

ETUDE EICLAT

« Étude sur l'information claire, loyale et appropriée sur
les thérapeutiques »

Avec le soutien de l'URML Ile de France

**Auteurs : Dr François RAINERI
Dr Pascale ARNOULD
Dr Gilles HEBBRECHT**

Juin 2009

EICLAT

ETUDE SUR L'INFORMATION CLAIRE, LOYALE ET APPROPRIÉE SUR LES THERAPEUTIQUES

SYNTHESE

Le médecin généraliste est tenu d'apporter à ses patients une information claire, loyale et appropriée sur la prescription médicamenteuse, présente dans 83 % de ses consultations.

L'étude EICLAT vise à éclairer la question de la *faisabilité* de ces obligations à la lumière des conditions objectives de la pratique de prescription des médecins généralistes de plein exercice (hors MEP), en évaluant, pour une activité de prescription habituelle de médecine générale, le nombre moyen d'effets indésirables potentiels rapporté au nombre de lignes de prescription par ordonnance.

Un total de **8 382 ordonnances** correspondant à **34 427 prescriptions** réalisées par 175 praticiens au cours du mois d'avril 2006 ont été analysées. La base Thériaque retrouvait pour ces médicaments à action systémique un total de **3 414 985 effets indésirables potentiels** dont **1 633 015 effets indésirables différents** pour une ordonnance donnée.

L'ordonnance moyenne était composée de 4 lignes de prescription correspondant à 407 effets indésirables potentiels, dont 194 différents. Un même effet indésirable était donc présent en moyenne deux fois par ordonnance. En restreignant l'analyse aux seuls effets indésirables fréquents et/ou graves, le nombre d'effets indésirables potentiels passait à 293 (-28%) dont 166 différents (-15%) ; seules 7 ordonnances ne contenaient aucune prescription concernée par des effets indésirables potentiels fréquents et/ou graves.

Les médicaments à SMR majeur ou important, présents sur 7 840 ordonnances pour un total de 24 127 lignes, exposaient en moyenne à 151 effets indésirables potentiels fréquents et/ou graves différents. Les médicaments à SMR insuffisant, présents sur 2 292 ordonnances pour un total de 3 887 lignes, exposaient à 37 effets indésirables potentiels différents fréquents et/ou graves.

Les médicaments du système cardio-vasculaire, les plus prescrits (4 383 ordonnances et 9 656 lignes) exposaient à 129 effets indésirables potentiels différents fréquents et/ou graves.

EICLAT est produite par les médecins libéraux eux mêmes devant l'absence de données fiables concernant les conditions de « sécurité » de leurs prescriptions. Elle montre que les informations produites par l'industrie pharmaceutique et validées par les autorités légales demeurent insuffisantes, tant dans leur nature, leur précision que leur exhaustivité. Elle objective que le volume d'information que la législation impose de délivrer au patient est au moins incompatible avec les conditions d'exercice actuelles. Elle montre que les logiciels d'aide à la prescription actuellement proposés aux médecins ne répondent pas suffisamment à leurs besoins dans ce domaine.

TABLES

Table des matières

Synthèse.....	1
Tables.....	2
<i>Table des matières.....</i>	<i>2</i>
<i>Tableaux.....</i>	<i>4</i>
<i>Figures</i>	<i>4</i>
1 Contexte.....	5
2 Objectifs et critères de jugement	7
3 Matériel et méthode	8
3.1 Schéma de l'étude.....	8
3.2 Population d'étude	8
3.3 Recrutement des praticiens	8
3.4 Recueil de données par les praticiens investigateurs.....	8
3.5 La base de données Thériaque	9
3.5.1 Aide à la saisie.....	9
3.5.2 Service Médical Rendu	9
3.5.3 Classification ATC.....	10
3.5.4 Les fiches d'effets indésirables	11
3.5.5 Fréquence des effets indésirables.....	12
3.5.6 Sévérité des effets indésirables	12
3.6 Saisie des ordonnances	12
3.7 Mesures effectuées.....	14
3.8 Analyses statistiques.....	15
4 Résultats.....	16
4.1 Les ordonnances.....	16
4.2 Les médicaments	16
4.3 Les effets indésirables (EI).....	17
4.3.1 Tous les EI.....	17
4.3.2 Les EI fréquents et/ou graves	18
4.3.3 Les EI par niveau de SMR	19



