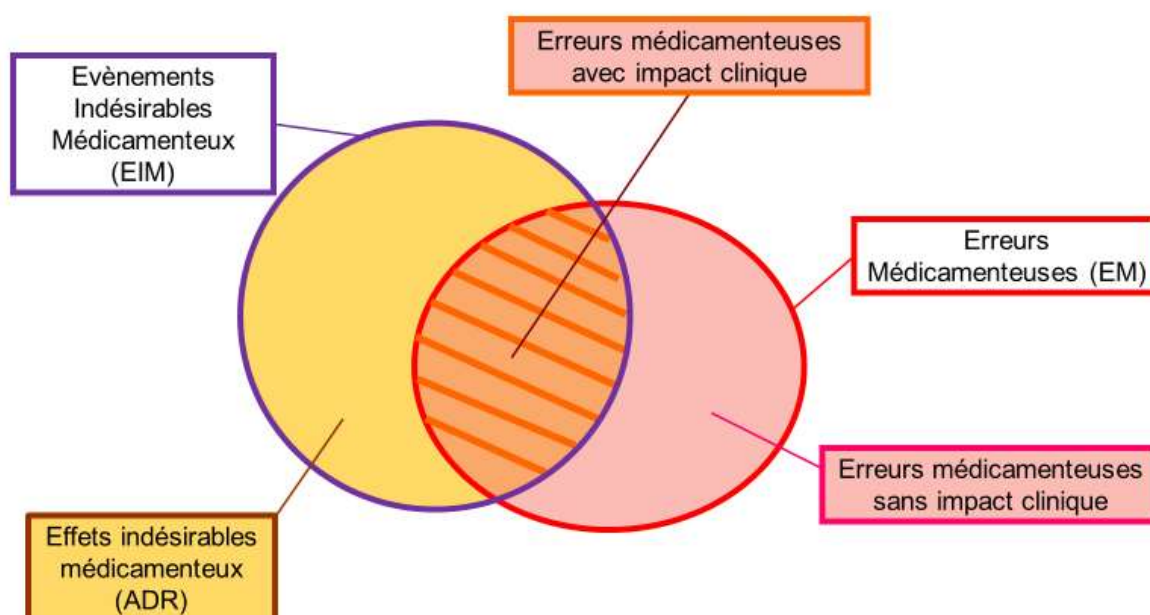


Figure n°1 : Relation entre EIM, EM et ADR, adapté de Bedouch *et al.* (2)

1.1.2 Effet indésirable médicamenteux

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), un ADR correspond à une « réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou

pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique » (3).

Dans la littérature, les EIM et les ADR sont souvent confondus.

1.1.3 Erreur médicamenteuse

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) définit l'erreur médicamenteuse comme étant : *« l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un évènement indésirable pour le patient. L'erreur médicamenteuse peut-être avérée ou potentielle (interceptée avant l'administration au patient). L'analyse a posteriori de l'erreur permettra de la caractériser et de la qualifier par sa nature, son type, la gravité de ses conséquences cliniques pour le patient, l'étape de réalisation dans la chaîne de soins. L'erreur peut trouver sa source dans une mauvaise conception du médicament et de l'information qui lui est relative (confusion de dénomination, conditionnement inadapté, problème d'étiquetage ou de notice d'information, etc.), ou dans l'organisation systémique du processus de prise en charge thérapeutique du patient (organisation du circuit du médicament : prescription, dispensation, administration, facteurs humains, facteurs environnementaux, pratiques professionnelles, etc.) » (4).*

Il est à noter qu'une erreur médicamenteuse peut ne pas avoir d'impact sur la santé du patient et peut être causée par un professionnel de santé ou par le patient lui-même.

Les erreurs médicamenteuses peuvent être subdivisées en trois catégories (5) :

- le **mésusage** ou « *misuse* » : *« Misuse occurs when an appropriate service has been selected but a preventable complication occurs and the patient does not receive the full potential benefit of the service ».*

- la **sur-utilisation** ou « *overuse* » : « *Overuse occurs when a health care service is provided under circumstances in which its potential for harm exceeds the possible benefit* ». La prescription d'un traitement antibiotique en cas d'infection virale documentée est un exemple d'« *overuse* ».
- La **sous-utilisation** ou « *underuse* » : « *Underuse is the failure to provide a health care service when it would have produced a favorable outcome for a patient* ». L'absence de prescription d'une prophylaxie anti-thrombotique chez un patient à risque de thrombose est un exemple d'« *underuse* ».

En fonction de l'impact clinique chez un patient donné, l'EIM pourra être qualifié de grave ou de non grave.

1.1.4 Gravité d'un évènement indésirable

Selon l'article R5121-152 du code de la santé publique français, modifié par le décret n°2013-923 du 16 octobre 2013 - art. 2 (6), un évènement indésirable médicamenteux est défini comme grave (EIG) s'il est :

- létal ;
- susceptible de mettre la vie en danger ;
- susceptible d'entraîner une invalidité ou une incapacité importante ou durable ;
- susceptible de provoquer ou prolonger une hospitalisation ;
- susceptible de se manifester par une anomalie ou une malformation congénitale.

En résumé, les évènements indésirables médicamenteux (EIM ou ADE en anglais) regroupent à la fois les effets indésirables des médicaments (ADR) considérés comme non évitables et les erreurs médicamenteuses (EM) considérées comme évitables. Dans la littérature anglo-saxonne, les termes ADE et ADR sont souvent confondus. Les EIM peuvent avoir divers degrés de gravité.

1.2 Données épidémiologiques

Dans la littérature, les EIM sont souvent classés en fonction de l'environnement de leur survenue : (I) EIM survenant chez des patients pris en charge en ville (« *outpatients* ») et n'entraînant pas d'hospitalisation, (II) EIM survenant en ville et nécessitant une consultation aux urgences ou une hospitalisation (dans des services de médecine, de chirurgie ou de soins intensifs) et (III) EIM survenant au cours d'une prise en charge hospitalière (« *inpatients* »).

1.2.1 Données épidémiologiques en France

1.2.1.1 Enquêtes Nationales sur les Évènements Indésirables graves associés aux Soins : ENEIS, 2004 et 2009

En 2004, une enquête pionnière intitulée « ENEIS » (Enquête Nationale sur les Evènements Indésirables graves liés aux Soins) a été réalisée, afin de connaître l'incidence des EIG en établissements de santé, leur part d'évitabilité et leurs causes immédiates (7).

En 2009, cette enquête a été renouvelée selon une méthodologie similaire afin de mesurer l'évolution de ces données depuis 2004 (8).

Il s'agit d'enquêtes longitudinales, « prospectives », d'incidence, menées chez une population de patients hospitalisés et suivis pendant une période de 7 jours maximum. Ces

enquêtes ont permis d'évaluer d'une part, la proportion d'EIG ayant provoqué une hospitalisation et, d'autre part, la densité d'incidence des EIG survenus pendant l'hospitalisation.

L'observation a porté sur des séjours d'unités de médecine et de chirurgie d'établissements de santé de court séjour tirés au sort dans des établissements tirés au sort au sein de départements eux-même tirés au sort.

Dans chaque service, l'enquête a été réalisée par un binôme constitué d'un infirmier enquêteur effectuant la détection des événements à l'aide du cadre infirmier du service, et d'un médecin enquêteur, chargé de confirmer les événements et de les analyser avec le médecin responsable de la prise en charge du patient.

Les résultats de ces enquêtes ont révélé que 1,3 % des séjours hospitaliers étaient causés par un EIG évitable lié à un médicament en 2009 contre 0,7 % en 2004.

La densité d'incidence estimée de survenue d'EIG évitables liés à un médicament au cours d'une hospitalisation était de 0,7 ‰ en 2009 contre 0,6 ‰ en 2004. Après les actes invasifs et les infections liées aux soins, les médicaments étaient la troisième cause d'EIG et leur nombre serait compris entre 60 000 et 130 000 par an dont 15 000 à 60 000 seraient évitables, selon l'ENEIS de 2009.

Les enquêtes ENEIS indiquaient que les anticoagulants, majoritairement représentés par les anti-vitamines K, arrivaient au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves (31 % en 2009 et 37 % en 2004 des EIG liés aux médicaments) (9).

1.2.1.2 Enquête sur les effets indésirables des Médicaments, Incidence et Risque : EMIR, 2007

Cette enquête avait pour objectif principal d'estimer l'incidence des hospitalisations liées à la survenue d'un « effet indésirable médicamenteux ». Selon les définitions retenues dans ce manuscrit, il s'agit d'EIM. Afin de respecter la terminologie employée dans cette étude, le terme « effet indésirable médicamenteux » est donc cité entre guillemets (10) (11).

Il s'agissait d'une étude « prospective » (selon la terminologie utilisée dans l'étude) multicentrique menée pendant 14 jours consécutifs, sur un échantillon représentatif des services de spécialités médicales de court séjour tirés au sort parmi l'ensemble des centres hospitaliers universitaires et des centres hospitaliers de France métropolitaine. Cette étude a été réalisée par le réseau des 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV).

Au total, 2 692 patients hospitalisés étaient inclus dans l'enquête EMIR. Les résultats ont montré que 3,60 % des hospitalisations étaient dues à un « effet indésirable médicamenteux » [IC à 95 % : 2,77 % – 4,43 %]. Ainsi, le nombre annuel d'hospitalisations dues à des « effets indésirables médicamenteux » en France était estimé à 143 915. Le nombre annuel moyen de journées d'hospitalisation dues à un « effet indésirable médicamenteux » était ainsi estimé à 1 480 885.

Le taux d'incidence augmentait avec l'âge ($p < 0,001$). Il était de :

- 1,35 % [IC à 95 % : 0,54 % – 2,78 %] chez les moins de 16 ans ;
- 3,29 % [IC à 95 % : 2,40 % – 4,48 %] chez les 16 – 64 ans ;
- 4,91 % [IC à 95 % : 3,78 % – 6,03 %] chez les 65 ans et plus.

Le nombre de cas « d'effets indésirables » relevé était de 97. Cent soixante-sept médicaments étaient impliqués. L'« effet indésirable » était jugé évitable dans 31 cas (32 %),

potentiellement évitable dans 16 cas (16,5 %), non évaluable dans 34 cas (35,0 %) et inévitable dans 16 cas (16,5%).

Selon la classification ATC (« *Anatomical Therapeutic Chemical* »), les médicaments du système nerveux étaient le plus souvent en cause (26,3 %), suivis des médicaments cardiovasculaires (21,6 %), des antinéoplasiques et immunomodulateurs (16,8 %) et des médicaments du sang et des organes hématopoïétiques (12,6 %).

1.2.1.3 Guichet des erreurs médicamenteuses

En 2002, l'AFSSaPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, devenue l'ANSM) a mis en place un groupe de réflexion sur l'erreur médicamenteuse afin de partager les expériences et points de vue des pharmaciens hospitaliers, des CRPV et de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Offre de Soins (DHOS). Cette concertation avait pour objectif d'élaborer une procédure de prise en charge des EM liées à la présentation des médicaments.

Dans ce contexte, l'ANSM a défini un système de déclaration des EM inhérentes à la présentation ou à la dénomination du médicament et a créé, en juin 2005, le guichet des erreurs médicamenteuses au sein du département de la surveillance du risque, du bon usage et de l'information sur les médicaments.

Depuis sa mise en place et jusqu'au 31 décembre 2007, le Guichet a enregistré 634 signalements d'erreur ou de risque d'EM. La majorité concernait des confusions entre des spécialités injectables conditionnées sous forme d'ampoules, des défauts d'information ou de conditionnement et des similitudes entre les noms des médicaments.

Après 30 mois d'activité, le bilan des signalements et des mesures correctrices soulignait l'implication et la sensibilisation des professionnels de santé dans la prévention des

EM, et bien au-delà, de l'iatrogénie médicamenteuse, ainsi que l'importance de signaler les erreurs afin de les prévenir (12).

1.2.1.4 Recommandations de la Haute Autorité de Santé

A l'hôpital, les EM peuvent avoir diverses origines : omissions ; erreurs de dose, de médicament, de forme galénique, de voie et de rythme d'administration, de durée de traitement, de moment d'administration, de patient ; administration de médicaments périmés ou détériorés. Ces erreurs impliquent tous les acteurs intervenant dans le circuit du médicament (cf. figure n°2).

Les résultats de la certification des établissements de santé par la Haute Autorité de Santé (HAS) (version V2010) ont permis d'identifier les situations à risque dans les établissements :

- non-respect des bonnes pratiques de prescription : non-respect des règles de prescription, absence de support unique de prescription / administration ou retranscription des prescriptions ;
- non-prise en compte du traitement personnel du patient dans l'analyse pharmaceutique ;
- non-respect des conditions de préparation des traitements anticancéreux et des solutions pour nutrition parentérale ;
- absence d'identification et de gestion sécurisée des médicaments à risque (présence d'électrolytes concentrés (potassium, magnésium, calcium) dans les services) ;
- absence de sécurisation des conditions de stockage dans les services cliniques et dans les blocs opératoires (armoires, réfrigérateurs, *etc.*) ;

- non-respect des bonnes pratiques d'administration : administration par un professionnel non habilité, sur la base d'une retranscription, non-respect des règles de traçabilité (13).

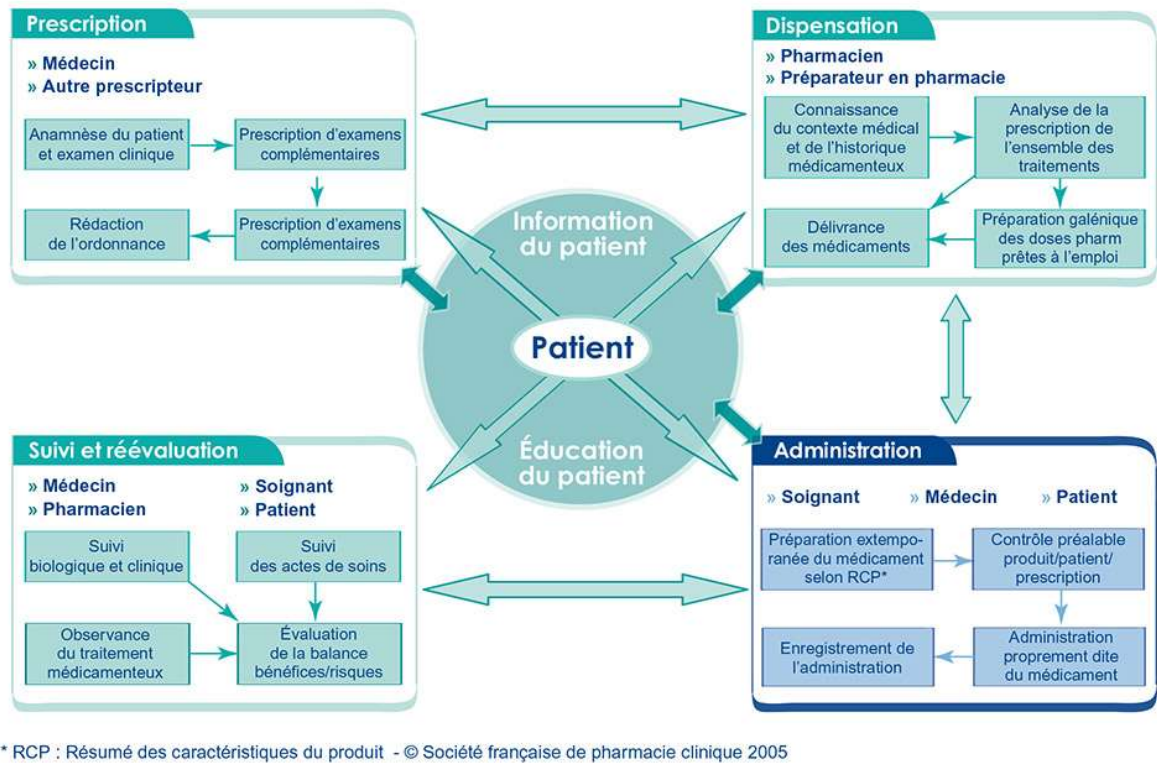


Figure n°2 : Le macro processus du circuit du médicament (14)

1.2.1.5 Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament (2013)

Un rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France, rédigé par le Pr Bernard Bégaud et le Dr Dominique Costagliola dans le cadre d'une mission sur la pharmacovigilance, a été remis à la Ministre des Affaires Sociales et de la Santé en septembre 2013 (15). Ce rapport rappelait que la France est l'un des principaux consommateurs mondiaux de médicaments et fait figure de « mauvais élève » européen, notamment de par sa consommation élevée d'antibiotiques, d'hypocholestérolémiants et de psychotropes. Le rapport concluait que « pour les principales classes de médicaments pour lesquelles on dispose de données comparatives, la France apparaît à chaque fois comme le

pays le plus fort consommateur et celui dans lequel la prescription semble le plus fréquemment s'éloigner des recommandations et des données de la science ».

Les auteurs regrettaient l'absence, en France, d'étude rigoureuse et d'envergure permettant d'identifier les conséquences, en termes individuels, de santé publique et de coûts évitables des prescriptions inappropriées. Les auteurs qualifiaient l'iatrogénie de « *fléau* » peu exploré en France.

Enfin, les auteurs proposaient comme piste d'actions la création d'une structure organisant et facilitant l'accès aux différentes sources de données en santé pour les autorités sanitaires et les chercheurs. Ils proposaient également une amélioration de la formation et de l'information des professionnels de santé et du grand public sur les principes de base de la bonne prescription et du bon usage des produits de santé.

En résumé, peu d'études multicentriques portant sur l'iatrogénie médicamenteuse ont été menées en France. Selon l'enquête ENEIS de 2004, 0,7 % des séjours hospitaliers étaient liés à un EIG en relation avec un médicament. Cette fréquence s'élevait à 1,3 % en 2009. La densité d'incidence estimée de survenue d'EIG évitables liés à un médicament au cours d'une hospitalisation était de 0,7 ‰ en 2009 contre 0,6 ‰ en 2004.

Selon l'étude EMIR de 2007, 3,6 % des hospitalisations étaient liées à un « effet indésirable médicamenteux » ce qui, par extrapolation, représenterait un nombre total de 143 915 hospitalisations d'origine iatrogène pour l'année 2007 en France. L'incidence des « effets indésirables » augmentait avec l'âge, les sujets âgés étant les plus exposés à un risque iatrogène.

Les médicaments cardiovasculaires et du système nerveux ont été les plus fréquemment impliqués dans les EIM en France.

Aucune étude récente, rigoureuse et d'envergure ne permet d'identifier les conséquences des EM en termes individuels, de santé publique et de coûts évitables.

1.2.2 Données épidémiologiques en Europe

Selon un rapport de la commission européenne datant de 2008, entre 3,2 et 10,1 % des hospitalisations étaient causées par un ADR. Par ailleurs, entre 0,12 et 0,22 % des admissions à l'hôpital aboutissaient au décès de patients en lien avec un ADR, ce qui correspondrait à 100 800 à 197 000 décès chaque année dans l'Union Européenne (UE) (16). Parmi les patients hospitalisés, entre 2,1 et 6,5 % présentaient un ADR au cours de leur séjour.

Le coût total estimé des ADR « autres que ceux responsables d'admissions » à l'hôpital était de 63,2 milliards d'euros dans l'UE. Le coût total sociétal des ADR était estimé à 79 milliards d'euros.

En 2015, Bouvy *et al.* ont publié une revue non systématique de la littérature regroupant les études observationnelles (« prospectives » ou « rétrospectives ») effectuées dans des pays de l'UE et en Suisse et rapportant l'incidence des EIM (17). La revue de la littérature a été effectuée à partir de PubMed. Cette revue incluait les études publiées entre le 1^{er} janvier 2000 et le 3 septembre 2014, de deux types :

- études sur les EIM responsables d'hospitalisations ou de passages aux urgences ;
- études sur les EIM survenant à l'hôpital.

En ce qui concerne les études portant sur les EIM responsables d'hospitalisation ou de passage aux urgences, l'incidence médiane des EIM était de 3,6 % et l'incidence moyenne était de 4,6 % dans la population « générale » (ne comprenant ni pédiatrie, ni gériatrie). Le pourcentage de patients admis à l'hôpital à cause d'un EIM variait de 0,5 % à 12,8 %. Le pourcentage d'EIM d'issue fatale par rapport au nombre total d'admissions variait de 0 à 0,49 %.

En ce qui concerne les EIM survenus au cours d'une hospitalisation, l'incidence médiane était de 11,9 % et l'incidence moyenne était de 22,0 %. Le pourcentage de patients présentant au moins un EIM au cours de l'hospitalisation variait de 1,7 % à 50,9 %. Le pourcentage de patients décédés à la suite d'un EIM, par rapport au nombre total de patients hospitalisés variait de 0 à 0,52 %.

En se basant sur une estimation du nombre de patients hospitalisés en Europe chaque année (83,8 millions) et en fixant le pourcentage de décès liés à un EIM survenu au cours d'une hospitalisation entre 0,05 et 0,5 %, Bouvy *et al.* ont estimé que le nombre de décès liés à un EIM survenu à l'hôpital en Europe serait compris entre 41 900 et 419 000 par an.

Pinilla *et al.* ont publié en 2006 une étude « rétrospective » de type « cas-témoin » effectuée à partir des données de patients adultes hospitalisés en 2001 dans un hôpital privé espagnol d'une capacité de 337 lits (18).

L'objectif principal de cette étude était de calculer les coûts supplémentaires attribuables à la survenue d'EM chez ces patients hospitalisés. Les « cas » correspondaient à des patients pour lesquels au moins une EM avait été notifiée volontairement dans le dossier du patient au cours de l'hospitalisation. Les « témoins » correspondaient aux patients pour lesquels aucune EM n'avait été notifiée volontairement dans le dossier du patient. Les

« témoins » étaient définis comme tout patient dont la durée de séjour correspondait à la durée de séjour du cas apparié au moment de la survenue de l'EM et dont les caractéristiques étaient similaires au cas apparié (service d'hospitalisation, diagnostic, âge +/- 5 ans, sexe et score de Charlson). Le coût supplémentaire attribué aux EM prenait en compte le coût de la durée du séjour, des médicaments administrés, des examens biologiques et des imageries effectués.

Au total, 86 EM étaient volontairement notifiées sur les 20 014 admissions au sein de cet hôpital en 2001. Parmi ces 86 EM, 63 étaient considérées comme ayant pu avoir un impact clinique. Les coûts supplémentaires ont été calculés en tenant compte uniquement de ces 63 EM, qui avaient généré 303 journées supplémentaires d'hospitalisation, soit un coût total supplémentaire d'environ 76 000 € (coût moyen supplémentaire par patient : 1 641,32 € et coût médian supplémentaire par patient : 1 134,43 €). Selon les auteurs, ces résultats étaient possiblement sous-estimés du fait qu'il s'agissait de déclarations volontaires d'EM et non d'un recueil systématique.

Gyllensten *et al.* ont publié en 2014 une étude « rétrospective » portant sur les coûts engendrés par la survenue d'EIM à la fois en ville et à l'hôpital en Suède (19). L'étude reposait sur des données collectées pendant trois mois, en 2008. Les coûts ont été déterminés à partir des dossiers médicaux d'une cohorte suédoise de 4 970 patients adultes.

Un EIM a été identifié chez 596 patients, soit 12 % des patients de l'étude. La survenue d'un EIM était responsable de 15,9 % des hospitalisations observées et représentait 18 % des motifs de consultation aux urgences.

Le coût direct moyen d'un EIM était de 444,9 \$ (IC à 95 % : 264,4 \$ – 625,3 \$) ce qui représenterait un coût total direct lié aux EIM graves de 21 millions de dollars pour un bassin de population de 100 000 habitants par an.

Les coûts sociaux des EIM, directs et indirects ont été estimés afin d'évaluer leur impact économique. Les auteurs ont calculé les coûts sociaux directs en se basant sur le coût des ressources médicales utilisées et le prix des médicaments dispensés. Le coût social direct moyen pour les 596 patients ayant présenté un EIM était de 2 830,1 \$ (IC à 95 % : 2 260,7 \$ – 3 399,4 \$) alors qu'il était de 754,5 \$ (IC à 95 % : 670,8 \$ – 838,2 \$) pour les 1 964 patients n'ayant pas présenté d'EIM ($p = 0,001$). La différence moyenne du coût social direct entre ces deux populations était de 2 075,6 \$ (IC à 95 % : 1 500,1 \$ – 2 651,0 \$). Au total, les EIM étaient responsables de 9,5 % des dépenses de santé dans la population étudiée.

Les coûts sociaux indirects des EIM incluait notamment la perte de productivité et les allocations d'invalidité. Le coût social indirect moyen des EIM était de 3 404,9 \$ (IC à 95 % : 2 899,3 \$ – 3 910,4 \$).

Davies *et al.* ont publié en 2009 une étude médico-économique dont l'objectif était de déterminer l'incidence, la durée de séjour et les coûts engendrés par la survenue d'EIM au cours de séjours hospitaliers (20).

Cette étude a été menée pendant 6 mois, de juin à décembre 2005, dans 12 services (9 médicaux et 3 chirurgicaux) d'un hôpital universitaire anglais, constituant un échantillon représentatif des services hospitaliers de l'établissement étudié. Les coûts supplémentaires imputés à la survenue d'EIM étaient calculés à partir du nombre de jours supplémentaires d'hospitalisation par rapport aux patients n'ayant pas présenté d'EIM au cours du séjour, en

se basant sur le prix standard d'une journée d'hospitalisation dans l'établissement étudié (228 £).

Durant la période d'étude, parmi les 3 695 séjours hospitaliers étudiés (3 322 patients), 545 séjours hospitaliers (524 patients) ont été ponctués d'au moins un EIM (incidence : 14,7 %, IC à 95 % : 13,6 % – 15,9 %). La durée moyenne de séjour des patients ayant présenté un EIM était statistiquement plus élevée que celle des patients n'ayant pas présenté d'EIM (20 jours *versus* 8 jours, $p < 0,001$). La survenue d'EIM engendrerait des coûts supplémentaires s'élevant à 5 000 £ par lit d'hôpital et par an, ce qui représenterait, par extrapolation, un coût total de 637 000 000 £ par an pour l'ensemble du système de santé britannique.

En résumé, il ressort de ces études que jusqu'à 15,9 % des admissions hospitalières survenant dans les pays de l'UE sont liées à un EIM. Ces EIM entraîneraient jusqu'à 419 000 décès par an.

Par ailleurs, entre 1,7 et 50,9 % des séjours hospitaliers sont pourvoyeurs d'EIM. Le pourcentage de décès attribuables à la survenue d'un EIM au cours d'une hospitalisation atteint jusqu'à 0,52 % des patients hospitalisés.

Il faut cependant noter que ces estimations sont issues de données provenant de quelques pays seulement de l'UE. Par conséquent, l'extrapolation des données doit se faire avec précaution. La forte hétérogénéité en matière de politique de santé, notamment en termes de prévention, de détection et de remontées d'informations des EIM aux autorités compétentes de chaque pays (système de pharmacovigilance), peut contribuer à expliquer les écarts importants observés dans l'estimation de l'incidence des EIM et de leur coût.

1.2.3 Données épidémiologiques au niveau mondial

1.2.3.1 Évènements indésirables médicamenteux

1.2.3.1.1 Évènements indésirables médicamenteux en milieu ambulatoire

Une revue systématique de la littérature portant sur les EIM survenant en ambulatoire a été publiée par Taché *et al.* en 2011 (21). Les auteurs ont utilisé la définition de l'EIM proposée par Bates *et al.* : « *an injury resulting from medical intervention related to a drug* » (22). Les EIM évitables étaient considérés comme des erreurs médicamenteuses définies selon le « *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* » (NCC MERP) à savoir : « *A medication error is any preventable event that may cause or lead to inappropriate medication use or patient harm while the medication is in the control of the health care professional, patient, or consumer. Such events may be related to professional practice, health care products, procedures, and systems, including prescribing, order communication, product labeling, packaging, and nomenclature, compounding, dispensing, distribution, administration, education, monitoring and use* » (23).

La revue de la littérature a été effectuée à partir des bases de données suivantes : PubMed (de 1966 à mars 2011), International Pharmaceutical Abstracts (IPA, de 1970 à mars 2011), EMBASE (de 1980 à mars 2011) et Cochrane database of systematic reviews (de 1993 à mars 2011). Une recherche manuelle d'articles a été effectuée en complément. Aucune restriction de langue n'a été appliquée à la recherche d'articles.

Les critères d'inclusion dans la revue systématique étaient les suivants : (I) études « prospectives » ou « rétrospectives » dont les données permettaient de calculer l'incidence des EIM, (II) les définitions des évènements rapportés dans les études devaient correspondre ou se rapprocher des définitions retenues par les auteurs et (III) les EIM devaient survenir en ville ou être responsables d'admissions à l'hôpital. Par ailleurs, il n'y avait pas de critère de

sélection en fonction de l'âge : toutes les populations étudiées (pédiatrie, adultes et gériatrie) ont été incluses dans la revue systématique.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : (I) études portant sur les EIM survenant chez des patients atteints d'une pathologie spécifique ou causés par une classe spécifique de médicaments, (II) études rapportant uniquement les ADR selon la définition de l'OMS, (III) études basées uniquement sur des notifications spontanées, (IV) études ne permettant pas de calculer l'incidence des EIM et (V) études ne distinguant pas les ADE liés aux intoxications médicamenteuses volontaires.

La recherche bibliographique a identifié 20 490 articles dont 43 ont été inclus dans l'analyse : 6 études étaient réalisées en milieu ambulatoire, sur des EIM n'ayant pas conduit à une hospitalisation et 37 portaient sur des EIM responsables d'hospitalisation.

En ce qui concerne les 6 études en ambulatoire, l'incidence médiane des EIM était de 12,8 % (Intervalle Interquartile (IIQ) : 5,5 % – 24,5 %). L'incidence médiane des EIM pour les deux études dont le recueil de données était « rétrospectif » était de 4,15 % (IIQ : 2,8 % – 5,5 %) alors que l'incidence médiane pour les quatre études dont le recueil de données était « prospectif » était de 20,1 % (IIQ : 9,9 % – 34,7 %). L'évitabilité des EIM était explorée dans quatre études et variait de 11,0 à 27,5 % avec une médiane de 16,5 % (IIQ : 12,0 % – 23,8 %).

Dans les 37 études portant sur les EIM responsables d'admissions hospitalières, l'incidence médiane était de 5,1 % (IIQ : 2,9 % – 12,0 %). Pour les 11 études « rétrospectives », l'incidence médiane était de 3,3 % (IIQ : 3,0 % – 6,5 %) alors que pour les 26 études « prospectives » elle était de 8,6 % (IIQ : 3,3 % – 18,9 %). L'évitabilité des EIM était rapportée dans 16 études et variait de 5,0 à 83,0 % avec une médiane d'EIM évitables de 52,9 % (IIQ : 28,0 % – 71,0 %).

Parmi ces 37 études, 16 incluaient tous les âges de la vie (0 – 100 ans), 5 portaient sur des populations pédiatriques (0 – < 21 ans), 10 sur des populations adultes (19 – 64 ans) et 6 sur des populations gériatriques (\geq 65 ans). Pour les études hospitalières dont le recueil de données était « prospectif », les auteurs ont calculé l'incidence médiane des ADE en fonction de l'âge des populations étudiées : pédiatrie : 2,8 % (IIQ : 0,2 % – 15,6 %), adultes : 8,5 % (IIQ : 5,5 % – 11,2 %), gériatrie : 22,6 % (IIQ : 18,9 % – 30,6 %) et pour les études incluant tous les âges de la vie : 3,4 % (IIQ : 2,0 % – 7,3 %).

Les médicaments impliqués dans les EIM étaient principalement les médicaments cardiovasculaires, les analgésiques, les anti-infectieux et les médicaments du système nerveux.

En résumé, la survenue d'EIM en milieu ambulatoire et ne nécessitant pas d'hospitalisation a été peu étudiée dans la littérature. En médiane, un EIM survient chez 12,8 % des patients pris en charge en ville.

La survenue d'EIM responsables d'admissions hospitalières a été plus largement étudiée dans la littérature. L'incidence médiane de survenue d'EIM responsables d'admissions est de 5,1 %. L'incidence médiane de ces EIM augmente avec l'âge des patients, la population gériatrique ayant l'incidence médiane la plus élevée.

L'incidence médiane des EIM survenant en milieu ambulatoire, qu'ils soient responsables ou non d'admissions hospitalières, est plus élevée dans les études « prospectives » que dans les études « rétrospectives ».

1.2.3.1.2 Évènements indésirables médicamenteux en milieu hospitalier

Une revue systématique de la littérature a été publiée par Martins *et al.* en 2014, regroupant les études publiées entre janvier 2000 et juin 2013. Elle rapportait l'incidence d'EIM survenant chez des patients adultes hospitalisés (24).

La revue de la littérature a été effectuée à partir des bases de données suivantes : PubMed *via* MEDLINE, EMBASE, LILACS (*Literature in the Health Sciences in Latin America and the Caribbean*) et *Google Scholar*. Une recherche manuelle d'articles a été effectuée en complément.

La revue incluait les études observationnelles rapportant la fréquence de survenue des EIM chez des patients adultes hospitalisés dans des hôpitaux « généraux ».

Les critères d'exclusion étaient les suivants : (I) études portant uniquement sur des populations pédiatriques, gynécologiques ou gériatriques, (II) EIM liés à des classes médicamenteuses spécifiques ou responsables d'atteintes organiques pré-établies, (III) EIM survenant dans des hôpitaux « spécialisés », dans des services de soins intensifs, d'urgences ou de longs séjours uniquement, (IV) études portant uniquement sur les EIM graves, fatals ou sur les erreurs médicamenteuses sans évaluation de leur impact clinique et (V) études basées sur des notifications spontanées ou sur des diagnostics enregistrés dans des bases de données administratives.

Parmi les 7 550 articles identifiés lors de la recherche bibliographique, 6 études « rétrospectives » et 15 études « prospectives » ont été incluses. Une méta-analyse a été effectuée avec un modèle aléatoire en fonction de la méthode de recueil des EIM. Pour les études dont le recueil de données était « rétrospectif » l'incidence estimée était de 8,7 % (IC à 95 % : 4,8 % – 15,3 % ; $I^2 = 98$ %). Pour les études dont le recueil de données était « prospectif », l'incidence estimée était de 21,3 % (IC à 95 % : 15,7 % – 28,3 % ; $I^2 = 98$ %).

Bates *et al.* ont effectué une étude médico-économique, publiée en 1997 et portant sur l'évaluation du coût des EIM et des EM survenant en milieu hospitalier (25).

Durant une période de six mois (de février à juin 1993), tous les séjours de patients admis dans l'un des 11 services tirés au sort de deux hôpitaux américains (5 services de soins intensifs, 4 services de médecine et 2 services de chirurgie) étaient analysés pour identifier la survenue d'un EIM au cours du séjour. Les patients dont le séjour était ponctué par la survenue d'un EIM (cas) ont été appariés à des patients hospitalisés n'ayant pas présenté d'EIM au cours de leur séjour (contrôles). Les contrôles devaient être hospitalisés dans le même service que le cas et la durée de séjour des contrôles devait correspondre à la durée de séjour du cas avant la survenue de l'EIM.

Sur les 4 108 séjours analysés durant la période d'étude, 207 ont été ponctué par la survenue d'au moins un EIM. Un total de 247 EIM a été recensé, survenant chez 204 patients parmi lesquels 70 (28 %) étaient évitables. Au total, 190 cas ont été appariés à 190 contrôles. Selon l'analyse de régression linéaire multiple effectuée, les cas avaient une durée de séjour allongée de 2,2 jours par rapport aux contrôles ($p = 0,04$) et généraient un surcoût estimé de 2 595 \$. Le coût total estimé de la survenue d'EIM en milieu hospitalier, s'élèverait à environ 5,6 millions de dollars par an pour un hôpital de 700 lits.

En résumé, les études rapportant l'incidence d'EIM survenant au cours d'une hospitalisation sont très hétérogènes. La méthodologie de recueil des EIM a un impact sur leur identification : les études « rétrospectives » tendent à rapporter une incidence moindre que les études « prospectives » (incidence estimée de 8,7 % versus 21,3 %).

1.2.3.2 Effets indésirables médicamenteux

1.2.3.2.1 Effets indésirables médicamenteux en milieu ambulatoire

Une méta-analyse a été publiée par Lazarou *et al.* en 1998. Elle portait sur les études rapportant une incidence d'ADR à l'origine d'admissions hospitalières ou survenant au cours d'un séjour hospitalier (26).

La revue de la littérature a été effectuée à partir des bases de données suivantes : MEDLINE (de 1966 à 1996), Excerpta Medica (de 1980 à 1996), IPA (de 1970 à 1996) et Science Citation Index (de 1989 à 1996). Une recherche manuelle d'articles a été effectuée en complément.

Les critères de sélection des auteurs étaient les suivants : (I) populations étudiées ne répondant pas à des critères particuliers et non exposées à un médicament en particulier, (II) données publiées permettant de calculer l'incidence des effets indésirables médicamenteux, (III) articles disponibles en anglais, (IV) recueil de données effectué de manière « prospective » pour l'identification des ADR et (V) définition utilisée du terme ADR correspondant à celle de l'OMS. Les auteurs ont considéré comme grave tout ADR répondant à l'un des critères suivants : nécessite ou prolonge une hospitalisation, entraîne une invalidité permanente et / ou conduit au décès du patient.

La méta-analyse a été effectuée en utilisant un modèle aléatoire. Les ADR dont le lien de causalité était considéré comme « possible » selon la classification de Karch-Lasagna (27) étaient exclus de l'analyse. Par ailleurs, les auteurs n'ont retenu que les études réalisées aux Etats-Unis.

Au total, 39 études ont été incluses dans la méta-analyse, parmi les 153 études identifiées lors de la recherche bibliographique.

L'incidence des ADR graves, responsables d'admissions hospitalières, était estimée à 4,7 % (IC à 95 % : 3,1 % – 6,2 %), ce qui représenterait pour l'année 1994 un total de 1 547 000 ADR aux Etats-Unis (IC à 95 % : 1 033 000 – 2 060 000).

L'incidence des ADR graves, responsables d'admissions hospitalières et dont l'issue a été fatale, était estimée à 0,13 % des patients hospitalisés (IC à 95 % : 0,04 % – 0,21 %), ce qui représenterait pour l'année 1994 un total de 43 000 patients américains décédés (IC à 95 % : 15 000 – 71 000).

Une revue systématique de la littérature plus récente portant sur les ADR responsables d'admissions hospitalières a été publiée par Kongkaew *et al.* en 2008 (28).

La revue de la littérature a été effectuée à partir des bases de données suivantes : *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL database)*, EMBASE et MEDLINE depuis leur création jusqu'à août 2007, sans restriction de langue, couplée à une recherche manuelle d'articles.

Cette méta-analyse a inclus les études observationnelles dont le recueil de données était « prospectif », pour lesquelles l'incidence des effets indésirables responsables d'admissions hospitalières, tous services confondus (y compris les services d'urgences), était calculable et qui utilisaient explicitement la définition d'un ADR proposée par l'OMS.

Le nombre total d'articles retrouvés lors de la recherche bibliographique n'était pas communiqué.

Au total, 25 études ont été incluses dans l'analyse : 7 études portaient sur des populations de tous âges, 3 études portaient spécifiquement sur des populations pédiatriques, 10 études portaient sur des populations adultes et 5 études sur des populations gériatriques.

L'incidence médiane des ADR responsables d'admissions hospitalières, calculée à partir des 25 études sélectionnées par les auteurs était de 5,3 % (IIQ : 2,7 % – 9,0 %).

L'incidence médiane d'ADR responsables d'admissions hospitalières de populations pédiatriques était de 4,1 % (IIQ : 0,16 % – 5,3 %). Deux études rapportaient les médicaments impliqués dans ces ADR : les médicaments les plus fréquemment impliqués étaient les anti-infectieux (42,6 %), les médicaments du système respiratoire (17,5 %) et les vaccins (8,4 %).

L'incidence médiane d'ADR responsables d'admissions hospitalières de patients adultes était de 6,3 % (IIQ : 3,9 % – 9,0 %). Huit études mentionnaient les médicaments les plus fréquemment impliqués dans ces ADR : médicaments cardiovasculaires (45,7 %), Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS – 14,6 %) et médicaments du système nerveux (9,7 %).