4.3.4	Les EI en fonction de la classification ATC	22
5	Discussion.....	27
5.1	<i>La base G2PM, support de l'étude.....</i>	27
5.2	<i>Effets indésirables</i>	27
5.2.1	Attribution d'effets indésirables à un médicament	27
5.2.2	Médicaments prescrits, médicaments délivrés et effets indésirables	27
5.3	<i>Pertinence des indicateurs</i>	28
5.3.1	Notion de gravité.....	28
5.3.2	Notion de fréquence	28
5.3.3	Notion de fréquence et/ou gravité	28
5.3.4	Le nombre d'EI fréquents et/ou graves par ligne de prescription	28
5.3.5	Le nombre d'EI fréquents et/ou graves rapporté au SMR	29
6	En conclusion	30
7	Remerciements	31

Tableaux

Tableau 1 – Niveaux de SMR pris en compte pour l’analyse.....	10
Tableau 2 – Table Thériaque des Fiches d’Effets Indésirables – exemple des 8 premières lignes	11
Tableau 3 – Nombre de praticiens, d’ordonnances et de lignes d’ordonnance.....	14
Tableau 4 – Nombre d’ordonnances en fonction du nombre de lignes de prescription.....	16
Tableau 5 – Répartition des prescriptions par niveau 1 de la classification ATC	17
Tableau 6 – Les 5 premières classes ATC de niveau 5 les plus prescrites	17
Tableau 7 – Analyse de l’ensemble des EI pour toutes les ordonnances.....	18
Tableau 8 – Répartition des EI en fonction de leur fréquence et / ou de leur gravité.....	18
Tableau 9 – Analyse des EI fréquents et/ou graves	19
Tableau 10 – Analyse des EI des médicaments à SMR majeur ou important – Ensemble des EI.....	19
Tableau 11 – Analyse des EI des médicaments à SMR majeur ou important – EI fréquents et/ou graves	20
Tableau 12 – Analyse des EI des médicaments à SMR modéré – Ensemble des EI	20
Tableau 13 – Analyse des EI des médicaments à SMR modéré – EI fréquents et/ou graves..	20
Tableau 14 – Analyse des EI des médicaments à SMR faible – Ensemble des EI	21
Tableau 15 – Analyse des EI des médicaments à SMR faible – EI fréquents et/ou graves.....	21
Tableau 16 – Analyse des EI des médicaments à SMR insuffisant – Ensemble des EI	21
Tableau 17 – Analyse des EI des médicaments à SMR insuffisant – EI fréquents et/ou graves	22
Tableau 18 – Analyse des EI des prescriptions ATC C – Ensemble des EI	22
Tableau 19 – Analyse des EI des prescriptions ATC C – EI fréquents et/ou graves.....	22
Tableau 20 – Analyse des EI des prescriptions ATC N – Ensemble des EI	23
Tableau 21 – Analyse des EI des prescriptions ATC N – EI fréquents et/ou graves.....	23
Tableau 22 – Analyse des EI des prescriptions ATC R – Ensemble des EI	23
Tableau 23 – Analyse des EI des prescriptions ATC R – EI fréquents et/ou graves.....	24
Tableau 24 – Analyse des EI des prescriptions ATC A – Ensemble des EI	24
Tableau 25 – Analyse des EI des prescriptions ATC A – EI fréquents et/ou graves.....	24
Tableau 26 – Analyse des EI des prescriptions ATC M – Ensemble des EI	25
Tableau 27 – Analyse des EI des prescriptions ATC M – EI fréquents et/ou graves	25
Tableau 28 – Analyse des EI des prescriptions ATC B – Ensemble des EI	25
Tableau 29 – Analyse des EI des prescriptions ATC B – EI fréquents et/ou graves.....	26
Tableau 30 – Analyse des EI des prescriptions ATC J – Ensemble des EI	26
Tableau 31 – Analyse des EI des prescriptions ATC J – EI fréquents et/ou graves	26

Figures

Figure 1 – Étude G2PM – Questionnaire « ordonnance »	9
Figure 2 – Environnement de saisie des lignes de prescription	13

1 CONTEXTE

La prescription médicale est notamment encadrée par :

- L'article 34 du code de déontologie médicale (article R.4127-34 du code de la santé publique) qui précise que « *le médecin doit formuler ses prescriptions avec toute la clarté indispensable, **veiller à leur compréhension** par le patient et son entourage et **s'efforcer d'en obtenir la bonne exécution**...* ». Le Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM) ¹ précise dans ses commentaires qu'à la fin de la consultation ou de la visite, le médecin va, dans le cas le plus fréquent, formuler ses prescriptions (conseils, explorations, traitements) par une ordonnance qui engage sa responsabilité. Aussi sa délivrance doit-elle être accompagnée par des explications claires et précises, nécessaires au patient et à son entourage, pour une bonne observance du traitement.
- L'article 35 du code de déontologie médicale (article R.4127-35 du code de la santé publique) qui indique que « *le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille **une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose**. Tout au long de la maladie, il tient compte de la personnalité du patient dans ses explications et veille à leur compréhension...* ». Le CNOM renvoie dans ses commentaires à la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé et en particulier à l'article L.1111-2 du code de la santé publique « *Toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé. Cette information porte sur les différentes investigations, traitements ou actions de prévention qui sont proposés, leur utilité, leur urgence éventuelle, leurs conséquences, **les risques fréquents ou graves normalement prévisibles qu'ils comportent** ainsi que sur les autres solutions possibles et sur les conséquences prévisibles en cas de refus. Cette information incombe à tout professionnel de santé dans le cadre de ses compétences et dans le respect des règles professionnelles qui lui sont applicables. seules l'urgence ou l'impossibilité d'informer peuvent l'en dispenser* ».
- L'article 36 (article R.4127-36 du code de la santé publique) (commentaires révisés en 2003) qui affirme que « ***Le consentement de la personne examinée ou soignée doit être recherché dans tous les cas**. Lorsque le malade, en état d'exprimer sa volonté, refuse les investigations ou le traitement proposés, le médecin doit respecter ce refus après avoir informé le malade de ses conséquences* ». Le CNOM renvoie dans ses commentaires à la loi du 4 mars 2002 qui stipule que « *aucun acte médical ni aucun traitement ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé de la personne et ce consentement peut être retiré à tout moment* ».
- Par ailleurs les décrets n° 95-278 du 13 mars 1995, n° 95-566 du 6 mai 1995 et n° 2004-99 du 29 janvier 2004 « *ordonnent que tout professionnel de santé, **ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament**, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au Centre Régional de Pharmacovigilance* ».

¹ <http://www.conseil-national.medecin.fr/>

Dans ce contexte, la question de la *faisabilité* de ces obligations d'information du patient rappelées également par la HAS et l'AFSSAPS, et partagées en aval par le pharmacien, se pose à la profession et en particulier à la médecine générale. En effet, la prescription médicamenteuse y est présente dans 78 % à 83 % des consultations [SFMG DREES]^{2 3}, en relation directe avec la plus forte consommation médicamenteuse des populations européennes [IPSOS],⁴ et ce alors même que 35 % à 42 % des médecins disent ressentir un manque d'information pour ce qui concerne les études comparatives, les niveaux de SMR et d'ASMR ou les effets secondaires ou les interactions médicamenteuses [IGAS]⁵.

Cette *faisabilité* nous semble devoir être analysée à la lumière des conditions objectives de la pratique de prescription des médecins généralistes de plein exercice (hors MEP), après avoir rappelé les définitions des termes utilisés :

Effets indésirables (Article R5121-153 de la Santé Publique)

1° « Effet indésirable : une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit ».

2° « Effet indésirable grave : un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale ».

Fréquence

Quand les bases de données médicamenteuses disponibles en médecine de ville citent la fréquence d'un effet indésirable, elles distinguent :

1° Effet indésirable *fréquent* : « se produit dans > 1% des cas ».

2° Effet indésirable *rare*, plus rare ou exceptionnel : « se produit dans < 1% des cas ».

² « Existe-t-il une typologie des actes effectués en médecine générale ? » KANDEL Olivier ; DUHOT Didier ; VERY Gérard ; LEMASSON Jean-Francois ; BOISNAULT Philippe La Revue du Praticien Tome 18 n°656/657 2004

³ « Les prescriptions des médecins généralistes et leurs déterminants » AMAR Élise ; PEREIRA Céline. Etudes et résultats n°440 novembre DRESS 2005

⁴ « Les Européens, les médicaments et le rapport à l'ordonnance »; synthèse IPSOS SANTE pour la Caisse Nationale d'Assurance Maladie février 2005

⁵ « Information des médecins généralistes sur le médicament » BRAS Pierre Louis ; RICORDEAU Pierre ; ROUSSILLE Bernadette ; SAINTOYANT Valérie ; Rapport IGAS RM 2007 septembre (p 5)



2 OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT

Objectif principal :

Évaluer le nombre moyen d'effets indésirables potentiels rapporté au nombre de lignes de prescription par ordonnance pour une activité de prescription habituelle de médecine générale et pour des médicaments à action systémique.

Objectif secondaire :

Évaluer le nombre moyen d'effets indésirables potentiels par niveau de SMR et classe ATC.