L'incidence médiane des ADR responsables d'admissions hospitalières de populations gériatriques était de 10,7 % (IIQ : 9,6 % – 13,3 %). Quatre études rapportaient les médicaments impliqués dans ces ADR : médicaments cardiovasculaires (42,5 %), AINS (18,8 %) et médicaments du système nerveux (13,8 %).

En résumé, une méta-analyse publiée en 1998 portant sur les ADR responsables d'admissions hospitalières aux Etats-Unis d'Amérique a été effectuée. L'incidence estimée globale était de 4,7 %, celle des ADR d'issue fatale de 0,13 %, ce qui représenterait 43 000 décès pour l'année 1994.

Une méta-analyse plus récente retrouve une incidence estimée de 5,3 % (tous âges confondus). L'incidence estimée de ces événements dépendait de la tranche d'âge des patients, la population gériatrique présentant l'incidence la plus élevée. Les médicaments les plus fréquemment impliqués dans les ADR responsables d'admissions

hospitalières chez les adultes et les sujets âgés sont les médicaments cardiovasculaires, les AINS et les médicaments du système nerveux.

1.2.3.2.2 Effets indésirables médicamenteux en milieu hospitalier

Dans l'étude de Lazarou *et al.* (décrite dans le paragraphe 1.2.3.2.1), l'incidence estimée des ADR survenant au cours d'un séjour hospitalier, tous critères de gravité confondus (graves et non graves), était de 10,9 % (IC à 95 % : 7,9 % – 13,9 %) (26).

Concernant les ADR graves survenant au cours d'un séjour hospitalier, la fréquence estimée était de 2,1 % (IC à 95 % : 1,9 % – 2,3 %) ce qui représenterait un total de 702 000 patients américains (IC à 95 % : 635 000 – 770 000) pour l'année 1994.

Enfin, l'incidence des ADR graves d'issue fatale était estimée à 0,19 % des patients hospitalisés (IC à 95 % : 0,13 % – 0,26 %), ce qui représenterait pour l'année 1994 un total de 63 000 décès aux Etat-Unis (IC à 95 % : 41 000 – 85 000).

Miguel *et al.* ont publié une revue systématique de la littérature en 2012 portant sur les ADR survenant chez des patients hospitalisés (29).

Les bases de données utilisées pour effectuer la recherche bibliographique étaient : MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central, SCOPUS, EBSCO, *ISI Web of knowledge*, *ISI Conference Proceedings*, IPA, DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*), LILACS, Scirus, *National Health Service (NHS) economic evaluation database*, *clinicaltrials.gov* et *Google Scholar*. Une recherche manuelle d'articles complétait la recherche électronique.

Pour être intégrées dans cette revue systématique, les études devaient répondre aux critères d'inclusion suivants : (I) recueil « prospectif » des données, (II) description de la méthode d'identification des effets indésirables qui devait être standardisée et applicable à tous les patients, (III) description de la fréquence de survenue des ADR, (IV) ADR survenant uniquement pendant un séjour hospitalier, (V) utilisation d'une définition des ADR correspondant à celle proposée par l'OMS ou toute définition jugée équivalente à celle-ci.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : (I) patients présentant une pathologie spécifique, (II) exposition à des traitements spécifiques et (III) études dont l'objectif principal n'était pas la détection d'ADR.

Parmi les 4 139 articles identifiés lors de la recherche bibliographique, 22 ont été intégrés dans la méta-analyse. Les auteurs ont calculé l'incidence cumulée des ADR pour chaque article avec la formule suivante : nombre de patients avec un ADR / nombre de patients exposés à la prise d'un médicament (au cours de leur hospitalisation). La méta-analyse effectuée sur l'ensemble des articles sélectionnés a retrouvé une incidence cumulée estimée à 16,88 % (IC à 95 % : 13,56 % – 20,12 %, $I^2 = 99$ %). Une analyse en sous-groupes a été effectuée en fonction du service d'hospitalisation étudié. Ainsi, l'incidence cumulée estimée d'ADR survenant au cours d'une hospitalisation était de 18,27 % en médecine interne (IC à 95 % : 10,75 % – 25,79 %, $I^2 = 99$ %), 15,27 % en pédiatrie (IC à 95 % : 10,34 % – 20,20 %, $I^2 = 96$ %) et 41,28 % en gériatrie (IC à 95 % : 2,76 % – 79,80 %, $I^2 = 97$ %).

Des analyses en sous-groupes ont permis d'identifier les facteurs contribuant à la forte hétérogénéité observée : évaluation du risque de biais, population étudiée, service clinique étudié (médecine interne, pédiatrie, gériatrie, autres) et méthodologie utilisée pour détecter les ADR.

L.M Khan a publié une revue systématique de la littérature en 2013 portant sur les ADR survenant chez des patients hospitalisés, en se focalisant sur leur sévérité (30).

La revue de la littérature a été effectuée à partir des bases de données suivantes : PubMed *via* MEDLINE, Scopus, MEDPAR (*MEDicare Provider Analysis and Review*), *Cochrane Databases* et *Google*, en recherchant les articles publiés entre 2000 et avril 2013.

Les études « prospectives » et « rétrospectives », portant sur les ADR survenant au cours d'un séjour hospitalier de patients adultes ou d'enfants, ont été incluses dans la revue.

Ont été exclues de la revue les études portant sur les ADR comme cause d'admission hospitalière ou en relation avec un médicament ou une pathologie donnée.

Au total, 51 articles portant sur des patients adultes ont été inclus dans la revue sur un total de 513 études identifiées lors de la recherche bibliographique. L'incidence des ADR survenant chez ces patients adultes hospitalisés variait de 2,2 à 30,8 %. La sévérité des ADR était étudiée dans 9 articles : le pourcentage d'effets indésirables considérés comme graves variait de 10,9 à 74,5 %.

Plusieurs auteurs se sont centrés sur une approche médico-économique des ADR.

En 1998, Bond *et al.* ont examiné 8 208 960 dossiers de patients hospitalisés bénéficiant de l'aide *Medicare* aux Etats-Unis d'Amérique (31). La survenue d'un ADR au cours de l'hospitalisation générait un surcoût du séjour de 19,86 %, correspondant à 77 769 journées d'hospitalisation supplémentaires, 1 971 décès, et coutant 339 496 598 \$ (coût supplémentaire par patient : 2 401 \$). Le coût des médicaments prescrits à la suite des ADR était de 24 744 650 \$ (coût supplémentaire par patient : 175 \$) et le coût des examens biologiques supplémentaires était de 6 221 512 \$ (coût supplémentaire par patient : 44 \$).

Suh *et al.* ont publié une étude médico-économique portant sur les ADR survenant dans un hôpital universitaire américain, effectuée en 1998 sur une période de 5 mois (32).

Afin d'évaluer les conséquences de la survenue d'un ADR au cours d'une hospitalisation, les patients ayant présenté un ADR au cours de leur hospitalisation (cas) étaient appariés à des patients n'ayant pas développé d'ADR au cours de leur séjour (contrôles). L'appariement portait sur le diagnostic retenu, l'âge (± 2 ans) et le sexe des patients.

Au total, 131 patients (cas) sur les 9 311 patients admis durant la période d'étude ont présenté un ADR au cours de leur hospitalisation. Ils ont été appariés à 1 338 patients (contrôles). La durée moyenne de séjour des cas était significativement plus longue que celle des contrôles (10,6 jours \pm 10,2 pour les cas *versus* 6,8 jours \pm 4,5 jours pour les contrôles, $p = 0,0029$). Le coût du séjour hospitalier des cas était également significativement plus élevé que celui des contrôles (22 775 \$ \pm 21 088 pour les cas *versus* 17 292 \pm 13 323 pour les contrôles, $p = 0,0251$). Après ajustement sur l'âge, l'analyse multivariée retrouvait une durée et un coût du séjour hospitalier statistiquement plus élevés chez les cas que chez les contrôles.

En résumé, de nombreuses études se sont intéressées aux ADR survenant au cours d'une hospitalisation. Les résultats de ces études sont très hétérogènes, notamment en raison de la variété des méthodologies, des populations et des services hospitaliers étudiés.

Il ressort globalement que la survenue d'ADR au cours d'une hospitalisation est responsable d'un allongement de la durée et du coût du séjour hospitalier et peut aboutir parfois au décès du patient.

1.2.3.3 Erreurs médicamenteuses

1.2.3.3.1 Erreurs médicamenteuses en milieu ambulatoire

Plusieurs auteurs ont réalisé des revues systématiques sur le sujet en vue d'évaluer la fréquence de survenue des EM, les médicaments impliqués et les circonstances d'apparition.

Howard *et al.* ont publié une revue systématique de la littérature en 2007 portant sur les EM responsables d'admissions hospitalières de patients adultes (âge ≥ 16 ans) (33).

La revue de la littérature a été effectuée à partir des bases de données suivantes : *Cochrane controlled trials register*, *Cochrane database of systematic reviews*, Index UK, *US dissertation abstracts*, IPA, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Pharmline, *National Research Register*, Psychinfo, *Science Citation Index* et SIGLE. La période sur laquelle la recherche a été effectuée n'était pas renseignée. Une recherche manuelle d'articles a été effectuée en complément.

Pour être intégrées dans la revue, les études devaient : (I) inclure les patients ayant présenté une EM à l'origine de l'hospitalisation, de manière « prospective » en se basant sur les données du dossier médical, (II) mentionner le nombre et la proportion d'EM responsables d'admissions hospitalières et (III) rapporter au moins l'une des informations suivantes : médicaments impliqués dans les EM et / ou cause(s) amorce(s) responsable(s) de l'EM.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : (I) non-utilisation du dossier médical pour l'identification des séjours à inclure, (II) études portant sur une pathologie, des traitements ou un problème médicamenteux spécifiques, (III) admission dans un service « spécialisé », (IV) admission en lien avec une intoxication médicamenteuse volontaire, (V) études portant uniquement sur des réadmissions et (VI) études portant sur des EM survenant au cours de l'hospitalisation.

Sur les 32 512 articles identifiés lors de la recherche bibliographique, 17 ont été inclus dans l'analyse des données.

Sur les 17 études incluses, 13 études publiées entre 1983 et 2002 rapportaient le pourcentage d'admissions hospitalières liées à une EM, d'une valeur médiane de 3,73 % (min : 1,36 % – max : 15,42 %).

Sur les 17 études incluses, 11 études publiées entre 1983 et 2001, identifiaient les classes médicamenteuses impliquées dans les EM responsables d'admissions hospitalières. Les médicaments les plus fréquemment impliqués étaient (I) les antiagrégants plaquettaires, les diurétiques et les AINS dans des indications non justifiées, (II) les anti-épileptiques dans des sous-utilisations, et (III) les diurétiques, les traitements du diabète et les antiépileptiques dans des problèmes d'observance.

Les dysfonctionnements à l'origine des EM responsables d'admissions hospitalières étaient mentionnés dans 5 études. Il s'agissait principalement de :

- problèmes d'observance : pourcentage médian : 33,3 % (min : 20,9 % – max : 41,7 %) ;
- erreurs de prescription : pourcentage médian : 30,6 % (min : 11,1 % – max : 41,8 %) ;
- erreurs portant sur la surveillance des patients : pourcentage médian : 22,2 % (min : 0 % – max : 31,3 %).

Thomsen *et al.* ont publié une revue systématique de la littérature en 2007 portant sur les EM, survenant en ambulatoire (34).

La revue systématique de la littérature a été effectuée à partir des bases de données suivantes : PubMed (de 1966 à mars 2007), IPA (de 1970 à décembre 2006), EMBASE (de

1980 à février 2007), *Cochrane database of systematic reviews* (de 1993 à mars 2007) et *Web of Science* (de 1945 à mars 2007). Une recherche manuelle d'articles a été effectuée en complément.

Les articles publiés en anglais devaient, pour être inclus dans l'analyse des données : (I) rapporter des données épidémiologiques sur les erreurs médicamenteuses survenant en ambulatoire, (II) indiquer au moins l'une des informations suivantes : (II.1) incidence des évènements indésirables médicamenteux ou des erreurs médicamenteuses, (II.2) manifestations cliniques, (II.3) médicaments impliqués, (II.4) nature des erreurs médicamenteuses.

Les études portant sur un seul type d'EM, chez des patients atteints d'une pathologie donnée ou chez des enfants uniquement étaient exclues de l'analyse.

Le nombre total d'articles identifiés lors de la recherche bibliographique n'était pas communiqué dans l'article. Au total, 27 études répondaient aux critères d'inclusion des auteurs.

La densité d'incidence médiane des EM survenant en ambulatoire (nécessité ou non d'hospitalisation non précisée) était de 5,6 pour 1 000 patients-mois (min : 1,1 – max : 10,1). Une étude rapportait une densité d'incidence d'EM responsables d'admissions hospitalières égale à 4,5 pour 1 000 patients-mois.

Les classes médicamenteuses les plus fréquemment impliquées dans les EM survenues en milieu ambulatoire uniquement (2 études), étaient les médicaments cardiovasculaires, les contraceptifs oraux et les médicaments du système nerveux.

Les classes médicamenteuses les plus fréquemment impliquées dans les EM responsables d'admissions hospitalières (11 études) étaient les médicaments

cardiovasculaires, les médicaments du système nerveux et les médicaments du système respiratoire.

Le type d'EM responsables d'admissions hospitalières a été étudié dans 11 études. Les erreurs rencontrées étaient les suivantes :

- surveillance inappropriée : pourcentage médian : 45,4 % (min : 22,2 % – max : 69,8 %) ;

- problèmes d'observance (médicaments non pris ou utilisation ne respectant pas la prescription du médecin) : pourcentage médian : 36,6 % (min : 20,9 % – max : 46,0 %) ;

- erreur de posologie (dose ou fréquence inappropriée) : pourcentage médian : 26,8 % (min : 1,1 % – max : 53,1 %) ;

- éducation thérapeutique du patient non adaptée : pourcentage médian : 18,3 % (min : 8,0 % – max : 28,6 %) ;

- prescription d'un médicament non approprié (interactions médicamenteuses, contre-indications, prescription d'un médicament non indiqué ou pour lequel le patient a un antécédent d'allergie, erreur sur le choix d'un médicament) : pourcentage médian : 6,7 % (min : 3,9 % – max : 100 %) ;

- non prise en compte des résultats biologiques mis à disposition du prescripteur : pourcentage médian : 15,8 % (min : 7,5 % – max : 85,5 %) ;

- absence de prescription d'un traitement indiqué : pourcentage médian : 12,5 % (min : 6,7 % – max : 23,6 %).

En résumé, ces deux revues rapportent des incidences d'EM en ambulatoire présentées différemment (pourcentage médian d'admissions liées à une EM / densité

d'incidence d'EM). Cette présentation rend difficile la comparaison de ces estimations. Dans ces deux revues, les EM impliquent en premier lieu les médicaments du système cardiovasculaire. Ces EM sont principalement liées à des problèmes d'observance, une surveillance inadaptée des patients ou des erreurs de prescription.

1.2.3.3.2 Erreurs médicamenteuses en milieu hospitalier

Krähenbühl-Melcher *et al.* ont publié une revue systématique de la littérature en 2007 portant sur les « problèmes médicamenteux » (« *drug-related problems* »), incluant les EM, survenant en milieu hospitalier (35).

La revue systématique de la littérature a été effectuée à partir des bases de données MEDLINE et EMBASE, de 1990 à 2005.

Seules les études rédigées en anglais, français ou allemand portant sur les EIM (EM incluses) survenus chez des patients hospitalisés principalement dans des services de médecine interne, de chirurgie, de gériatrie ou de soins intensifs ont été incluses.

Les études rapportant une incidence d'EIM, d'ADR, ou d'EM responsables d'admissions hospitalières n'ont pas été incluses. Les études portant sur des EIM spécifiques n'ont pas été incluses.

Le nombre total d'articles identifiés lors de la recherche bibliographique n'était pas communiqué. Au total, 35 articles rapportaient la fréquence de survenue d'EM en milieu hospitalier. La méthode de calcul de la fréquence de survenue était différente selon les études présentées dans les articles (plusieurs études étaient parfois présentées dans un même article).

Dans 31 études, cette fréquence était calculée en fonction du nombre total de doses administrées : le pourcentage médian de survenue d'EM représentait 5,7 % des doses administrées (min : 0,038 % – max : 56,1 %).

Dans 9 études, elle était calculée en fonction du nombre de patients-jours : la médiane était de 1,07 erreurs pour 100 patients-jours (min : 0,35 – max : 12,0).

Enfin, dans 7 études, la fréquence de survenue d'EM était calculée en fonction du nombre de patients hospitalisés : en médiane, 6,0 % des patients hospitalisés ont eu une EM au cours de leur séjour (min : 0,93 % – max : 24,0 %).

D'après les auteurs de la revue, la forte hétérogénéité des résultats était liée à la nature des médicaments administrés et à la méthode de recueil des EM : l'identification des EM par un suivi rapproché des patients permettait d'identifier statistiquement plus d'EM qu'une méthode de recueil basée sur la notification spontanée ou la revue des dossiers médicaux.

Pour les études dans lesquelles la fréquence de survenue d'EM était calculée en fonction du nombre de doses administrées, l'incidence des EM était plus élevée dans les hôpitaux universitaires par rapport aux hôpitaux non universitaires (taux médian de survenue d'EM : 13,6 % des doses *versus* 5,1 %).

Les médicaments les plus fréquemment impliqués dans les EM étaient les antibiotiques, les médicaments cardiovasculaires, les anticoagulants oraux, la théophylline et les anticancéreux.

Les EM survenaient à toutes les étapes du circuit du médicament (prescription, dispensation, administration). Cependant, les erreurs se produisaient majoritairement à l'étape d'administration (en médiane, 53,0 % des erreurs). Elles consistaient en l'administration de médicaments non prescrits, d'erreurs de transcription et de préparation, l'oubli d'administration de doses, l'administration d'une dose incorrecte ou à un moment non indiqué.

Choi *et al.* ont publié en 2016 une étude « rétrospective » de type « cas-témoin » effectuée à partir des notifications volontaires d'erreurs survenues dans deux hôpitaux américains en 2005 et 2006 (36). Cette étude avait pour objectif de déterminer l'incidence de l'ensemble des EM (avec et sans impact clinique) chez des patients hospitalisés, d'identifier les causes de ces erreurs et d'en établir les coûts attribuables. Les données relatives aux urgences et soins intensifs étaient exclues de l'analyse. Les cas (patients pour lesquels au moins une EM a été notifiée dans leur dossier au cours de leur hospitalisation) étaient appariés à des témoins (patients pour lesquels aucune EM n'a été notifiée) par l'utilisation de scores de propension.

Au total, 57 554 patients ont été inclus dans l'étude et pour 0,8 % d'entre eux, une EM a été notifiée, correspondant à un taux d'erreurs de 0,82 pour 100 admissions ou 1,63 pour 1 000 patients-jours (nombre total d'erreurs : 470).

Les EM survenaient le plus fréquemment au moment de l'administration des médicaments (189 erreurs), de la retranscription d'ordonnances (121 erreurs), de la dispensation (87 erreurs) et enfin de la prescription (73 erreurs). Environ 98,3 % (462) de ces erreurs n'ont pas eu d'impact clinique pour les patients.

Les EM correspondaient le plus souvent à l'administration du médicament à un moment autre que celui indiqué dans la prescription (19,8 %), à l'administration d'un médicament autre que celui indiqué (18,1 %), à des erreurs de dose (17,0 %) et à l'oubli d'administration de médicaments (10,9 %).

Le coût moyen attribuable aux EM était de 8 898 \$ (IC à 95 % : 7 832 \$ – 9 963 \$). Ce coût moyen était lié à un allongement statistiquement significatif de la durée moyenne du séjour hospitalier des cas par rapport aux témoins (durée moyenne de séjour de 13,1 jours pour les cas *versus* 5,0 jours pour les témoins, $p = 0,003$).

Selon l'étude de Bates *et al.* présentée dans le paragraphe 1.2.3.1.2, la survenue d'une EM au cours d'une hospitalisation rallongeait la durée de séjour de 4,6 jours par rapport aux contrôles ($p = 0,03$) et générait un surcoût estimé de 4 685 \$, ce qui correspondrait pour un hôpital de 700 lits à un surcoût de 2,8 millions de dollars par an.

En résumé, de nombreuses études se sont intéressées aux EM survenant en milieu hospitalier. La méthode de calcul de leur incidence est hétérogène (incidence calculée en fonction du nombre de patients hospitalisés, du nombre de doses administrées ou par personne-temps). Pour une méthode de calcul donnée, les résultats sont également très hétérogènes, reflétant la diversité des méthodologies employées, notamment pour la détection des EM. Les EM surviennent plus fréquemment avec les médicaments cardiovasculaires et les antibiotiques. Elles consistent principalement en des erreurs d'administration. Qu'elles soient associées ou non à un impact clinique pour les patients, les EM engendrent un coût supplémentaire en lien avec un allongement de la durée d'hospitalisation des patients.

En conclusion, l'iatrogénie médicamenteuse ou EIM, regroupe à la fois des évènements non évitables (ADR) et des évènements évitables (EM). Le large éventail des définitions utilisées pour décrire ces évènements dans la littérature porte parfois à confusion. De nombreuses études se sont focalisées sur la caractérisation de ces évènements. Cependant, l'hétérogénéité des méthodologies retenues pour conduire ces études ainsi que l'hétérogénéité de présentation des résultats, notamment en ce qui concerne le calcul de leur incidence, entrave parfois les comparaisons entre études. Néanmoins, il ressort que ces évènements, évitables ou non, ont des conséquences à la

fois au niveau individuel mais aussi au niveau sociétal avec des coûts directs et indirects importants.

L’iatrogénie médicamenteuse peut survenir en ambulatoire et être responsable de consultations aux urgences ou d’hospitalisations, mais également au cours d’une prise en charge hospitalière.

Lorsque les conséquences cliniques de l’iatrogénie médicamenteuse mettent en jeu le pronostic vital des patients par défaillance d’un ou de plusieurs organes, une prise en charge dans un service de réanimation est généralement nécessaire.

2 L'iatrogénie médicamenteuse responsable d'admissions en réanimation : généralités

2.1 Les unités de réanimation

2.1.1 Les unités de réanimation : définition

En France, la définition réglementaire d'une unité de réanimation est régie par l'article R. 712-90 du code de la santé publique : « *Les unités de réanimation doivent être aptes à prendre en charge des patients présentant ou susceptibles de présenter plusieurs défaillances viscérales aiguës circulatoires, rénales et respiratoires, mettant en jeu leur pronostic vital. Ces patients nécessitent la mise en œuvre prolongée de méthodes de suppléance telles que la ventilation artificielle, le support hémodynamique, l'assistance rénale* » (37).

Il existe plusieurs types d'unités de réanimation selon l'origine des patients pris en charge :

- les unités de réanimation médicale traitent l'ensemble des patients relevant des disciplines médicales ; elles peuvent néanmoins accueillir, pour une part, des patients après intervention chirurgicale ;

- les unités de réanimation chirurgicale traitent des patients relevant des disciplines de chirurgie ; elles peuvent néanmoins accueillir, pour une part, des patients médicaux ;

- les unités de réanimation médico-chirurgicale admettent indifféremment des patients des disciplines de médecine et de chirurgie (38).

2.1.2 Les unités de réanimation : vers une rationalisation des séjours

Les coûts engendrés par des hospitalisations en réanimation représentent une part importante des dépenses d'un hôpital et sont liés à l'utilisation de médicaments innovants, de technologies coûteuses et de soins cliniques spécifiques (39).

Dans les pays dits « industrialisés », les besoins de la société en soins intensifs augmentent avec le vieillissement de la population. Dans ces pays, le vieillissement de la population est notamment rendu possible grâce à des soins spécialisés et complexes (transplantations d'organes, interventions de chirurgie cardiaque, traitements anticancéreux, *etc.*) (40).

Cependant, les ressources des pays ne pouvant pas croître indéfiniment, il devient nécessaire de rationaliser le recours aux unités de soins intensifs afin d'utiliser au mieux ces ressources. En France, même si le terme de rationalisation n'est pas utilisé publiquement, le nombre de lits de réanimation a diminué, les petites unités ont été fermées et dans de nombreux hôpitaux, les unités de réanimation médicale et chirurgicale ont été fusionnées. Par ailleurs, la pénurie d'infirmiers impose à certaines périodes, notamment en hiver, la fermeture de lits de réanimation. Par conséquent, par manque de lits, certains patients nécessiteraient un séjour en réanimation mais n'y ont pas accès (41).

2.1.3 Les unités de réanimation : un lieu à haut risque de complications iatrogènes

Du fait de la fragilité des patients admis en réanimation, de la multiplicité et du caractère invasif des procédures thérapeutiques et diagnostiques effectuées, les unités de réanimation sont des structures à haut risque de complications iatrogènes, où leur incidence

est plus élevée que dans les autres services de soins hospitaliers (42). Ces complications iatrogènes se traduisent majoritairement par la survenue d'EIM et d'EM.

Wilmer *et al.* ont publié une revue systématique de la littérature en 2010 portant sur les EIM et les EM dans les services de réanimation (43).

La recherche bibliographique a été effectuée à partir des bases de données MEDLINE (de 1950 au 22 juin 2007), EMBASE (de 1980 au 22 juin 2007), BIOSIS (de 1969 au 22 juin 2007), CINAHL (de 1982 au 22 juin 2007), IPA (de 1970 au 22 juin 2007), DARE (de 1996 au 22 juin 2007) et ACP (American College of Physicians) Journal Club (de 1991 au 22 juin 2007).

Seules les études originales rapportant l'incidence d'EIM ou d'EM survenant en réanimation et dont la méthodologie était suffisamment détaillée pour reproduire l'étude, étaient incluses dans l'analyse.

Sur les 613 articles identifiés lors de la recherche bibliographique, 29 ont été inclus dans l'analyse.

La densité d'incidence des EIM était rapportée dans 12 articles et variait de 2,4 à 87,5 EIM pour 1 000 patients-jours.

La densité d'incidence d'EM était rapportée dans 15 articles, elle regroupait les EM avec et sans impact clinique et variait de 8,2 à 2 344 EM pour 1 000 patients-jours. L'incidence des EM était rapportée dans 5 articles sous la forme d'un pourcentage d'erreurs par ligne de prescription et variait de 0,09 à 11,2 %.

En plus de l'iatrogénie médicamenteuse, les procédures invasives, très nombreuses en réanimation, peuvent également entraîner la survenue d'évènements indésirables.

En 2007, Pottier *et al.* ont mené une étude observationnelle, dans deux unités de réanimation françaises pendant une période d'un an (44). Les objectifs étaient de déterminer la fréquence de survenue d'évènements indésirables liés aux procédures invasives, d'évaluer leur impact clinique et d'identifier les facteurs de risque de survenue. Les patients étaient inclus dans l'étude après réalisation du premier acte invasif.

Pendant la période d'étude, parmi les 1 262 patients admis, 893 ont subi un acte invasif et ont été inclus dans l'étude. Le nombre médian d'actes invasifs était de 5 (IIQ : 4 – 7). Au total, 310 patients (34,7 %) ont subi 505 évènements indésirables liés aux actes invasifs. Le nombre moyen (+/- écart-type) d'évènements indésirables par patient était de 1,6 +/- 1,1 (min : 1 – max : 7). Les principales complications étaient des infections nosocomiales (pneumonies acquises sous ventilation mécanique, infections urinaires, infections de cathéter), des thromboses veineuses et hématomes sur cathéter, des pneumothorax et des hémithorax. Trente-trois évènements indésirables ont été jugés sévères (mise en jeu du pronostic vital, décès) parmi lesquels 24 ont conduit au décès des patients. Ainsi, 10,7 % des décès survenus en réanimation pendant la période d'étude étaient liés à un évènement indésirable (nombre total de décès : 223). D'après une analyse multivariée, le portage de bactéries multi-résistantes par les patients et la réalisation de plus de 5 actes invasifs constituaient des facteurs de risque d'évènements indésirables liés aux actes invasifs.

Garrouste-Orgeas *et al.* se sont intéressés à l'impact de 11 évènements indésirables prédéfinis, qui n'incluaient pas les erreurs médicamenteuses, sur le pronostic des patients de réanimation. Les données étaient issues de l'étude multicentrique OUTCOMEREA à laquelle

ont participé 12 unités de réanimation françaises (45). Les données exploitées par Garrouste-Orgeas *et al.* concernaient les patients de plus de 18 ans admis entre janvier 1997 et août 2003 et dont la durée du séjour en réanimation était supérieure à 24 heures. Il s'agissait d'une étude de type cas-témoins : chaque cas était apparié à un témoin sur la probabilité de décès hospitalier (+/- 5 %, calculé avec le score IGSII (Indice de Gravité Simplifié version II)), la durée de séjour en réanimation (+/- 20 %), la mise en place d'une ventilation invasive à l'admission et le transfert depuis un service hospitalier.

Parmi les 3 611 patients inclus, 1 415 (39,2 % des patients inclus) ont subi au moins un évènement indésirable et 821 (22,7 % des patients inclus) ont subi au moins deux évènements indésirables. Le nombre moyen d'évènements indésirables par patient était de 2,8. Sur les 1 019 cas de patients décédés, 773 ont été appariés à 773 patients survivants. D'après une analyse multivariée, 6 évènements indésirables étaient associés au décès du patient : sepsis liés aux cathéters (odds ratio (OR) 2,92 ; IC à 95 % : 1,60 – 5,32), autres types de sepsis (OR : 5,66 ; IC à 95 % : 2,66 – 12,0), pneumopathies infectieuses sans sepsis (OR : 1,69 ; IC à 95 % : 1,17 – 2,44), infections post-chirurgicales sans sepsis (OR : 3,0 ; IC à 95 % : 1,3 – 6,8), pneumothorax (OR : 3,1 ; IC à 95 % : 1,5 – 6,3), et hémorragies gastro-intestinales (OR : 2,6 ; IC à 95 % : 1,4 – 4,9).

En résumé, les séjours en réanimation exposent des patients fragiles à un risque iatrogène important, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Ce risque iatrogène est lié à la fois aux médicaments administrés mais aussi aux nombreux actes invasifs effectués. Par ailleurs, dans un contexte de rationalisation des ressources en réanimation, il serait important de réduire le nombre d'admissions en réanimation liées à une EM.

Afin de constituer une base de données bibliographique et de mieux documenter les admissions en réanimation liées à un EIM, nous avons effectué une revue systématique de la littérature sur ce sujet.

3 Travaux effectués dans le cadre de la thèse

3.1 L'iatrogénie médicamenteuse responsable d'admissions en réanimation : revue systématique de la littérature

3.1.1 Objectifs

L'article que nous présentons dans cette section a pour objectif de documenter les EIM responsables d'admissions en réanimation, en termes d'incidence, de sévérité et d'évitabilité mais aussi d'analyser la manière dont ces événements ont été étudiés (identification des échelles d'imputabilité utilisées, analyse des risques de biais).

3.1.2 Résumé de l'article

Les événements indésirables médicamenteux peuvent être responsables d'admissions hospitalières et, dans certains cas, une admission en réanimation est nécessaire. Nous avons effectué une revue systématique de la littérature portant sur l'incidence des EIM survenant chez des patients adultes et nécessitant une admission en réanimation. La population de référence des études incluses était l'ensemble des patients admis en réanimation.

La recherche bibliographique a été effectuée sur une période de publication allant de janvier 1982 à juillet 2014, à l'aide des bases de données MEDLINE, EMBASE et *Web of Science* en utilisant des mots-clés adaptés à cette thématique. Seuls les articles originaux,

rédigés en anglais, rapportant l'incidence des EIM nécessitant une admission en réanimation de patients adultes, calculée par rapport au nombre total d'admissions en réanimation, ont été inclus. L'inclusion des articles dans la revue était décidée par deux évaluateurs indépendants ; une troisième personne intervenait en cas de désaccord. Toutes les caractéristiques des études incluses dans la revue (type de réanimation, caractéristiques des patients, incidence des EIM, sévérité, évitabilité, médicaments impliqués, lien de causalité) ont été collectées. La qualité des études a été évaluée par deux évaluateurs indépendants avec un système de cotation spécifique que nous avons construit à partir des recommandations STROBE (*Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology*). Une méta-analyse a été effectuée.

Les critères d'inclusion étaient respectés pour 11 études sur les 4 311 identifiées lors de la recherche bibliographique. Le score médian calculé avec notre système de cotation, reflétant la qualité des études, était de 0,61 (IIQ : 0,44 – 0,69). L'incidence des EIM nécessitant une admission en réanimation variait de 0,37 à 27,4 %, la mortalité associée variait de 2,0 à 28,1 % et la durée moyenne de séjour était comprise entre 2,3 et 6,4 jours. Au total, 17,5 à 85,7 % de ces EIM étaient évitables. Les coûts étaient mentionnés dans deux études. Le « *forest plot* » analysant l'incidence des EIM responsables d'admissions en réanimation chez des patients adultes indiquait une forte hétérogénéité ($I^2 > 98 \%$). L'hétérogénéité portait sur de nombreux points, notamment les populations étudiées, les événements, les méthodes d'imputabilité, les définitions de l'évitabilité et de la sévérité des événements.

Malgré la forte hétérogénéité entre ces études, cette revue souligne que les admissions en réanimation causées par la survenue d'EIM constituent un problème important de santé publique, de par leur fréquence et leur gravité, qui mériterait un regain d'intérêt. Sur un plan méthodologique, nous proposons dans cette revue une liste d'items qui permettrait

d'améliorer la qualité rédactionnelle et de mieux comparer entre elles les études à venir portant sur les EIM responsables d'admissions en réanimation.

3.1.3 Article : A systematic review of adult admissions to ICUs related to adverse drug events. Jolivot P-A, Hindlet P, Pichereau C, Fernandez C, Maury E, Guidet B et Hejblum G. Critical Care. 2014.

REVIEW

A systematic review of adult admissions to ICUs related to adverse drug events

Pierre-Alain Jolivot^{1,2,3}, Patrick Hindlet^{1,2,3,4}, Claire Pichereau⁵, Christine Fernandez^{1,2,3,4}, Eric Maury^{1,2,5}, Bertrand Guidet^{1,2,5} and Gilles Hejblum^{1,2,6*}

Abstract

Adverse drug events (ADE) may lead to hospital admission, and in some cases admission to an ICU is mandatory. We conducted a systematic review dealing with the incidence of ADE requiring ICU admission in adult patients, the reference population being all ICU admissions. Medline, Embase and Web of Science databases were screened from January 1982 to July 2014, using appropriate key words. Only original articles in English reporting the incidence of ADE requiring ICU admission in adult patients among total ICU admissions were included. Article eligibility was assessed by two independent reviewers, a third being involved in cases of disagreement. All reported characteristics (type of ICU, characteristics of patients, incidence of ADE, severity and preventability, drugs involved, causality) in the selected articles were collected for the review. The quality of studies was independently assessed by two reviewers with a specific score that we developed. A meta-analysis was conducted. Inclusion criteria were fulfilled by 11 studies out of the 4,311 identified in the initial literature search. The median (interquartile) quality score was 0.61 (0.44; 0.69). The reported incidences of ADE requiring ICU admission in adult patients ranged from 0.37 to 27.4%, with an associated mortality rate ranging from 2 to 28.1% and a mean length of stay ranging from 2.3 to 6.4 days. Preventable events accounted for 17.5 to 85.7% of the events. Costs and mechanisms at the root of ADE were investigated in only two and five studies, respectively. The forest plot examining the incidence of ADE requiring ICU admission in adult patients was associated with high heterogeneity (I^2 statistic >98%), and the shape of the corresponding funnel plot was asymmetric. Heterogeneity across studies concerned many features, including studied populations, events considered, causality assessment methods, definitions of preventability and severity. Despite the heterogeneity of the reports, our review indicates that ICU admission due to ADE is a significant issue that should deserve further interest. The review led us to propose a list of items devoted to the reporting of future studies on ADE requiring ICU admissions.

Introduction

The incidence of hospital admissions required because of adverse drug events (ADE) has been reported to range from 0.16 to 15.7% with an overall median of 5.3% [1]. Some serious ADE may require ICU admission. Such unplanned admissions may have consequences for the healthcare system because they may deleteriously overload the ICU and restrain ICU access to other patients. Since ICU admissions generate high costs, with per-capita expenditures ranging from US\$730 to 7,410 [2], while the need for critical care capacity is increasing [3], a just and effective rationing of

critical care is an issue that all western industrialised countries have to consider. The abovementioned context suggests documenting the incidence of medication-related ICU admissions and the drug management problem involved. Identifying specific patterns in the population of patients admitted to the ICU for ADE – for example, in terms of mortality during ICU stay or after discharge – also constitutes an attractive issue. To gain more insight into all of these issues, we performed a systematic review of the literature on ICU admissions required because of ADE. In this review, we adopted an ICU perspective: the reference with which ICU admissions required because of ADE were contrasted had to be all ICU admissions (not the population of hospitalised patients, for example). In the following text, the incidence of drug-related ICU admissions (IDRIA) will be referred to as the ratio of the number of ICU admissions

* Correspondence: gilles.hejblum@inserm.fr

¹Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR_S 1136, F-75013 Paris, France

²Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, INSERM, UMR_S 1136, F-75013 Paris, France

Full list of author information is available at the end of the article



© 2014 Jolivot et al.; licensee BioMed Central Ltd. The licensee has exclusive rights to distribute this article, in any medium, for 12 months following its publication. After this time, the article is available under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly credited. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

required because of ADE to the total number of ICU admissions.

As a preliminary, some issues on definitions related to ADE have to be tackled. The terminology of events related to drug harm is complex because many terms have been used in the literature [4]. A definition of ADE was proposed by the Institute of Medicine and was recommended by Nebeker and colleagues [4]: 'any injury resulting from medical intervention related to a drug'. This broad definition includes both harm caused by the drug itself (that is, adverse drug reaction (ADR), or harm related to the accumulation of drugs in the case of renal or liver failure) and harm resulting from the use of a drug (that is, medication errors). According to the World Health Organization, an ADR is defined as any noxious, unintended or undesired effect of a drug occurring at dosages administered in humans for prophylaxis, diagnosis or treatment [5]. A medication error is 'any preventable event that may cause or lead to inappropriate medication or patient harm while the medication is in control of health care professional, patient or consumer' [4]. An iatrogenic event (also called an adverse event) will be considered as 'any injury related to medical management, in contrast to complications of disease. Medical management includes all aspects of care, including diagnostic and treatment, failure to diagnose or treat, and the systems and equipment used to deliver care' [6].

Methods

Eligibility criteria

The eligibility criteria for inclusion in the review included: original articles in English (reviews, conference abstracts and case reports were excluded); a patient population over 14 years old; hospitalisation in any type of adult ICU (for example, medical, surgical, cardiac, and so forth); main outcome focusing on the ADE as a cause of admission to the ICU, whatever the patients' origin (home, emergency department, hospital ward), the reference population being all ICU admissions; articles included a description of the incidence of all ICU admissions due to ADE, the reference denominator being the total number of ICU admissions; and articles focusing on admissions to the ICU only due to self-poisoning were excluded.

Information sources

On 4 July 2014 we conducted a combined search in the Embase database, in the Medline database via PubMed and in the Web of Science. Using relevant search terms related to ADE responsible for admissions to the ICU, we searched for all publications in English from 1 January 1982 to 4 July 2014. Complementary searches were made to identify potential additional articles: the reference lists of retrieved articles as well as their citing lists (the latter

being issued from the Web of Science) were hand-searched.

Search strategy

The queries made in the PubMed, Embase and Web of Science databases are detailed in Additional file 1.

Study selection

The eligibility of each retrieved article was independently assessed by two reviewers (PAJ and PH) on the title, abstract and, if necessary, full text. *We a priori* decided that in the case of disagreement, a third reviewer (GH) would decide whether to include the study or not.

Data collection process

A standardised data collection sheet was elaborated by three reviewers (PAJ, PH and GH). One reviewer (PAJ) fulfilled this data collection sheet and another (PH) checked the extracted data. In case of disagreements, the third reviewer (GH) would decide.