3 MATERIEL ET METHODE

3.1 Schéma de l'étude

Étude transversale descriptive.

3.2 Population d'étude

Nous avons étudié les ordonnances et les prescriptions présentes dans la base de données créée en 2006 pour l'étude G2PM « Impact de la participation des généralistes à un Groupe de Pairs sur la qualité de la prescription médicamenteuse »⁶. Pour mémoire, cette étude réalisée dans le cadre du FAQSV national a bénéficié du soutien de la CNAMTS, de l'AFSSAPS, du CNGE, du SML, de la CSMF, de MG France, des URMLs Nord-Pas-de-Calais, Île-de-France, Rhône-Alpes et Centre.

3.3 Recrutement des praticiens

Les médecins généralistes participant à l'étude G2PM étaient des médecins de plein exercice, informatisés, volontaires et rémunérés. Ils ont été recrutés par email et par annonce de presse au sein, d'une part, de l'ensemble des médecins français appartenant à un Groupe de Pairs labellisé par la SFMG et, d'autre part, de l'ensemble des médecins généralistes français faisant partie de la liste de diffusion de la SFMG et des URMLs.

3.4 Recueil de données par les praticiens investigateurs

Le recueil des prescriptions s'est déroulé pour chaque médecin participant (investigateur) sur 6 journées au total, réparties sur deux semaines différentes du mois d'avril 2006 (semaines 14 à 17) à raison de 3 journées par semaine.

Le praticien investigateur devait pour chacune de ces journées inclure toutes les ordonnances médicamenteuses dont une ligne au moins était liée à l'une des 11 pathologies suivantes, dites pathologies d'inclusion :

- Hypertension artérielle (HTA), insuffisance coronarienne, trouble du rythme, insuffisance cardiaque, thrombophlébite,
- Diabète non insulino-dépendant (DNID), dyslipidémie,
- Troubles anxio-dépressifs et insomnie,
- Infections des voies aériennes supérieures.

Les triplicatas anonymisés des ordonnances incluses étaient envoyés à la SFMG avec un questionnaire joint, rempli par l'investigateur, justifiant l'inclusion de l'ordonnance.

⁶ [Document de recherche en médecine générale n°65 - Qualité de la Prescription Médicamenteuse : Quel impact de la participation à un groupe de pairs[®] ?](#) RAINERI F, MARTINEZ L, ARNOULD P, HEBBRECHT G, DUHOT D, LANQUE P, MANIETTE AP

Etude G2PM - Questionnaire "Ordonnance"

#publi2

1 - Inclusions

HTA <input type="checkbox"/>	Insuffisance coronarienne <input type="checkbox"/>	Thrombophlébite <input type="checkbox"/>
DND <input type="checkbox"/>	Insuffisance cardiaque <input type="checkbox"/>	Anxiété <input type="checkbox"/>
Dyslipidémie <input type="checkbox"/>	Trouble du rythme <input type="checkbox"/>	Dépression <input type="checkbox"/>
Infection des voies aériennes supérieures : bouche, nez, pharynx, larynx (rhume, rhinopharyngite, angine, sinusite, etc) <input type="checkbox"/>		Insomnie <input type="checkbox"/>

* écrire en dans le CADRE en LETTRES CAPITALES SVP

Les AUTRES PROBLEMES pris en charge au cours de cette séance sont :

2 - Interventions éventuelles sur le contenu de la prescription

Un co prescripteur est-il intervenu dans l'initiation de certains médicaments ?
Oui Non

Le patient est-il intervenu dans l'élaboration ou la modification du contenu de la prescription ?
Oui Non

3 - Finalisation de ce questionnaire "Ordonnance"

Le NOM du patient ne peut être identifié sur l'ordonnance
* ATTENTION : pour les besoins de l'étude l'ordonnance doit nous parvenir ENTIERE

Le triplicata de l'ordonnance a été agrafé au questionnaire

Zone réservée à la SFMG

C1 <input type="checkbox"/>	R1 <input type="checkbox"/>	R2 <input type="checkbox"/>	R3 <input type="checkbox"/>	C2 <input type="checkbox"/>	C6 <input type="checkbox"/>	C9 <input type="checkbox"/>	C12 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C3 <input type="checkbox"/>					C7 <input type="checkbox"/>	C10 <input type="checkbox"/>	C13 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C4 <input type="checkbox"/>	C5 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C8 <input type="checkbox"/>	C11 <input type="checkbox"/>			

Figure 1 – Étude G2PM – Questionnaire « ordonnance »

3.5 La base de données Thériaque

La base de données Thériaque⁷, créée et maintenue par le Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM)⁸, a été utilisée comme base médicamenteuse de référence pour cette étude ; la version retenue correspondait à la *dernière mise à jour au 5 février 2009*.

3.5.1 Aide à la saisie

Sa table des spécialités a été utilisée lors de la saisie des prescriptions. En cas de prescription en dénomination commune (DC) la spécialité de référence a été stockée pour caractériser la prescription.

Ceci nous a permis, pour les étapes suivantes de notre analyse, de disposer de l'ensemble des ressources de la base Thériaque.

3.5.2 Service Médical Rendu

Le service médical rendu (SMR) des médicaments est apprécié par la commission de la transparence de la Haute autorité de santé (HAS)⁹ en tenant compte de la gravité de

⁷ <http://www.theriaque.org/>

⁸ <http://www.cnhim.org/>

⁹ http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_412113/commission-de-la-transparence

la pathologie, l'efficacité et les effets indésirables du médicament, et sa place dans la stratégie thérapeutique.

La base Thériaque propose, et à chaque fois que cette information est disponible, le SMR correspondant à la spécialité. Quand aucun SMR n'était disponible dans Thériaque nous avons exploré d'autres sources de données et, en cas de recherche fructueuse, mis à jour la table de correspondance.

La valeur « 99 » a été attribuée aux lignes de prescriptions pour lesquelles aucun niveau de SMR n'a pu être retrouvé, ni au sein de la base Thériaque, ni dans le Vidal[®], ni en utilisant les ressources « grises » du net.

Les valeurs des niveaux de SMR utilisées dans le cadre de l'analyse sont reprises dans le tableau ci dessous :

Tableau 1 – Niveaux de SMR pris en compte pour l'analyse

Niveau SMR	Libellé du niveau
1	NIVEAU MAJEUR
2	NIVEAU IMPORTANT
3	NIVEAU MODERE
4	NIVEAU FAIBLE
5	NIVEAU INSUFFISANT
99	Pas de SMR retrouvé

Pour cette étude nous avons analysé les prescriptions de niveau 1 (majeur) à 5 (insuffisant).

3.5.3 Classification ATC

La classification ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical)¹⁰ est maintenue par le Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)¹¹.

Au sein de cette classification, les médicaments sont réunis en groupes selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent (A – Anatomical) et/ou leurs caractéristiques thérapeutiques (T – Therapeutic) et chimiques (C – Chemical).

Les codes ATC sont de forme générale LCCLLCC (où L représente une lettre et C un chiffre), et définissent cinq niveaux de regroupement.

Le premier niveau de la classification ATC correspond à la première lettre du code et réunit les médicaments trouvant leur cible parmi 14 localisations anatomiques principales :

- A Système digestif et métabolisme
- B Sang et organes hématopoïétiques
- C Système cardio-vasculaire
- D Dermatologie
- G Système génito-urinaire et hormones sexuelles
- H Préparations systémiques hormonales, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines

¹⁰ <http://www.whooc.no/atcddd/>

¹¹ <http://www.who.int/fr/>

- J Anti-infectieux (usage systémique)
- L Antinéoplasiques et agents immunomodulants
- M Système musculo-squelettique
- N Système nerveux
- P Produits antiparasitaires, insecticides et répellants
- Q Médicaments à usage vétérinaire
- R Système respiratoire
- S Organes sensoriels
- V Divers

Le cinquième niveau correspond à la totalité du code, et est donc le niveau le plus fin de description. Il correspond aux substances actives dont le libellé est la dénomination commune internationale, à chaque fois qu'elle existe (par exemple « paracétamol » ou « ibuprofène »).

Du fait d'une maintenance réalisée en dehors de la France, il peut arriver que des médicaments prescrits et dispensés dans l'hexagone n'aient pas fait l'objet d'un encodage ATC.

Au sein de Thériaque, et à chaque fois qu'une telle correspondance existe, la spécialité est associée à son code ATC « officiel ».

Pour cette étude nous avons utilisé le niveau 1 de la classification.

3.5.4 Les fiches d'effets indésirables

Au sein de Thériaque les effets indésirables (EI) sont répertoriés au sein de fiches (FEI) :

Tableau 2 – Table Thériaque des Fiches d'Effets Indésirables – exemple des 8 premières lignes

SPÉ_FK	CODE_SQ_PK	TYPEEFFET	EFFETIND	DOSETH	FREQDOSETH	SURDOSE
1	5262	1	O	O	1	N
1	5374	3	O	O	2	N
1	5467	3	O	O	1	N
1	6543	1	O	O	2	N
1	7055	2	O	N	0	O
1	9669	1	O	O	0	N
8	1038	2	O	O	1	N
8	8082	2	O	O	1	N

Celles-ci comprennent notamment une information sur le contexte de survenue de l'EI *selon qu'il apparait à dose thérapeutique ou en surdose*.