Data items

The list of data items collected in each study is presented in Table 1. Examination of all features reported was used for proposing a list of items that we judged to deserve a mention in articles related to ADE requiring ICU admissions. We redefined the numerous terms related to ADE mentioned in the selected articles using only three terms, namely ADE, ADR and medication errors (defined in Introduction). All costs were normalised in 2014 US dollars and were discounted at an annual rate of 3%.

Risk of bias assessment

To assess the risks of bias in individual studies, a specific list of items adapted to the scope of ADE responsible for ICU admission was designed by three authors (PAJ, PH and CP). The list was based on a combination of Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) [7] and Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [8] items. Two of us (PAJ and PH) independently assessed each individual study by granting for each item either 1 point when reporting of corresponding data was complete or 0 points when corresponding data were missing or reporting was incomplete (disagreements were solved by consensus discussion). Scores per study (proportion of items completely reported) were considered for assessing the risk of bias in individual studies. Scores per item (proportion of studies with the item completely reported) were considered for assessing the risk of bias across studies (risk of bias decreases with increasing score values), as was a funnel plot representing study size against the

Table 1 Data items collected for the review

- Item
- First author^a
- Year of publication^a
- Country^a
- Study design^a
- Length of study^a
- Study population^a
- Inclusion and exclusion criteria^a
- Definitions of adverse drug events/adverse drug reactions/iatrogenic disease/iatrogenic event^a
- Definition and/or criteria for causality assessment method^a
- Definition of severity^a
- Definition of preventability^a
- Definition of predictability^a
- Statistical analyses^a
- Population characteristics^b
- Incidence of adverse drug events^b
- Drugs implicated^b
- Causality results^b
- Items required for causality assessment methods^b
- Severity aspects^b
- Predictability^b
- Clinical features of adverse drug events^b
- Length of stay in the ICU^b
- Costs of hospitalisation in the ICU^b

^aGeneral and methodological items. ^bItems related to Results.

incidence of ADE. The symmetry of the plot was visually assessed.

Summary measures

The main measure of our study was the IDRIA. The IDRIA estimate was either directly extracted from the source document or was calculated. The same process was used for obtaining the preventability rate.

Synthesis of results

Funnel and forest plot analyses were conducted, and risk of bias and heterogeneity across studies were investigated. All analyses were performed using the meta package within R statistical software [9].

Additional analysis

Quality assessment

Risk of bias and quality of reporting are two different notions. We assessed the quality of reporting in the selected articles using a score based on the STROBE checklist; that is, on the quality of reporting items that should be addressed in reports of observational studies [7]. If

information on a given item was completely reported in the studied article, 1 point was granted; 0 points were attributed if this information was incomplete or missing. Whenever an item was not applicable for a study, the item was not considered for calculating the study's score (that is, number of points granted/number of points considered).

In addition, to propose a more specific assessment of the quality in studies reporting the IDRIA, we designed a specific checklist (Table 2) derived from the STROBE checklist, and the quality of reporting of the studies based on this checklist was assessed. Item scores were weighted according to our feeling about item importance, with a highest number of points (3 points) attributed to risk of bias items, and with a binary decision for each item (that is, no grading: either all points associated with the item score granted, or none). For each article, the sum of all points was calculated and the total score was defined as the ratio of the number of points granted to the maximum possible score (excluding nonapplicable items). Quality appraisal therefore varied from 0 to 1, with a score increase corresponding to a quality increase. Scoring was independently assessed by two reviewers (PAJ and PH), and we *a priori* decided that in a case of disagreement a third reviewer (GH) would decide whether to grant the point(s) on a given item.

Sensitivity analysis

To investigate heterogeneity in detail, analyses were conducted in which one or several included studies were removed. Such analyses included funnel and forest plots, and assessment of the I^2 statistic.

Results

Study selection

The initial queries yielded a total of 4,311 initial records (Figure 1). Among the 50 articles assessed for eligibility, full-text reading resulted in the exclusion of 39 (see Additional file 2 for exclusion reasons). The whole process resulted in the selection of 11 articles [10-20]. A particular article raised concerns for selection: a multicentre study gathering results from eight ICUs, one of which was a paediatric ICU. However, both reviewers selected this article because of the limited impact of the paediatric ICU in the global results of this multicentre study [15]. A disagreement requiring a third reviewer concerned only one article [12]. Neither the examination of the reference lists of the selected articles nor that of their citing lists ($n = 183$ new references screened and assessed for eligibility) resulted in the retrieval of any additional article finally included in the review.

Study characteristics

The 11 selected studies were published between 1986 and 2012 and were performed in different countries, types of hospital and ICUs (Table 3). Various features were

Table 2 Quality assessment according to specific criteria on adverse drug events responsible for ICU admission

Item	Recommendation	Points granted
Title		
Explicit topic	One must understand that the article concerns ADE that require ICU admissions	2
Abstract		
Type(s) of ICU studied	Describe the type of ICU (for example, medical, surgical)	2
Causality assessment method(s)	Indicate the causality assessment method(s) used	2
Proportion of patients admitted to the ICU for ADE	The denominator should be the total number of patients admitted in the studied ICU during the observation period	2
Preventability rate of ADE	Indicate the estimated preventability rate of ADE	1
Study duration	Indicate the study observation period(s)	1
Introduction		
Background	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	2
Objectives	State the objectives of the study	2
Methods		
<i>Mandatory</i>		
Description of the study design	A prospective patient screening is preferred in order to avoid missing data	3
Type(s) of ICU studied	Describe the type of ICU(s) (for example, medical, surgical)	3
Complementary information on the setting environment	Indicate the presence of eventual other ICU(s) in the hospital, and mention specific wards (oncology, haematology, geriatrics). This information may help in appraising and understanding results	3
Description of the study size rationale	Study size should be argued	3
Definition of ADE	The definition of the institute of medicine and recommended by Nebeker and colleagues [4] should be preferred	3
Evaluation of inter-rater reliability for inclusion decision	Indicate how inter-rater reliability for inclusion decision was assessed	3
Description of evaluators' training	Describe the profession of evaluators and, if applicable, participation in specific training for the study	3
Description of patients' screening	Describe who was in charge of the patients' screening and how screening was performed	3
Description of inclusion/exclusion criteria	Describe and justify inclusion and exclusion criteria	3
Description of collected data and outcomes measured	Collected data should include characteristics of study participants (age, gender, severity score at admission (SOFA/SAPS II), number and classes of drug(s) involved; see items in Results)	3
Description of drug history collecting method	Describe the sources of data used for establishing drug history, including all patients' prescriptions (home, hospital). If possible, the patient or a relative should be questioned to identify all drugs prescribed, all drugs taken in self-medication and drugs prescribed but not taken (inobservance) during the month prior to ICU admission. If patients were already hospitalised before ICU admission, all drugs administered during the hospital stay should be collected	3
Description of causality assessment method(s)	Mention the causality assessment method(s) used. Assessment of inter-rater reliability would be welcome	3
Description of preventability method/criteria	Mention the criteria used for assessing preventability. Assessment of inter-rater reliability would be welcome	3
Definition of the severity	Mention the severity of the ADE: fatal (ADE contributed to death), life-threatening (ADE requiring organ supply) and moderate (ADE only requiring monitoring)	3
Study duration	Mention the date of beginning and ending of the study	3
<i>Not mandatory</i>		

Table 2 Quality assessment according to specific criteria on adverse drug events responsible for ICU admission (Continued)

Description of statistical analysis (if applicable)	Describe all statistical methods, if applicable	0.5
Research of medical causes that contributed to ADE (for preventable drug events)	Indicate how the medical causes that contributed to ADE were investigated (that is, drug interactions, contraindications between drugs and patient's disease, nonappropriate dosage)	0.5
Results		
<i>Mandatory</i>		
Proportion of patients admitted to the ICU for ADE according to the chosen denominator	The chosen denominator should be the total number of included patients admitted to the ICU during the study observation period	3
Results for inter-rater reliability for inclusion decision	Describe the analysis results of inter-rater agreements/disagreements	3
Description of the characteristics of patients with ADE	Describe the studied population: age, gender, severity score at admission, reason for admission, origin of patients (home, hospital)	3
Number and classes of drugs suspected to be involved in the ADE responsible for ICU admission	The Anatomical Therapeutic Chemical classification should be used	3
Results for causality assessment	Provide all causality assessment results	3
Results for the preventability rate of ADE	Indicate the estimated preventability rate of ADE	3
Results for severity of ADE	Indicate how many patients died and how many required organ support	3
Results for ICU mortality rate of patients with and without ADE (separately)	Indicate and compare the ICU mortality rates of patients with and without ADE. Estimates of the hospital mortality rates for these patients would also be welcome	3
Length of stay in ICU of patients with and without ADE (separately)	Indicate and compare the lengths of stay in the ICU for patients with and without ADE	3
<i>Not mandatory</i>		
Results of inter-rater reliability for causality and preventability	Describe the analysis results of inter-rater agreements/disagreements	0.5
Research of medical causes that contributed to ADE (for preventable ADE)	For preventable ADE, investigations into the medical causes that contributed to ADE, such as prescription despite contraindication, dosage nonappropriate according to weight or specific pathologies (that is, renal impairment) may constitute valuable data to report	0.5
Number of drugs taken by patients with ADE prior to ICU admission	The total number of drugs taken by patients with ADE prior to ICU admission would be welcome, as well as drugs prescribed but not taken	0.25
Clinical features of ADE	Describe all clinical features of ADE	0.25
Comorbidities of patients with ADE	Describe comorbidities of patients with ADE	0.25
Discussion		
Limitations	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias	2
Interpretation	Interpret results and compare with previous studies	2

ADE, adverse drug events; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.

reported, including incidence, cause, causality, risk factors, severity, preventability, length of stay and costs.

Risk of bias within studies

The scores of individual studies for the risk of bias ranged from 0.33 to 0.79 (Table 4), with six studies [10,13,16-18,20] having a score above 0.5 (one-half of the items completely reported) and five studies a score below 0.5 [11,12,14,15,19].

Results of individual studies

Population characteristics

Inclusion and exclusion criteria were specified in nine studies and were heterogeneous across studies. The mean length of ICU stay for patients admitted to the

ICU because of ADE was reported in five articles [13,16-18,20] and varied from 2.3 days [18] to 6.4 days [16]. In the study by Nazer and colleagues performed in Jordan, the average discounted cost (hospital bill for patient charge normalised in 2014 US dollars) for the management of an ICU admission related to ADE would amount to \$10,388 with a median cost of \$4,785 [20]. According to the payer's perspective adopted in the study by Darchy and colleagues performed in France, the average discounted cost of an ICU admission related to ADE (including iatrogenic events related to surgery or procedures) would amount to \$5,606 [13].

Patients specifically admitted to the ICU for ADE were compared with patients admitted to the ICU for reasons

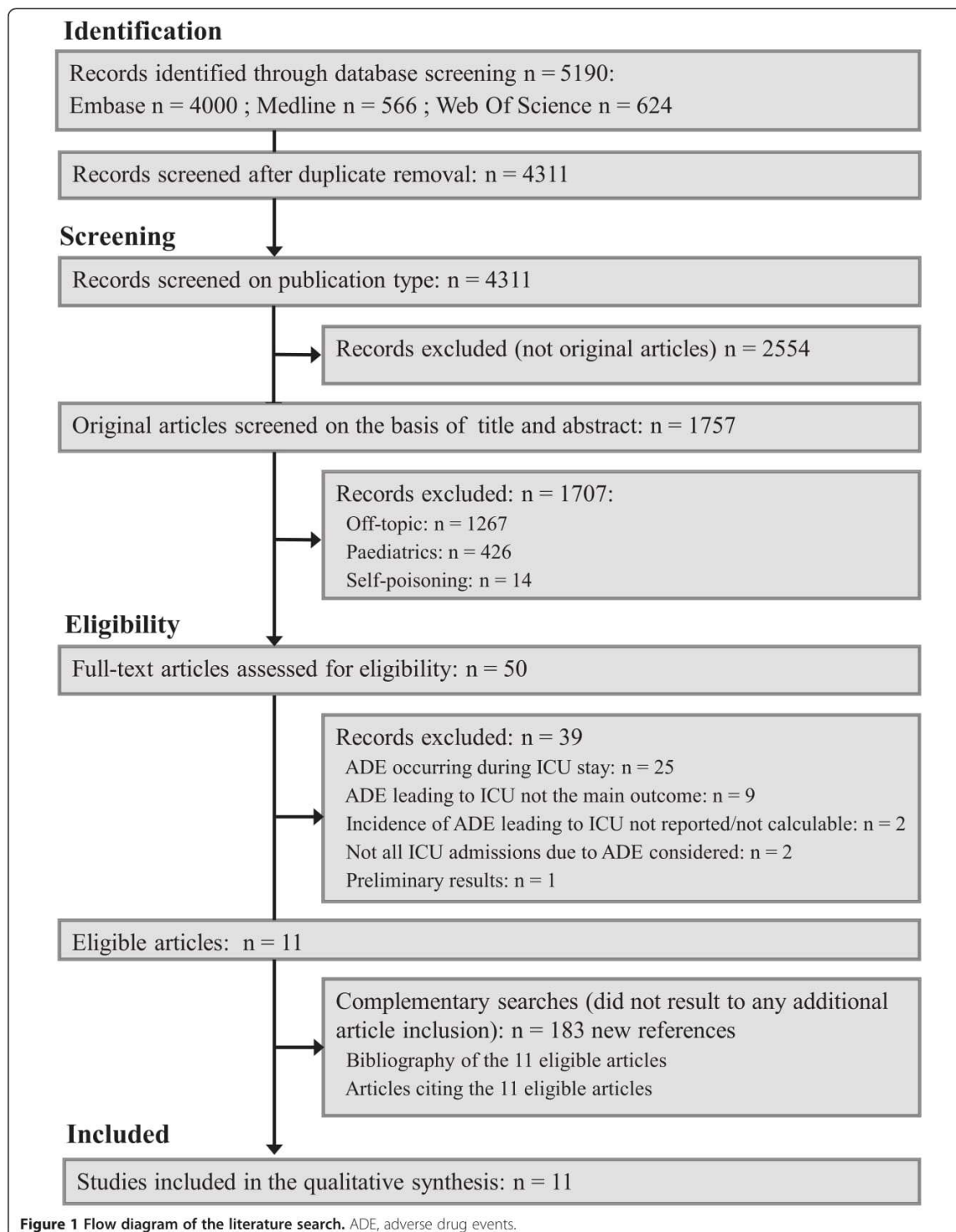


Table 3 Design and aims of the selected studies

Study	Country	Study duration	Study design	Type of hospital	Type of ICU	Number of patients admitted during studied period	Aims of the study
Trunet and colleagues, 1986 [10]	France	33 months (August 1978 to April 1981)	Prospective monocentre	Teaching hospital	Multidisciplinary ICU	1,651	Determine cause and effect relationship between drugs and adverse event, severity of DII, role of underlying disease and potential preventability of DII
IGICE, 1987 [11]	Italy	6 months	Prospective (data collection on a given day each week)	ND	27 general ICUs	4,537	Document aspects of ADR epidemiology in 27 general ICUs
Nelson and Talbert, 1996 [12]	USA	1 month (July to August 1993)	Prospective monocentre	Teaching hospital	Medical ICU, CCU and internal medicine service	127 ^a	Describe the frequency and pattern of drug-related morbidity that results in hospital admission and the extent to which these admissions are avoidable
Darchy and colleagues, 1999 [13]	France	12 months (January to December 1994)	Retrospective monocentre	General hospital (500 beds)	Medico-surgical ICU (15 beds), CCU (6 beds)	623	Determine whether aging of the general population and medical advances have altered the incidence, causes and consequences of severe IDs, compared with Trunet and colleagues' first study [21]
Hammerman and Kapeliovich, 2000 [14]	Israel	36 months (July 1994 to June 1997)	Prospective monocentre	Teaching hospital (900 beds)	CCU (9 beds)	2,559	Evaluate major cardiac iatrogenic disease as the cause of admission to the CCU
Lehmann and colleagues, 2005 [15]	USA	12 months (November 1998 to November 1999)	Prospective monocentre	Four teaching hospitals	Four surgical ICUs, three medical ICUs and one paediatric ICU	5,727	Identify the frequency and type of iatrogenic medical events requiring admission to the ICU. Assess the consequences of iatrogenic medical events for patients, and the incidence of disclosure of iatrogenic medical events to patients
Grenouillet-Delacre and colleagues, 2007 [16]	France	6 months (May to October 2003)	Prospective monocentre	Teaching hospital	Medical ICU	436	Assess the characteristics of life-threatening ADR in patients admitted to a medical ICU in order to identify associated risk factors that could facilitate early identification
Rivkin, 2007 [17]	USA	19 weeks (December 2004 to May 2005)	Prospective monocentre	Teaching hospital (1,076 beds)	Medical ICU (12 beds)	281	Determine frequency, severity and preventability of ADR leading to admission to a medical ICU
Schwake and colleagues, 2009 [18]	Germany	12 months (January to December 2003)	Prospective monocentre	Teaching hospital (1,685 beds)	Medical ICU (14 beds)	1,554	Determine the incidence of ICU admissions due to ADR and compare affected patients with patients admitted to the ICU for the treatment of deliberate self-poisoning using medical drugs
Mercier and colleagues, 2010 [19]	France	6 months (November 1999 to April 2000)	Prospective monocentre	Teaching hospital	Medical ICU (27 beds)	528	Determine the incidence, risk factors, severity and preventability of IEs as cause of ICU admission
Nazer and colleagues, 2013 [20]	Jordan	5 months (August to December 2010)	Prospective monocentre	Teaching cancer centre (170 beds)	Medico-surgical ICU (12 beds)	249	Describe the incidence, characteristics and cost of ADE that necessitate admission to the ICU in oncology patients

ADE, adverse drug events; ADR, adverse drug reactions; CCU, coronary care unit; DII, drug-induced illness; ID, iatrogenic disease; IE, iatrogenic event; IGICE, Italian Group on Intensive Care Evaluation; ND, not documented. ^aNumber of patients hospitalised in the medical ICU department.

Table 4 Risk of bias in individual studies

Evaluated item	Study										
	[10]	[11]	[12]	[13]	[14]	[15]	[16]	[17]	[18]	[19]	[20]
Prospective study design?	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Description of the type of studied ICU?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
Complementary information on the setting environment?	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0
Study size rationale?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Definition of ADE according to IOM?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Evaluation of inter-rater reliability for inclusion decision?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Description of evaluators' training?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Description of patients' screening?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Description of inclusion/exclusion criteria?	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
Description of collected data?	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1
Description of the drug history collecting method?	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Description of causality assessment method?	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0
Description of preventability method/criteria?	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1
Definition of ADE severity?	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0
Description of study duration?	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Results for incidence of ADE requiring ICU admission?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Results for inter-rater reliability for inclusion decision ?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Description of the characteristics of patients with ADE (age, gender, severity score at admission, reason of admission, origin of patients)?	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Description of number and classes of drugs suspected to be involved in the ADE responsible for ICU admission?	1	0	0	1	1	0	1	0	1	1	1
Results for causality assessment?	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0
Results for preventability rate?	0	0	0	1	1	0	1	1	0	1	1
Results for ADE severity?	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1
Results for ICU mortality rate of patients with ADE?	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1
Results for the length of stay for patients with and without ADE (separately)?	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1
Proportion of items completely reported	0.58	0.42	0.33	0.71	0.46	0.38	0.79	0.67	0.63	0.46	0.63

ADE, adverse drug events; IOM, Institute of Medicine.

other than ADE in only three studies [13,16,20], and comparisons involved various criteria from one study to another (see Additional file 3).

Clarification of terminology and incidence of adverse drug events

Five studies reported the incidence of ADE as a cause for ICU admission, ranging from 0.37 to 22.9% [13-15,19,20] (Additional file 4). Five studies reported more specifically the incidence of ADR, ranging from 0.53 to 27.4% [11,12,16-18], and one study reported the combined incidence of ADE (5.9%), ADR (4.0%) and medication errors (1.9%) potentially responsible for ICU admission [10].

Characterisation of adverse drug events responsible for admissions to the ICU

The mortality rate ranged from 2% [18] to 28.1% [20]. The preventability rate varied between 17.5% [20] and

85.7% [17] (Table 5 and Additional file 3). Inter-rater agreement was only reported for the judgement of the preventability of iatrogenic medical events, and only in one study [15] – with a corresponding moderate inter-rater agreement (kappa test =0.5).

The leading causes of ADE were reported briefly. Tru-net and colleagues underlined that ADE were due to 12 drug–drug interactions and 31 medication errors (28 overdosages and three cases of drug prescription in spite of contraindications) [10]. Darchy and colleagues described the causes of the 30 ADE: inadequate follow-up of therapy in 46.7% (14 cases), error in dose in 26.7% (eight cases), inappropriate drug in 20% (six cases) and failure to use prophylactic treatment in 6.6% (two cases) [13]. Lehmann and colleagues categorised ADE into dosage error in 43% (nine cases), idiosyncratic reaction in 33% (seven cases), frequency error in 10% (two cases), unclassified error in 10% (two cases) and wrong drug to

Table 5 Description of the adverse drug events requiring admissions to the ICU

Study	Severity/type of scale and results, % (n)	Drugs involved ^a , % of patients (n)	Preventability and categorisation if any	Preventability rate, % of patients (n)
Trunet and colleagues, 1986 [10]	Fatal, 9.3% (9); life-threatening, 27.9% (27); severe, 35% (34); moderate, 27.8% (27)	Psychotropic drugs, 17.5% (17); anticoagulants, 13.4% (13); intravenous solutions, 12.4% (12); antibiotics, 11.4% (11); diuretics, 9.3% (9)	Not investigated	Not investigated
IGICE, 1987 [11]	Minor, 0%; major, 100%	30 drugs involved in ADR; single drug, 83.3% ADR (20); association of drugs, 16.7% ADR (4)	Not investigated	Not investigated
Nelson and Talbert, 1996 [12]	Not investigated	ND specifically for ICU patients: hypoglycaemic drugs, 15.8% (12) ^b ; diuretics, 13.2% (10) ^b ; anti-infectious drugs, 11.8% (9) ^b ; cardiovascular drugs, 10.5% (8) ^b ; psychotic drugs, 9.2% (7) ^b	Definitely avoidable – satisfied by one of the following criteria: patient did not take a prescribed drug, known allergy to the drug, contraindication between the drug and his disease/condition, the patient took a drug not prescribed or not indicated for a diagnosed disease Possibly avoidable: monitoring of the patient's drug therapy not inadequate Not avoidable – no reasonable actions could have prevented it Unevaluable – information is insufficient to make a determination or is contradictory	ND specifically for ICU patients: definitely avoidable, 49.3% (36) ^b Possibly avoidable, 9.6% ^b (7) Not avoidable, 37.0% ^b (27) Unevaluable, 4.1% ^b (3)
Darchy and colleagues, 1999 [13]	Fatal, 14.6% (6); life-threatening, 12.2% (5); moderate, 73.2% (30)	55 drugs involved in ID; single drug, 22 IDs; association of drugs, 19 IDs; diuretics, 17.1% (7); oral anticoagulants, 14.6% (6); nonsteroidal anti-inflammatory, 14.6% (6); antibiotics, 14.6% (6); anaesthesia, 12.2% (5)	Event that should not occur if management is the best that medical science can provide	73.1% (30)
Hammerman and Kapeliovich, 2000 [14]	Not investigated	234 drugs involved in major IE; single drug, one major IE; association of drugs, 63 major IEs; nitrates, 76.6% (49); diuretics, 70.3% (45); beta-blockers, 68.8% (44); ACE inhibitors, 45.3% (29); calcium antagonists, 43.8% (28)	Event that could have been avoided if the prescription of therapy had respected the art of medical practice	64.1% (41)
Lehmann and colleagues, 2005 [15]	Not investigated	Narcotic analgesics, 42.8% (9); sedative hypnotics, 23.8% (5)	Event avoidable using any means currently available, unless those means were not considered standard of care [22]	ND specifically for ICU patients: preventable, 34.4% (22); not preventable, 14.1% (9); not assessable, 51.6% (33)
Grenouillet-Delacre and colleagues, 2007 [16]	According to World Health Organization [23]: life-threatening, 94% (124); potentially life-threatening, 6.0% (8); among these events, 15.9% (21) contributed to death	132 drugs involved; psychotropic drugs, 22.5% (25); immunosuppressive drugs, 21.6% (24); anticoagulant drugs, 13.5% (15); anti-infectious drugs, 12.6% (14); antihypertensive drugs, 12.6% (14)	Definitely preventable – all conditions for avoidance of its occurrence were fulfilled Potentially preventable – not all conditions were met to avoid its occurrence Not preventable – treatment procedure consistent with current knowledge of good medical practice	Definitely preventable, 10.6% (14) Potentially preventable, 37.1% (49) Not preventable, 21.2% (28) Not assessable (lack of data), 31.1% (41) 85.7% (18)

Table 5 Description of the adverse drug events requiring admissions to the ICU (Continued)

Rivkin, 2007 [17]	Fatal, 19% (4); severe, 66.7% (14); moderate, 14.3% (3)	39 drugs involved; single drug, 43% ADR (9); associations of drugs, 57% ADR (12)	Medication use was inappropriate and contrary to standard clinical practice [24]	
Schwake and colleagues, 2009 [18]	Life-threatening, 37.4% (37); potentially life-threatening, 62.6% (62); Among these events 2% (2) were fatal	anticoagulants, 62.6% (62); analgesics, 25.2% (25); diuretics, 16.2% (16); antihypertensives, 5% (5); antidepressants, 5% (5)	Not investigated	Not investigated
Mercier and colleagues, 2010 [19]	Not investigated	54 drugs involved; chemotherapy, immunosuppressant drugs, 27.8% (15); psychotropic drugs, 14.8% (8); cardiovascular drugs, 14.8% (8); anaesthesia, analgesic drugs, 11.1% (6); oral anticoagulants, 9.3% (5)	Preventable ADR: drug not used according to the summary of product characteristic	64% (32)
Nazer and colleagues, 2012 [20]	Fatal, 28.1% (16); life-threatening, 17.6% (10); significant, 54.3% (31)	Antineoplastic drugs: 64.9% (37); analgesics: 15.8% (9); anticoagulants: 7% (4); others: 12.3% (7)	ADE met at least one of the following criteria: inappropriate drug or unnecessary for the patient's condition, drug dose; route or frequency inappropriate for the patient's age, weight or disease state; required supportive/preventive therapies not prescribed; required therapeutic drug monitoring or laboratory tests not performed; history of allergy; resulted from a well-established drug interaction	17.5% (10)

ACE, angiotensin-converting enzyme; ADE, adverse drug events; ADR, adverse drug reaction; ID, iatrogenic disease; IE, iatrogenic event; IGICE, Italian Group on Intensive Care Evaluation; ND, not documented. ^aThe five most frequent classes of drugs (when mentioned) are shown. ^bPooled result of the three studied departments.

patient in 5% (one case) [15]. Grenouillet-Delacre and colleagues mentioned that 87 of the 132 ADRs (66%) were caused by interaction between drugs [16]. Finally, anaphylaxis or improper drug use were mentioned in the study by the Italian Group on Intensive Care Evaluation [11].

The most frequent drugs involved in ADE in the 11 studies were cardiovascular, anticoagulant and psychotropic drugs. Most ADE were preventable but the processes that had led to the corresponding drug misuse were poorly detailed.

Causality results

As shown in Table 6, the data required for assessing causality differ from one method to another. Various causality assessments were used, and results on causal assessments of ICU admissions related to ADE were mentioned in only four articles [10,13,16,17].

Risk of bias across studies

Considering the 24 items retained for assessing the risk of bias in/across studies, nine (37%) items were not reported or were incompletely reported in at least one-half of the studies (Figure 2), with five items related to methodology (out of 15) and four items related to results (out of nine).

Synthesis of results

The asymmetric shape of the funnel plot shown in Figure 3 indicates that large studies tend to report low estimates of the IDRIA. A forest plot adopting a random effects model resulted in a final estimate of the IDRIA at 7% (6%; 8%), with a total sample size of 18,241 patients (Figure 4). However, because of the large heterogeneity of the studies (I^2 statistic >98%), the above final estimate should not be considered a summary measure.

Additional analyses

Quality assessment

The quality scores of the included studies varied from 0.36 [11] to 0.78 [18,20], with a median (interquartile range) value of 0.61 (0.59; 0.70), when assessment was based on STROBE items (Figure 5). The scores varied from 0.33 [12] to 0.80 [16] with a median (interquartile) value of 0.61 (0.44; 0.69) when quality assessment was based on the checklist that we devised for considering specific items on ADE resulting in ICU admission (Table 2). The differences between the two scores varied highly from one study to another (Figure 5).

Sensitivity analysis

A first analysis was conducted with removal of the study by Lehmann and colleagues [15] (highest sample size and extremely low estimate of the IDRIA). A second

analysis was conducted with the removal of the studies by Lehmann and colleagues and by the Italian Group on Intensive Care Evaluation (the two studies with the highest sample sizes and the lowest estimates of the IDRIA) [11,15]. A third analysis was conducted considering the six studies with the lowest risk of bias [10,13,16-18,20] (see Table 4). The corresponding forest plots of these three analyses (data not shown) still indicated a large heterogeneity across the considered studies, and the I^2 statistic always remained above 96%, confirming such heterogeneity.

Discussion

Our review of published reports regarding ICU admissions related to ADE identified 11 original studies. The IDRIA reported ranged from 0.37% [15] to 27.4% [16].

Vlayen and colleagues proposed a review on the incidence and preventability of adverse events that required intensive care (re)admission [31]. The adverse events considered by Vlayen and colleagues not only included ADE but also surgical procedures and medical devices, the population considered was adult and paediatric patients originating from hospital wards only, and the incidence of events was reported according to the total number of stays in the studied hospital ward(s). The perspective of our review was different: the events considered were strictly ADE as a cause of ICU admission, the patient population was adult patients (whatever the origin of the patient), and the incidence was reported according to the total number of admissions in ICU. These important perspective differences probably explain the fact that nine of the 11 articles retained in our study were not included in Vlayen and colleagues' study selection [31].

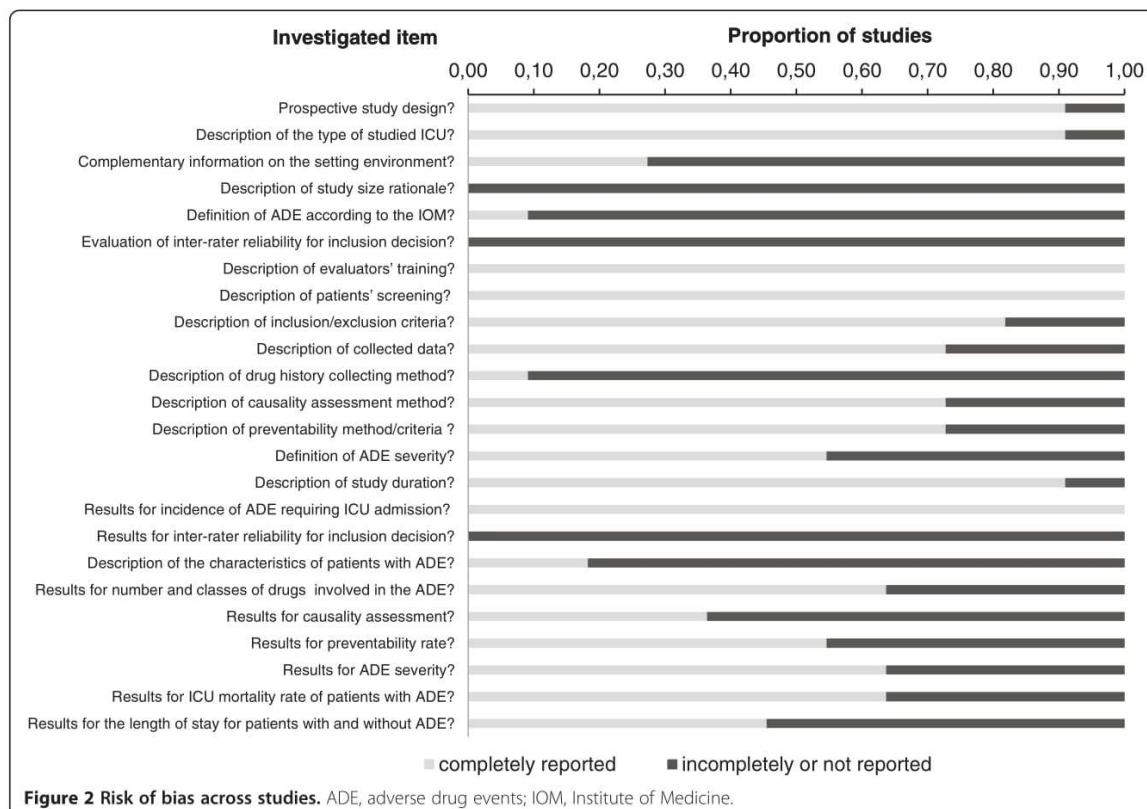
Our study outlines several methodological aspects that contribute to the observed wide range of the reported IDRIA, such as study setting (types of patients and ICU under study) and the type of drug-related events considered. The definition of ADE that was proposed by the Institute of Medicine and recommended by Nebeker and colleagues [4] should be adopted as it encompasses all aspects of ADE.

The methods used for assessing preventability of ADE also varied across studies, and either implicit or explicit criteria were used. Excepted for one study gathering a large proportion of febrile neutropenia, which is not preventable [20], the preventability rate in the seven other studies was high (lowest estimate 47.7% [16]). However, a recent systematic review on the methods for assessing the preventability of ADE concludes that there is limited evidence for the validity of the identified instruments, and instrument reliability varied significantly [32]. Moreover, the single study that assessed inter-rater agreement for determining preventability resulted in a moderate

Table 6 Causality results

Required data or study	Causality assessment methods					
	Kramer and colleagues [25]	WHO [26]	Naranjo and colleagues [27]	Karch-Lasagna [28]	Hallas and colleagues [29]	Begaud and colleagues [30]
Required data for causality assessment	L, Chron, D, R, LT, AEC	L, Chron, D, R, AEC, PP	L, Chron, D, R, Pl, DM, LT, AEC, Atcd, OE	L, Chron, D, R, AEC	Chron, D, R, LT, AET, Atcd	L, Chron, D, R, LT, AEC, PP
Trunet and colleagues, 1986 [10]	de, 29.7% (30); pr, 45.6% (46); po, 20.8% (21); un, 3.9% (4)					
IGICE, 1987 [11] ^a						
Nelson and Talbert, 1996 [12]			pr, 59.6% (31) ^b ; po, 40.4% (21) ^b		de, 15.3% (8) ^b ; pr, 40.4% (21) ^b ; po, 25% (13) ^b ; un, 19.3% (10) ^b	
Darchy and colleagues, 1999 [13]				de, 34.1% (14); pr, 34.1% (14); po, 31.8% (13)		
Hammerman and Kapeliovich, 2000 [14]				ND		
Lehmann and colleagues, 2005 [15]				ND		
Grenouillet-Delacre and colleagues, 2007 [16]			ND			Very likely, 8.3% (11); likely, 51.5% (68); possible, 40.2% (53)
Rivkin, 2007 [17]			de, 4.8% (1); pr, 80.9% (17); po, 14.3% (3)			
Schwake and colleagues, 2009 [18]		ND				
Mercier and colleagues, 2010 [19]				ND		
Nazer and colleagues, 2013 [20] ^a						

IGICE, Italian Group on Intensive Care Evaluation; ND, not documented; WHO, World Health Organization. Results of causality assessment methods: de, definite; po, possible; pr, probable; un, unlikely. Required data used for assessing causality in each method: AEC, alternative etiologic candidates (other than drugs); Atcd, antecedent of similar event to the same drug; Chron, chronology; D, clinical outcome after dechallenge; DM, clinical outcome after dose modification; L, description in the literature; LT, results of therapeutic drug monitoring or laboratory test; OE, adverse event confirmed by objective evidence; Pl, clinical outcome after placebo administration; PP, explanation by pharmacologic properties; R, clinical outcome after rechallenge. ^aThis study did not report causality assessment. ^bPooled results for the three departments.

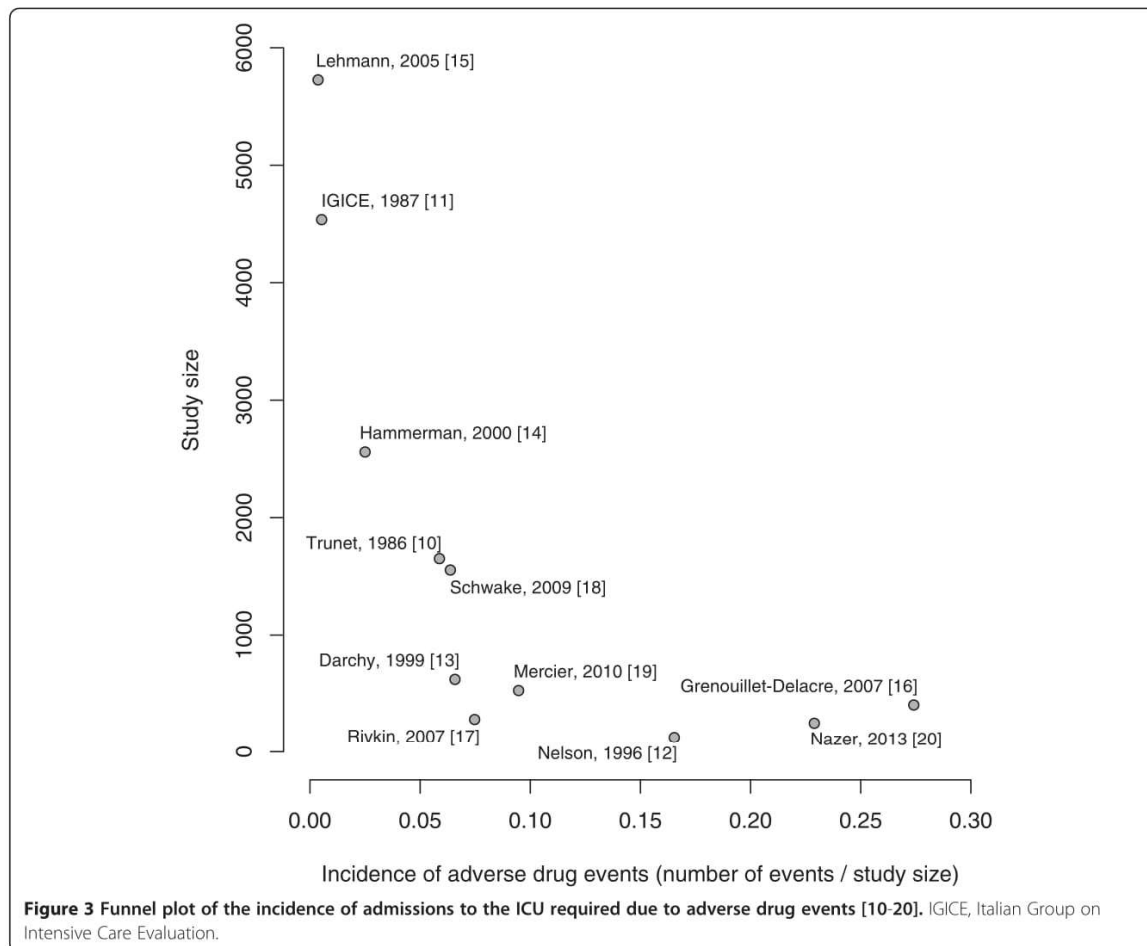


agreement [15]. All in all, a reliable and reproducible assessment of preventability remains a challenge at the present time.

Another source of heterogeneity was related to the causality assessment method. Kane-Gill and colleagues compared causality assessment methods (Naranjo, Kramer and Jones) in the ICU [33]. Agreement between the methods depended on whether events were judged retrospectively or were issued from a surveillance monitoring system. At the present time, the degree of agreement/disagreement between methods remains unclear. Most of all, existing tools widely used across different countries have not been customised to assess causality in the ICU. For example, the requirement of a procedure of rechallenge and dechallenge is a key element for assessing the certainty of the causality in the Naranjo, the Karch–Lasagna and the World Health Organization assessment methods. While one can understand the value of such an element with regard to causality strictly speaking, rechallenge is not possible most of the time in patients admitted to the ICU because of the seriousness of the drug-related events and poor patient health status. Moreover, the highest score for causality with these methods implies an improvement of the clinical features after dechallenge

whereas recovery after dechallenge may be not achieved in ICU patients (irreversible organ failure, long-lasting effects of ADE). The events and patients involved in intensive care are therefore not well adapted to the above causality scales and, all in all, the design of a specific algorithm tailored to ICU cases would be welcome. Nevertheless, at the present time, the French official method by Begaud and colleagues, in which rechallenge or dechallenge is not a mandatory item for high causality scores, appears the best available tool [30].

Unsurprisingly, the most frequent drugs involved in ADE in the 11 studies are the same drugs that cause admission to emergency departments [34–36]. However, in order to better assess the dangerousness of these drugs, the frequencies of these ADE should be contrasted with the prescribing frequencies of the corresponding drugs. Exploring these relationships constitutes an important issue that deserves investigation. These investigations would facilitate the identification of specific patterns related to preventable ADE requiring ICU admissions. In that regard, the use of effective identification and reporting systems based on a consistent terminology should contribute to the design of preventive measures for avoiding such events.



In our review, quality assessment of the 11 articles not only included global STROBE recommendations but also items specific to the domain of critical care. The quality of reporting assessed according to STROBE items and according to our proposed items (see Table 2) resulted in identical median scores of 0.61 (see Figure 5), indicating that the quality of reporting for future research is substantially improvable. In addition, the within-study difference between the two above quality scores (Figure 5) indicates that the quality of reporting with regards to the global form (quality according to STROBE guidelines) may substantially differ from the value of the information reported according to a perspective focusing on the report of ADE in intensive care patients (quality of items specific to the ICU).

In this regard, our corresponding specific items might also be considered as a potential future checklist: experts in critical care could use this list and the associated scores as an initial proposal for developing international guidelines aimed at improving the quality of future research on

ADE-related ICU admissions. The use of this checklist should also decrease the risk of bias within and across studies.

This review has some limitations. The fact that only 11 studies were published during the last three decades may be related to two major elements. First, investigations into ADE in the intensive care setting require time-consuming resources and complex data. In that regard, the expanding availability of healthcare systems based on electronic medical records should facilitate future research on large cohorts of patients. Second, publication bias should be considered: one might hypothesise that studies reporting a high frequency of ADE requiring ICU admission are less likely to be published than those associated with a low estimate. The retrieved studies show a wide range for the IDRIA, however, and publication bias may therefore be limited. In addition, we only selected articles written in English, because we did not have the resources available to translate potential articles written in various other languages. Moreover, when considering a given study, only the quality of

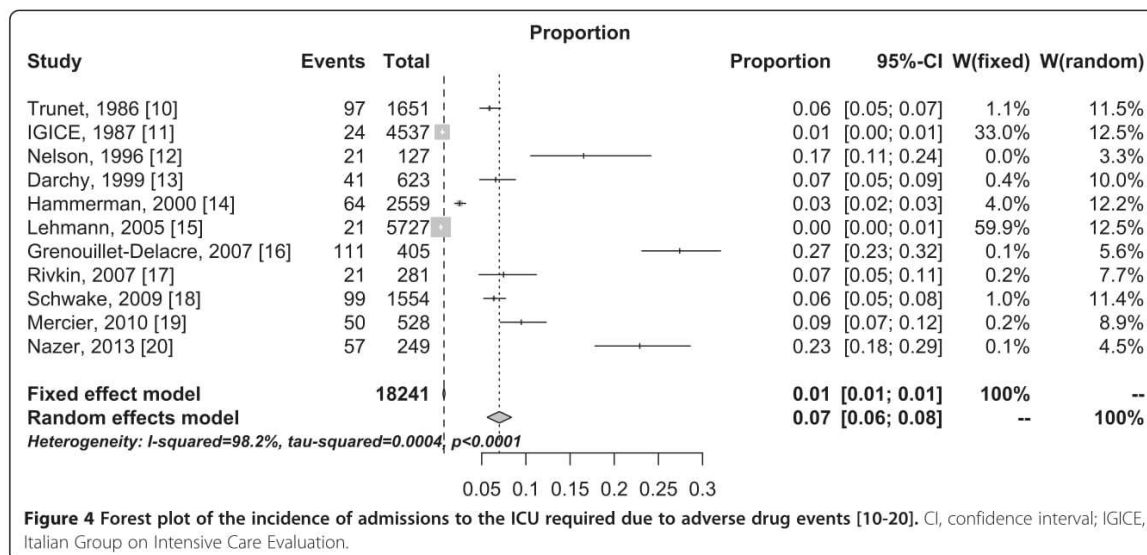


Figure 4 Forest plot of the incidence of admissions to the ICU required due to adverse drug events [10-20]. CI, confidence interval; IGICE, Italian Group on Intensive Care Evaluation.

reporting was assessed. The major and important limitation of the review concerns the heterogeneity observed across studies for the definitions of events (ADE, ADR) and for the methods used for causality, preventability and severity assessment. Forest plot analyses of the IDRIA reflect such heterogeneity, which remained very high in the sensitivity analyses excluding some studies. Similarly, the asymmetric shape of the funnel plot also raises concerns. Heterogeneity

and biases therefore finally constitute the main issue of the present review, in contrast to other reviews for which the final estimate issued from the meta-analysis is the main result.

Conclusion

Few studies dealt with ADE as a cause of admission to the ICU during the last three decades. The IDRIA reported

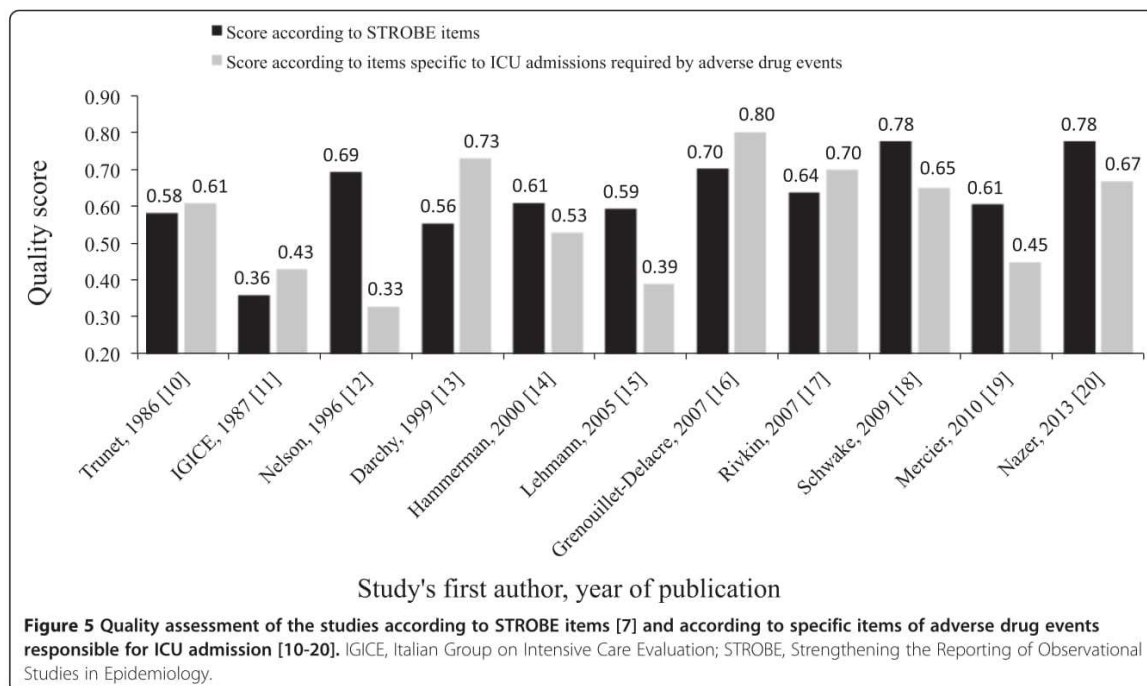


Figure 5 Quality assessment of the studies according to STROBE items [7] and according to specific items of adverse drug events responsible for ICU admission [10-20]. IGICE, Italian Group on Intensive Care Evaluation; STROBE, Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology.

varied within a large range, from 0.37 to 27.4%. Severity evaluation and the mortality rate are characteristics of major importance in ICU patient populations and these features should be explored and analysed in future studies. To encompass all aspects of ADE, compliance issues as well as lack of access to care should be investigated. Finally, methodological aspects should be enhanced in order to improve the quality of reports and limit risks of bias. In this regard, we propose a checklist (Table 2) specifically tailored to the topic of ADE requiring ICU admission that could be used as a helpful guide for future studies.

Additional files

Additional file 1: List of the search strategies.

Additional file 2: Table AF1. Assessment for eligibility of full-text articles: the 39 excluded articles.

Additional file 3: Table AF2. Population characteristics.

Additional file 4: Table AF3. Clarification of event terminology and incidence of event-related admissions in the ICU.

Abbreviations

ADE: Adverse drug events; ADR: Adverse drug reaction; IDRIA: Incidence of drug-related ICU admissions; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

All authors participated in the conception and design of the study. PAJ, PH and GH collected, analysed and interpreted data, and wrote the initial draft. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

The authors are indebted to D Benoist and C Weill at the Bibliothèque Interuniversitaire de Santé for their helpful assistance in bibliographic searches. We have no funding to report.

Author details

¹Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR_S 1136, F-75013 Paris, France. ²Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, INSERM, UMR_S 1136, F-75013 Paris, France. ³AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, Service de Pharmacie, F-75012 Paris, France. ⁴Univ Paris-Sud, Faculté de Pharmacie, F-92296 Chatenay-Malabry, France. ⁵AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, Service de Réanimation, F-75012 Paris, France. ⁶AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, Unité de Santé Publique, F-75012 Paris, France.

Published online: 25 November 2014

References

- Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM: Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008, **42**:1017–1025.
- Evans TW, Nava S, Mata GV, Guidet B, Estenssoro E, Fowler R, Scheunemann LP, White D, Manthous CA: Critical care rationing: international comparisons. *Chest* 2011, **140**:1618–1624.
- Rhodes A, Ferdinande P, Flaatten H, Guidet B, Metnitz PG, Moreno RP: The variability of critical care bed numbers in Europe. *Intensive Care Med* 2012, **38**:1647–1653.
- Nebeker JR, Barach P, Samore MH: Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med* 2004, **140**:795–801.
- The Importance of Pharmacovigilance. Safety Monitoring of Medicinal Products. In [http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf]
- WHO Draft Guidelines for Adverse Event Reporting and Learning Systems. In [http://www.who.int/patientsafety/events/05/Reporting_Guidelines.pdf]
- Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gotsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, Poole C, Schlesselman JJ, Egger M: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med* 2007, **4**:e297.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D: The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009, **339**:b2700.
- Schwarzer G: meta: an R package for meta-analysis. *R News* 2007, **7**:40–45.
- Trunet P, Borda IT, Rouget AV, Rapin M, Lhoste F: The role of drug-induced illness in admissions to an intensive care unit. *Intensive Care Med* 1986, **12**:43–46.
- Italian Group on Intensive Care Evaluation: Epidemiology of adverse drug reactions in intensive care units: a multicentre prospective survey. *Eur J Clin Pharmacol* 1987, **31**:507–512.
- Nelson KM, Talbert RL: Drug-related hospital admissions. *Pharmacotherapy* 1996, **16**:701–707.
- Darchy B, Le Miere E, Figueredo B, Bavoux E, Domart Y: Iatrogenic diseases as a reason for admission to the intensive care unit: incidence, causes, and consequences. *Arch Intern Med* 1999, **159**:71–78.
- Hammerman H, Kapeliovich M: Drug-related cardiac iatrogenic illness as the cause for admission to the intensive cardiac care unit. *Isr Med Assoc J* 2000, **2**:577–579.
- Lehmann LS, Puopolo AL, Shaykevich S, Brennan TA: Iatrogenic events resulting in intensive care admission: frequency, cause, and disclosure to patients and institutions. *Am J Med* 2005, **118**:409–413.
- Grenouillet-Delacré M, Verdoux H, Moore N, Haramburi F, Miremont-Salame G, Etienne G, Robinson P, Gruson D, Hilbert G, Gabinski C, Begaud B, Molimard M: Life-threatening adverse drug reactions at admission to medical intensive care: a prospective study in a teaching hospital. *Intensive Care Med* 2007, **33**:2150–2157.
- Rivkin A: Admissions to a medical intensive care unit related to adverse drug reactions. *Am J Health Syst Pharm* 2007, **64**:1840–1843.
- Schwake L, Wollenschlager I, Stremmel W, Encke J: Adverse drug reactions and deliberate self-poisoning as cause of admission to the intensive care unit: a 1-year prospective observational cohort study. *Intensive Care Med* 2009, **35**:266–274.
- Mercier E, Giraudeau B, Ginies G, Perrotin D, Dequin PF: Iatrogenic events contributing to ICU admission: a prospective study. *Intensive Care Med* 2010, **36**:1033–1037.
- Nazer LH, Eljaber R, Rimawi D, Hawari FI: Adverse drug events resulting in admission to the intensive care unit in oncology patients: incidence, characteristics and associated cost. *J Oncol Pharm Pract* 2013, **19**:298–304.
- Trunet P, Le Gall JR, Lhoste F, Regnier B, Saillard Y, Carlet J, Rapin M: The role of iatrogenic disease in admissions to intensive care. *JAMA* 1980, **244**:2617–2620.
- Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, Laffel G, Sweitzer BJ, Shea BF, Hallisey R, Vander Vliet M, Nemeskal R, Leape LL: Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implications for prevention ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995, **274**:29–34.
- Lindquist M, Edwards IR: The WHO Programme for International Drug Monitoring, its database, and the technical support of the Uppsala Monitoring Center. *J Rheumatol* 2001, **28**:1180–1187.
- Schumock GT, Thornton JP: Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* 1992, **27**:538.
- Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR: An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description, and instructions for use. *JAMA* 1979, **242**:623–632.
- The Use of the WHO-UMC System for Standardised Case Causality Assessment. In [http://www.who-umc.org/Graphics/26649.pdf]
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ: A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981, **30**:239–245.
- Karch FE, Lasagna L: Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1977, **21**:247–254.

29. Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Brosen K, Haghfelt T, Damsbo N: **Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention.** *J Intern Med* 1990, **228**:83–90.
30. Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G: **Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs: Actualization of the method used in France.** *Therapie* 1985, **40**:111–118.
31. Vlayen A, Verelst S, Bekkering GE, Schrooten W, Hellings J, Claes N: **Incidence and preventability of adverse events requiring intensive care admission: a systematic review.** *J Eval Clin Pract* 2012, **18**:485–497.
32. Hakkarainen KM, Andersson Sundell K, Petzold M, Hagg S: **Methods for assessing the preventability of adverse drug events: a systematic review.** *Drug Saf* 2012, **35**:105–126.
33. Kane-Gill SL, Forsberg EA, Verrico MM, Handler SM: **Comparison of three pharmacovigilance algorithms in the ICU setting: a retrospective and prospective evaluation of ADRs.** *Drug Saf* 2012, **35**:645–653.
34. Queneau P, Bannwarth B, Carpentier F, Guliana JM, Bouget J, Trombert B, Lerverve X, Lapostolle F, Borron SW, Adnet F: **Emergency department visits caused by adverse drug events: results of a French survey.** *Drug Saf* 2007, **30**:81–88.
35. Trinh-Duc A, Doucet J, Bannwarth B, Trombert-Paviot B, Carpentier F, Bouget J, Queneau P: **Admissions of elderly to French emergency departments related to adverse drug events.** *Therapie* 2007, **62**:437–441.
36. Chen YC, Fan JS, Hsu TF, Chen MH, Huang HH, Cheng KW, Yen DH, Huang MS, Lee CH, Chen LK, Yang CC: **Detection of patients presenting with adverse drug events in the emergency department.** *Intern Med J* 2012, **42**:651–657.

doi:10.1186/s13054-014-0643-5

Cite this article as: Jolivot *et al.*: A systematic review of adult admissions to ICUs related to adverse drug events. *Critical Care* 2014 **18**:643.

Additional file 1. Search Strategies

PubMed:

- #1 Search "adverse drug event" OR "adverse drug events"
- #2 Search "adverse drug reaction" OR "adverse drug reactions"
- #3 Search iatrogenic
- #4 Search "side effect" OR "side effects"
- #5 Search "intensive care"[TW] OR icu
- #6 Search admission*
- #7 Search admitted
- #8 Search 1982/01/01:2014/07/02[DP]
- #9 Search English[LA]
- #10 Search #1 OR #2 OR #3 OR #4
- #11 Search #6 OR #7
- #12 Search #5 AND #10 AND #11 AND #8 AND #9
- #13 Search "Iatrogenic Disease"[Mesh]
- #14 Search "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh]
- #15 Search "Intensive Care"[Mesh:NoExp]
- #16 Search "Intensive Care Units"[Mesh]
- #17 Search #13 OR #14
- #18 Search #15 OR #16
- #19 Search (#17 AND #18 AND #11 AND #8 AND #9)
- #20 Search (#12 OR #19)

Embase:

- #1 'intensive care unit':de,ab,ti AND [embase]/lim
- #2 'intensive care units':de,ab,ti AND [embase]/lim
- #3 icu:de,ab,ti AND [embase]/lim
- #4 'intensive care':de,ab,ti AND [embase]/lim
- #5 iatrogenic AND [embase]/lim
- #6 side NEXT/1 effect* AND [embase]/lim
- #7 adverse NEXT/1 drug AND [embase]/lim
- #8 drug NEXT/1 reaction* AND [embase]/lim
- #9 drug NEXT/1 event* AND [embase]/lim
- #10 adverse NEXT/1 event* AND [embase]/lim
- #11 drug OR drugs AND [embase]/lim
- #12 #7 AND #8
- #13 #7 AND #9
- #14 #10 AND #11
- #15 admission* AND [embase]/lim
- #16 admitted AND [embase]/lim
- #17 #1 OR #2 OR #3 OR #4
- #18 #5 OR #6 OR #12 OR #13 OR #14
- #19 #15 OR #16
- #20 #17 AND #18 AND #19
- #21 #20 AND [english]/lim AND [embase]/lim AND [1982-2014]/py
- #22 'intensive care unit'/exp AND [embase]/lim

- #23 'intensive care'/exp AND [embase]/lim
- #24 'adverse drug reaction'/exp AND [embase]/lim
- #25 'side effect'/exp AND [embase]/lim
- #26 'iatrogenic disease'/de AND [embase]/lim
- #27 #22 OR #23
- #28 #24 OR #25 OR #26
- #29 #19 AND #27 AND #28
- #30 #29 AND [english]/lim AND [embase]/lim AND [1982-2014]/py
- #31 #21 OR #30

Web of Science:

- #1 TOPIC: (intensive care) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years
- #2 TOPIC: (intensive care unit*) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years
- #3 TOPIC: (icu) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years
- #4 TOPIC: (iatrogenic) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years
- #5 TOPIC: (side effect*) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years
- #6 TOPIC: (adverse drug reaction*) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years
- #7 TOPIC: (adverse drug event*) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years
- #8 TOPIC: (admission*) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years
- #9 TOPIC: (admitted) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years
- #10 #3 OR #2 OR #1 Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years
- #11 #7 OR #6 OR #5 OR #4 Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years
- #12 #9 OR #8 Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years
- #13 #12 AND #11 AND #10 Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years
- #14 (#13) AND LANGUAGE: (English) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=1982-2014

Additional File 2

Table AF1. Assessment for eligibility on full-text articles: the 39 excluded articles.

Reason of exclusion	Citations
ADE occurring during ICU stay	[1-25]
ADE leading to ICU: not the main outcome	[26-34]
Incidence of ADE leading to ICU not reported/not calculable	[35, 36]
Not all ICU admissions due to ADE considered	[37, 38]
Preliminary results	[39]

References AF1.

1. Aljadhey H, Mahmoud MA, Mayet A, Alshaikh M, Ahmed Y, Murray MD, Bates DW: **Incidence of adverse drug events in an academic hospital: A prospective cohort study.** *International Journal for Quality in Health Care* 2013, **25**(6):648-655.
2. Alsbou M: **Incidence of adverse drug reactions in alkarak hospital: A pilot study.** *Jordan Medical Journal* 2010, **44**(4):442-446.
3. Al-Tajir GK, Kelly WN: **Epidemiology, comparative methods of detection, and preventability of adverse drug events.** *Ann Pharmacother* 2005, **39**(7-8):1169-1174.
4. Aranaz-Andres JM, Aibar-Remon C, Limon-Ramirez R, Amarilla A, Restrepo FR, Urroz O, Sarabia O, Garcia-Corcuera LV, Terol-Garcia E, Agra-Varela Y *et al*: **Prevalence of adverse events in the hospitals of five Latin American countries: Results of the 'Iberoamerican study of adverse events' (IBEAS).** *BMJ Quality and Safety* 2011, **20**(12):1043-1051.
5. Ayub MN, da Silva D, Martinbiancho JK, Dal-Pizzol TS: **Adverse drug reactions in patients hospitalized in the intensive care unit of a university hospital in southern Brazil.** *Latin American Journal of Pharmacy* 2010, **29**(5):688-693.
6. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, Laffel G, Sweitzer BJ, Shea BF, Hallisey R *et al*: **Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: Implications for prevention.** *Journal of the American Medical Association* 1995, **274**(1):29-34.
7. Cullen DJ, Sweitzer BJ, Bates DW, Burdick E, Edmondson A, Leape LL: **Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units.** *Crit Care Med* 1997, **25**(8):1289-1297.
8. Devi P, Kamath DY, Anthony N, Santosh S, Dias B: **Patterns, predictors and preventability of adverse drug reactions in the coronary care unit of a tertiary care hospital.** *Eur J Clin Pharmacol* 2012, **68**(4):427-433.
9. Forster AJ, Worthington JR, Hawken S, Bourke M, Rubens F, Shojanian K, van Walraven C: **Using prospective clinical surveillance to identify adverse events in hospital.** *Bmj Quality & Safety* 2011, **20**(9):756-763.
10. Giraud T, Dhainaut JF, Vaxelaire JF, Joseph T, Journois D, Bleichner G, Sollet JP, Chevret S, Monsallier JF: **Iatrogenic complications in adult intensive care units: A prospective two- center study.** *Crit Care Med* 1993, **21**(1):40-51.
11. Graf J, von den Driesch A, Koch KC, Janssens U: **Identification and characterization of errors and incidents in a medical intensive care unit.** *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2005, **49**(7):930-939.
12. Hart GK, Baldwin I, Gutteridge G, Ford J: **Adverse incident reporting in intensive care.** *Anaesth Intensive Care* 1994, **22**(5):556-561.

13. Jennane N, Madani N, Oulderrkhis R, Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, Dendane T, Zeggwagh A, Abouqal R: **Incidence of medication errors in a Moroccan medical intensive care unit.** *International Archives of Medicine* 2011, **4**(1).
14. Kathiria JM, Sattigeri BM, Desai PM, Patel SP: **A study of adverse drug reactions in patients admitted to intensive care unit of a tertiary care teaching rural hospital.** *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2013, **5**(1):160-163.
15. Morimoto T, Sakuma M, Matsui K, Kuramoto N, Toshiro J, Murakami J, Fukui T, Saito M, Hiraide A, Bates DW: **Incidence of adverse drug events and medication errors in Japan: the JADE study.** *J Gen Intern Med* 2011, **26**(2):148-153.
16. Nazer LH, Hawari F, Al-Najjar T: **Adverse drug events in critically ill patients with cancer: Incidence, characteristics, and outcomes.** *Journal of Pharmacy Practice* 2014, **27**(2):208-213.
17. Nebeker JR, Hoffman JM, Weir CR, Bennett CL, Hurdle JF: **High rates of adverse drug events in a highly computerized hospital.** *Arch Intern Med* 2005, **165**(10):1111-1116.
18. Pagnamenta A, Rabito G, Arosio A, Perren A, Malacrida R, Barazzoni F, Domenighetti G: **Adverse event reporting in adult intensive care units and the impact of a multifaceted intervention on drug-related adverse events.** *Annals of Intensive Care* 2012, **2**(1).
19. Park S, In Y, Suh GY, Sohn K, Kim E: **Evaluation of adverse drug reactions in medical intensive care units.** *Eur J Clin Pharmacol* 2013, **69**(1):119-131.
20. Rahim SA, Mody A, Pickering J, Devereaux PJ, Yusuf S: **Iatrogenic adverse events in the coronary care unit.** *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009, **2**(5):437-442.
21. Rothschild JM, Landrigan CP, Cronin JW, Kaushal R, Lockley SW, Burdick E, Stone PH, Lilly CM, Katz JT, Czeisler CA *et al*: **The Critical Care Safety Study: The incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care.** *Crit Care Med* 2005, **33**(8):1694-1700.
22. Seynaeve S, Verbrugghe W, Claes B, Vandenplas D, Reyntiens D, Jorens PG: **Adverse drug events in intensive care units: a cross-sectional study of prevalence and risk factors.** *Am J Crit Care* 2011, **20**(6):e131-140.
23. Smith KM, Jeske CS, Young B, Hatton J: **Prevalence and characteristics of adverse drug reactions in neurosurgical intensive care patients.** *Neurosurgery* 2006, **58**(3).
24. Vargas E, Simon J, Martin JC, Puerro M, Gonzalez-Callejo MA, Jaime M, Gomez-Mayoral B, Duque F, Gomez-Delgado A, Moreno A: **Effect of adverse drug reactions on length of stay in intensive care units.** *Clinical Drug Investigation* 1998, **15**(4):353-360.
25. Vargas E, Terleira A, Hernando F, Perez E, Cordon C, Moreno A, Portoles A: **Effect of adverse drug reactions on length of stay in surgical intensive care units.** *Crit Care Med* 2003, **31**(3):694-698.
26. Anthes AM, Harinstein LM, Smithburger PL, Seybert AL, Kane-Gill SL: **Improving adverse drug event detection in critically ill patients through screening intensive care unit transfer summaries.** *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2013, **22**(5):510-516.
27. Chan ALF, Lee HY, Ho CH, Cham TM, Lin SJ: **Cost evaluation of adverse drug reactions in hospitalized patients in Taiwan: A prospective, descriptive, observational study.** *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental* 2008, **69**(2):118-129.

28. Dartnell JGA, Anderson RP, Chohan V, Galbraith KJ, Lyon MEH, Nestor PJ, Moulds RFW: **Hospitalisation for adverse events related to drug therapy: Incidence, avoidability and costs.** *Medical Journal of Australia* 1996, **164**(11):659-662.
29. Doshi MS, Patel PP, Shah SP, Dikshit RK: **Intensive monitoring of adverse drug reactions in hospitalized patients of two medical units at a tertiary care teaching hospital.** *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics* 2012, **3**(4):308-313.
30. Johnston PE, France DJ, Byrne DW, Murff HJ, Lee B, Stiles RA, Speroff T: **Assessment of adverse drug events among patients in a tertiary care medical center.** *American Journal of Health-System Pharmacy* 2006, **63**(22):2218-2227.
31. McDonnell PJ, Jacobs MR: **Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions.** *Ann Pharmacother* 2002, **36**(9):1331-1336.
32. Perez Menendez-Conde C, Bermejo Vicedo T, Delgado Silveira E, Carretero Accame E: **Adverse drug reactions which provoke hospital admission.** *Farm Hosp* 2011, **35**(5):236-243.
33. Raut A, Diwan A, Patel C, Patel P, Pawar A: **Incidence, severity and financial burden associated with adverse drug reactions in medicine inpatients.** *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 2011, **4**(SUPPL. 2):107-111.
34. Smith CC, Bennett PM, Pearce HM, Harrison PI, Reynolds DJM, Aronson JK, Grahame-Smith DG: **Adverse drug reactions in a hospital general medical unit meriting notification to the Committee on Safety of Medicines.** *British Journal of Clinical Pharmacology* 1996, **42**(4):423-429.
35. Garry DA, McKechnie SR, Culliford DJ, Ezra M, Garry PS, Loveland RC, Sharma VV, Walden AP, Keating LM: **A prospective multicentre observational study of adverse iatrogenic events and substandard care preceding intensive care unit admission (PREVENT).** *Anaesthesia* 2014, **69**(2):137-142.
36. Joshua L, Devi P, Guido S: **Adverse drug reactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital.** *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2009, **18**(7):639-645.
37. Arranto CA, Mueller C, Hunziker PR, Marsch SC, Eriksson U: **Adverse cardiac events in ICU patients with presumptive antidepressant overdose.** *Swiss Med Wkly* 2003, **133**(35-36):479-483.
38. Bapojee SR, Gaudiani JL, Narayanan V, Albert RK: **Unplanned transfers to a medical intensive care unit: Causes and relationship to preventable errors in care.** *Journal of Hospital Medicine* 2011, **6**(2):68-72.
39. Trunet P, Le Gall JR, Lhoste F, Rapin M: **Admissions to intensive care units for iatrogenic diseases.** *Legal Medicine* 1982, **Vol. 1982**:73-84.

Additional File 3

Table AF2. Population characteristics

Main author, publication date	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Characteristics of patients		P
			With adverse event	Without adverse event	
Trunet et al, 1986	All patients	Accidental or deliberate self-poisoning	n = 97 mean age (years): 55.2 years sex ratio (M/F): 0.7 underlying diseases: severe: 76.3% (74) minor: 19.6% (19) none: 4.1% (4) origin: hospital: 55.7% (54) home: 44.3% (43)	ND	ND
IGICE, 1987	Diagnostic of ADR leading to an ICU admission if no other reason could be found to explain the event	ND	n = 24 Origin: home: n = 6 (25%) hospital wards: n = 8 (33%) radiology: n = 10 (42%)	ND	ND
Nelson et al, 1996	All patients (including overdoses with legal or illegal drugs) admitted in medical ICU, CCU and internal medicine service, during the studied period	ND	median age (years): 43* No drugs prescribed, median [range]: 3[1-12]* ICU LOS days, median [range]: 4[1-36]* Percentage of noncompliant patient: 65.8%*	median age (years): 47* No drugs prescribed, median [range]: 2[1-12]* ICU LOS days, median [range]: 6[1-74]* Percentage of noncompliant patient: 15.7%*	ND 0.0037 0.0018 < 0.0001
Darchy et al, 1999	All patients admitted in the ICU during the studied period	Consensus not reached between evaluators	n = 41 mean age, years ± SD: 70.8 ± 17,0 sex ratio (M/F): 0.41 ICU LOS days, mean ± SD: 4.3 ± 2.9 mean SAPS ± SD: 14.1 ± 5.0 No drugs before admission, mean ± SD: 4,0 ± 2.6 mortality rate: 14.6% Origin: hospital: n = 17 (41%) home: n = 24 (59%)	n = 555 mean age, years ± SD: 53.1 ± 20,0 sex ratio: 1.38 ICU LOS days mean ± SD: 6.0 ± 7.5 mean SAPS ± SD: 11,1 ± 7.0 No drugs before admission, mean ± SD: 2.1 ± 2.2 mortality rate: 16.7% Origin: ND	< 0.001 < 0.001 0.14 0.008 < 0.001 0.73 ND
Hammerman et al, 2000	Major cardiac event (life-threatening problems)	Deliberate or accidental self-poisoning Consensus not reached between evaluators	n = 64 mean age, years ± SD: 72 ± 8 sex ratio (M/F): 0.56	ND	ND

Table AF2 (continued)

Main author, publication date	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Characteristics of patients		P
			With adverse event	Without adverse event	
Lehmann et al, 2005	First admission to ICU	Readmission to ICU	n = 66 mean age, years ± SD: 59 ± 21** median ICU LOS days: 3**	ND	ND
Grenouillet-Delacre et al, 2007	Age > 15 years and 3 months admitted in the medical ICU, and available previous medical history including drugs prescribed in the month before admission	- Lack of drug treatment data and previous medical history - Deliberate or unintentional overdose - Relapse due to non-compliance of self-medication - Cases judged as doubtful	n = 111 age, years, % (n) 61-75: 34% (38) > 75: 32% (36) sex ratio (M/F): 0.50 ICU LOS days, mean ± SD: 6.4 ± 8 prescription origin: % (n) hospital: 55% (61) underlying disease: % (n) at least one serious disease: 56% (62) chronic organ failure: 54% (60) haematological malignancies: 11% (12) immunodeficiency: 28% (31) number of drugs: % (n) 1-3: 2% (2) 4-6 : 13% (15) ; > 6: 85% (94) reason for admission coma: 17% (19) shock: 22% (25) SAPS II: < 30: 29% (32) 30-80: 62% (69) > 80: 9% (10) mortality rate: 19%	n = 294 age, years, % (n) 61-75: 26% (76) >75: 19% (55) sex ratio (M/F): 0.57 ICU LOS days, mean ± SD: 5.6 ± 9 prescription origin: % (n) hospital: 33% (98) underlying disease: % (n) at least one serious disease: 41% (121) chronic organ failure: 39% (116) haematological malignancies: 2% (6) immunodeficiency: 16% (48) number of drugs: % (n) 1-3: 19% (55) 4-6: 22% (64) ; > 6: 59% (175) reason for admission coma : 29% (86) shock: 14% (43) SAPS II: < 30: 44% (131) 30-80: 46% (136) > 80: 9% (27) mortality rate: 17%	0.02 <0.001 0.18 0.45 <0.001 0.01 0.01 0.001 0.01 0.02 <0.001 0.01 0.02 0.003 0.32 0.71
Rivkin et al, 2007	All patients admitted to the medical ICU during the study period	- Intentional overdoses - ADR occurring during the medical ICU stay - Patients admitted over the weekends	n = 21 ICU LOS days, mean [range]: 5.7 [0.5-35]	ND	ND

Table AF2 (continued)

Abbreviations used: ADE, Adverse Drug Event; ADR, Adverse Drug Reaction; CCU, Coronary Care Unit; ICU, Intensive Care Unit; IE, Iatrogenic Event; IGICE, Italian Group on Intensive Care Evaluation; IQR, Inter Quartile Range; LOS, Length Of

Main author, publication date	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Characteristics of patients		P
			With Adverse event	Without Adverse event	
Schwake et al, 2009	All patients aged 14 and above	ADR classified as possible, unlikely and doubtful	n = 99 median age, years, (IQR): 71 (62-79) sex ratio (M/F): 1,06 median SAPS II (IQR): 37 (32-42) ICU LOS days, mean ± SD: 2.3 ± 2.0 hospital mortality% (n): 2% (2) six-month mortality% (n): 9% (9) origin: from home: 82.8% (82) ; from hospital: 17.2% (17)	ND	ND
Mercier et al, 2010	All patients first admitted in the ICU during the studied period	- Readmissions to the ICU - IE considered as possible or unlikely	Not specifically documented for patients with ADE n = 103 patients with IE*** mean age, years ± SD: 59.6 ± 17.9*** sex ratio (M/F): 1.34*** underlying disease: metabolic: 38.8% (40)*** hematologic and cancer: 21.4% (22)*** Mac Cabe Score***: 0: 46.6% (48)*** 1: 41.7% (43)*** 2: 11.7% (12)*** No physicians involved, median [range]: 3[1-6]*** No drugs prescribed, median [range]: 7[1-21]*** mortality rate: 11.3%***	n = 425 patients without IE mean age, years ± SD: 55.1 ± 20.0 sex ratio (M/F): 1,28 underlying disease: metabolic: 27.5% (117) hematologic and cancer: 7.5% (32) Mac Cabe Score: 0: 60.1% (255) 1: 32.6% (138) 2: 7.3% (31) No physicians involved, median [range]: 2[0-8] No drugs prescribed, median [range]: 4[0-18] mortality rate: 15.5%	0.05 0.85 0.03 <0.001 0.03 <0.001 <0.001 0.27
Nazer et al, 2012	All patients first admitted in the ICU during the studied period	- ADE associated with blood products - consensus not reached between evaluators - drug overdose or poisoning	n = 57 mean age, years ± SD: 50,4 ± 16.1 sex ratio (M/F): 1.11 cancer type% (n): haematological malignancies: 56.1% (32) LOS, mean ± SD: 6.2 ± 9.8 mortality rate: 28.1%	n = 192 mean age, years ± SD: 52.4 ± 15,6 sex ratio (M/F): 1.23 cancer type% (n): haematological malignancies: 19.8% (38) LOS, mean ± SD: 6.2 ± 8 mortality rate: 31.3%	0.41 0.68 <0.0001 0.99 0.54

Stay; M/F, Male/Female; ND, not documented; No, number of; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II; SD, Standard Deviation.

*Not specifically documented: pooled result of the 3 studied departments including the department of internal medicine.

**Not specifically documented for patients with adverse drug events, calculated among patients with iatrogenic medical event

***Not specifically documented for patients with adverse drug events, also includes patients with events related to procedural complications.

Additional File 4

Table AF3. Clarification of event terminology and incidence of event-related admissions in the intensive care unit

Main author, publication date	Main outcome(s)/ definition	Main outcome(s) considered as: ADE, ADR or medication errors	Incidence of event-related admissions in the ICU
Trunet et al, 1986	Drug-induced illness: disease that results from drug administration for prophylaxis, diagnosis or therapy Adverse Drug Reaction: [1] Therapeutic Errors: over dosage, inappropriate route of administration and prescribing in spite of contra-indication	Drug-induced illness: ADE Adverse Drug Reaction: ADR Therapeutic Errors: medication errors	ADE: 97 /1651 admissions = 5.9% ADR: 66/1651 admissions = 4.0% medication errors: 31/1651 admissions = 1.9%
IGICE, 1987	Adverse Drug Reaction (ADR): Not defined	ADR	ADR: 24/4537 = 0.53%
Nelson et al, 1996	Adverse Drug Reaction (ADR): Not defined	ADR	ADR: 21 /127 admissions = 16.5%
Darchy et al, 1999	Iatrogenic Disease: disease induced by a drug prescribed by a physician, or after medical or surgical procedure, excluding intentional overdose, nonmedical intervention, or unauthorized prescription, and environmental events (falls, equipment defects)	Iatrogenic Disease: ADE	ADE: 41/623 admissions = 6.6%
Hammerman et al, 2000	Iatrogenic Event: any adverse event that resulted from therapy	Iatrogenic Event: ADE	ADE: 64/ 2559 admissions = 2.5%
Lehmann et al, 2005	Adverse Drug Event: an injury resulting from complications of “non-invasive therapy” (the latter term was not defined)	ADE	ADE: 21/5727 admissions = 0.37%
Grenouillet-Delacre et al, 2007	Life-threatening Adverse Drug Reaction: Serious ADR [2-4] that resulted in acute organ failure leading to admission, in the intensive care unit, in artificial life support, or in death	ADR	ADR: 132 among 111 patients/405 admissions = 27.4%
Rivkin et al, 2007	Adverse Drug Reactions (ADR): any noxious, unintended or undesired effect of a drug occurring at dosages administered in humans for prophylaxis, diagnosis or treatment [5]	ADR	ADR: 21/281 admissions = 7.5%
Schwake et al, 2009	Adverse Drug Reactions (ADR): defined according to WHO classification system [6-9]	ADR	ADR: 99 /1554 admissions = 6.4%
Mercier et al, 2010	Adverse Drug Event: not defined	ADE	ADE: 50/528 admissions = 9.5%
Nazer et al, 2012	Adverse Drug Event (ADE): injury or harm resulting from medical intervention related to a drug [10]	ADE	ADE: 57/249 admissions = 22.9%

Abbreviations used: ADE, Adverse Drug Event; ADR, Adverse Drug Reaction; IGICE, Italian Group on Intensive Care Evaluation; ND, Not Documented; WHO, World Health Organization.