Chaque FEI bénéficie d'une description standardisée :

- du ou des organe(s) cibles,
- du ou des terrain(s) favorisant l'EI,
- de la gravité du ou des effets indésirables, et de leur réversibilité en cas d'arrêt du traitement,
- des manifestations cliniques de l'EI,
- des manifestations paracliniques de l'EI.

Soulignons qu'il s'agit bien évidemment d'effets indésirables *potentiels* ; dans la suite

de ce document cet adjectif sera implicite à chaque fois que sera employé le terme EI.

Pour cette étude, nous avons associé à chaque spécialité retrouvée dans les prescriptions les FEI qui y étaient liées, ainsi que les EI recensés au sein des fiches.

Une fiche d'effet indésirable peut être reliée à plusieurs spécialités, et une spécialité peut être reliée à plusieurs fiches d'effets indésirables (relation N <-> N). Par conséquent, une FEI peut se retrouver associée en plusieurs exemplaires à une ordonnance, pour peu qu'elle soit liée à plusieurs spécialités différentes associées au sein de la prescription. De même, un EI peut se retrouver associé plusieurs fois à une ordonnance, soit qu'une FEI le contenant soit présente elle-même en plusieurs exemplaires, soit qu'il soit présent au sein de plusieurs FEI associées à l'ordonnance.

3.5.5 Fréquence des effets indésirables

Pour les EI apparaissant à dose thérapeutique, une notion de fréquence peut être associée à la fiche selon deux modalités :

- rare ou exceptionnel < 1%,
- fréquent > 1%.

Pour les EI apparaissant en surdose il n'existe pas de notion de fréquence.

3.5.6 Sévérité des effets indésirables

Les modalités du critère « gravité » sont les suivantes :

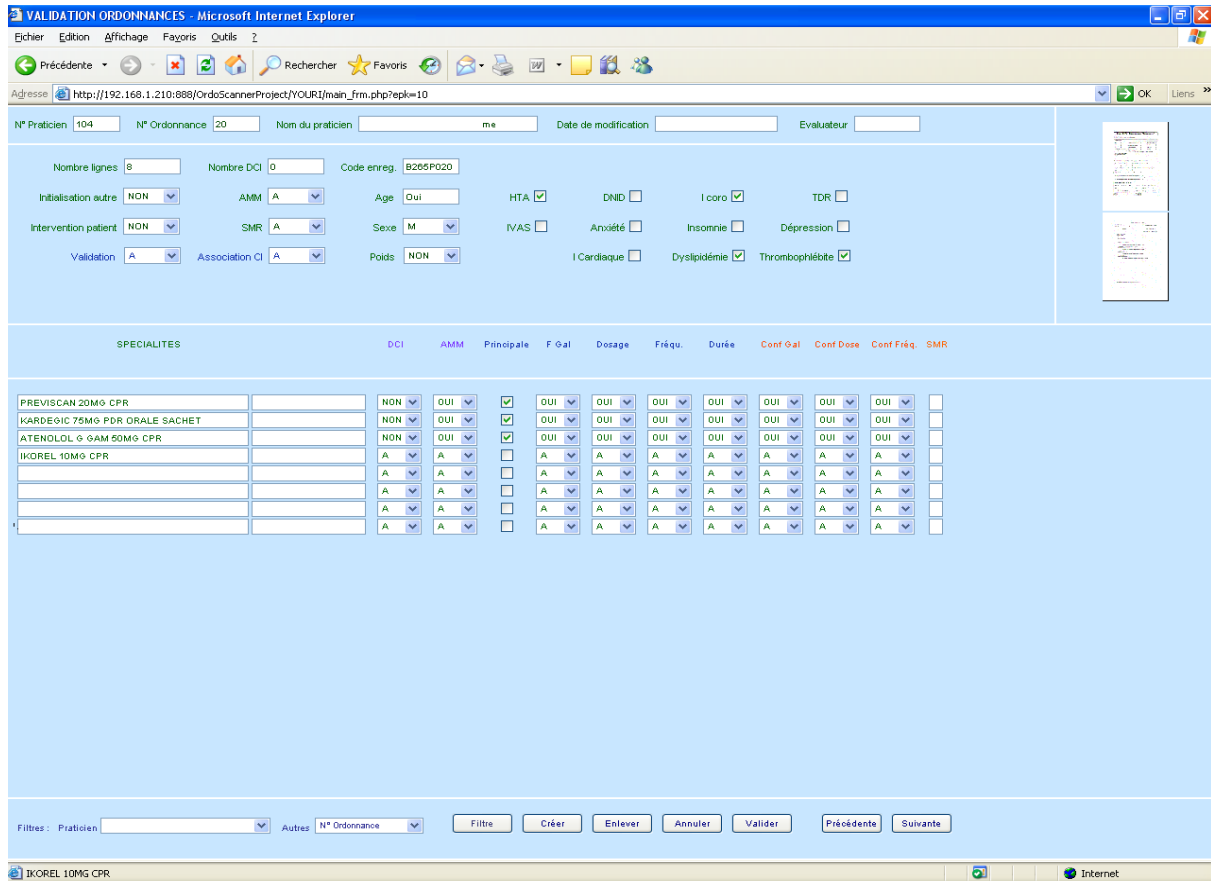
- Mineur(s)
- Modere(s)
- Severe(s)
- Apparition brutale
- Transitoire(s)
- Prolonge(s)
- Réversible(s) a arrêt du traitement
- Effet local
- A
- Ou