REFERENCES (related to the additional file 4)

1. Karch FE, Lasagna L: **Adverse drug reactions. A critical review.** *JAMA* 1975, **234**(12):1236-1241.
2. Edwards IR, Aronson JK: **Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management.** *Lancet* 2000, **356**(9237):1255-1259.
3. Roswell R, Van Diepen LR, Jones JK, Hicks WE: **Adverse drug reactions.** *Lancet* 2001, **357**(9255):561-562.
4. Nebeker JR, Barach P, Samore MH: **Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting.** *Ann Intern Med* 2004, **140**(10):795-801.
5. **WHO draft guidelines for adverse event reporting and learning system** [http://www.who.int/patientsafety/events/05/Reporting_Guidelines.pdf]
6. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN: **Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies.** *JAMA* 1998, **279**(15):1200-1205.
7. Grenouillet-Delacre M, Verdoux H, Moore N, Haramburu F, Miremont-Salame G, Etienne G, Robinson P, Gruson D, Hilbert G, Gabinski C *et al*: **Life-threatening adverse drug reactions at admission to medical intensive care: a prospective study in a teaching hospital.** *Intensive Care Med* 2007, **33**(12):2150-2157.
8. Somers A, Petrovic M, Robays H, Bogaert M: **Reporting adverse drug reactions on a geriatric ward: a pilot project.** *Eur J Clin Pharmacol* 2003, **58**(10):707-714.
9. Ramesh M, Pandit J, Parthasarathi G: **Adverse drug reactions in a south Indian hospital--their severity and cost involved.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003, **12**(8):687-692.
10. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, Laffel G, Sweitzer BJ, Shea BF, Hallisey R *et al*: **Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group.** *JAMA* 1995, **274**(1):29-34.

3.1.4 Commentaires et perspectives

La revue de la littérature portant sur les EIM responsables d'admissions en réanimation a permis d'identifier 11 articles répondant à nos critères d'inclusion (46–56). Les études étaient menées dans différents types d'unités de soins intensifs : réanimations médicales et / ou chirurgicales, unités de soins intensifs cardiologiques. L'incidence rapportée des EIM et des ADR présentait un écart important entre les valeurs les plus faibles et les plus fortes. Ainsi, l'incidence des EIM variait de 0,37 à 22,9 % et l'incidence des ADR variait de 0,53 à 27,7 %. La mortalité chez les patients variait de 2,0 à 28,1 % et parmi les EIM rapportés, 17,5 % à 85,7 % étaient considérés comme évitables.

L'un des principaux résultats de ce travail est la constatation d'une forte hétérogénéité au niveau des méthodologies employées (définitions des événements iatrogènes, définitions de l'évitabilité, échelles d'imputabilité utilisées). Cette hétérogénéité contribue certainement à expliquer la dispersion des résultats entre les études (incidence des EIM, taux de mortalité des patients ayant présenté un EIM, proportion d'EIM évitables).

L'interprétation du « *funnel plot* » suggère que les études incluant le plus grand nombre de patients tendent à rapporter une incidence d'EIM plus faible que les études incluant moins de patients. Cet effet de la taille d'échantillonnage sur l'incidence des EIM a déjà été rapporté dans la littérature et pourrait être expliqué, en partie, par la méthode de recueil des données (57,58).

Les problèmes sémantiques relatifs aux différentes définitions des événements iatrogènes rendent difficile la comparaison des études entre elles, constituant un obstacle récurrent à la réalisation de revues sur l'iatrogénie médicamenteuse (17,24). Par ailleurs, la multiplicité des termes et de leurs définitions est source de confusion. Ainsi, Pintor-Marmol *et*

al. ont effectué une revue systématique de la littérature portant sur les termes relatifs à la sécurité d'emploi des médicaments (59). Au total, les auteurs ont retrouvé 29 définitions différentes pour le terme « *medication errors* », 15 pour le terme « *adverse drug event* » et 11 pour le terme « *adverse drug reaction* », illustrant parfaitement la nécessité d'uniformiser les définitions dans les études futures afin de permettre de les comparer.

Ce travail a également permis de mettre en évidence un risque élevé de biais pour certains points qui nous semblaient importants. Tout d'abord, la description de l'environnement hospitalier, notamment les spécialités médicales représentées dans le(s) établissement(s) étudié(s), présentée dans seulement 3 études, permet d'envisager un éventuel « effet centre » impactant l'incidence des EIM.

Ensuite, la classification des séjours, liés ou non à un EIM, impacte directement le calcul de l'incidence des EIM. Cette classification devrait être effectuée par au moins deux évaluateurs indépendants avec évaluation de la fiabilité inter-évaluateur (60), point méthodologique qui n'a été rapporté dans aucune des études sélectionnées.

Enfin, la méthode utilisée pour établir l'historique médicamenteux n'était décrite que dans une seule étude. Or, l'établissement de l'historique médicamenteux, de manière aussi exhaustive et rigoureuse que possible, est une étape clé pour l'évaluation d'un éventuel lien de causalité entre la survenue de manifestations cliniques et les médicaments pris par un patient.

Notre travail a mis en évidence une marge de progression importante dans l'amélioration de la qualité rédactionnelle des articles, comme en témoigne le score médian de notre système de cotation (adapté de STROBE), qui était de 0,61 (IIQ : 0,59 – 0,70) (61). Nous avons également mis en place un deuxième système de cotation afin d'évaluer le degré

de pertinence des informations rapportées dans les études sur les EIM responsables d'admissions en réanimation. Le score médian de pertinence des informations rapportées était de 0,61 (IIQ : 0,44 – 0,69). Pour deux études, le score selon STROBE était élevé (bonne qualité rédactionnelle) mais le score de pertinence des informations était relativement faible (0,33 et 0,39). Ce constat souligne que la qualité rédactionnelle et la pertinence des informations rapportées sont deux notions distinctes qui méritent d'être toutes deux évaluées lors de la réalisation d'une revue systématique.

Les résultats marquants de ce travail sont le **nombre limité d'articles portant sur la thématique des EIM responsables d'admissions en réanimation** retrouvés lors de la recherche bibliographique, la **très forte hétérogénéité des méthodes d'étude** utilisées et des **résultats**. La qualité rédactionnelle des études futures pourrait être améliorée en appliquant les recommandations STROBE. La « *checklist* » spécifique aux EIM responsables d'admissions en réanimation que nous proposons pourrait contribuer à améliorer le degré de pertinence des informations communiquées.

Cette revue systématique a permis de décrire les EIM responsables d'admissions en réanimation en termes d'incidence, d'évitabilité et de mortalité avec les limites évoquées ci-dessus (hétérogénéité des méthodes d'études, risque de biais). Cependant, certaines données sont insuffisamment ou non documentées et laissent sans réponse un certain nombre de questions.

Tout d'abord, nous nous demandons si les événements étudiés englobent tous les aspects de l'iatrogénie médicamenteuse. En effet, les différentes définitions des événements iatrogènes mentionnées dans les études, bien que très larges, ne mentionnent pas l'absence de prise de traitement du fait du patient (problème d'**observance** au traitement médicamenteux). Probablement de ce fait, aucun résultat portant sur d'éventuelles admissions liées à des

problèmes d'observance n'était détaillé. Or, il a été démontré que la faible observance des patients à leur traitement médicamenteux est associée à un risque de mortalité accru (62), peut générer des hospitalisations (63) et pourrait par conséquent être à l'origine d'admissions en réanimation. Dans les études à venir, il serait intéressant d'utiliser une définition des EM intégrant les problèmes d'observance aux traitements médicamenteux afin d'évaluer leur incidence.

Une de nos autres interrogations porte sur le rôle de l'**automédication** dans la survenue d'évènements iatrogènes. Aucune des études publiées ne mentionne la prise de médicaments en automédication comme responsable d'admissions en réanimation. De plus, les méthodes d'étude ne précisent pas si la prise de médicaments en automédication a été recherchée lors de l'établissement de l'historique médicamenteux. Or, l'automédication est responsable d'admissions hospitalières (64) et pourrait également être à l'origine d'admissions en réanimation. À nouveau, ce paramètre apparaît comme important à prendre en compte dans les futures études sur l'iatrogénie médicamenteuse.

Plusieurs études comparent les groupes de patients hospitalisés pour cause d'EIM aux patients hospitalisés pour d'autres causes. Cependant, la population de patients admis pour un EIM regroupe à la fois les patients qui ont présenté un ADR et ceux qui ont subi une EM. Or, aucune des études incluses dans la revue n'a comparé les caractéristiques des patients ayant présenté un ADR à celles des patients ayant subi une EM. Ainsi, aucune information ne permet de déterminer si ces deux populations (patients avec ADR et patients avec EM) peuvent être considérées comme identiques ou distinctes. Par ailleurs, il serait intéressant de **comparer les classes médicamenteuses impliquées dans les ADR et dans les EM**. Enfin, les **caractéristiques des patients admis en réanimation** (durée de séjour, taux de mortalité,

coût du séjour en réanimation) à cause d'EM n'étaient pas ou peu documentées dans les études et mériteraient d'être mieux analysées.

Pour terminer, nous nous interrogeons sur la fiabilité des **méthodes d'imputabilité** utilisées dans le contexte de patients admis en réanimation et sur la possibilité de comparer des résultats issus de différentes échelles. Au total, 6 méthodes différentes ont été utilisées dans les études incluses dans la revue (65–70). L'échelle la plus utilisée était celle de Karch-Lasagna (4 études) mais les résultats d'imputabilité avec cette échelle n'étaient communiqués que dans une étude. Par ailleurs, deux études ont exclu les EIM dont le lien de causalité était faible (54,55). Or, dans ce contexte d'admissions en réanimation, l'exclusion de séjours dont le lien de causalité est faible selon une méthode donnée pourrait biaiser les résultats d'incidence. En effet, la force du lien de causalité peut être différente selon la méthode d'imputabilité utilisée.

3.2 Admissions de patients adultes en réanimation médicale, liées à une iatrogénie médicamenteuse : une étude observationnelle

3.2.1 Objectifs

L'article que nous présentons dans cette section a pour objectif de documenter les EIM responsables d'admissions en réanimation, en incluant les problèmes d'observance et d'automédication comme EM. Pour mener cette étude mais aussi comme aide à la rédaction de l'article, nous avons suivi la « *checklist* » que nous avons élaborée lors de la revue systématique de la littérature. Cet article avait également pour objectif de répondre, au moins en partie, aux questions qu'avait soulevées notre revue systématique (cf. paragraphe 3.1.4), notamment **d'évaluer l'évitabilité, la sévérité, le coût des EIM responsables d'admissions en réanimation et d'identifier les causes amorces à l'origine des EM.**

Un des enjeux était en effet de connaître l'ensemble des causes iatrogènes médicamenteuses responsables d'hospitalisations en réanimation afin d'envisager des mesures préventives ciblées.

3.2.2 Résumé de l'article

Cette étude observationnelle a été effectuée de février 2013 à février 2014 dans le service de réanimation médicale d'un hôpital universitaire.

Au total, 743 séjours consécutifs ont été inclus et concernaient 701 patients différents. Les séjours inclus ont été classés en 3 groupes : séjours liés à une EM (groupe « EM »), séjours liés à un ADR (groupe « ADR ») et séjours non liés à une iatrogénie médicamenteuse (groupe « contrôle »).

Parmi ces 743 séjours en réanimation, 173 (23,3 %) étaient liés à un EIM, dont 102 (13,7 % des séjours) à une EM et 71 (9,6 % des séjours) à un ADR. Le taux d'évènements évitables était ainsi de 0,59. Les séjours liés à des ADR concernaient des patients qui présentaient plus de comorbidités, un nombre plus important de médicaments pris et un score IGSII plus élevé par rapport aux séjours du groupe « EM » et aux séjours du groupe « contrôle » (n = 570).

Le taux de mortalité intra-hospitalière, les coûts et la durée du séjour hospitalier étaient similaires entre le groupe « EM » et le groupe « contrôle », alors qu'ils étaient significativement plus élevés dans le groupe « ADR » par rapport aux deux autres groupes.

Le taux de mortalité en réanimation, la durée et le coût du séjour en réanimation étaient similaires dans les 3 groupes.

La non-observance des patients à leur traitement médicamenteux était la principale cause amorce des EM (n = 31 / 102). Les 102 séjours évitables liés à une EM représentaient un total de 528 journées d'hospitalisation en réanimation, occupant ainsi en moyenne 1,4 lit par jour sur une période d'un an et représentaient un coût total de 747 651 €.

En conclusion, **les EIM constituaient une cause fréquente d'admissions dans la réanimation étudiée (23,3 % des admissions) et 59 % de ces EIM étaient évitables.** Le fardeau que représentent ces EIM justifie la nécessité d'effectuer des études complémentaires afin d'évaluer des interventions visant à diminuer leur incidence.

3.2.3 Article : An observational study of adult admissions to a medical ICU due to adverse drug events. Jolivot P-A, Pichereau C, Hindlet P, Hejblum G, Bigé N, Maury E, Guidet B et Fernandez C. *Annals of Intensive Care*. 2016.

RESEARCH

Open Access



An observational study of adult admissions to a medical ICU due to adverse drug events

Pierre-Alain Jolivot^{1,2†}, Claire Pichereau^{3†}, Patrick Hindlet^{1,2,4}, Gilles Hejblum¹, Naïke Bigé³, Eric Maury^{1,3}, Bertrand Guidet^{1,3} and Christine Fernandez^{1,2,4*}

Abstract

Background: The objectives of the study were to estimate the incidence of intensive care unit (ICU) admissions due to adverse drug events (ADEs), to assess preventability, severity and costs of the corresponding ADE and to determine the leading causes of preventable ADEs.

Methods: An observational study was conducted in a medical ICU of a teaching hospital from February 2013 to February 2014.

Results: A total of 743 consecutive admissions were included, and they involved 701 different patients. The included admissions were categorized into three groups (admissions due to preventable ADE, admissions due to unpreventable ADE and the control group). Among the 743 ICU admissions included during the study period, 173 (23.3 %) were due to ADE, with 102 (13.7 %) related to preventable ADE and 71 (9.6 %) to unpreventable ADE, yielding a preventability rate of ADE of 0.59 (102/173). Admissions due to unpreventable ADE concerned patients with more comorbidities, a greater number of drugs and higher Simplified Acute Physiology Score II than admissions due to preventable ADE and the control group admissions ($n = 570$). Hospital mortality rates, corresponding costs and length of stay were all similar in the preventable ADE and control groups, whereas they were always significantly higher in the unpreventable ADE group. ICU mortality, length of stay and the corresponding costs were similar in the three groups. Non-compliance was the principal leading cause of preventable ADE ($n = 31/102$). The 102 preventable ADE-related admissions accounted for a total of 528 days of hospitalization in the ICU, requiring a mean of 1.4 ICU beds per day over the one-year period, with an associated total cost amounting to 747,651 €.

Conclusions: ADE was a major cause of admission in the studied ICU, and in 59 % of the cases, ADEs were preventable. The reported burden of ICU admissions due to ADE advocates for further investigations to explore how the rate of such admissions could be decreased.

Keywords: Drug-related side effects and adverse reactions, Medication errors, Medication adherence, Self-medication, Intensive care units, Incidence

Background

Drug-related problems are a significant burden for healthcare facilities as they account for 5.3–12.1 % of hospital admissions, depending on the studies and the

definition used for an adverse drug event [1, 2]. For instance, adverse drug events (ADEs) were defined by Nebeker et al. [3] as “any injury from medical intervention related to a drug.” This broad definition encompasses unpreventable ADEs also called adverse drug reactions (ADRs) and preventable ADEs, resulting from medication errors (ME).

An ADR was defined by the World Health Organization (WHO) as “any noxious and unintended effect of

*Correspondence: christine.fernandez@aphp.fr

†Pierre-Alain Jolivot and Claire Pichereau contributed equally to this work

² APHP, Hôpital Saint-Antoine, Service de Pharmacie, 75012 Paris, France

Full list of author information is available at the end of the article



a drug occurring at doses normally used in man for the prophylaxis, diagnosis, or therapy of the disease, or for the modification of physical function” [4]. Finally, ME, as opposed to ADR, can be defined as “any preventable events that may cause or lead to inappropriate medication or patient harm while the medication is in the control of the healthcare professional, patient or consumer” [3]. Preventable events include drug overuse, underuse and misuse as defined by the American National Roundtable on Health Care Quality [5].

Patients hospitalized for an ADE have longer hospital length of stay (LOS) and higher risks of death than other patients [6]. Admissions into the intensive care unit (ICU) deserve special attention since they account for most severe admission cases with a potential fatal threat. However, data related to ADE as a cause of ICU admission are scarce and heterogeneous. Based on 12 studies published between 1986 and 2014 [7–18], a recent systematic review reported incidences of ICU admissions due to an ADE ranging from 0.37 to 27.4 % and mortality rates ranging from 2 to 28.1 % [7–19]. Preventable ADEs accounted for 17.5 to 85.7 % of the ICU admissions. Many features contributed to the studies’ heterogeneity, including case mix, ADE definitions, methods used for assessing causality and preventability. Moreover, the leading causes of preventable ADE were poorly investigated [7, 8, 10, 12, 13]. It is important to note that the implication of non-compliance or self-medication in ICU admissions was not explored in these studies. Finally, the costs of ICU admissions due to ADE and of LOS were seldom assessed [10, 17]. Therefore, we undertook a study examining in detail the critical issues related to the admissions to ICU related to an ADE. Based on the admissions observed in a medical ICU during a one-year period, our main objective was to determine the incidence of ICU admissions due to an ADE. We also identified which admissions were related to a preventable ADE and determined the leading causes of the corresponding ADE, and which were related to an unpreventable ADE. Finally, the severity of patients’ condition, the LOS and the associated costs were compared in the three groups of admissions considered: preventable ADE-attributed admissions, unpreventable ADE-attributed admissions and the control group.

Methods

Study design and setting

This observational monocentric study was conducted over a one-year period, from February 24, 2013, to February 23, 2014, in a 18-bed medical ICU of a university-affiliated 760-bed hospital (Saint-Antoine Hospital, AP-HP, Paris, France). Saint-Antoine hospital is a multidisciplinary hospital with specialization in

hepato-gastroenterological and onco-hematological diseases and a solid tumor and hematopoietic stem cell transplantation expertise. The hospital is also equipped with a digestive surgical ICU (the present study was not conducted in the latter unit). Patients were followed up from their admission in the ICU through to their discharge from the hospital.

Participants

The inclusion criterion was the following: all ICU admissions occurring during the study period. Exclusion criteria were age under 18, patient refusal or impossibility to investigate the treatment or medical history and patients admitted and discharged during the same weekend. Patients admitted for external care (bronchoscopy, renal replacement therapy for chronic renal failure or central venous catheter insertion) were also excluded from the study. Readmissions were considered as new ICU admissions and analyzed accordingly.

The need for a written consent was waived since it was a study on usual care, without any specific intervention. All patients and relatives were informed that anonymous data could be used for academic research. The study was approved by an institutional review board (Commission d’Ethique de la Société de Réanimation de Langue Française, Paris, France).

Admissions’ screening

Two investigators, a pharmacist (PAJ) and an ICU physician (CP), screened independently all ICU admissions during the morning staff meeting from Monday to Friday. After reviewing each medical chart, they independently sorted all included admissions into two groups: the ADE group (ICU admissions due to ADE) and the control group (ICU admissions for a matter other than ADE). In case of disagreement, BG (Professor of Intensive Care) or CF (Professor of Clinical Pharmacy) classified the admission as related or not to an ADE.

For both assessors, the causal relationship between drugs and clinical features was assessed according to chronological, semiological and bibliographical data. Chronological data included the chronology of the events (drug administration or interruption and clinical signs), assessment of drug exposure at the beginning of the first clinical signs, taking into account drug pharmacokinetics. Additionally, clinical consequences (recovering or not) after drug dechallenge/rechallenge were assessed when possible. Semiological data were based on determining the possible etiologies of the observed clinical signs and on specific laboratory test results. Bibliographical data search was mainly based on the Summary Product Characteristics (SmPC), and in the case of lack of information in the SmPC, additional sources of data were

used (Micromedex® and/or search in Embase database or MEDLINE database via PubMed).

ADEs were classified as preventable or unpreventable according to the Schumock and Thornton modified criteria (see the subsection Data sources/measurement—preventability in the “Methods” section) [20]. Preventable ADEs were subcategorized into 3 classes according to the cause of the event: drug overuse, underuse and misuse. Drug overuse stood for situations in which potential for harm exceeded the possible benefit. Drug underuse corresponded to failures to detect diseases or to use proven effective treatments. Drug misuse corresponded to an appropriate treatment with occurrence of a preventable complication [5]. Non-compliance and self-medication were considered as misuses.

ICU admissions related to non-compliance and self-medication were included in the ADE group, whereas admissions related to self-poisoning were included in the control group.

Data sources/measurement

For all included ICU admissions

The following data, available in medical records, were collected for every included ICU admission: age, gender, comorbidities, patients' origin (home or hospital), main reason for admission (according to the 10th International Classification of Diseases) [21] and LOS or vital status at ICU and hospital discharge. The Simplified Acute Physiology Score II [22] and the Sequential Organ Failure Assessment [23] were calculated within a period of 24 h after ICU admission. The McCabe score was used as an integrative index of the severity of underlying medical condition [24]. The need for and the number of organ supports were recorded (invasive or noninvasive mechanical ventilation, vasopressors, massive transfusion or renal replacement therapy).

Patient origin was considered as home if he/she had been admitted into the ICU through the French Emergency Medical Aid Unit or after visiting Emergency Department. In any other cases (i.e., transfer to the ICU from another unit or from another hospital), patient origin was considered as hospital.

In order to identify all drugs prescribed before admission and self-medication and to detect non-compliance, the patients and/or their relatives were questioned and medical records were analyzed. Whenever drug prescriptions were unavailable, general practitioners, specialists or pharmacists in charge of the patients were contacted. Whenever patients were hospitalized before ICU admission, the list of all drugs administered during the hospital stay was retrieved. A dichotomous categorization of drugs was considered according to the delay between

ICU admission and drug prescription: either at most a month or more.

ICU and hospital costs are expressed in euros for the year 2013. These were the direct costs of the hospitalization adopting the perspective of the payer, i.e., the total fees of the admissions invoiced to the payer. Costs were directly issued from the administrative database of the hospital and are based on the French Diagnosis-Related Group system specially adapted to ICU admissions including the need for organ support [25].

Specifically for the ADE group

Drug classes and clinical features For each drug suspected of being involved in an ADE, the investigators recorded the following data: route of administration, daily schedule, starting time and end of treatment, and biological parameters. Drug classes were coded according to the Anatomical Therapeutic and Chemical (ATC) classification system [26].

Main ADE-related organ failures were classified according to the System Organ Class (SOC) codes of Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version no. 18.0 (Additional file 1: Table S1).

Causality Except for admissions due to non-compliance and lack of treatment, the relationship between a drug and an ADE was evaluated using 3 standardized causality assessment methods: the official French method [27] and 2 international methods, the Naranjo [28] and the Karch and Lasagna methods [29]. ICU admissions were allocated to the ADE group if a drug was very likely (or certain), likely (or probable) and possibly involved according to at least 2 out of 3 causality assessment methods. Whenever several drugs were involved in a single ICU admission, the strongest causality link was retained to characterize the admission.

Preventability The preventability of ADE was assessed according to Schumock and Thornton [20] with an additive criterion (ADEs due to the lack of treatment were considered preventable) and a modified criterion (ADEs were considered preventable if the type of drug–drug interaction was contraindicated). Whenever several ADEs were involved in a single ICU admission, the admission was considered as unpreventable if at least one ADE was unpreventable.

Both above-mentioned investigators independently identified the leading causes of preventable ADE according to a pre-established list. In the case of several leading causes for a single admission, the principal leading cause was retained. The cause of admission was then subclassified as related to drug underuse, overuse or misuse.

Definitions used for ADE, ADR, ME, assessment methods for preventability and causality are presented in Additional file 2: Table S2.

Bias

As described above, the sorting of patients into one of the two groups (ADE or control) was made according to 3 causality assessment methods. These methods are based on the literature data and on chronological, semiological and pharmacological analysis. Moreover, this sorting was assessed by two independent investigators who both intended the daily ICU medical staff.

Study size

Study size was planned to obtain a reasonable confidence interval of the incidence of ICU admissions caused by ADE. Assuming such an incidence to be at 15 % (a rough estimate issued from a pilot experiment conducted in our ICU) and about 700 ICU admissions that would be included in the study in 1 year, the period of a one-year study was retained. According to Agresti and Coull method [30], such a study would a mean incidence estimate of [95 % confidence interval] 15 % [12.5; 17.9].

Quantitative variables

Each drug of a chemotherapeutic combination was considered individually for the determination of the number of drugs taken before ICU admission. However, for the determination of the number of drugs involved in the ADE, the generic term “antineoplastic agents” was used and the chemotherapeutic combination was counted as one drug in the case of drug-induced neutropenia or tumor lysis syndrome. Indeed, these ADEs were considered as a consequence of a combination rather than of a specific antineoplastic agent.

The number of comorbidities, organ supports and drugs involved in the ADEs were categorized into four groups (0, 1, 2 and ≥ 3) and were analyzed as categorical variables.

Hospital LOS, mortality and costs were censored at discharge from Saint-Antoine hospital.

Statistical methods

Statistical analyses

The incidence of ADE-related admissions was calculated as the ratio of the number ADE-related admissions to the total number of included ICU admissions.

Results on quantitative variables are presented as medians and inter-quartile ranges, and those on qualitative variables are presented as numbers and associated percentages. Group comparisons on quantitative and qualitative variables were performed with the Mann–Whitney

and Wilcoxon test and the Fisher exact test, respectively. Since multiple comparisons involving 3 groups were performed, the threshold *P* value of 0.0166 was considered for statistical significance, according to the applied Bonferroni correction. Inter-rater agreement (ADE vs control group, 3 causality assessment methods and preventability assessment) was assessed with the kappa test [31]. Statistical analysis was performed with R Studio software (version 0.98.490).

Sensitivity analysis

As our study was focused on the burden of admissions caused by unintentional medication related problems, all other admissions including self-poisoning were put in the control group. Nevertheless, a sensitivity analysis excluding self-poisoning cases was conducted in order to (1) be consistent with previous studies which had excluded such cases [7, 11, 13, 14, 17] and (2) explore the impact of self-poisoning cases on the study results.

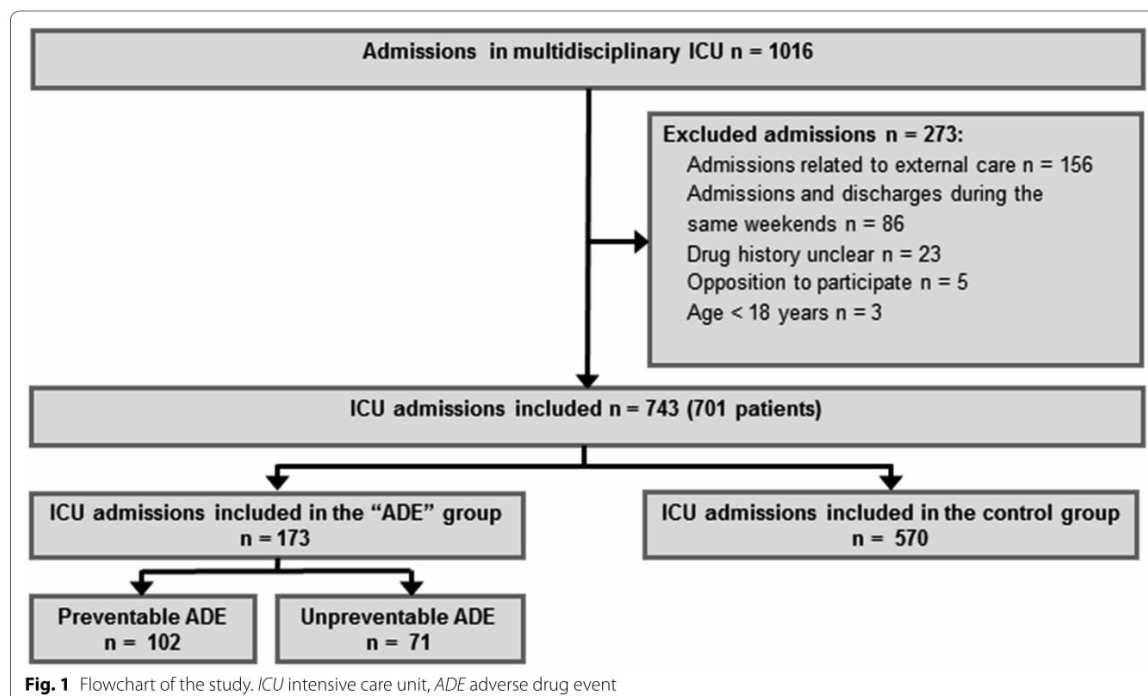
Results

There were 743 admissions included in the study out of the 1016 recorded ICU admissions (Fig. 1). Included admissions concerned 701 patients (33 patients were admitted twice, three patients were admitted three times, and one patient was admitted four times). There were 173 and 570 admissions finally categorized as ADE-related and control admissions (inter-rater agreement corresponding kappa test = 0.97), respectively, resulting in an incidence estimate of ADE-related admissions at 23.3 % [95 % confidence interval (CI) 20.4–26.5]. There were 71 ICU admissions attributed to unpreventable ADE (41.0 % [95 % CI 34.0–48.5] of ADE-related admissions or 9.6 % [95 % CI 7.6–11.9] of all ICU admissions) and 102 to preventable ADE (59.0 % [95 % CI 51.5–66.0] of ADE-related admissions or 13.7 % [95 % CI 11.4–16.4] of all ICU admissions). The corresponding inter-rater agreement was excellent (kappa test = 0.98).

Table 1 details the baseline characteristics of the patients at admission in the ICU in the three groups considered (preventable ADE-related group, unpreventable ADE-related group and control group). Age and gender did not significantly differ from one group to another. The main organ failures associated with each ATC class are summarized in Additional file 1: Table S1. The 173 ADE-related admissions were associated with 219 drugs which induced 219 organ failures (100 were in the unpreventable group and 119 in the preventable group).

Unpreventable ADEs

ICU admissions attributed to unpreventable ADE affected patients with a significantly higher number of comorbidities, higher McCabe score and higher SAPS



II than patients of the other groups (Table 1). In addition, admissions for shock were more frequent and patients originated more often from another department or another hospital. Examination of patients' drug histories (Table 2) indicated that patients admitted for an unpreventable ADE-related admission had a significantly higher number of drugs recently introduced. Drugs involved in the unpreventable ADEs were more frequently prescribed at hospital, and nearly two-thirds were either antineoplastic and immunomodulating agents or drugs acting on blood and blood-forming organs (Table 3). Hospital mortality was significantly increased in patients with unpreventable ADE-related admission. Corresponding total LOS and hospital costs were significantly higher (Table 4).

Preventable ADEs

Preventable ADE-related and control groups shared a substantial number of patient baseline characteristics (Table 1). However, a significantly higher number of underlying diseases were observed in the preventable ADE-related group, and admissions for a metabolic disorder as well as renal replacement therapy were more frequent. Patients' treatments prior to ICU admission included more drugs and more recently introduced drugs than those observed in the control group (Table 2). The

most frequent types of drugs involved in preventable ADEs were cardiovascular drugs, nervous system drugs and drugs acting on blood and blood-forming organs (Table 3).

Unlike unpreventable ADE-related admissions, preventable ADE-related admissions did not significantly differ from control admissions in terms of hospital LOS and costs (Table 4). More importantly, the 102 preventable ADE-related admissions accounted for a total of 528 days of hospitalization in the ICU, equivalent to the requirement of 1.4 beds during the one-year study period. Moreover, the total costs related to these ICU periods of hospitalization observed during the year amounted to 747,651 €.

Considering the 102 ICU preventable ADE-related admissions, 77 were related to drug misuse, 16 to drug underuse and 9 to drug overuse (Fig. 2). The most frequent leading cause for drug misuse was non-compliance (30 % of ICU admissions related to preventable ADEs). The chronic diseases for which patients were not compliant with their medication were diabetes ($n = 10$), epilepsy ($n = 6$), cardiac chronic failure ($n = 5$), HIV ($n = 4$) and other conditions ($n = 6$). Reasons for non-compliance were psychiatric illness ($n = 10$), misunderstanding ($n = 10$), patient's refusal ($n = 8$), cognitive impairment ($n = 2$) or omission ($n = 1$).

Table 1 Baseline characteristics of the patients at admission in the intensive care unit

Characteristics	Total (n = 743)	Preventable ADE (n = 102)	Unpreventable ADE (n = 71)	Control (n = 570)	P value		
					Preventable-unpreventable	Preventable-control	Unpreventable-control
Age (median [IQR])	65 [51; 78]	63 [47; 77]	65 [55; 75]	65 [50; 78]	0.60	0.63	0.92
Gender (males/females; sex ratio)	427/316; 1.35	50/52; 0.96	43/28; 1.53	334/236; 1.42	0.16	8.2×10^{-2}	0.80
Number of underlying disease(s) [n (%)]					1.2×10^{-2}	5.7×10^{-3}	6.7×10^{-9}
0	95 (13 %)	5 (5 %)	0 (0 %)	90 (16 %)			
1	200 (27 %)	27 (27 %)	9 (12 %)	164 (29 %)			
2	234 (31 %)	34 (33 %)	25 (35 %)	176 (31 %)			
≥3	214 (29 %)	36 (35 %)	38 (53 %)	140 (24 %)			
Underlying disease(s) [n (%)]							
Cardiovascular risk factors	415 (56 %)	66 (65 %)	48 (66 %)	302 (53 %)	0.87	3.1×10^{-2}	4.3×10^{-2}
Chronic heart failure	87 (12 %)	18 (18 %)	15 (21 %)	54 (9 %)	0.56	2.2×10^{-2}	6.8×10^{-3}
Chronic renal failure	118 (16 %)	20 (20 %)	18 (25 %)	80 (14 %)	0.46	0.17	2.1×10^{-2}
Chronic respiratory disease	119 (16 %)	13 (13 %)	7 (10 %)	99 (17 %)	0.63	0.31	0.12
Neuropsychiatric disease	181 (24 %)	30 (30 %)	13 (18 %)	138 (24 %)	0.11	0.27	0.30
Cirrhosis	84 (11 %)	10 (10 %)	18 (25 %)	80 (14 %)	1.1×10^{-2}	3.9×10^{-2}	4.7×10^{-3}
Solid tumor	109 (15 %)	12 (12 %)	14 (20 %)	83 (15 %)	0.20	0.54	0.29
Hematological malignancy	104 (14 %)	15 (15 %)	28 (38 %)	62 (11 %)	5.8×10^{-4}	0.30	4.2×10^{-8}
Immunodeficiency	188 (25 %)	32 (31 %)	47 (66 %)	109 (19 %)	6.7×10^{-6}	7.9×10^{-3}	1.4×10^{-15}
McCabe score [n (%)]					1.6×10^{-3}	0.55	6.7×10^{-5}
No fatal underlying disease	413 (56 %)	63 (62 %)	27 (38 %)	323 (57 %)			
Underlying disease with expected life <5 years	239 (32 %)	28 (27 %)	23 (32 %)	188 (33 %)			
Underlying disease with expected life <1 year	91 (12 %)	11 (11 %)	21 (30 %)	59 (10 %)			
SAPS II (median [IQR])	40[29; 54]	42 [32; 51]	47 [37; 61]	40 [28; 54]	1.3×10^{-2}	0.44	7.7×10^{-4}
SOFA score (median [IQR])	5 [3; 9]	5 [3; 9]	7 [4; 10]	5 [2; 8]	1.8×10^{-2}	0.19	1.4×10^{-4}
Patients' origin [n (%)]					5.2×10^{-3}	0.66	1.5×10^{-3}
Direct admission (ED; home)	400 (54 %)	59 (58 %)	26 (35 %)	316 (55 %)			

Table 1 continued

Characteristics	Total (n = 743)	Preventable ADE (n = 102)	Unpreventable ADE (n = 71)	Control (n = 570)	P value		
					Preventable–unpreventable	Preventable–control	Unpreventable–control
Secondary admission (ward, other hospitals)	343 (46 %)	43 (42 %)	45 (65 %)	254 (45 %)			
Main reason for admission [n (%)]					1.5×10^{-4}	3.8×10^{-8}	1.2×10^{-2}
Acute respiratory failure	259 (35 %)	24 (24 %)	20 (28 %)	215 (38 %)			
Metabolic disorders	95 (13 %)	32 (31 %)	6 (8 %)	57 (10 %)			
Cardiac arrest	22 (3 %)	5 (5 %)	3 (4 %)	14 (2 %)			
Neurologic disorders	162 (22 %)	26 (25 %)	14 (19 %)	122 (21 %)			
Shock	172 (23 %)	15 (15 %)	28 (40 %)	129 (23 %)			
Other	33 (4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	33 (6 %)			

ADE adverse drug event, ED emergency department, ICU intensive care unit, IQR inter-quartile range, SAPS II Simplified Acute Physiology Score II, SOFA Sequential Organ Failure Assessment

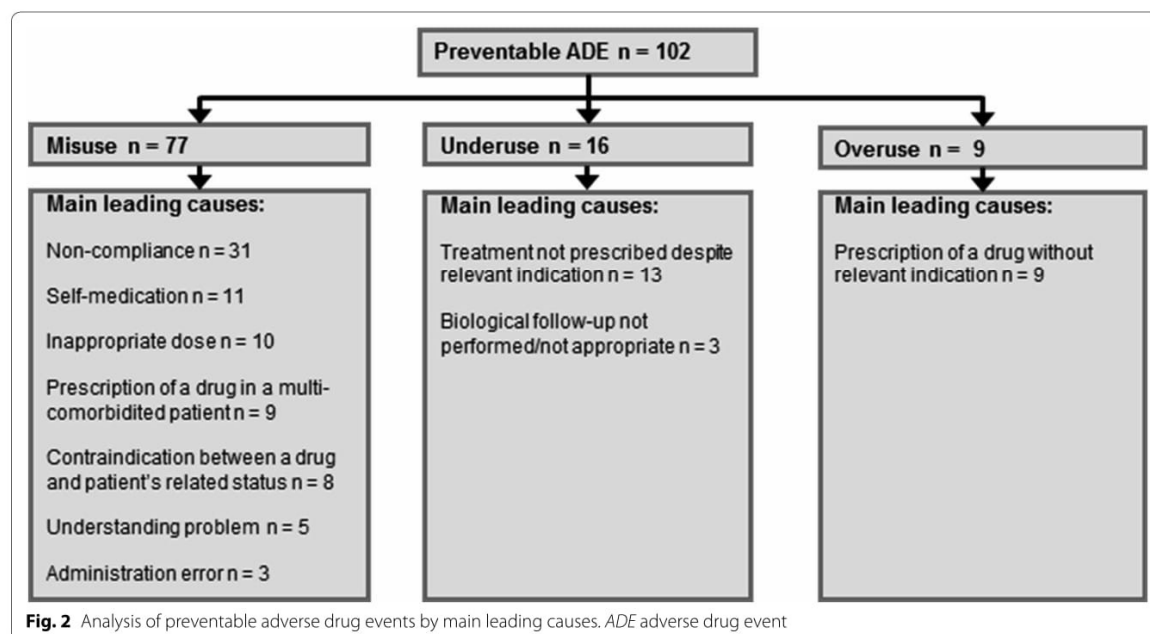
Table 2 Drug history before intensive care unit admission

Characteristics	Total (n = 743)	Preventable ADE (n = 102)	Unpreventable ADE (n = 71)	Control (n = 570)	P value		
					Preventable–unpreventable	Preventable–control	Unpreventable–control
Number of drugs taken >1 month before ICU admission (median [IQR])	5 [2; 8]	5 [3; 8]	6 [4; 9]	5 [2; 8]	0.17	0.15	4.3×10^{-3}
Number of drugs taken < 1 month before ICU admission (median [IQR])	3 [1; 5]	4 [1; 7]	8 [4; 12]	2 [0; 4]	6.0×10^{-6}	1.6×10^{-4}	2.2×10^{-16}
Total number of drugs taken before ICU admission (median [IQR])	9 [5; 13]	11 [7; 15]	15 [12; 20]	8 [4; 11]	8.5×10^{-7}	3.1×10^{-5}	2.2×10^{-16}
Number of drugs involved in the ADE ^a [n (%)]					0.19	NA	NA
1	NA	33 (57 %)	29 (41 %)	NA			
2	NA	15 (26 %)	24 (34 %)	NA			
≥3	NA	10 (17 %)	18 (25 %)	NA			
Origin of prescriptions, n (%)					2.2×10^{-16}	NA	NA
Hospital	NA	30 (29 %)	59 (83 %)	NA			
Community	NA	19 (19 %)	12 (17 %)	NA			
Other ^b	NA	53 (52 %)	0 (0 %)	NA			

ADE adverse drug event, ICU intensive care unit, IQR inter-quartile range, NA non-applicable

^a Admissions due to non-compliance or drug underuse were excluded from the analysis (44 admissions in the preventable group) in the analysis of the item "number of drugs involved"

^b Admissions due to self-medication, compliance problems or drug underuse



Sensitivity analysis

Excluding from the analyses, the 26 admissions due to drug-related self-poisoning only resulted in the following changes: incidence estimate (among all admissions) of ADE-related, unpreventable ADE-related, and preventable ADE-related admissions increased from 23.3 to 24.1 % [95 % CI 20.4–26.5], from 9.6 to 9.9 % [95 % CI 7.9–12.3] and from 13.7 to 14.2 % [95 % CI 11.8–17.0], respectively; the hospital mortality in the unpreventable ADE and control groups was no longer significantly different; the frequency of the use of renal replacement therapy compared in the preventable ADE and control groups was no longer significantly different either (see Additional file 3: Table S3, Additional file 4: Table S4, Additional file 5: Table S5).