Plusieurs modalités de « gravité » peuvent être associées à une fiche d'EI ; dans ce cadre, les deux dernières modalités (« A » et « Ou ») permettent d'en associer deux autres (par exemple « modéré à sévère » ou « sévère ou prolongé »).

3.6 Saisie des ordonnances

Les ordonnances reçues ont été traitées par 10 médecins (8 internes en médecine générale, une étudiante de 6^e année et un médecin remplaçant).

La saisie des lignes de prescription a été réalisée à l'aide d'une base de données développée par la SFMG pour l'étude G2PM :



VALIDATION ORDONNANCES - Microsoft Internet Explorer

Adresse: http://192.168.1.210:888/OrdoScannerProject/YOURI/main_fm.php?epk=10

N° Praticien: 104 | N° Ordonnance: 20 | Nom du praticien: me | Date de modification: | Evalueur: |

Nombre lignes: 8 | Nombre DCI: 0 | Code enreg.: B265P020

Initialisation autre: NON | AMM: A | Age: Dui | HTA: | DND: | I coro: | TDR:

Intervention patient: NON | SMR: A | Sexe: M | IVAS: | Anxiété: | Insomnie: | Dépression:

Validation: A | Association CI: A | Poids: NON | I Cardiaque: | Dyslipidémie: | Thrombophébite:

SPECIALITES: DCI | AMM | Principale | F Gal | Dosage | Fréq. | Durée | Conf Gal | Conf Dose | Conf Fréq. | SMR

PREVISCAN 20MG CPR	NON	OUI	<input checked="" type="checkbox"/>	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
KARDEGIC 75MG PDR ORALE SACHET	NON	OUI	<input checked="" type="checkbox"/>	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
ATENOLOL G GAM 50MG CPR	NON	OUI	<input checked="" type="checkbox"/>	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
IKOREL 10MG CPR	A	A	<input type="checkbox"/>	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
	A	A	<input type="checkbox"/>	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
	A	A	<input type="checkbox"/>	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
	A	A	<input type="checkbox"/>	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
	A	A	<input type="checkbox"/>	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
	A	A	<input type="checkbox"/>	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A

Filtres: Praticien: | Autres: N° Ordonnance: | Filtrer | Créer | Enlever | Annuler | Valider | Précédente | Suivante

IKOREL 10MG CPR

Figure 2 – Environnement de saisie des lignes de prescription

Dans ce cadre :

- L'ensemble des médicaments devant faire l'objet d'une délivrance par le pharmacien a fait l'objet d'une saisie sous forme d'une sélection de la spécialité correspondante dans la liste issue de la base Thériaque et proposée par le logiciel de saisie.
- Les prescriptions homéopathiques ont fait l'objet d'un marquage sous la forme d'une ligne « homéopathie » dans les ordonnances concernées.
- Les spécialités d'action locale ont fait l'objet d'un marquage sous la forme d'une ligne « applications cutanées » dans les ordonnances concernées.
- Les produits conseils et les produits ne figurant ni dans Thériaque, ni dans Vidal[®] ont fait l'objet d'un marquage sous la forme d'une ligne « autre » dans les ordonnances concernées.