Discussion

We have undertaken a one-year study analysis of admissions into a single ICU, focusing on ADEs. We have chosen a broad definition of ADE, including preventable and unpreventable ADE, as defined by Nebeker et al. [3] and the American National Roundtable on Health Care Quality [5].

We found an incidence of 23.3 % of ICU admissions due to ADE. Preventable ADEs accounted for 13.7 % and unpreventable ADEs for 9.6 % of ICU admissions. The incidence of ICU admissions due to ADE found in our study is the third highest incidence reported in the literature [7–18]. This high proportion of ICU admissions

due to ADE can be explained by (1) the use of a broad definition of ADE, taking into account unpreventable ADE and all types of preventable ADE and (2) the profile of the hospital in which the study was conducted with oncology, hematology and hepatology departments which can be important providers of unpreventable ADE (in Table 3, note the high frequency of involvement of antineoplastic and immunomodulating agents in unpreventable ADE). Non-compliance was the leading cause of preventable ADEs. Importantly, the results indicate that preventable ADEs constitute a significant burden in ICU routine practice, with the requirement of 1.4 beds each day in the ICU, and a total corresponding direct cost of 747,651 euros for the duration of the study.

Study limitations and strengths

Our study has some limitations. It is a monocentric study conducted in an ICU located in a hospital with departments specialized in oncology, hematology and hepatology. This might explain the observed high mortality rate and the length of hospital stay. We did not attempt to assess ADE-attributed mortality since it is almost impossible to assess respective contribution of underlying disease and drugs.

The study has also many strengths. To our knowledge, it is the first to examine in such great detail ICU admissions related to an ADE. The prospective screening of the present study allowed very accurate data collection of patient drug history and causality/preventability

Table 3 Drugs involved in preventable and unpreventable adverse drug events according to the anatomical therapeutic and chemical (ATC) classification (one ADE can be due to more than one drug)

Drugs classification according to ATC classification system	Preventable ADE [n (%)]	Unpreventable ADE [n (%)]	All ADE
Antineoplastic and immunomodulating agents	3 (3 %)	41 (41 %)	44 (20 %)
Cardiovascular system	36 (30 %)	8 (8 %)	44 (20 %)
Blood and blood-forming organs	20 (17 %)	23 (23 %)	43 (20 %)
Nervous system	30 (25 %)	13 (13 %)	43 (20 %)
Systemic hormonal preparation (except sex hormones and insulin)	9 (8 %)	7 (7 %)	16 (7 %)
Anti-infective for systemic use	7 (6 %)	5 (5 %)	12 (5 %)
Alimentary tract and metabolism	4 (3 %)	2 (2 %)	6 (3 %)
Musculoskeletal system	6 (5 %)	0 (0 %)	6 (3 %)
Others	4 (3 %)	1 (1 %)	5 (2 %)
Total	119 (100 %)	100 (100 %)	219 (100 %)

The distribution of ATC classes implied in preventable and unpreventable ADE was compared: $P = 2.2 \times 10^{-13}$

assessments. In order to minimize clinical judgment influence, inclusions in the ADE or in the control group were independently performed by a clinical pharmacist and an ICU physician, with a high inter-rater reliability. This reliability was much higher than that reported by others [12].

For causality assessment, 3 different scales were used [27–29]. As previously reported by Kane-Gill et al. [32] and Jolivot et al. [19], Karch and Lasagna and Naranjo scales are not tailored for ICU as ADE should be excluded if patient's condition did not improve after drug dechallenge. Due to the severity of most of the cases, this condition cannot be fulfilled in ICU. Furthermore, rechallenge as suggested by Karch and Lasagna is unethical, since ADE was the leading cause of admission. Nevertheless, applying these scales allowed some comparison with international studies. The third scale is better suited for ICU [27] but has only been used in French studies. Hence, in order to be comprehensive, we applied Kane-Gill et al. recommendations [33] and used these 3 scales of assessment.

The sensitivity analysis indicates that considering admissions attributed to drug-related self-poisonings in the control group or excluding such admissions from the analyses had a very moderate impact on the study results.

This can be explained by the small proportion of these admissions in the control group ($n = 26$) and their associated relatively low severity.

Unpreventable ADEs

Unpreventable ADEs accounted for 41 % of ICU admissions related to ADE. In this group, patients took more drugs before ICU admission than in the control group.

The patient case mix which involved immunocompromised and onco-hematological patients might explain both this high proportion (with frequent events due to antineoplastic and immunomodulating agents and frequent admissions for shock, especially septic shock) [34] and the higher severity score observed in the unpreventable ADE group. The proportion of unpreventable ADEs such as sepsis during febrile aplasia was particularly high, as previously reported by Nazer et al. [17].

Preventable ADEs

Preventable ADEs accounted for 59 % of ICU admissions related to ADE. Previous studies reported corresponding estimates within a range of 17.5–85.7 % [7–18, 35], and adding our study to these would rank the present study estimate at 4/9. Cost, LOS and mortality were similar to those of control group, suggesting that these preventable ADEs are as life-threatening as other events leading to ICU admission. This also suggests that implementation of corrective action might be cost-saving.

ICU admissions due to preventable ADEs involved recently introduced treatments (prescribed for less than a month) and mainly drugs for the cardiovascular (30 %) and nervous systems (25 %). Nervous system drugs were also one of the most frequent classes of drugs prescribed in France in 2013 [36]. This raises the important question of the relative potential of drugs to induce ADE. Further studies dealing with this issue should be performed.

Eight studies have focused on the determination of the leading causes of ICU admissions due to preventable ADE [7–10, 12, 14, 17, 18]. Similar leading causes to that found in our study were reported (in variable proportions): drug misuse (dose error, inadequate follow-up, drug interaction, administration error and contraindication), underuse (absence of prophylaxis) and overuse (inappropriate drug). However, the present study is the first to date to provide a comprehensive description of non-compliance and self-medication as leading causes of ICU admissions. The fact that patients in the preventable ADE group came more often from home or the Emergency Department than those in the unpreventable ADE group is in line with the study of Heaton et al. which reported that non-compliance substantially required Emergency Department visits [37]. In our study, medication non-compliance was the principal leading cause of

Table 4 Treatments and outcomes of intensive care unit admissions

Characteristics	Total (n = 743)	Preventable ADE (n = 102)	Unprevent- able ADE (n = 71)	Control (n = 570)	P value		
					Preventable- unpreventable	Preventable- control	Unprevent- able-control
Number of organ support(s) [n (%)]					0.34	0.37	0.28
0	312 (42 %)	48 (47 %)	25 (35 %)	239 (42 %)			
1	232 (31 %)	31 (30 %)	22 (31 %)	179 (31 %)			
2	128 (17 %)	12 (12 %)	13 (18 %)	103 (18 %)			
≥3	71 (10 %)	11 (11 %)	11 (16 %)	49 (9 %)			
Type of organ support [n (%)]							
Noninvasive ventilation	115 (15 %)	10 (10 %)	8 (11 %)	97 (17 %)	0.80	7.7×10^{-2}	0.30
Invasive ventilation	270 (36 %)	30 (29 %)	29 (41 %)	211 (37 %)	0.14	0.15	0.52
Catecholamine	237 (32 %)	27 (26 %)	33 (46 %)	177 (31 %)	9.1×10^{-3}	0.41	0.11
Renal replacement therapy	70 (9 %)	16 (16 %)	10 (14 %)	44 (8 %)	0.83	1.4×10^{-2}	0.11
Massive blood transfusion (>1/2 blood volume)	26 (3 %)	7 (7 %)	6 (8 %)	13 (2 %)	0.77	2.1×10^{-2}	1.3×10^{-2}
Mortality during ICU admis- sion [n (%)] ^a	125 (17 %)	14 (14 %)	18 (25 %)	93 (16 %)	7.2×10^{-2}	0.56	6.7×10^{-2}
Mortality during hospital admission[n (%)] ^a	161 (22 %)	17 (17 %)	25 (35 %)	119 (21 %)	6.7×10^{-3}	0.42	9.8×10^{-3}
Length of ICU stay (median [IQR])	4 [2; 7]	4 [2; 7]	4 [2; 9]	4 [2; 7]	0.15	0.49	0.26
Length of hospital stay (median [IQR])	13 [6; 29]	13 [5; 28]	23 [9; 48]	12 [5; 28]	5.4×10^{-3}	0.47	1.2×10^{-4}
Estimated costs (euros)of ICU admissions (median [IQR])	4651[2382; 10,298]	3688 [2562; 8705]	5802 [2425; 13,460]	4694 [2 342; 10 301]	7.4×10^{-2}	0.52	0.11
Estimated costs (euros) of hospital admissions (median [IQR])	10,623 [5889; 18,698]	9015 [5823; 18,043]	13,933 [8429; 37,047]	10,204 [5749; 17,248]	8.5×10^{-4}	0.97	5.2×10^{-5}

ADE adverse drug event, ICU intensive care unit, IQR inter-quartile range

^a Percentage of mortality based on the number of admissions

ICU admissions due to preventable ADE (30 %), showing that adherence failure might also generate severe outcomes and a significant burden for the healthcare system.

A third of the medication non-compliance-related admissions (n = 10) resulted from misunderstanding problems from patients with chronic disease who did not understand that they had to take their chronic treatments for life. Low patient adherence is a substantial problem in therapy. As shown by our study, it can lead to ICU admission. Causes of non-adherence are various and include poor patient education, level of understanding, lack of explanations given by the doctor or lack of pharmacist intervention. Many interventions were tested to enhance therapy adherence (e.g., inducing behavior change in patients, face-to-face information delivery by pharmacists, connexion between daily routine and drug administration). However, the authors of a recent meta-analysis conclude that a number of

clinical trials describing interventions intended to enhance patient adherence lack proving their efficacy [38].

Reducing the substantial burden of ICU admissions due to preventable ADE is an issue of concern. Future research should explore how various interventions might favorably impact this burden, such as physician training, drug conciliation by a pharmacist or therapeutic education.

Conclusions

In this observational study, we report that 23.3 % of ICU admissions were caused by an ADE, with 59 % of them related to a preventable ADE. Nearly a third of the corresponding preventable ADEs were due to non-compliance. Our study provides a strong rationale for undertaking future studies to explore the impact of potential corrective actions aiming at reducing ADE-related ICU admissions.

Additional files

Additional file 1: Table S1. Organ disorders associated with drugs implicated in adverse drug events.

Additional file 2: Table S2. Definitions and classifications used in the study.

Additional file 3: Table S3. Baseline characteristics and outcomes of intensive care unit admissions if excluding self-poisoning-related admissions.

Additional file 4: Table S4. Drug history before ICU admission if excluding self-poisoning-related admissions.

Additional file 5: Table S5. Treatments and outcomes of intensive care unit admissions if excluding self-poisoning-related admissions.

Abbreviations

ADE: adverse drug event; ADR: adverse drug reaction; ATC: anatomical therapeutic and chemical; ICD: International Classification of Diseases; ICU: intensive care unit; LOS: length of stay; ME: medication error; MeSH: medical subheadings; SAPS: Simplified Acute Physiology Score; SmPC: Summary Product Characteristics; SOC: System Organ Class; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; WHO: World Health Organization.

Authors' contributions

PAJ, CP, PH, GH, BG and CF participated in the conception and design of the study. PAJ, CP, PH and NB collected data. PAJ, CP, PH, NB, GH, EM, BG and CF analyzed and interpreted data. PAJ, CP, PH, GH, EM, BG and CF wrote the initial draft. All authors revised the manuscript critically for important intellectual content, gave final approval of the manuscript and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. All authors read and approved the final manuscript.

Author details

¹ Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (IPLESP UMR5 1136), Equipe 6, 75012 Paris, France. ² APHP, Hôpital Saint-Antoine, Service de Pharmacie, 75012 Paris, France. ³ APHP, Hôpital Saint-Antoine, Service de Réanimation Médicale, 75012 Paris, France. ⁴ Univ Paris-Sud, Faculté de Pharmacie, 92296 Châtenay-Malabry, France.

Acknowledgements

The authors would like to thank Mrs. Stella Ghouti-Baxter for careful proofreading of the manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 31 July 2015 Accepted: 12 January 2016

Published online: 02 February 2016

References

- Al Hamid A, Ghaleb M, Aljadhey H, Aslanpour Z. A systematic review of hospitalization resulting from medicine-related problems in adult patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(2):202–17. doi:10.1111/bcp.12293.
- Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother*. 2008;42(7):1017–25. doi:10.1345/aph.1L037.
- Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med*. 2004;140(10):795–801.
- World Health Organization. The importance of pharmacovigilance—safety monitoring of medical products. 2002. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/>. Accessed 24 Sept 2014.
- Chassin MR, Galvin RW. The urgent need to improve health care quality. Institute of Medicine National Roundtable on Health Care Quality. *JAMA*. 1998;280(11):1000–5.
- 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(4):301–6.
- Trunet P, Borda IT, Rouget AV, Rapin M, Lhoste F. The role of drug-induced illness in admissions to an intensive care unit. *Intensive Care Med*. 1986;12(1):43–6.
- Anonymous. Epidemiology of adverse drug reactions in intensive care units. A multicentre prospective survey. Italian Group on Intensive Care Evaluation (IGICE). *Eur J Clin Pharmacol*. 1987;31(5):507–512.
- Nelson KM, Talbert RL. Drug-related hospital admissions. *Pharmacotherapy*. 1996;16(4):701–7.
- Darchy B, Le Miere E, Figueredo B, Bavoux E, Domart Y. Iatrogenic diseases as a reason for admission to the intensive care unit: incidence, causes, and consequences. *Arch Intern Med*. 1999;159(1):71–8.
- Hammerman H, Kapeliovich M. Drug-related cardiac iatrogenic illness as the cause for admission to the intensive cardiac care unit. *Isr Med Assoc J*. 2000;2(8):577–9.
- Lehmann LS, Puopolo AL, Shaykevich S, Brennan TA. Iatrogenic events resulting in intensive care admission: frequency, cause, and disclosure to patients and institutions. *Am J Med*. 2005;118(4):409–13. doi:10.1016/j.amjmed.2005.01.012.
- Grenouillet-Delacré M, Verdoux H, Moore N, Haramburu F, Miremont-Salame G, Etienne G, et al. Life-threatening adverse drug reactions at admission to medical intensive care: a prospective study in a teaching hospital. *Intensive Care Med*. 2007;33(12):2150–7. doi:10.1007/s00134-007-0787-8.
- Rivkin A. Admissions to a medical intensive care unit related to adverse drug reactions. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(17):1840–3. doi:10.2146/ajhp060641.
- Schwake L, Wollenschlaeger I, Stremmel W, Encke J. Adverse drug reactions and deliberate self-poisoning as cause of admission to the intensive care unit: a 1-year prospective observational cohort study. *Intensive Care Med*. 2009;35(2):266–74. doi:10.1007/s00134-008-1250-1.
- Mercier E, Giraudeau B, Ginies G, Perrotin D, Dequin PF. Iatrogenic events contributing to ICU admission: a prospective study. *Intensive Care Med*. 2010;36(6):1033–7. doi:10.1007/s00134-010-1793-9.
- Nazer LH, Eljaber R, Rimawi D, Hawari FI. Adverse drug events resulting in admission to the intensive care unit in oncology patients: incidence, characteristics and associated cost. *J Oncol Pharm Pract*. 2013;19(4):298–304. doi:10.1177/1078155212465995.
- Garry DA, McKechnie SR, Culliford DJ, Ezra M, Garry PS, Loveland RC, et al. A prospective multicentre observational study of adverse iatrogenic events and substandard care preceding intensive care unit admission (PREVENT). *Anaesthesia*. 2014;69(2):137–42. doi:10.1111/anae.12535.
- Jolivot PA, Hindlet P, Pichereau C, Fernandez C, Maury E, Guidet B, et al. A systematic review of adult admissions to ICUs related to adverse drug events. *Crit Care*. 2014;18(6):643. doi:10.1186/s13054-014-0643-5.
- Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm*. 1992;27(6):538.
- World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems 10th revision. 2015. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>. Accessed 25 Nov 2015.
- Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993;270(24):2957–63.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the working group on sepsis-related problems of the European society of intensive care medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707–10.
- MCCabe WRJ, Jackson GGEE. Gram negative bacteria. Etiology and ecology. *Arch Intern Med*. 1962;110:847–52.
- Bittner MI, Donnelly M, van Zanten AR, Andersen JS, Guidet B, Trujillano Cabello JJ, et al. How is intensive care reimbursed? A review of eight European countries. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):37. doi:10.1186/2110-5820-3-37.
- World Health Organization. WHO collaborating centre for drug statistics methodology ATC classification system. 2013. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed 24 Sept 2014.

27. Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France. *Therapie*. 1985;40(2):111–8.
28. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–45.
29. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1977;21(3):247–54.
30. Agresti AC, Coull BA. Approximate is better than “exact” for interval estimation of binomial proportions. *Am Stat*. 1998;52(2):119–26.
31. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scale. *Educ Psychol Meas*. 1960;20(1):37–46.
32. Kane-Gill SL, Kirisci L, Pathak DS. Are the Naranjo criteria reliable and valid for determination of adverse drug reactions in the intensive care unit? *Ann Pharmacother*. 2005;39(11):1823–7. doi:10.1345/aph.1G177.
33. Kane-Gill SL, Forsberg EA, Verrico MM, Handler SM. Comparison of three pharmacovigilance algorithms in the ICU setting: a retrospective and prospective evaluation of ADRs. *Drug Saf*. 2012;35(8):645–53. doi:10.2165/11599730-000000000-00000.
34. Reshef A, Stocchi L, Kiran RP, Flechner S, Budev M, Quintini C, et al. Case-matched comparison of perioperative outcomes after surgical treatment of sigmoid diverticulitis in solid organ transplant recipients versus immunocompetent patients. *Colorectal Dis*. 2012;14(12):1546–52. doi:10.1111/j.1463-1318.2012.03077.x.
35. Marquet K, Claes N, De Troy E, Kox G, Droogmans M, Schrooten W, et al. One fourth of unplanned transfers to a higher level of care are associated with a highly preventable adverse event: a patient record review in six Belgian hospitals. *Crit Care Med*. 2015;43(5):1053–61. doi:10.1097/CCM.0000000000000932.
36. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. 2013. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf. Accessed 12 Dec 2014.
37. Heaton PC, Tundia NL, Luder HR. U.S. emergency departments visits resulting from poor medication adherence: 2005–07. *J Am Pharm Assoc*. 2013;53(5):513–9. doi:10.1331/JAPhA.2013.12213.
38. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keenanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD000011. doi:10.1002/14651858.CD000011.pub4.

Submit your manuscript to a SpringerOpen[®] journal and benefit from:

- Convenient online submission
- Rigorous peer review
- Immediate publication on acceptance
- Open access: articles freely available online
- High visibility within the field
- Retaining the copyright to your article

Submit your next manuscript at ► springeropen.com

Additional Table S1: Organ disorders associated with drugs implicated in adverse drug events (according to ATC classification system). One adverse drug event could be due to more than one drug.

ATC = Anatomical Therapeutic and Chemical, NSAID = Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug.

Drugs classification according to ATC classification system	ADE classification according to System Organ Class (SOC) terms, n (%)														Total (n, %)
	Blood and lymphatic system disorders	Cardiac disorders	Endocrine disorders	Gastrointestinal disorders	Hepatobiliary disorders	Immune system disorders	Infections and infestations	Injury, poisoning and procedural complications	Metabolism and nutrition disorders	Nervous system disorders	Psychiatric disorders	Renal and urinary disorders	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Vascular disorders	
Antineoplastic and immunomodulating agents	18 (40%)	2 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)	17 (39%)	0 (0%)	2 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (5%)	1 (2%)	0 (0%)	44 (20%)
Blood and blood forming organs (anticoagulants and antiaggregants)	0 (0%)	5 (12%)	0 (0%)	4 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	7 (16%)	0 (0%)	7 (16%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	18 (43%)	43 (20%)
Nervous system (sedatives/hypnotics and analgesics)	0 (0%)	10 (23%)	0 (0%)	1 (2%)	3 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	20 (48%)	4 (9%)	0 (0%)	4 (9%)	0 (0%)	43 (20%)
Systemic hormonal preparations (corticosteroids)	0 (0%)	0 (0%)	4 (26%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	8 (50%)	0 (0%)	2 (12%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	16 (7%)
Anti-infective for systemic use	1 (8%)	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (25%)	1 (8%)	4 (34%)	0 (0%)	0 (0%)	12 (5%)
Alimentary tract and metabolism (including oral antidiabetics)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	2 (32%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	1 (17%)	6 (3%)
Musculo-skeletal system (including NSAID)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (67%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (3%)
Other	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (60%)	1 (20%)	0 (0%)	5 (2%)
Total, n (%)	19 (9%)	26 (12%)	5 (2%)	5 (2%)	5 (2%)	3 (1%)	30 (14%)	7 (3%)	10 (5%)	32 (15%)	10 (5%)	37 (17%)	7 (3%)	23 (10%)	219 (100%)

Additional Table S2: Definitions and classifications used in the study.

1. **Adverse drug event**: any injury from medical intervention related to a drug.[1]
2. **Adverse drug reaction**: any noxious and unintended effect of a drug occurring at doses normally used in man for the prophylaxis, diagnosis, or therapy of the disease, or for the modification of physical function.[2]
3. **Medication error**: any preventable event that may cause or lead to inappropriate medication or patient harm while the medication is in the control of the health care professional, patient or consumer.[1]
4. **Underuse**: failure to detect diseases or to use proven effective treatments.[3]
5. **Overuse**: situations in which potential for harm exceeded the possible benefit.[3]
6. **Misuse**: corresponds to an appropriate treatment with occurrence of a preventable complication.[3]
7. **Schumock and Thornton modified preventability scale [4]**

Answer “Yes” or “No” to each of the following questions.

Answering “Yes” to one or more of the following questions suggests that the ADR in question may indeed have been preventable,

- Was the drug involved in the ADR *not* considered appropriate for the patient’s clinical condition?
- Was the dose, route, and the frequency of administration *not* appropriate for the patient’s age, weight and disease state?
- Was required therapeutic drug monitoring or other necessary laboratory test *not* performed?
- Was there a history of allergy or previous reaction to the drug?
- Was a drug interaction (**contraindicated**) involved in the reaction?
- Was a toxic serum drug level documented?
- Was poor compliance involved in the reaction?
- **Was an appropriate prophylactic treatment *not* prescribed?**

Bold terms were added for our study from the initial scale

8. French method of causality assessment [5]

Table de décision combinant les critères chronologiques (C).

Chaque médicament pris par le malade doit être imputé successivement et de manière indépendante

Administration du médicament	Délai d'apparition de l'évènement						
	très suggestif			compatible			incompatible
Arrêt du médicament	Réadministration du médicament						
	R+	R(0)	R(-)	R+	R(0)	R(-)	
Evolution suggestive : régression de l'évènement coïncidant bien avec cet arrêt	C ₃	C ₃	C ₁	C ₃	C ₂	C ₁	C ₀
Evolution non concluante : régression paraissant au contraire plutôt spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles, ou évolution inconnue, ou recul insuffisant ou lésions de type irréversible	C ₃	C ₂	C ₁	C ₃	C ₂	C ₁	C ₀
Evolution non suggestive : absence de régression d'un évènement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament)	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁

R+ : positive : l'évènement récidive, R0 : non faite ou non évaluable, R- : négative : l'évènement ne récidive pas, C₃ : chronologie vraisemblable, C₂ : plausible, C₁ douteuse, C₀ : paraissant exclure le rôle du médicament

Table de décision combinant les critères sémiologiques (S)

Sémiologie (clinique ou paraclinique)	Evocatrice du rôle de ce médicament (et / ou facteur très favorisant bien validé)			Autres éventualités sémiologiques		
Autre explication non médicamenteuse	examen complémentaire spécifique fiable					
	L+	L0	L-	L+	L0	L-
absente (après bilan approprié)	S ₃	S ₃	S ₁	S ₃	S ₂	S ₁
possible (non recherchée ou présente)	S ₃	S ₂	S ₁	S ₃	S ₁	S ₁

L+ : test de laboratoire positif, L0 : test non disponible pour le couple évènement-médicament considéré, L- : test négatif, S₃ : sémiologie vraisemblable, S₂ : plausible, S₁ douteuse

Table de décision de l'imputabilité intrinsèque. Cette imputabilité est établie par croisement des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S)

Chronologie	Sémiologie		
	S ₁	S ₂	S ₃
C ₀	I ₀	I ₀	I ₀
C ₁	I ₁	I ₁	I ₂
C ₂	I ₁	I ₂	I ₃
C ₃	I ₃	I ₃	I ₄

I₄ : Imputabilité intrinsèque très vraisemblable

I₃ : vraisemblable

I₂ : plausible

I₁ : douteuse

I₀ : paraissant exclue

Naranjo method for causality assessment [6]

To assess the adverse drug reaction, please answer the following questionnaire and give the pertinent score

	Yes	No	Do not know	Score
1. Are there previous conclusive reports on this reaction?	+1	0	0	
2. Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+2	-1	0	
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered?	+1	0	0	
4. Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	+2	-1	0	
5. Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	-1	+2	0	
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0	
7. Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	+1	0	0	
8. Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0	
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure	+1	0	0	
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence	+1	0	0	
Total score				

Interpretation :

Score :

- >9: definite
- 5-8: probable
- 1-4: possible
- Doubtfull ≤ 0

9. Karch and Lasagna method for causality assessment [7]

Appropriate interval between agent-event	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Known reaction to agent	---	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Event reasonably explained by clinical state or other (non-drug) therapies	---	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No	No	No
Dechallenge attempted	---	---	---	---	---	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Improve with dechallenge	---	---	---	---	---	---	No	Yes	Yes	Yes
Rechallenge attempted	---	---	---	---	---	---	---	No	Yes	Yes
Relapse on rechallenge	---	---	---	Yes	No	---	---	---	No	Yes
Definite										X
Probable				X		X		X		
Possible					X				X	
Conditional			X							
Unrelated	X	X					X			

References (related to additional Table S2)

1. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Annals of internal medicine*. 2004;140(10):795-801.
2. World Health Organisation. The importance of pharmacovigilance - Safety Monitoring of medical products. Geneva. 2002. p. 40.
3. Chassin MR, Galvin RW. The urgent need to improve health care quality. Institute of Medicine National Roundtable on Health Care Quality. *Jama*. 1998;280(11):1000-5.
4. Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hospital pharmacy*. 1992;27(6):538.
5. Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Thérapie*. 1985;40(2):111-8.
6. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1981;30(2):239-45.
7. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1977;21(3):247-54.

Additional Table S3: Baseline characteristics and outcomes of intensive care unit admissions if excluding self-poisoning-related admissions

ED: Emergency Department; ICU: Intensive Care Unit; IQR: Interquartile Range; SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

Characteristics	Total n = 717	Preventable ADE n = 102	Unpreventable ADE n = 71	Control n = 544	P value		
					Preventable- Unpreventable	Preventable- Control	Unpreventable- Control
Age (median [IQR])	65 [51;78]	63 [47;77]	65 [55;75]	66 [51;78]	0.60	0.51	0.95
Gender (males/females; sex ratio)	417/300; 1.39	50/52; 0.96	43/28; 1.53	324/220; 1.47	0.16	5.0 x 10 ⁻²	0.90
Number of underlying disease(s), n (%)					1.2 x 10 ⁻²	5.1 x 10 ⁻³	1.26 x 10 ⁻⁸
0	95 (13%)	5 (5%)	0 (0%)	90 (17%)			
1	183 (26%)	27 (27%)	9 (12%)	147 (27%)			
2	228 (32%)	34 (33%)	25 (35%)	170 (31%)			
≥ 3	211 (29%)	36 (35%)	38 (53%)	137 (25%)			
Underlying disease(s), n (%)							
Cardiovascular risk factors	407 (57%)	66 (65%)	48(66%)	294 (54%)	0.87	5.1 x 10 ⁻²	5.7 x 10 ⁻²
Chronic heart failure	87 (12%)	18 (18%)	15 (21%)	54 (10%)	0.56	3.8 x 10 ⁻²	8.6 x 10 ⁻³
Chronic renal failure	114 (16%)	20 (20%)	18 (25%)	76 (14%)	0.46	0.17	2.1 x 10 ⁻²
Chronic respiratory disease	116 (16%)	13(13%)	7 (10%)	96 (18%)	0.63	0.25	0.13
Neuropsychiatric disease	157 (22%)	30 (30%)	13 (18%)	114 (21%)	0.11	7.0 x 10 ⁻²	0.75
Cirrhosis	84 (12%)	10 (10%)	18 (25%)	68 (12%)	1.1 x 10 ⁻²	6.0 x 10 ⁻²	5.8 x 10 ⁻³
Solid tumour	108 (15%)	12 (12%)	14 (20%)	82 (15%)	0.20	0.45	0.30
Haematological malignancy	104 (15%)	15 (15%)	28 (38%)	62 (11%)	5.8 x 10 ⁻⁴	0.33	1.0 x 10 ⁻⁷
Immunodeficiency	188 (26%)	32 (31%)	47(66%)	109 (20%)	6.7 x 10 ⁻⁶	1.3 x 10 ⁻²	8.5 x 10 ⁻¹⁵
Mac Cabe Score, n (%)					1.6 x 10 ⁻³	0.34	1.7 x 10 ⁻⁴
No fatal underlying disease	387 (54%)	63 (62%)	27 (38%)	297 (55%)			
Underlying disease with expected life < 5 years	239 (33%)	28 (27%)	23 (32%)	188 (35%)			
Underlying disease with expected life <1 year	91 (13%)	11 (11%)	21 (30%)	59 (10%)			
SAPSII (median [IQR])	40[29; 54]	42 [32;51]	47 [37;61]	40 [28; 54]	1.3 x 10 ⁻²	0.43	7.8 x 10 ⁻⁴
SOFA score (median [IQR])	5 [2; 9]	5 [3; 9]	7 [4;10]	5 [2; 8]	1.8 x 10 ⁻²	0.18	1.5 x 10 ⁻⁴

Additional Table S3 (continued)

Characteristics	Total n = 717	Preventable ADE n = 102	Unpreventable ADE n = 71	Control n = 544	P value		
					Preventable- Unpreventable	Preventable- Control	Unpreventable- Control
Patients' origin, n (%)					5.2 x 10 ⁻³	0.45	5.3 x 10 ⁻³
Direct admission (ED; Home)	374 (52%)	59 (58%)	26 (35%)	290 (53%)			
Secondary admission (ward, other hospitals)	343 (48%)	43 (42%)	45 (65%)	254 (47%)			
Main reason for admission, n (%)					1.5 x 10 ⁻⁴	1.1 x 10 ⁻⁸	1.1 x 10 ⁻²
Acute respiratory failure	259 (36%)	24 (24%)	20 (28%)	215 (40%)			
Metabolic disorders	94 (13%)	32 (31%)	6 (8%)	56 (10%)			
Cardiac arrest	22 (3%)	5 (5%)	3 (4%)	14 (2%)			
Neurologic disorders	138 (19%)	26 (25%)	14 (19%)	98 (18%)			
Shock	171 (24%)	15 (15%)	28 (40%)	129 (24%)			
Other	33 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	33 (6%)			

Additional Table S4: Drug history before intensive care unit admission if excluding self-poisoning-related admissions

* Admissions due to non compliance or drug underuse were excluded from the analysis (44 admissions in the preventable group) in the analysis of the item "number of drugs involved ** Admissions due to self-medication, to compliance problems or drug underuse

ADE = adverse drug events; ICU = intensive care unit; IQR = Interquartile Range; NA = nonapplicable

Characteristics	Total n = 717	Preventable ADE n = 102	Unpreventable ADE n = 71	Control n = 544	P value		
					Preventable- Unpreventable	Preventable Control-	Unpreventable- Control
Number of drugs taken > 1 month before ICU admission (median [IQR])	5 [2;8]	5 [3;8]	6 [4;9]	5 [2;8]	0.17	0.15	3.8 x 10 ⁻³
Number of drugs taken < 1 month before ICU admission (median [IQR])	3 [1 ;5]	4 [1;7]	8 [4 ;12]	2 [1 ;4]	6.0 x 10 ⁻⁶	3.9 x 10 ⁻⁴	2.2 x 10 ⁻¹⁶
Total number of drugs taken before ICU admission (median [IQR])	9 [5;13]	11 [7;15]	15 [12;20]	8 [4;11]	8.5 x 10 ⁻⁷	4.9 x 10 ⁻⁵	2.2 x 10 ⁻¹⁶
Number of drugs involved in the ADE* , n (%)					0.19	NA	NA
1	NA	33 (57%)	29 (41%)	NA			
2	NA	15 (26%)	24 (34%)	NA			
≥ 3	NA	10 (17%)	18 (25%)	NA			
Origin of prescriptions, n (%)					2.2 x 10 ⁻¹⁶	NA	NA
Hospital	NA	30 (29%)	59 (83%)	NA			
Community	NA	19 (19%)	12 (17%)	NA			
Other**	NA	53 (52 %)	0 (0%)	NA			

Additional Table S5: Treatments and outcomes of intensive care unit admissions if excluding self-poisoning-related admissions

ADE: Adverse Drug Event; ICU: Intensive Care Unit; IQR: Interquartile Range.

* Percentage of mortality based on the number of admissions

Characteristics	Total n = 717	Preventable ADE n = 102	Unpreventable ADE n = 71	Control n = 544	P value		
					Preventable- Unpreventable	Preventable- Control	Unpreventable- Control
Number of organ support(s), n (%)					0.34	0.43	0.33
0	303 (42%)	48 (47%)	25 (35%)	230 (42%)			
1	220 (31%)	31 (30%)	22 (31%)	167 (31%)			
2	123 (17%)	12 (12%)	13 (18%)	98 (18%)			
≥ 3	71 (10%)	11 (11%)	11 (16%)	49 (9%)			
Type of organ support, n (%)							
Non-invasive ventilation	114 (16%)	10 (10%)	8 (11%)	96 (18%)	0.80	5.8 x 10 ⁻²	0.24
Invasive ventilation	253 (35%)	30 (29%)	29 (41%)	194 (36%)	0.14	0.26	0.43
Catecholamine	234 (33%)	27 (26%)	33 (46%)	174 (32%)	9.1 x 10 ⁻³	0.30	2.2 x 10 ⁻²
Renal replacement therapy	69 (10%)	16 (16%)	10 (14%)	43 (8%)	0.83	2.3 x 10 ⁻²	0.11
Massive blood transfusion (>1/2 blood volume)	26 (4%)	7 (7%)	6 (8%)	13 (2%)	0.77	2.6 x 10 ⁻²	1.5 x 10 ⁻²
Mortality during ICU admission, n (%)*	125 (17%)	14 (14%)	18 (25%)	93 (17%)	7.2 x 10 ⁻²	0.47	0.10
Mortality during hospital admission, n (%)*	161 (22%)	17 (17%)	25 (35%)	119 (22%)	6.7 x 10 ⁻³	0.29	1.7 x 10 ⁻²
Length of ICU stay (median [IQR])	4 [2;7]	4 [2;7]	4 [2;9]	4 [2;7]	0.15	0.38	0.33
Length of hospital stay (median [IQR])	13 [6;30]	13 [5;28]	23 [9;48]	13 [6;28]	5.4 x 10 ⁻³	0.73	3.6 x 10 ⁻⁴
Estimated costs (euros) of ICU admissions (median [IQR])	4,771 [2428;10462]	3,688 [2,562;8,705]	5,802 [2425;13460]	4,824 [2422;10503]	7.4 x 10 ⁻²	0.37	0.16
Estimated costs (euros) of hospital admissions (median [IQR])	10,861 [6,243;19,049]	9015 [5,823;18043]	13,933 [8,429;37,047]	10,687 [6,173;17,947]	8.5 x 10 ⁻⁴	0.60	2.0 x 10 ⁻⁴

3.2.4 Résultats complémentaires (non publiés)

3.2.4.1 Évaluation de l'imputabilité et comparaison des méthodes d'imputabilité utilisées

3.2.4.1.1 Évaluation du lien de causalité entre les médicaments suspects et les évènements indésirables médicamenteux

L'imputabilité du ou des médicament(s) suspecté(s) d'être impliqué(s) dans la survenue de l'EIM a été évaluée par deux évaluateurs indépendants selon 3 méthodes d'imputabilité : la méthode de Karch-Lasagna (méthode la plus utilisée dans les études incluses dans la revue systématique) (65), la méthode de Naranjo (une des méthodes les plus utilisées dans la littérature) (67) et la méthode officielle française (méthode de Bégaud) (68). La résolution des désaccords se faisait par discussion entre les deux évaluateurs. Au total, 219 médicaments pris par les patients étaient suspectés d'être impliqués dans la survenue des EIM. Pour 3 médicaments, le lien de causalité n'a pas pu être évalué selon ces méthodes car l'EIM résultait de la prescription de posologies infra-thérapeutiques. Or, ces échelles n'ont pas été mises au point pour évaluer ce type de problème. Les résultats de l'évaluation du lien de causalité pour ces 216 médicaments, sont résumés dans le tableau n°1.

Tableau n°1 : Résultats de l'évaluation du lien de causalité entre les médicaments suspects et les EIM

Méthode de Naranjo		Méthode de Karch-Lasagna		Méthode de Bégaud	
Lien de causalité	Proportion de médicaments (n)	Lien de causalité	Proportion de médicaments (n)	Lien de causalité	Proportion de médicaments (n)
Certain	0,01 (3)	Certain	0,00 (0)	Très vraisemblable	0,08 (18)
Probable	0,53 (114)	Probable	0,29 (64)	Vraisemblable	0,49 (105)
Possible	0,46 (99)	Possible	0,47 (101)	Plausible	0,42 (90)
Douteux	0,00 (0)	Douteux	0,00 (0)	Douteux	0,01 (3)
		Évènement non lié au médicament	0,24 (51)	Évènement non lié au médicament	0,00 (0)

3.2.4.1.2 Évaluation de la concordance des résultats d'imputabilité entre les différentes méthodes d'imputabilité

Nous présentons dans cette partie l'imputabilité évaluée pour chaque médicament suspect par chacune des trois méthodes afin de déterminer si la force du lien de causalité obtenue avec une méthode correspond à celle obtenue avec une autre méthode.

La concordance des résultats a été évaluée entre la méthode de Karch-Lasagna et la méthode de Bégaud (cf. tableau n°2), entre la méthode de Karch-Lasagna et la méthode de Naranjo (cf. tableau n°3) et entre la méthode de Naranjo et la méthode de Bégaud (cf. tableau n°4).

Tableau n°2 : Concordance des résultats d'imputabilité entre la méthode de Karch-Lasagna et la méthode de Bégaud

		Méthode de Bégaud			
		Douteux (n = 3)	Plausible (n = 90)	Vraisemblable (n = 105)	Très vraisemblable (n = 18)
Méthode de Karch- Lasagna	Pas de lien (n = 51)	0	12	38	1
	Possible (n = 101)	3	78	18	2
	Probable (n = 64)	0	0	49	15

Tableau n°3 : Concordance des résultats d'imputabilité entre la méthode de Karch-Lasagna et la méthode de Naranjo

		Méthode de Naranjo			
		Douteux (n = 0)	Possible (n = 99)	Probable (n = 114)	Certain (n = 3)
Méthode de Karch- Lasagna	Pas de lien (n = 51)	0	11	38	2
	Possible (n = 101)	0	87	14	0
	Probable (n = 64)	0	1	62	1

Tableau n°4 : Concordance des résultats d'imputabilité entre la méthode de Naranjo et la méthode de Bégaud

		Méthode de Bégaud			
		Douteux (n = 3)	Plausible (n = 90)	Vraisemblable (n = 105)	Très vraisemblable (n = 18)
Méthode de Naranjo	Douteux (n = 0)	0	0	0	0
	Possible (n = 99)	3	89	7	0
	Probable (n = 114)	0	1	95	18
	Certain (n = 3)	0	0	3	0

Il ressort de ces comparaisons que la méthode de Karch-Lasagna donne des résultats qui s'éloignent le plus des résultats obtenus avec les deux autres méthodes. En effet, avec la méthode de Karch-Lasagna, une proportion importante d'évènements indésirables (23,6 %) est considérée comme non liée à la prise d'un médicament, alors que le lien de causalité est au minimum possible / plausible avec les autres méthodes.

3.2.4.1.3 Évaluation du lien de causalité entre la survenue d'évènement(s) indésirable(s) médicamenteux et les admissions en réanimation

Après nous avoir permis d'évaluer le lien de causalité entre les EIM et les médicaments suspects, les échelles d'imputabilité nous ont permis de qualifier le lien de causalité entre l'EIM et le séjour en réanimation. Pour cela, nous avons retenu le niveau d'imputabilité du médicament lorsqu'un seul médicament était suspecté ou le niveau d'imputabilité le plus fort lorsque plusieurs médicaments étaient suspectés d'être impliqués dans la survenue de l'EIM. Les désaccords entre évaluateurs ont été répertoriés et la fiabilité inter-évaluateur a été évaluée pour chaque méthode d'imputabilité.

Sur les 173 séjours liés à un EIM, 129 séjours étaient liés à la prise de médicaments et 44 séjours étaient liés à l'absence de prise de médicaments. Pour ces 44 séjours, le lien de causalité n'a pas pu être évalué avec les méthodes d'imputabilité utilisées. Les résultats de l'évaluation du lien de causalité pour ces 129 séjours restants, ainsi que les résultats du test kappa sont résumés dans le tableau n°5.

Tableau n°5 : Résultats de l'évaluation du lien de causalité entre la survenue d'évènement(s) indésirable(s) médicamenteux et les admissions en réanimation

Méthode de Naranjo		Méthode de Karch-Lasagna		Méthode de Bégaud	
Lien de causalité	Proportion de séjours (n)	Lien de causalité	Proportion de séjours (n)	Lien de causalité	Proportion de séjours (n)
Certain	0,02 (3)	Certain	0,00 (0)	Très vraisemblable	0,11 (14)
Probable	0,58 (75)	Probable	0,33 (43)	Vraisemblable	0,52 (68)
Possible	0,40 (51)	Possible	0,46 (59)	Plausible	0,35 (45)
Douteux	0,00 (0)	Douteux	0,00 (0)	Douteux	0,02 (2)
		Évènement non lié au médicament	0,21 (27)	Évènement non lié au médicament	0,00 (0)
Test kappa pondéré : 0,90		Test kappa pondéré : 0,91		Test kappa pondéré : 0,89	

Il ressort de ces résultats que la distribution des séjours en fonction du lien de causalité diffère entre les 3 méthodes, avec une proportion importante de séjours (23,6 %) considérée comme non liée à la prise d'un médicament avec la méthode de Karch-Lasagna alors qu'un lien de causalité, même faible, est établi avec les deux autres méthodes. Par ailleurs, la fiabilité inter-évaluateur est presque parfaite pour les 3 méthodes d'imputabilité appliquées.

Les séjours en réanimation suspectés d'être causés par un EIM étaient classés dans le groupe « EIM » si le lien de causalité était au minimum « possible / plausible » avec au moins deux méthodes d'imputabilité. Selon cette règle, aucun séjour suspecté d'être lié à un EIM n'a été reclassé dans le groupe « contrôle ». Ainsi, l'utilisation de plusieurs méthodes d'imputabilité limite le reclassement « à tort » de séjours du groupe « ADR » vers le groupe « contrôle » et de sous-estimer ainsi l'incidence des EIM.

3.2.4.2 Nombre de causes amorcees impliquées dans les séjours liés aux erreurs médicamenteuses

Pour un séjour donné, plusieurs causes amorcees à l'origine d'EM pouvaient être responsables de l'admission en réanimation (nombre maximum de causes amorcees pour un séjour : 6, médiane : 2). La répartition du nombre total de causes amorcees à l'origine des EM responsables d'admissions en réanimation est présentée dans le tableau n°6.

Tableau n°6 : Répartition du nombre de causes amorcees à l'origine des erreurs médicamenteuses responsables d'admissions en réanimation

Nombre total de causes amorcees	Nombre de séjours (total = 102)	Proportion
1	45	0,44
2	40	0,39
≥ 3	17	0,17

Selon ces résultats, 56 % des EM sont liées à au moins deux causes amorcees, traduisant souvent une succession de dysfonctionnements dans la prise en charge des patients.

3.2.4.3 Séjours liés à la prise de médicaments en automédication

Au total, 17 médicaments pris en automédication étaient impliqués dans l'admission en réanimation de 13 patients. Pour 11 séjours sur 13, l'automédication était considérée comme la cause amorce principale de l'EM et pour deux séjours, elle était considérée comme une cause amorce secondaire. L'incidence estimée des séjours en réanimation liés à de l'automédication comme cause amorce principale était de 1,5 % (IC à 95 % : 0,7 % – 2,6 %). La description des médicaments pris en automédication ainsi que les manifestations cliniques associées sont résumées dans le tableau n°7.

Tableau n°7 : Médicaments pris en automédication responsables d'admissions en réanimation et leurs manifestations cliniques

Classification ATC des médicaments pris en automédication	Nombre de médicaments impliqués Total = 17	Proportion	Manifestations cliniques (nom en DCI, nombre de médicaments impliqués)
Sang et organes hématopoïétiques (B)	1	0,06	- Fasciite nécrosante (acide acétylsalicylique, n = 1)
Système cardiovasculaire (C)	3	0,18	- Insuffisance rénale aiguë (furosémide, n = 1) - Désorientation sur hyponatrémie sévère (spironolactone, n = 1 ; altizide, n = 1)
Anti-Infectieux (J)	1	0,06	- Choc anaphylactique (amoxicilline, n = 1)
Système musculo-squelettique (M)	3	0,18	- Insuffisance rénale aiguë (ibuprofène, n = 2) - Choc septique (kétoprofène, n = 1)
Système nerveux (N)	9	0,52	- Arrêt cardiaque sur fausse route (cyamémazine, n = 1 ; clorazébate, n = 1 ; zopiclone n = 1) - Coma (méthadone, n = 1) - Désorientation (amitriptyline, n = 1) - Etat de mal épileptique (amitriptyline, n = 1) - Insuffisance hépatique aiguë (paracétamol, n = 3)

ATC : Anatomical Therapeutic Chemical ; DCI : Dénomination Commune Internationale.

Les médicaments pris en automédication les plus fréquemment impliqués dans les EM responsables d'admissions en réanimation étaient les médicaments du système nerveux et les AINS.

3.2.4.4 Évaluation du caractère attendu / inattendu des EIM

L'évaluation du caractère attendu / inattendu des EIM a été effectuée de par leur nature selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du médicament suspect. Nous avons cherché à savoir si les EIM survenus chez les patients étaient rapportés ou non dans les RCP des médicaments suspects. Lorsque les EIM étaient décrits dans le RCP, nous avons répertorié la fréquence de survenue des EIM telle que mentionnée dans le RCP.

Pour 36 médicaments, parmi les 219 suspectés, les manifestations cliniques des EIM n'étaient pas décrites dans leur RCP (EIM inattendu de par sa nature dans 36 / 219 : 16,4 %). À l'inverse, pour 183 médicaments, l'EIM a été considéré comme attendu de par sa nature. La répartition de ces 183 médicaments en fonction de la fréquence de survenue de l'EIM telle que rapportée dans le RCP est présentée dans le tableau n°8.

Tableau n°8 : Répartition des médicaments en fonction de la fréquence de survenue d'évènements attendus

Fréquence de survenue selon le RCP	Nombre de médicaments (n = 183)	Proportion
Très fréquent	8	0,04
Fréquent	21	0,11
Peu fréquent	14	0,08
Rare	8	0,04
Très rare	10	0,05
Non renseignée	122	0,68

Au regard du RCP des médicaments, 16,4 % des EIM étaient considérés comme inattendus de par leur nature. Lorsque l'EIM était décrit dans le RCP, sa fréquence de survenue n'était pas précisée pour 68 % des médicaments, traduisant soit la non connaissance de cette fréquence soit l'absence d'actualisation du RCP.

3.2.5 Commentaires et perspectives

Cette étude observationnelle, menée dans l'unité de réanimation d'un hôpital universitaire parisien, a montré que **23,3% des admissions de patients adultes étaient dues à un EIM**. Parmi ces EIM, les **EM représentaient 13,7 %** des séjours et les **ADR représentaient 9,6 %** des séjours. Le caractère monocentrique de cette étude ainsi que les spécificités de l'établissement, hébergeant un service d'hépatologie pratiquant des

transplantations hépatiques ainsi qu'un service d'hématologie effectuant des greffes de cellules souches, limite la possibilité de généraliser ces résultats. Par ailleurs, la présence de ces services a probablement eu un impact sur l'incidence des ADR, causés principalement par les médicaments appartenant à la classe ATC « Antinéoplasiques et agents immunomodulateurs » (41 % des médicaments impliqués dans les ADR) et provoquant des aplasies fébriles associées à des chocs septiques. Un service de réanimation chirurgicale, également présent dans l'établissement, a pu contribuer à augmenter les résultats d'incidence dans le service étudié qui accueille uniquement des patients relevant d'une prise en charge médicale.

La comparaison des populations a permis de mettre en évidence que les séjours de patients du groupe « EM » **présentaient plus souvent des comorbidités**, notamment une immunodépression, étaient **plus fréquemment admis pour des troubles métaboliques et** avaient pris **plus de médicaments avant leur admission** en réanimation que les séjours du groupe « contrôle ».

La comparaison des caractéristiques du groupe « ADR » avec celles du groupe « EM » a permis de mettre en évidence de nombreuses différences, indiquant que ces deux populations devraient être considérées comme des populations distinctes. En effet, les séjours de **patients du groupe « ADR » présentaient plus de comorbidités, un score IGSII et McCabe plus élevés, un nombre de médicaments pris avant l'admission en réanimation plus élevé et une mortalité hospitalière plus importante** que les séjours du groupe « EM ». Ce résultat nécessite cependant une confirmation dans des études futures, de plus grande envergure, afin de limiter un éventuel « effet centre ». Par ailleurs, les médicaments impliqués différaient entre ces deux groupes et les **EM étaient principalement causées par les médicaments cardiovasculaires et du système nerveux** alors que les **ADR étaient principalement causés par les médicaments antinéoplasiques et immunomodulateurs**.

Cependant, un effet centre ne pouvant pas être totalement exclu, cette différence nécessite également une confirmation par une étude multicentrique.

Un aspect original de notre travail est d'avoir exploré les causes amorce des EIM et surtout d'avoir recherché si l'observance pouvait provoquer des EIM menant en réanimation. A notre connaissance, il s'agit de la première étude rapportant de manière exhaustive les problèmes d'observance comme source d'admission en réanimation. **Les problèmes d'observance constituaient la première cause de mésusage** (31 séjours sur 743 séjours inclus) avec une incidence estimée de 4,2 % (IC à 95 % : 2,8 % – 5,9 %). Les pathologies pour lesquelles les patients n'étaient pas observants étaient principalement : le diabète (n = 10), l'épilepsie (n = 10), l'insuffisance cardiaque (n = 5) et l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH, n = 4).

Dans notre étude, les causes principales de non-observance étaient : la présence d'une pathologie psychiatrique sous-jacente (n = 10), des problèmes de compréhension des patients (n = 10, les patients, pensant être guéris, ne prenaient plus leur traitement chronique) et le refus de se traiter (n = 8). Ces causes sont fréquemment décrites dans la littérature, notamment les troubles psychiatriques qui entravent la bonne conduite des traitements médicamenteux et qui peuvent être associés à des problèmes socio-économiques, autre facteur de risque de moins bonne observance (63,71,72).

Une autre originalité de notre travail était de rechercher la prise de médicaments en automédication avant l'admission en réanimation, dans les limites du possible compte tenu du contexte de l'étude (patients parfois dans l'impossibilité de communiquer). **L'automédication était impliquée dans 11 séjours comme cause amorce principale**, correspondant à une incidence de 1,5 % (IC à 95 % : 0,7 % – 2,6 %). Une étude observationnelle multicentrique française rapportait que 1,72 % des admissions aux urgences étaient dues à un EIM causé par l'automédication (73). Une autre étude française a exploité

les données enregistrées dans la base de pharmacovigilance de la région Midi-Pyrénées entre 2008 et 2014. Sur les 12 365 notifications d'EIM enregistrées dans cette base de données, 160 (1,3 %) étaient liés à la prise de médicaments en automédication (74).

Dans notre étude, les médicaments pris en automédication les plus fréquemment impliqués dans un EIM étaient les psychotropes et les analgésiques avec notamment le paracétamol (responsable d'insuffisance hépatique aiguë dont un cas a fait l'objet d'une transplantation hépatique) et les AINS (responsables d'insuffisances rénales aiguës et d'infections graves). Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature, qui retrouvent également ces classes médicamenteuses comme étant les plus fréquemment impliquées dans les EIM liés à l'automédication (73–75).

Une des forces de notre étude est d'avoir mis en place une méthodologie de classification des séjours et de suivi des patients permettant de limiter les faux positifs et les faux négatifs. La classification des séjours inclus dans l'un des deux groupes (« EIM » ou « contrôle »), l'évaluation de l'évitabilité et de l'imputabilité pour les séjours du groupe « EIM » ainsi que l'établissement de l'historique médicamenteux étaient effectués par deux évaluateurs indépendants (un pharmacien et un médecin). Ils mettaient en commun l'intégralité des données recueillies pour les patients inclus dans le groupe « EIM » avec résolution des désaccords (discussion ou intervention d'un troisième évaluateur). Une évaluation de la fiabilité inter-évaluateur était ensuite effectuée pour : la classification des séjours dans l'un des deux groupes, la détermination de l'évitabilité et l'évaluation de l'imputabilité. Les résultats du test kappa reflètent une excellente fiabilité inter-évaluateur ($> 0,81$), résultats qui peuvent être expliqués en partie par la réalisation d'une étude pilote qui a permis de définir avec précision les événements à rechercher mais aussi de se familiariser avec les outils choisis. Par ailleurs, le médecin chargé de la presque totalité du recueil de

données a également un diplôme de pharmacien, ce qui a pu limiter les désaccords avec l'autre évaluateur indépendant qui était toujours un pharmacien.

L'évaluation du lien de causalité entre les traitements pris par les patients avant leur admission en réanimation et les manifestations cliniques, à l'admission mais aussi au cours du séjour, nécessite la prise en considération de données chronologiques, sémiologiques et bibliographiques. La réflexion, qui prend en compte ces différents paramètres, peut évoluer au cours du séjour en fonction de la clinique des patients et des résultats des explorations biologiques et d'imagerie. Ceci est illustré par un cas de surdosage en melphalan chez une patiente traitée pour un myélome multiple que nous présentons dans la suite de ce document (cf. paragraphe 3.3) (76).

L'évaluation de la fiabilité inter-évaluateur relative à l'établissement du lien de causalité entre la survenue des EIM et l'admission en réanimation a permis de mettre en évidence une très bonne fiabilité entre les deux évaluateurs (test kappa > 0,81) pour chaque méthode utilisée. Les trois méthodes utilisées étaient dites « algorithmiques ». Leur intérêt est d'assurer une meilleure fiabilité inter-évaluateur par rapport aux jugements d'experts (77). Cependant, nous avons mis en évidence des discordances entre ces trois méthodes. En effet, l'évaluation de l'imputabilité avec la méthode de Karch-Lasagna concluait à l'absence de lien de causalité entre le médicament suspect et l'évènement ayant conduit le patient en réanimation pour 51 médicaments alors qu'avec la méthode de Naranjo, pour ces mêmes médicaments, le lien de causalité était possible pour 11 médicaments, probable pour 38 médicaments et certain pour 2 médicaments. Avec la méthode de Bégaud, le lien de causalité pour ces 51 médicaments était plausible pour 12 médicaments, vraisemblable pour 38 médicaments et très vraisemblable pour 1 médicament. Après analyse, ces discordances provenaient de l'interprétation donnée par la méthode de Karch-Lasagna en cas d'absence d'amélioration clinique après arrêt du traitement suspecté, qui exclut tout lien de causalité.

Ainsi, compte tenu du contexte d'admissions en réanimation de patients avec des lésions organiques d'une sévérité telle qu'elles sont parfois irréversibles, cette méthode nous semble être la moins adaptée à ce contexte. Pour pallier le fait que ces méthodes d'imputabilité sont difficilement applicables en réanimation adulte, il serait intéressant de créer une méthode d'imputabilité spécifique à ce contexte, tel que cela a été réalisé en réanimation néonatale, et de valider ensuite cet outil (78).

Une des limites de notre étude est de ne pas avoir recherché les facteurs favorisant la survenue d'EM, notamment les conditions de travail du personnel hospitalier (surcharge de travail, interruption de tâches), les facteurs individuels (fatigue, stress, manque de connaissances théoriques, manque d'expérience) ou les facteurs liés aux patients eux-mêmes (patients « compliqués », problème de communication avec le patient) (79).

3.3 Un cas avéré d'accumulation de melphalan chez une patiente de 80 ans

3.3.1 Objectifs

L'article que nous présentons dans cette section a pour objectif de décrire un cas d'accumulation de melphalan survenue chez une patiente admise en réanimation. Il s'agit en effet d'un cas original dont la description peut avoir un intérêt pour la communauté scientifique. Il permet également d'illustrer la démarche menée pour l'évaluation du lien de causalité entre les manifestations cliniques observées et les médicaments pris et souligne la complexité de cette démarche.

3.3.2 Résumé de l'article

Ce cas clinique rapporte une accumulation de melphalan chez une patiente âgée de 80 ans traitée pour un myélome multiple. Cette patiente était en bon état général à l'exception d'une insuffisance rénale chronique modérée (débit de filtration glomérulaire : 31 mL / min) et d'une anémie. Son traitement habituel comprenait entre autres du triméthoprim / sulfaméthoxazole. La patiente a pris du melphalan du jour 1 au jour 4 pour le traitement de son myélome multiple. Au jour 13, elle a été hospitalisée en réanimation médicale pour la prise en charge d'une insuffisance rénale aiguë et d'un sepsis sévère dans un contexte de pancytopenie. Les traitements habituels ont alors été arrêtés. La concentration plasmatique de melphalan au jour 16 était de 123,6 ng / mL et au jour 17 de 87,5 ng / mL (compte tenu de la demi-vie courte du melphalan, d'environ 90 min, la concentration plasmatique du melphalan au jour 16 devrait théoriquement être indétectable). Un dosage du melphalan avait été effectué au niveau du liquide céphalo-rachidien au jour 25 et retrouvait une concentration de 173,8 ng / mL. L'état clinique de la patiente s'est amélioré au jour 30. L'accumulation du melphalan pourrait être expliquée par l'insuffisance rénale aiguë et par une interaction avec le sulfaméthoxazole par compétition au niveau de la glutathion-S-transférase, enzyme impliquée dans le métabolisme de ces deux médicaments. Par principe de précaution, une surveillance clinique accrue ainsi qu'un suivi de la fonction rénale devraient être effectués en cas d'association de melphalan avec du sulfaméthoxazole.

3.3.3 Article : A case of melphalan sustained accumulation in an 80-year old patient. Jolivot P-A, Poinignon V, Paci A, Guidet B, Pichereau C, Fernandez C et Hindlet P. International Journal of Clinical Pharmacy. 2015.

CASE REPORT

A case of melphalan sustained accumulation in an 80-year old patient

Pierre-Alain Jolivot^{1,2} · Vianney Poinignon³ · Angelo Paci³ · Bertrand Guidet^{2,4} · Claire Pichereau⁴ · Christine Fernandez^{1,2,5} · Patrick Hindlet^{1,2,5}

Received: 24 May 2015 / Accepted: 11 September 2015 / Published online: 22 September 2015
© Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie 2015

Abstract *Case* We report the case of melphalan accumulation in an 80-year old female with multiple myeloma. Her initial health status was good except for a moderate chronic renal failure (estimated glomerular filtration rate: 31 ml/min) and anemia. Among other drugs, her usual treatment included trimethoprim/sulfamethoxazole and the patient received melphalan from day 1 to day 4 for multiple myeloma. On day 13, she was admitted in intensive care unit for acute renal failure and severe sepsis with pancytopenia. Usual treatments were stopped. Melphalan blood concentrations were 123.6 ng/ml on day 16 and 87.5 ng/ml on day 17 while cerebrospinal fluid concentration was 173.8 ng/ml on day 25. Patient recovered on day 30. Melphalan accumulation may be explained by substrate competition between sulfamethoxazole and melphalan in metabolism pathway and chronic renal failure. *Conclusion* close clinical and renal monitoring should be performed in patient receiving melphalan and sulfamethoxazole.

Keywords Acute kidney injury · Drug interactions · Melphalan · Multiple myeloma · Pancytopenia · Trimethoprim–sulfamethoxazole combination

Impact of findings on practice

- Melphalan accumulation in the cerebrospinal fluid may occur in case of high blood concentration.
- A drug–drug interaction between melphalan and sulfamethoxazole may be possible as the two drugs are glutathione S-transferases substrates.
- Drug–drug interaction together with renal impairment may explain melphalan accumulation.

Introduction

Melphalan is a bifunctional phenylalanine derivate of nitrogen mustard alkylating agent which acts on DNA [1].

It is currently prescribed orally in combination with other drugs and one of its most relevant side-effects is myelosuppression. Severity and duration of myelosuppression are dose-dependent [2].

We report a case of melphalan and trimethoprim/sulfamethoxazole toxicity in an 80-year old woman with multiple myeloma.

Ethical approval

The patient and relatives were informed that anonymous data could be used for academic research.

✉ Pierre-Alain Jolivot
pierrealain.jolivot@aphp.fr

¹ Service de Pharmacie, Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, 75012 Paris, France

² Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de Santé Publique (IPLESP UMRS 1136), 75012 Paris, France

³ Gustave Roussy Cancer Campus - Service interdépartemental de Pharmacologie et d'Analyse du Médicament (SIPAM), 94800 Villejuif, France

⁴ Service de Réanimation médicale, Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, 75012 Paris, France

⁵ Faculté de Pharmacie, Université Paris-Sud, 92290 Chatenay-Malabry, France

Case description

The patient was an 80-year old caucasian female (weight 60 kg). She was a retired nurse, was autonomous in daily activities and showed no cognitive impairment. Cytostatic treatment was introduced on April 1st 2014 (Day 1) for an IgG multiple myeloma in the haematology department of a university hospital (Saint-Antoine hospital, AP-HP, Paris, France). The regimen consisted in prednisone 60 mg/m² and melphalan 9 mg/m² (16 mg) from day 1 to 4, and bortezomib 1.3 mg/m² (Day 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32).

She was receiving treatment for comorbidities: high blood pressure and hypercholesterolemia. Her medications for comorbidities were candesartan, sotalol and atorvastatin. Cytostatic treatment side effects were prevented by valaciclovir (500 mg/day), trimethoprim/sulfamethoxazole (160/800 mg three times a week), omeprazole (20 mg/day) and calcium folinate (25 mg/week). The patient received bortezomib subcutaneous injection on days 1, 4, 8 and 11 in the outpatient haematology clinic. A full blood cell count was performed on days 1, 8, 11 before bortezomib administration (Table 1).

During the night of day 11, the patient suffered vomiting and diarrhoea. On day 12 in the morning, the patient was found on the floor, unable to get up due to muscle weakness. She was shivering, drowsy and confused and complained of back pain. The patient was admitted to the emergency department on day 12. Her physical examination was normal except for hypotension (70/40 mmHg)

with a heart rate of 78 beats/min. Her body temperature was 36.2 °C. Laboratory results (Table 1) revealed hyperkalaemia, hyponatremia and renal failure. Severe sepsis with pancytopenia was diagnosed and treated with piperacillin–tazobactam (4 g/0.5 g) three times a day from day 12 to day 15. The patient was hydrated with 2500 ml of sodium chloride 0.9 % perfused continuously over 24 h (Day 12) and hydration was maintained up to day 15. Anaemia was treated with red blood cell transfusion. Basal electrocardiography showed no rhythm disorder, kidney echography did not reveal any abnormality and the chest X-ray was normal.

The patient was transferred to medical intensive care unit (ICU) on day 13 because of acute renal impairment, consciousness disorders and severe sepsis with pancytopenia. All medications for comorbidities were stopped as well as recently introduced drugs (valaciclovir, trimethoprim/sulfamethoxazole, omeprazole).

The pancytopenia and infectious consequences were treated with platelet transfusions, red blood cell transfusion, granulocyte colony-stimulating factor and adequate fluid support with 2 L sodium chloride 0.9 %. An *Escherichia coli* strain was isolated from urine and blood cultures on day 15 and 16 and treated with cefotaxime (1000 mg twice a day). A septic shock occurred on day 19 and blood cultures identified a *Candida glabrata* strain, treated with caspofungin (70 mg the first day and 50 mg thereafter). The leucocyte count returned to normal on day 20.

Table 1 Blood biological parameters

	Day 1	Day 8	Day 11	Day 12	Day 14	Day 16 (before haemodialysis)	Day 17	Day 22
Creatinine (mmol/L) (N 50–120)	117 (↑)	170 (↑)		385 (↑)	351 (↑)	356 (↑)	141 (↑)	177 (↑)
Glomerular filtration rate estimated with CKD-EPI equation (ml/min) (N > 90)	32 (↓)	24 (↓)		9 (↓)	10 (↓)	10 (↓)	30 (↓)	23 (↓)
Albumin (g/L) (N 35–50)	34 (↓)			23 (↓)				
Blood urea nitrogen (mmol/L) (N 3.0–7.0)	12.1 (↑)	19.0 (↑)		32.8 (↑)	30.7 (↑)	41.1 (↑)	9.9 (↑)	15.6 (↑)
Uric acid (μmol/L) (N 130–360)		173 (N)			153 (N)	214 (N)	93 (↓)	
Sodium (mmol/L) (N 135–145)	137 (N)			124 (↓)	130 (↓)	135 (N)	140 (N)	144 (N)
Potassium (mmol/L) (N 3.5–4.8)	4.5 (N)	5.3 (↑)		5.5 (↑)	5.2 (↑)	2.9 (↓)	3.2 (↓)	3.5 (N)
Calcium (mmol/L) (N 2.15–2.55)		2.28 (N)			1.66 (↓)	1.51 (↓)	2.16 (N)	
Phosphorus (mmol/L) (N 0.80–1.45)		1.36 (N)			3.12 (↑)	3.40 (↑)	1.49 (↑)	
Lactate dehydrogenase (UI/L) (N < 470)	294 (N)	318 (N)			2056 (↑)		1400 (↑)	944 (↑)
Procalcitonin (ng/ml)				23.6 (↑)				
White blood cell count (10 ⁹ /L) (N 4.0–10.0)	3.43 (↓)	2.12 (↓)	0.56 (↓)	0.18 (↓)	0.41 (↓)	0.16 (↓)	0.19 (↓)	11.92 (↑)
Haemoglobin (g/dL) (N 12–16)	9.8 (↓)	10.2 (↓)	9.3 (↓)	6.5 (↓)	8.4 (↓)	10.3 (↓)	9.6 (↓)	8.3 (↓)
Neutrophil count (10 ⁹ /L) (N 1.5–7.0)		1.97 (N)	0.52 (↓)					7.39 (↑)
Platelet count (10 ⁹ /L) (N 150–400)	253 (N)	155 (N)	48 (↓)	17 (↓)	36 (↓)	38 (↓)	56 (↓)	24 (↓)

CKD-EPI Chronic Kidney disease-Epidemiology collaboration; N Normal

↑ increased; ↓ decreased

Neurological examination reported that the patient was still confused and drowsy on day 15. An electroencephalography was performed and did not identify any epileptic activity. The valaciclovir blood concentration was in the therapeutic range. Three haemodialysis were performed (Day 16, 18 and 20) because of persistent anuria.

The profound pancytopenia, acute renal failure and unexplained confusion suggested melphalan overdose. Melphalan concentration measurements were performed by the laboratory of Gustave Roussy Cancer Campus using a validated test with an appropriate detection range. Melphalan blood concentration was 123.6 ng/ml on day 16 (before haemodialysis) and 87.5 ng/ml on day 17 (after haemodialysis). Melphalan concentration in cerebrospinal fluid (CSF) was 173.8 ng/ml on day 25. The patient said she had respected her prescription without administration error which was confirmed by her relatives.

On day 26, trimethoprim/sulfamethoxazole was reintroduced for *pneumocystis* pneumonia prophylaxis and 4 h later, the patient suffered vomiting and diarrhoea, hypotension, fever (body temperature 39.6 °C), oliguria and extensive mottling. This suspected septic shock was managed with fluid support with sodium chloride 0.9 % and broad spectrum antibiotics. However, blood and urine cultures were negative. Clinical features of this shock were then assigned to the reintroduction of trimethoprim/sulfamethoxazole which will be further contra-indicated in this context of a probable hypersensitivity reaction.

On day 30, the patient was discharged to the haematology department. The diuresis had resumed and consciousness had improved. The patient still suffered from critical illness polyneuropathy requiring rehabilitation after hospital discharge. The patient did not recover and died on day 104. Considering her clinical status, the patient did not receive any additional cytostatic treatment or alternative to trimethoprim/sulfamethoxazole.

Discussion

To our knowledge, this is the first case of documented melphalan accumulation with persistence of high blood and CSF concentrations 12 days after the end of the 4-day course.

The patient received 16 mg/day of melphalan during 4 consecutive days. Blood concentrations of melphalan revealed in this case (123.6 and 87.5 ng/ml) on day 16 and 17, are particularly high with a same order of magnitude compared with median maximal concentration (C_{max}) reported in pharmacokinetic studies. In Ehrsson et al. study, 10 and 20 mg of melphalan were administered orally and the corresponding median C_{max} were: 116 and 224 ng/ml, with 1.21 and 1.08 h for time to reach peak

concentration (T_{max}) [3]. Melphalan concentrations found here are particularly unexpected as melphalan half-life is short (90 min) [4].

Gouyette et al. reported no detectable (limit of detection 50 ng/ml) CSF melphalan concentrations in 6 adult patients after 140 or 180 mg/m² melphalan infusion [5]. In our case, we can hypothesize that persistent high blood concentrations of melphalan could promote high melphalan concentration in CSF. Potential clinical consequences of high melphalan concentration in CSF are not described in literature.

In order to explain this melphalan accumulation, key elements of pharmacokinetics must be discussed. Melphalan follows a two-compartment model with wide inter-individual variations in pharmacokinetics (half-life, Area Under Curve (AUC) or total clearance) [6]. The main metabolism pathway implicates a conjugation with glutathione, catalysed by glutathione S-transferases (GSTs). [7]. As sulfamethoxazole is also metabolised by GSTs, a substrate competition between melphalan and sulfamethoxazole could explain the melphalan accumulation and the sulfamethoxazole toxicity. Sulfamethoxazole was administered four times from day 1 to day 11, two of them being concomitant with melphalan administration. Moreover, sulfamethoxazole is mainly eliminated by renal excretion. The acute renal failure may have prolonged exposure to sulfamethoxazole and, thus, substrate competition between melphalan and sulfamethoxazole. LaRocca et al. hypothesized that a deficit in glutathione conjugation of sulfamethoxazole, combined with other factors such as oxidative stress, could explain idiosyncratic toxicity of sulfamethoxazole [8]. In our case, oxidative stress occurring during septic shock as well as a possible deficit in glutathione occurring during the ICU stay may have contributed to the toxicity of sulfamethoxazole when reintroduced.

Elimination is the last key element of melphalan pharmacokinetics to be taken into account in this case. About 40 % of melphalan is eliminated by kidneys with a correlation between creatinine clearance and renal melphalan elimination [4, 6]. In the reported case, creatinine clearance was under <40 ml/min and renal failure could have also contributed to the melphalan accumulation.

Pancytopenia could be explained by the combination of common bortezomib toxicity, accumulation of melphalan and trimethoprim/sulfamethoxazole toxicity.

Acute renal failure could reasonably be explained by vomiting and diarrhoea occurring in an elderly patient with chronic renal failure and taking an angiotensin-receptor blocker.

Hyperkalaemia could be explained by the acute renal failure and the interaction between candersatan and trimethoprim. Omeprazole and atorvastatin interaction

could have contributed to muscle weakness. A potential tumour lysis syndrome (TLS), which is an uncommon complication of cytotoxic therapy in multiple myeloma, was ruled out considering the low tumour mass of this patient and the normal uricemia, without any prophylactic treatment of TLS [9].

Neurological disorders (confusion and drowsiness) could be explained by high CSF melphalan concentrations. However, further investigations would be useful to establish a relation between neurological disorders and high melphalan concentrations in CSF. The implication of bortezomib in neurological disorders cannot be completely excluded considering its long elimination half-life (from 40–193 h according to the summary of product characteristics) but may not be the main contributor to the observed symptoms. Hyponatremia might have contributed to nausea and vomiting and to the neurological disorders observed from day 12. However, natremia rapidly returned to a normal value without any improvement in the neurological disorders.

Conclusion

The explanation of early and sustained melphalan accumulation reported in this case is multi-faceted and probably implies disturbances in the metabolic pathways (substrate competition on GST between melphalan and sulfamethoxazole) and renal failure. Hence, combination of melphalan and sulfamethoxazole should be used with caution in patients with renal impairment.

Acknowledgments The authors thank Mrs. Stella Ghouti-Baxter for her linguistic support.

Funding None.

Conflicts of interest The authors declare that they have no conflicts of interest.

References

1. Samuels BL, Bitran JD. High-dose intravenous melphalan: a review. *J Clin Oncol*. 1995;13(7):1786–99.
2. Sarosy G, Leyland-Jones B, Soochan P, Cheson BD. The systemic administration of intravenous melphalan. *J Clin Oncol*. 1988;6(11):1768–82.
3. Ehrsson H, Eksborg S, Osterborg A, Mellstedt H, Lindfors A. Oral melphalan pharmacokinetics-relation to dose in patients with multiple myeloma. *Med Oncol Tumor Pharmacother*. 1989;6(2):151–4.
4. Nath CE, Shaw PJ, Trotman J, Zeng L, Duffull SB, Hegarty G, et al. Population pharmacokinetics of melphalan in patients with multiple myeloma undergoing high dose therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69(5):484–97.
5. Gouyette A, Hartmann O, Pico JL. Pharmacokinetics of high-dose melphalan in children and adults. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1986;16(2):184–9.
6. Kuhne A, Sezer O, Heider U, Meineke I, Muhlke S, Niere W, et al. Population pharmacokinetics of melphalan and glutathione S-transferase polymorphisms in relation to side effects. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83(5):749–57.
7. Awasthi S, Bajpai KK, Piper JT, Singhal SS, Ballatore A, Seifert WE Jr, et al. Interactions of melphalan with glutathione and the role of glutathione S-transferase. *Drug Metab Dispos*. 1996;24(3):371–4.
8. LaRocca D, Lehmann DF, Perl A, Ozawa T, Holohan PD. The combination of nuclear and mitochondrial mutations as a risk factor for idiosyncratic toxicity. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(2):249–51.
9. Sezer O, Vesole DH, Singhal S, Richardson P, Stadtmauer E, Jakob C, et al. Bortezomib-induced tumor lysis syndrome in multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006;7(3):233–5.

3.3.4 Commentaires

Ce cas clinique reflète la complexité de certains cas de patients admis en réanimation à cause d'EIM, qui comme dans ce cas, se succèdent et sont intimement liés entre eux. Ainsi, cette patiente a présenté une pancytopenie (liée aux anticancéreux), une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle sur déshydratation (indirectement liée aux anticancéreux *via* les troubles digestifs qu'ils entraînent) associée à une hyperkaliémie (possiblement favorisée par la prise de sartan), des troubles neurologiques (attribués à l'accumulation de melphalan, à confirmer par des études ultérieures) ainsi qu'une suspicion de réaction d'hypersensibilité au sulfaméthoxazole. Au décours de son séjour en réanimation, une polyneuropathie de réanimation a été diagnostiquée chez cette patiente dont elle n'a jamais récupéré. L'ensemble de ces événements indésirables a certainement contribué au décès de cette patiente, qui ne présentait aucun de ces troubles avant son traitement anticancéreux.

Ce cas expose notre démarche d'évaluation du lien de causalité entre les manifestations cliniques observées et les médicaments pris, en se basant sur des données chronologiques, sémiologiques et bibliographiques. Pour chaque événement, nous avons indiqué quelles étaient les étiologies envisagées et quelles sont celles qui ont été écartées. Le lien de causalité peut nécessiter, comme dans ce cas, d'être réévalué au cours du séjour, en fonction des nouvelles informations cliniques et biologiques disponibles.

La publication de ce cas clinique permet d'alerter sur la possibilité d'accumulation du melphalan pris oralement. Il pourrait être utile à la compréhension d'autres cas d'accumulation de melphalan, notamment en cas d'association avec du sulfaméthoxazole.

En conclusion, les EIM représentent près d'un quart des admissions de patients adultes en réanimation médicale. Plus de la moitié de ces EIM est jugée évitable. Sur les 18 lits de la réanimation dans laquelle a été réalisée notre étude, les EM à l'origine d'admissions en réanimation occupent 1,4 lit par jour pendant une période d'un an et les coûts engendrés s'élèvent à 747 651 €. Les caractéristiques des patients qui ont présenté un ADR diffèrent de celles des patients qui ont subi une EM (score de gravité, nombre de comorbidités, mortalité hospitalière). Les médicaments impliqués dans les ADR et les EM diffèrent également, avec une proportion plus importante de médicaments du système cardiovasculaire et du système nerveux impliqués dans les EM.

4 Discussion générale

La revue systématique que nous avons effectuée a permis de mettre en évidence que peu d'études portant sur la thématique des EIM responsables d'admissions en réanimation ont été publiées durant ces 30 dernières années. La principale caractéristique de ces études était la très forte hétérogénéité des méthodes d'étude utilisées et des résultats communiqués. Ainsi, l'incidence des EIM nécessitant une admission en réanimation variait de 0,37 à 27,4 %, la mortalité associée variait de 2,0 à 28,1 % et la durée moyenne de séjour était comprise entre 2,3 et 6,4 jours. Au total, 17,5 à 85,7 % de ces EIM étaient évitables. Par ailleurs, cette revue de la littérature nous a conduit à proposer une « *checklist* » spécifique aux EIM responsables d'admissions en réanimation qui permettrait d'améliorer la qualité rédactionnelle des futures études ainsi que le degré de pertinence des informations rapportées. C'est dans cette démarche que nous avons effectué une étude portant sur les admissions en réanimation pour cause d'EIM. Cette étude nous a permis de distinguer deux types d'EIM, selon leur cause et les populations concernées.

4.1 Admissions en réanimation liées aux effets indésirables médicamenteux

Les admissions pour ADR (9,6 % des admissions en réanimation dans notre étude (IC à 95 % : 7,6 % – 11,9 %)) sont des événements définis comme non évitables. Par conséquent, la mise en place de mesures préventives, afin d'éviter leur survenue, ne peut pas être envisagée sur le plan individuel. Sur le plan collectif, la déclaration de ces ADR à la pharmacovigilance

est une manière indirecte d'assurer la **sécurité d'emploi des médicaments** et de garantir que **la balance bénéfique / risque** reste **favorable** (80).

La pharmacovigilance est « *la surveillance des médicaments et de la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré* » (80).

Le système de pharmacovigilance a pour missions d'évaluer le **profil de sécurité d'emploi des médicaments** en fonction des données recueillies, la **prise de mesures correctives** (précaution ou restriction d'emploi, contre-indication, voire retrait du médicament), la **communication** de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament **vers les professionnels de santé et le public** et la participation à la politique de santé publique de **lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse**. Le cadre réglementaire est régi à la fois par le droit français et le droit européen.

Au niveau national, la pharmacovigilance repose sur le recueil des effets indésirables, basé sur la **notification spontanée** des EIM par les professionnels de santé, les patients et les industriels, par l'intermédiaire des 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) qui assurent le recueil et la transmission des données à l'ANSM, autorité compétente en matière de pharmacovigilance en France (81).

Cette organisation nationale s'intègre dans une organisation européenne, coordonnée par l'agence Européenne du Médicament (*European Medicines Agency* : EMA), chargée d'autoriser et de surveiller les médicaments. (82).

Au sein des pays de l'UE, les entreprises commercialisant les médicaments doivent fournir aux autorités compétentes un rapport périodique de sécurité (*Periodic Safety Update Report* / PSUR), qui inclut l'ensemble des données collectées relatives à la sécurité d'emploi

d'un médicament (données de pharmacovigilance mais aussi données bibliographiques) ainsi qu'une analyse aboutissant à la réévaluation du rapport bénéfice / risque du médicament (83).

Depuis avril 2013, une liste européenne des médicaments sous surveillance renforcée est publiée tous les mois par l'EMA. L'inscription d'un médicament sur cette liste signifie qu'il est surveillé de manière plus étroite, du fait d'un manque de recul ou d'un manque de données sur son utilisation à long terme (nouvelle substance active, médicament biologique, etc.). Ces médicaments à surveillance renforcée sont reconnaissables par la présence d'un triangle noir inversé aussi appelé « *black symbol* » dans la notice d'informations des patients et dans le RCP (84). Par principe de précaution, tout évènement responsable d'une admission en réanimation d'un patient prenant un médicament à surveillance renforcée, pour lequel aucune étiologie n'a été retrouvée, devrait faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance, même si le seul argument en faveur d'un lien de causalité est une chronologie compatible.

La sous-notification est l'une des limites majeures de notre système de surveillance, basé sur la notification spontanée des EIM. L'évaluation du risque, pour un médicament donné, nécessite de connaître avec précision la fréquence de survenue des EIM. Or, la connaissance de cette fréquence peut être biaisée en cas de sous-notification des EIM. Nous avons pu nous rendre compte au cours de notre étude, lors de l'évaluation du caractère attendu / inattendu des EIM, que 16,4 % des EIM étaient considérés comme inattendus de par leur nature au regard du RCP. De plus, parmi les EIM rapportés dans les RCP des médicaments suspects, la fréquence de survenue n'était pas mentionnée dans 68 % des RCP. Une revue de la littérature portant sur la sous-notification des EIM a rapporté un taux médian de sous-notification de 95 % (IIQ : 91% – 99 %) en médecine générale, de 96 % (IIQ : 92 % – 98 %) à l'hôpital et de 95 % (IIQ non renseigné) pour les EIM graves survenant à l'hôpital. Cette sous-notification porte à la fois sur les EIM non graves mais aussi sur les EIM graves et

concerne aussi bien les médicaments récemment commercialisés que les médicaments plus anciens (85).

Les raisons de la sous-notification des EIM par les professionnels de santé ont été étudiées dans une revue systématique de la littérature et étaient en lien avec certains comportements des professionnels de santé. Les comportements les plus fréquemment décrits comme contribuant à la sous-notification étaient l'ignorance (*« seuls les évènements graves ou inattendus doivent être déclarés »*), la réserve (*« seuls les évènements dont le lien de causalité est certain doivent être déclarés »*), l'inertie (par procrastination ou manque d'intérêt), l'incertitude (*« il est impossible d'évaluer le lien de causalité »*), l'indifférence (*« la déclaration d'un cas ne permet pas de faire avancer les connaissances médicales »*), l'assurance excessive (*« seuls les médicaments « sûrs » sont commercialisés »*), la peur d'éventuelles conséquences médico-légales et, enfin, le manque de temps (86,87).

En conclusion, la pharmacovigilance a pour mission d'assurer la sécurité d'emploi des médicaments et de lutter contre l'iatrogénie médicamenteuse. L'une des pierres angulaires de son fonctionnement est la notification des EIM par les professionnels de santé, les industriels et, depuis 2012, les patients. Cependant, la sous-notification des EIM reste un problème d'actualité et peut entraver la détection du signal.

La déclaration systématique et sans délai au CRPV de tous les EIM responsables d'admissions en réanimation, qui répondent à la définition d'évènements graves, permet d'enrichir les bases de données de vigilance et d'améliorer les connaissances sur les médicaments dans le but final de s'assurer que la balance bénéfice / risque reste favorable tout au long de leur commercialisation.

4.2 Admissions en réanimation liées aux erreurs médicamenteuses

Les admissions en réanimation peuvent être également causées par des erreurs médicamenteuses. Selon les résultats de notre étude, les EM représentaient 13,7 % des admissions en réanimation (IC à 95 % : 11,4 % – 16,4 %). Les 102 séjours évitables liés à une EM représentaient un total de 528 journées d'hospitalisation en réanimation, occupant ainsi en moyenne 1,4 lit par jour sur une période d'un an et représentaient un coût total de 747 651 €. Les médicaments les plus fréquemment impliqués dans les EM étaient les médicaments du système cardiovasculaire et du système nerveux. Le mésusage était le problème médicamenteux le plus fréquemment rencontré (77 EM liés au mésusage) et la principale cause de mésusage était un défaut d'observance des patients. D'autres situations de mésusages (contre-indication d'un traitement avec une situation clinique, posologie inadaptée) mais aussi de sous-utilisation et de sur-utilisation des médicaments étaient exclusivement causées par des défaillances du personnel de santé. Le principal problème rencontré était les erreurs de prescription.

Le renforcement de la **formation des professionnels de santé** (par le renforcement du nombre d'heures de cours, notamment de pharmacologie clinique), la mise en place de **programmes de formation continue pour les professionnels de santé** diplômés ainsi que le **développement d'une culture sécuritaire du médicament** sont également des pistes de mesures préventives à mettre en place pour diminuer les EM (15,88).

Compte tenu des conséquences cliniques des EM, des coûts engendrés et de la nécessité de rationaliser l'allocation des lits de réanimation, il semble nécessaire de mettre en place des mesures préventives afin d'éviter leur survenue, ciblant les patients mais aussi les professionnels de santé.

Dans notre étude, le principal problème médicamenteux à l'origine d'admissions en réanimation était la **faible observance** des patients à leur traitement. La mise en place de **programmes d'éducation thérapeutique** permettant d'améliorer l'observance avec un impact clinique direct et la mise en évidence du bénéfice apporté restent un défi à l'heure actuelle. Une méta-analyse publiée en 2014 rapportait qu'un nombre restreint d'études contrôlées randomisées à faible risque de biais était disponible dans la littérature. De ce fait, les auteurs concluaient à l'**absence de preuves suffisantes** de l'efficacité de l'éducation thérapeutique des patients (89).

La mise en place de mesures préventives efficaces visant à réduire les EM impliquant les professionnels de santé reste également un défi, tant à l'hôpital qu'en ville. En effet, l'étude de l'efficacité d'interventions visant à réduire l'incidence des EM est complexe. Elle doit prendre en compte le fait que les EM peuvent survenir à toutes les étapes de la prise en charge médicamenteuse des patients et impliquent différents acteurs (médecins, pharmaciens, infirmiers, patients et entourage des patients). L'hétérogénéité des études ainsi que le faible nombre d'essais cliniques randomisés publiés sur ce sujet sont également des freins, limitant le degré de robustesse des résultats (90).

Certains auteurs se sont intéressés à la prévention d'EM en ville. Une revue systématique de la littérature, publiée en 2006, portait sur l'évaluation de l'impact d'interventions des professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers) mises en place en ville dans le but de réduire le nombre d'hospitalisations liées au mésusage et à la sur-utilisation des médicaments. La méta-analyse effectuée selon un modèle aléatoire et qui incluait les études contrôlées randomisées ne retrouvait pas d'effet bénéfique des interventions mises en place pour réduire le nombre d'hospitalisations (91).

Nkansah *et al.* ont publié en 2010 une revue systématique de la littérature qui évaluait l'impact des activités des pharmaciens de ville, autres que la dispensation des médicaments,

sur l'amélioration clinique des patients. Ils concluaient que peu d'études décrivant la mise en place par les pharmaciens de ville de mesures préventives visant à réduire la survenue d'EIM et d'EM, étaient publiées et que des études supplémentaires étaient nécessaires (92).

Le protocole d'étude d'une revue systématique portant sur l'évaluation d'interventions effectuées en ville dans le but de réduire l'incidence d'EM responsables d'admissions hospitalières, le nombre de visites aux urgences et la mortalité, est disponible sur le site de la « *Cochrane Library* ». A ce jour, les résultats n'ont pas été publiés. Cette revue inclura tous les essais cliniques contrôlés randomisés évaluant l'impact d'interventions sur les critères sus-cités, classés en 3 groupes : interventions professionnelles (programme de formation continue, réunions pédagogiques, audit, *etc.*), interventions organisationnelles (redéfinition du rôle des professionnels de santé, constitution d'équipes multidisciplinaires) et interventions structurelles (mise en place d'actions sociales, économiques et politiques visant à augmenter la volonté et la capacité des professionnels à pratiquer la prévention). Les résultats de cette étude permettront de compléter les données de la littérature, qui jusqu'à présent n'ont pas permis d'identifier de mesures préventives efficaces (93).

Les autorités de santé et les sociétés savantes publient toutefois des recommandations de prise en charge spécifiques de certaines maladies ou populations qui pourraient contribuer à prévenir l'iatrogénie médicamenteuse en diminuant l'« *underuse* », le « *misuse* » et l'« *overuse* ». Ainsi, en gériatrie, des listes de médicaments potentiellement inappropriés comme la liste de Laroche (94) ou de Beers (95), des recommandations globales de prise en charge (PMSA : Prescriptions Médicamenteuses chez le Sujet Agé (96)) sont publiées.

Au regard du peu d'études publiées sur la prévention des EM en ville et de l'absence de preuves d'efficacité de mesures préventives, il semble difficile à ce jour de proposer, par extrapolation, des mesures préventives efficaces pour réduire l'incidence des EM responsables d'admissions en réanimation de patients pris en charge en ville.

Dans ce domaine, **au niveau hospitalier**, des recommandations organisationnelles ont été publiées en 2011 par la Direction Générale de l'Offre de Soins (Qualité de la prise en charge médicamenteuse / Outils pour les établissements de santé). Ces recommandations touchent tous les professionnels de santé (97). D'autre part, de nombreuses études ont mis en avant le rôle des **pharmaciens** dans la prévention de l'iatrogénie médicamenteuse, par l'intermédiaire de la participation aux visites médicales, de la validation des prescriptions, de la conciliation médicamenteuse, de la mise en place de logiciels d'aide à la prescription, avec cependant un faible niveau de preuve (98–100). La publication des résultats de la méta-analyse de Lopez *et al.* dont seul le protocole d'étude a été publié et qui porte sur l'évaluation de mesures préventives en vue de diminuer l'incidence des EM à l'hôpital, permettra de compléter les données de la littérature (101).

En France, l'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé, impose la déclaration interne des évènements indésirables et des EM en vue de leur analyse et de la détermination d'actions d'amélioration (102). La méthode **REMEDI** (revue des erreurs liées aux médicaments / *Review of Errors in MEDication*) élaborée et publiée par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) s'inscrit dans cette **démarche d'amélioration de la qualité de la prise en charge des patients et de prévention du risque iatrogène**. La REMEDI est une méthode dérivée des revues de mortalité et de morbidité, spécifiquement centrée sur les erreurs médicamenteuses. Il s'agit d'une démarche structurée d'analyse *a posteriori* de cas d'erreurs médicamenteuses rendues anonymes. Elle est basée sur une analyse collective, pluriprofessionnelle visant à élaborer et mettre en place des actions de réduction des risques liés à la prise en charge médicamenteuse des patients (103). La mise en place au sein d'un établissement de santé d'un comité d'évaluation dans le cadre d'une

REMEDI, regroupant un ou plusieurs réanimateurs ainsi qu'un médecin provenant de chaque service hospitalier, permettrait la présentation des cas d'EM responsables d'admissions en réanimation. Au delà de son intérêt pédagogique, son impact en termes de réduction d'incidence des EM reste à démontrer.

En résumé, des **interventions susceptibles de réduire la survenue d'EM à l'hôpital** ont été rapportées dans la littérature (implication de pharmaciens cliniciens dans la prise en charge des patients, informatisation des prescriptions avec un logiciel d'aide à la prescription, *etc.*) mais avec un **faible niveau de preuve**. L'identification de mesures préventives efficaces visant à réduire les EM les plus graves, pouvant être notamment responsables de transfert en réanimation, est un sujet peu étudié. Compte tenu de la rareté de ces événements, la conduite de telles études nécessiterait d'inclure un nombre important de patients afin de pouvoir identifier une différence statistiquement significative entre un groupe de référence (pas d'intervention) et un groupe expérimental (intervention(s) visant à réduire l'incidence d'EM graves) (90). En se basant sur les résultats de notre étude, les interventions testées devraient cibler la **prévention des erreurs de prescription**.

Une autre approche visant à lutter contre l'iatrogénie médicamenteuse pourrait reposer sur le développement et la validation d'un score prédictif d'admission en réanimation à la suite d'EM en se basant sur l'identification de facteurs de risques *stricto sensu* (âge, sexe, insuffisance rénale, *etc.*). Les données de la littérature rapportent fréquemment comme facteurs de risque de développer un EIM, un EIM sévère, un ADR ou une EM le nombre de médicaments pris par les patients, l'âge et le sexe des patients (risque accru chez les femmes) (28,58,104–106). Par ailleurs, certains auteurs ont comparé les patients admis en réanimation pour EIM aux patients admis pour une autre cause (48,49,52,55,56). Cependant, les caractéristiques des patients transférés en réanimation, depuis un service hospitalier pour une EM, n'ont jamais été comparées à celles des patients hospitalisés dans ce même service

hospitalier d'origine (service « source »). Par conséquent, les facteurs de risque *stricto sensu* de développer une EM grave conduisant en réanimation n'ont jamais été décrits. Leur identification nécessiterait la mise en place d'une étude multicentrique de type cas-témoins. Les cas correspondraient à des patients transférés en réanimation depuis un service « source », à la suite de la survenue d'EM. Les témoins correspondraient aux patients admis dans les services « sources » mais n'ayant pas été transférés en réanimation.

Après validation de ce score, son application à tous les patients hospitalisés permettrait **d'identifier les patients les plus à risque d'aller en réanimation à la suite d'une EM et de renforcer la surveillance de ces sujets**. Dans un second temps, les mesures préventives mises en place chez ces patients à risque nécessiteraient d'être évaluées (107).

L'étude observationnelle que nous avons menée dans une unité de réanimation d'un hôpital universitaire parisien a permis de compléter les données de la littérature en mettant notamment en évidence que la mauvaise observance des patients à leur traitement médicamenteux ainsi que la prise de médicaments en automédication pouvaient être responsables d'admissions en réanimation et représentaient respectivement la 1^{ère} et la 2^{ème} cause de mésusage médicamenteux. La comparaison des caractéristiques des séjours de patients du groupe « ADR » et « EM » a permis de mettre en évidence de nombreuses différences, suggérant que ces deux populations devraient être considérées comme des populations distinctes. Les médicaments impliqués dans les ADR et dans les EM différaient également. En effet, les anticancéreux et les agents immunomodulateurs constituaient la classe de médicaments la plus fréquemment impliquée dans les ADR alors que les EM étaient principalement causées par les médicaments cardiovasculaires et du système nerveux.

Les conséquences cliniques des EIM, leur coût d'une part, la nécessité de rationaliser l'allocation des lits de réanimation d'autre part, justifient la mise en place de mesures préventives.

La déclaration des EIM responsables d'admissions en réanimation à la pharmacovigilance est un moyen indirect d'assurer un suivi des EIM au niveau national et international, d'améliorer la connaissance du profil de sécurité des médicaments et de réévaluer régulièrement le rapport bénéfice / risque des médicaments.

La mise en place de mesures préventives en vue de limiter les EM chez les patients les plus fragiles et les plus à risque d'être admis en réanimation est un défi d'actualité, compte tenu du peu d'études rapportant la mise en place de mesures préventives efficaces avec un niveau de preuve suffisant. L'identification de ces patients à risque, par l'élaboration d'un outil validé de détection, pourrait être une étape préalable à l'évaluation de mesures préventives ciblées.

5 Conclusions et perspectives

La revue systématique de la littérature que nous avons effectuée a permis de souligner le **faible nombre d'études** publiées portant sur l'iatrogénie médicamenteuse responsable d'admissions en réanimation. Ces études rapportent l'**incidence** des EIM (de 0,37 à 27,4 %), leur taux d'**évitabilité** (17,5 à 85,7 % des EIM évitables), le **taux de mortalité** des patients (de 2,0 à 28,1 %) et la durée moyenne de séjours en réanimation (de 2,3 à 6,4 jours). La **forte hétérogénéité des études**, tant au niveau **méthologique** que des **résultats**, le **risque de biais élevé** pour certains points, la **faible qualité rédactionnelle** de certaines études ainsi que le **faible degré de pertinence des informations** rapportées pour certaines d'entre elles rendent difficile non seulement l'interprétation des résultats présentés au sein de chaque étude mais aussi la comparaison des études entre elles. Nous proposons dans cette revue une « *checklist* » qui permettrait d'améliorer la qualité rédactionnelle et le degré de pertinence des informations rapportées et de comparer entre elles les études futures.

Cette revue rappelle que l'iatrogénie médicamenteuse responsable d'admissions en réanimation constitue un **problème important de santé publique**, tant par sa **fréquence** que sa **gravité**. Certaines informations étaient insuffisamment ou non documentées dans les études incluses, notamment le rôle de l'**automédication** et de la **faible observance** des patients à leur traitement dans la survenue des EIM responsables d'admissions en réanimation.

Afin de documenter les EIM responsables d'admissions en réanimation, en incluant les problèmes d'observance et d'automédication comme EM, nous avons effectué une étude observationnelle d'une durée d'un an dans une unité de réanimation médicale d'un hôpital universitaire parisien, en appliquant la « *checklist* » que nous avons élaborée lors de la revue systématique de la littérature. Un des enjeux de cette étude était de connaître l'ensemble des

causes iatrogènes médicamenteuses responsables d'hospitalisation en réanimation. Cette étude a montré que **23,3% des admissions de patients adultes étaient dues à un EIM**. Parmi ces EIM, les **EM** représentaient **13,7 %** des séjours inclus et les **ADR** représentaient **9,6 %** des séjours. **Les problèmes d'observance constituaient la première cause de mésusage** (31 séjours sur 743 séjours inclus) avec une incidence estimée de **4,2 %**. **L'automédication** était impliquée dans 11 séjours comme cause amorce principale, correspondant à une **incidence de 1,5 %**.

La comparaison des caractéristiques des séjours de patients admis pour ADR et celles des séjours de patients admis pour EM a permis de mettre en évidence de nombreuses différences, indiquant que ces deux populations devraient être considérées comme des **populations distinctes**. Les **EM** portaient principalement sur les **médicaments cardiovasculaires** et du **système nerveux**. Sur les 18 lits de la réanimation médicale de l'étude, les EM à l'origine d'admissions en réanimation génèrent l'occupation d'**1,4 lit par jour pendant une période d'un an** et les coûts engendrés s'élèvent à **747 651 €**.

De ce fait, les conséquences cliniques des EIM, leur coût ainsi que la nécessité de rationaliser l'allocation des lits de réanimation, justifient la mise en place de **mesures préventives**.

La déclaration des EIM responsables d'admissions en réanimation à la **pharmacovigilance** est un **moyen indirect** d'assurer un suivi des EIM au niveau national et international, d'améliorer la connaissance du profil de sécurité des médicaments et de réévaluer régulièrement la balance bénéfique / risque des médicaments. La sous-déclaration des cas de pharmacovigilance constitue la principale limite de ce système et les analyses de risque (détection de signal) effectuées par les autorités compétentes devraient en tenir compte.

La mise en place de mesures préventives en vue de limiter les EM chez les patients les plus à risque d'être admis en réanimation constitue un défi d'actualité. En effet, peu d'études rapportent la mise en place de mesures préventives efficaces avec un niveau de preuve suffisant. L'**identification de ces patients à risque**, par l'élaboration d'un **outil validé de détection**, pourrait être une étape préalable à l'évaluation de mesures préventives ciblées. La **diversité des causes** responsables des EM et la **multiplicité des acteurs** impliqués dans leur survenue (médecins, pharmaciens, infirmiers, patients et / ou entourage) complexifient l'identification de ces mesures préventives.

Le consul Ciceron disait « *C'est le propre de l'homme de se tromper, seul l'insensé persiste dans son erreur* ». La mise en place au sein des établissements de santé d'un comité d'évaluation dans le cadre d'une REMED permettrait de développer une **culture de l'erreur** en promouvant leur **détection** et leur **analyse**. La multiplicité des acteurs impliqués dans la prise en charge médicamenteuse peut être un frein à la communication de la survenue d'une EM responsable d'admission en réanimation. Le / les acteur(s) impliqué(s) dans la survenue d'une EM peut / peuvent aisément ne pas être informé(s) de sa / leur responsabilité dans la survenue d'une EM. Ainsi, il est important non seulement de détecter les erreurs, mais aussi de tracer leur survenue. Le compte-rendu d'hospitalisation du séjour en réanimation est un support pouvant être utilisé à cette fin. Il pourrait être transmis aux acteurs impliqués dans la survenue de l'EM, à titre informatif.

Bibliographie

1. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med.* 2004;140(10):795-801.
2. Bedouch P, Allenet B, Calop J, Grain F, Schmitt D, Amro S. L'iatrogénie médicamenteuse. In: *Pharmacie clinique et thérapeutique.* Elsevier; 2008. p. 9-18.
3. The Importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of Medicinal Products: Glossary [Internet]. [cité 16 févr 2016]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/9.html>
4. Glossaire - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 16 févr 2016]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/E#term_70897](http://ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/E#term_70897)
5. Chassin MR, Galvin RW. The urgent need to improve health care quality. Institute of Medicine National Roundtable on Health Care Quality. *JAMA.* 1998;280(11):1000-5.
6. Code de la santé publique - Article R5121-152 | Legifrance [Internet]. [cité 19 févr 2016]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000028083982&cidTexte=LEGITEXT000006072665>
7. Étude nationale sur les événements indésirables graves liés aux soins - serieetud60.pdf [Internet]. [cité 27 juill 2016]. Disponible sur: <http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/serieetud60.pdf>
8. Enquête Nationale sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins - Description des résultats 2009 - Rapport final - serieetud110.pdf [Internet]. [cité 27 juill 2016]. Disponible sur: <http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/serieetud110.pdf>
9. Enquêtes Nationales sur les Événements Indésirables graves - serieetud109.pdf [Internet]. [cité 27 juill 2016]. Disponible sur: <http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/serieetud109.pdf>
10. Commission nationale de pharmacovigilance Compte rendu de la réunion du mardi 25 mars 2008.pdf [Internet]. [cité 24 avr 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bd7be64de27e31df5c8182983443353f.pdf
11. Etude EMIR-Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamin K - EMIR.pdf [Internet]. [cité 31 juill 2016]. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf>

12. Le Guichet Erreurs Médicamenteuses de l’Afssaps : bilan de 30 mois de phase pilote - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 avr 2016]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Le-Guichet-Erreurs-Medicamenteuses-de-l-Afssaps-bilan-de-30-mois-de-phase-pilote/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Le-Guichet-Erreurs-Medicamenteuses-de-l-Afssaps-bilan-de-30-mois-de-phase-pilote/(language)/fre-FR)
13. Haute Autorité de Santé - Outils de sécurisation et d’autoévaluation de l’administration des médicaments [Internet]. [cité 24 avr 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_946211/fr/outils-de-securisation-et-d-autoevaluation-de-l-administration-des-medicaments
14. Guide ADM - guide_outil_securisation_autoevaluation_medicaments.pdf [Internet]. [cité 24 avr 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_outil_securisation_autoevaluation_medicaments_complet_2011-11-17_10-49-21_885.pdf
15. Rapport_Begaud_Costagliola.pdf [Internet]. [cité 28 avr 2016]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Begaud_Costagliola.pdf
16. Proposal for a regulation of the european parliament and of the council amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency and the Proposal for a directive amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use- impact assessment [Internet]. [cité 19 févr 2016]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/pharmpack_12_2008/pharmacovigilance-ia-vol1_en.pdf
17. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf.* 2015;38(5):437-53.
18. Pinilla J, Murillo C, Carrasco G, Humet C. Case-control analysis of the financial cost of medication errors in hospitalized patients. *Eur J Health Econ.* 2006;7(1):66-71.
19. Gyllensten H, Hakkarainen KM, Hägg S, Carlsten A, Petzold M, Rehnberg C, et al. Economic impact of adverse drug events--a retrospective population-based cohort study of 4970 adults. *PloS One.* 2014;9(3):e92061.
20. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PloS One.* 2009;4(2):e4439.
21. Taché SV, Sönnichsen A, Ashcroft DM. Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother.* 2011;45(7-8):977-89.
22. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA.* 1995;274(1):29-34.

23. Medication Error Definition [Internet]. [cité 28 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.nccmerp.org/about-medication-errors>
24. Martins ACM, Giordani F, Rozenfeld S. Adverse drug events among adult inpatients: a meta-analysis of observational studies. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39(6):609-20.
25. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA.* 1997;277(4):307-11.
26. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998;279(15):1200-5.
27. Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions. A critical review. *JAMA.* 1975;234(12):1236-41.
28. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother.* 2008;42(7):1017-25.
29. Miguel A, Azevedo LF, Araújo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(11):1139-54.
30. Khan LM. Comparative epidemiology of hospital-acquired adverse drug reactions in adults and children and their impact on cost and hospital stay--a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(12):1985-96.
31. Bond CA, Raehl CL. Adverse drug reactions in United States hospitals. *Pharmacotherapy.* 2006;26(5):601-8.
32. Suh DC, Woodall BS, Shin SK, Hermes-De Santis ER. Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Ann Pharmacother.* 2000;34(12):1373-9.
33. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P, et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63(2):136-47.
34. Thomsen LA, Winterstein AG, Søndergaard B, Haugbølle LS, Melander A. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother.* 2007;41(9):1411-26.
35. Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf.* 2007;30(5):379-407.
36. Choi I, Lee S-M, Flynn L, Kim C, Lee S, Kim N-K, et al. Original Research: Incidence and treatment costs attributable to medication errors in hospitalized patients. *Res Soc Adm Pharm.* 2016;12:428-37.

37. Décret n°2002-465 du 5 avril 2002 relatif aux établissements de santé publics et privés pratiquant la réanimation et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). 2002-465 avr 5, 2002.
38. Circulaire N°DHOS/SDO/2003/413 du 27 août 2003.pdf [Internet]. [cité 3 août 2016]. Disponible sur: http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2009/04/cir_13354.pdf
39. Kahn JM, Angus DC. Reducing the cost of critical care: new challenges, new solutions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(11):1167-8.
40. Prin M, Wunsch H. International comparisons of intensive care: informing outcomes and improving standards. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(6):700-6.
41. Evans TW, Nava S, Mata GV, Guidet B, Estenssoro E, Fowler R, et al. Critical care rationing: international comparisons. *Chest*. 2011;140(6):1618-24.
42. Chousterman B, Pirracchio R. De l'iatrogénèse aux erreurs médicales : mise au point et approche analytique. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2011;30(12):914-22.
43. Wilmer A, Louie K, Dodek P, Wong H, Ayas N. Incidence of medication errors and adverse drug events in the ICU: a systematic review. *Qual Saf Health Care*. 2010;19(5):e7.
44. Pottier V, Daubin C, Lerolle N, Gaillard C, Viquesnel G, Plaud B, et al. Overview of adverse events related to invasive procedures in the intensive care unit. *Am J Infect Control*. 2012;40(3):241-6.
45. Garrouste Orgeas M, Timsit JF, Soufir L, Tafflet M, Adrie C, Philippart F, et al. Impact of adverse events on outcomes in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2008;36(7):2041-7.
46. Trunet P, Borda IT, Rouget AV, Rapin M, Lhoste F. The role of drug-induced illness in admissions to an intensive care unit. *Intensive Care Med*. 1986;12(1):43-6.
47. Italian Group on Intensive Care Evaluation (IGICE). Epidemiology of adverse drug reactions in intensive care units. A multicentre prospective survey. *Eur J Clin Pharmacol*. 1987;31(5):507-12.
48. Nelson KM, Talbert RL. Drug-related hospital admissions. *Pharmacotherapy*. 1996;16(4):701-7.
49. Darchy B, Le Mière E, Figuéredo B, Bavoux E, Domart Y. Iatrogenic diseases as a reason for admission to the intensive care unit: incidence, causes, and consequences. *Arch Intern Med*. 1999;159(1):71-8.
50. Hammerman H, Kapeliovich M. Drug-related cardiac iatrogenic illness as the cause for admission to the intensive cardiac care unit. *Isr Med Assoc J*. 2000;2(8):577-9.
51. Lehmann LS, Puopolo AL, Shaykevich S, Brennan TA. Iatrogenic events resulting in intensive care admission: frequency, cause, and disclosure to patients and institutions. *Am J Med*. 2005;118(4):409-13.

52. Grenouillet-Delacre M, Verdoux H, Moore N, Haramburu F, Miremont-Salamé G, Etienne G, et al. Life-threatening adverse drug reactions at admission to medical intensive care: a prospective study in a teaching hospital. *Intensive Care Med.* 2007;33(12):2150-7.
53. Rivkin A. Admissions to a medical intensive care unit related to adverse drug reactions. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2007;64(17):1840-3.
54. Schwake L, Wollenschläger I, Stremmel W, Encke J. Adverse drug reactions and deliberate self-poisoning as cause of admission to the intensive care unit: a 1-year prospective observational cohort study. *Intensive Care Med.* 2009;35(2):266-74.
55. Mercier E, Giraudeau B, Giniès G, Perrotin D, Dequin P-F. Iatrogenic events contributing to ICU admission: a prospective study. *Intensive Care Med.* 2010;36(6):1033-7.
56. Nazer LH, Eljaber R, Rimawi D, Hawari FI. Adverse drug events resulting in admission to the intensive care unit in oncology patients: Incidence, characteristics and associated cost. *J Oncol Pharm Pract.* 2013;19(4):298-304.
57. Lessing C, Schmitz A, Albers B, Schrappe M. Impact of sample size on variation of adverse events and preventable adverse events: systematic review on epidemiology and contributing factors. *Qual Saf Health Care.* 2010;19(6):e24.
58. Saedder EA, Lisby M, Nielsen LP, Bonnerup DK, Brock B. Number of drugs most frequently found to be independent risk factors for serious adverse reactions: a systematic literature review. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(4):808-17.
59. Pintor-Mármol A, Baena MI, Fajardo PC, Sabater-Hernández D, Sáez-Benito L, García-Cárdenas MV, et al. Terms used in patient safety related to medication: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(8):799-809.
60. Ock M, Lee S, Jo M-W, Lee JY, Kim S-H. Assessing Reliability of Medical Record Reviews for the Detection of Hospital Adverse Events. *J Prev Med Pub Health.* 2015;48(5):239-48.
61. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2007;4(10):e297.
62. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ.* 2006;333(7557):15.
63. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353(5):487-97.
64. Tillement J-P, Delaveau P. [Self-medication and safety]. *Bull Académie Natl Médecine.* 2007;191(8):1517-26.
65. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1977;21(3):247-54.

66. Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description, and instructions for use. *JAMA*. 1979;242(7):623-32.
67. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-45.
68. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Thérapie*. 1985;40(2):111-8.
69. Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Brøsen K, Haghfelt T, et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med*. 1990;228(2):83-90.
70. WHO-UMC causality assessment.pdf [Internet]. [cité 9 août 2016]. Disponible sur: <http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf>
71. Brown MT, Bussell J, Dutta S, Davis K, Strong S, Mathew S. Medication Adherence: Truth and Consequences. *Am J Med Sci*. 2016;351(4):387-99.
72. Phan SV. Medication adherence in patients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Med*. 2016;51(2):211-9.
73. Asseray N, Ballereau F, Trombert-Pavot B, Bouget J, Foucher N, Renaud B, et al. Frequency and severity of adverse drug reactions due to self-medication: a cross-sectional multicentre survey in emergency departments. *Drug Saf*. 2013;36(12):1159-68.
74. Berreni A, Montastruc F, Bondon-Guitton E, Rousseau V, Abadie D, Durrieu G, et al. Adverse drug reactions to self-medication: a study in a pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015;29(5):517-20.
75. Schmiedl S, Rottenkolber M, Hasford J, Rottenkolber D, Farker K, Drewelow B, et al. Self-medication with over-the-counter and prescribed drugs causing adverse-drug-reaction-related hospital admissions: results of a prospective, long-term multi-centre study. *Drug Saf*. 2014;37(4):225-35.
76. Jolivot P-A, Poinsignon V, Paci A, Guidet B, Pichereau C, Fernandez C, et al. A case of melphalan sustained accumulation in an 80-year old patient. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(6):984-7.
77. Khan LM, Al-Harhi SE, Osman A-MM, Sattar MAAA, Ali AS. Dilemmas of the causality assessment tools in the diagnosis of adverse drug reactions. *Saudi Pharm J*. 2016;24(4):485-93.
78. Du W, Lehr VT, Lieh-Lai M, Koo W, Ward RM, Rieder MJ, et al. An algorithm to detect adverse drug reactions in the neonatal intensive care unit. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(1):87-95.

79. Ryan C, Ross S, Davey P, Duncan EM, Francis JJ, Fielding S, et al. Prevalence and Causes of Prescribing Errors: The PRescribing Outcomes for Trainee Doctors Engaged in Clinical Training (PROTECT) Study. *PloS One*. 2014;9(1):e79802.
80. Paludetto M-N, Olivier-Abbal P, Montastruc J-L. Is spontaneous reporting always the most important information supporting drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(12):1289-94.
81. Organisation de la pharmacovigilance nationale - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 18 août 2016]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0)
82. Organisation de la pharmacovigilance européenne - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 18 août 2016]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/(offset)/1)
83. Sécurité des médicaments et surveillance au quotidien : l'affaire de tous.pdf [Internet]. [cité 16 août 2016]. Disponible sur: <http://www.leem.org/sites/default/files/Pharmacovigilance%20consolid%C3%A9.pdf>
84. Les médicaments soumis à une surveillance renforcée seront identifiés par un triangle noir dans la notice - Communiqué de l'EMA - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 18 août 2016]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Les-medicaments-soumis-a-une-surveillance-renforcee-seront-identifies-par-un-triangle-noir-dans-la-notice-Communique-de-l-EMA>
85. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385-96.
86. Palleria C, Leporini C, Chimirri S, Marrazzo G, Sacchetta S, Bruno L, et al. Limitations and obstacles of the spontaneous adverse drugs reactions reporting: Two « challenging » case reports. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013;4(Suppl 1):S66-72.
87. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2009;32(1):19-31.
88. Likic R, Maxwell SRJ. Prevention of medication errors: teaching and training. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(6):656-61.
89. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD000011.
90. Ioannidis JP, Lau J. Evidence on interventions to reduce medical errors: an overview and recommendations for future research. *J Gen Intern Med*. 2001;16(5):325-34.

91. Royal S, Smeaton L, Avery AJ, Hurwitz B, Sheikh A. Interventions in primary care to reduce medication related adverse events and hospital admissions: systematic review and meta-analysis. *Qual Saf Health Care*. 2006;15(1):23-31.
92. Nkansah N, Mostovetsky O, Yu C, Chheng T, Beney J, Bond CM, et al. Effect of outpatient pharmacists' non-dispensing roles on patient outcomes and prescribing patterns. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7):CD000336.
93. Khalil H, Avery AJ, Chambers H, Bell B, Serumaga B, Sheikh A. Interventions in primary care for reducing preventable medication errors that lead to hospital admissions, mortality and emergency department visits. In: *The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cité 22 août 2016]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003942.pub2>*
94. Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(8):725-31.
95. The American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227-46.
96. Haute Autorité de Santé - PMSA - Programmes complets [Internet]. [cité 17 sept 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_656210/fr/pmsa-programmes-complets
97. [Guide_qualite_de_la_prise_en_charge_medicamenteuse.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_qualite_de_la_prise_en_charge_medicamenteuse.pdf) [Internet]. [cité 30 sept 2016]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_qualite_de_la_prise_en_charge_medicamenteuse.pdf
97. Making Health Care Safer II: An Updated Critical Analysis of the Evidence for Patient Safety Practices - Chapter 4. Clinical Pharmacist's role in preventing adverse drug events: brief update review.pdf [Internet]. [cité 22 août 2016]. Disponible sur: <http://www.ahrq.gov/sites/default/files/wysiwyg/research/findings/evidence-based-reports/services/quality/patientsftyupdate/ptsafetyIIchap4.pdf>
99. Lehnbohm EC, Stewart MJ, Manias E, Westbrook JI. Impact of Medication Reconciliation and Review on Clinical Outcomes. *Ann Pharmacother*. 2014;48(10):1298-312.
100. Wolfstadt JI, Gurwitz JH, Field TS, Lee M, Kalkar S, Wu W, et al. The effect of computerized physician order entry with clinical decision support on the rates of adverse drug events: a systematic review. *J Gen Intern Med*. 2008;23(4):451-8.
101. Lopez AS, Solà I, Ciapponi A, Durieux P. Interventions for reducing medication errors in hospitalised adults. *The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2012 [cité 22 août 2016]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009985>*
102. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé | Legifrance

[Internet]. [cité 21 août 2016]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2011/4/6/ETSH1109848A/jo>

103. Le revue des erreurs liées aux médicaments et dispositifs associés - une méthode d'amélioration de la qualité des soins [Internet]. [cité 21 août 2016]. Disponible sur: <http://www.sfpc.eu/fr/item1/finish/34-documents-sfpc-public/817-sfpc-manuel-remed-2014/0.html>
104. Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Hahn EG, Dormann H. Risk factors associated with adverse drug reactions following hospital admission: a prospective analysis of 907 patients in two German university hospitals. *Drug Saf.* 2008;31(9):789-98.
105. Tully MP, Ashcroft DM, Dornan T, Lewis PJ, Taylor D, Wass V. The causes of and factors associated with prescribing errors in hospital inpatients: a systematic review. *Drug Saf.* 2009;32(10):819-36.
104. Van den Bemt PM, Egberts AC, Lenderink AW, Verzijl JM, Simons KA, van der Pol WS, et al. Risk factors for the development of adverse drug events in hospitalized patients. *Pharm World Sci.* 2000;22(2):62-6.
107. Saedder EA, Lisby M, Nielsen LP, Rungby J, Andersen LV, Bonnerup DK, et al. Detection of Patients at High Risk of Medication Errors: Development and Validation of an Algorithm. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016;118(2):143-9.

Table des illustrations

Figure n°1 : Relation entre EIM, EM et ADR, adapté de Bedouch <i>et al.</i>	16
Figure n°2 : Le macro processus du circuit du médicament	24

Table des tableaux

Tableau n°1 : Résultats de l'évaluation du lien de causalité entre les médicaments suspects et les EIM	117
Tableau n°2 : Concordance des résultats d'imputabilité entre la méthode de Karch-Lasagna et la méthode de Bégaud	118
Tableau n°3 : Concordance des résultats d'imputabilité entre la méthode de Karch-Lasagna et la méthode de Naranjo.....	118
Tableau n°4 : Concordance des résultats d'imputabilité entre la méthode de Naranjo et la méthode de Bégaud	119
Tableau n°5 : Résultats de l'évaluation du lien de causalité entre la survenue d'évènement(s) indésirable(s) médicamenteux et les admissions en réanimation.....	120
Tableau n°6 : Répartition du nombre de causes amorces à l'origine des erreurs médicamenteuses responsables d'admissions en réanimation	121
Tableau n°7 : Médicaments pris en automédication responsables d'admissions en réanimation et leurs manifestations cliniques	122
Tableau n°8 : Répartition des médicaments en fonction de la fréquence de survenue d'évènements attendus	124