Les 175 praticiens participants ont adressé 8 382 ordonnances correspondant au total à 36 178 lignes de prescription ; L'étude portant sur les médicaments à action systémique hors homéopathie, spécialités d'action locale et produits conseils, les 1 751 lignes correspondantes ont été exclues de la base finale pour aboutir à un effectif final de 34 427 lignes étudiées.

Le tableau ci-dessous reprend l'ensemble de ces effectifs :

Tableau 3 – Nombre de praticiens, d'ordonnances et de lignes d'ordonnance

Indicateur	Effectifs
Nombre de praticiens	175
Nombre d'ordonnances	8 382
Nombre total de lignes pour ces ordonnances	36 178
Nombre de lignes étudiées (médicaments à action systémique)	34 427

3.7 Mesures effectuées

Dans un premier temps nous avons, pour une ordonnance donnée, calculé :

- Le nombre de lignes de prescription (hors homéopathie, topique et autres),
- Le nombre de fiches d'effets indésirables,
- Le nombre d'effets indésirables.

Par ailleurs, pour prendre en compte les cas où un même effet indésirable était présent plusieurs fois pour une ordonnance donnée, soit qu'il ait été présent au sein de deux fiches différentes, soit qu'une fiche ait été présente deux fois parce que liée à deux spécialités médicamenteuses différentes associées au sein de cette ordonnance, nous avons calculé le nombre d'effets indésirables différents présents au sein d'une ordonnance.

En sommant ces valeurs pour l'ensemble des ordonnances nous avons obtenu :

- Le nombre total de lignes de prescription,
- Le nombre total de fiches d'effets indésirables,
- Le nombre total d'effets indésirables.
- Le nombre total d'effets indésirables différents.

Pour évaluer l'impact de la restriction aux effets indésirables « fréquents à dose thérapeutique » et/ou « graves » nous avons, dans un deuxième temps, *restreint l'analyse* aux fiches correspondant à des EI :

- apparaissant à dose thérapeutique (le surdosage n'est donc pas envisagé) et pour lesquelles la fréquence n'était pas renseignée avec la modalité « rare ou exceptionnel < 1% » (l'absence de renseignement sur la fréquence nous a donc amené à considérer celui-ci comme fréquent)
- et / ou
- pour lesquelles le (ou les) critère(s) de « *gravité* » comportai(en)t la modalité « *Sévère(s)* »



3.8 Analyses statistiques

Nous avons réalisé une double analyse de distribution :

- moyenne avec intervalle de confiance à 95%,
- par quartile.

4 RESULTATS

4.1 Les ordonnances

Sur les 8 382 ordonnances, seules 11% ne contiennent qu'une seule ligne de prescription et 34% d'entre elles contiennent 5 lignes de prescription ou plus.

Tableau 4 – Nombre d'ordonnances en fonction du nombre de lignes de prescription

Nb de lignes de prescription	Ordonnances		
	Nb	%	% Cumulé
1	916	10,9	10,9
2	1 516	18,1	29,0
3	1 730	20,6	49,6
4	1 331	15,9	65,5
5	901	10,7	76,3
6	650	7,8	84,0
7	442	5,3	89,3
8	326	3,9	93,2
9	228	2,7	95,9
10 et +	342	4,1	100,0
Total	8 382	100,0	

4.2 Les médicaments

Les 8 382 ordonnances contenaient 34 427 lignes de prescriptions correspondant à 2 913 spécialités et 772 codes ATC différents. Notons que 1 658 (4,8 %) prescriptions ne bénéficiaient d'aucun encodage ATC.

La répartition des prescriptions par niveau 1 de la classification ATC montrait une prédominance des médicaments du « système cardiovasculaire » et du « système nerveux » qui représentent conjointement 53% des prescriptions.

Tableau 5 – Répartition des prescriptions par niveau 1 de la classification ATC

Classes ATC de premier niveau	Prescriptions		
	Nombre	%	% Cumulé
C système cardiovasculaire	9 656	29,5	29,5
N système nerveux	7 742	23,6	53,1
R système respiratoire	4 760	14,5	67,6
A voies digestives et métabolisme	4 226	12,9	80,5
M muscle et squelette	1 827	5,6	86,1
B sang et organes hématopoïétiques	1 403	4,3	90,4
J anti-infectieux généraux à usage systémique	1 218	3,7	94,1
H hormones systémiques, hormones sexuelles exclues	822	2,5	96,6
G système génito-urinaire et hormones sexuelles	545	1,7	98,3
S organes sensoriels	374	1,1	99,4
V divers	81	0,2	99,6
L antinéoplasiques et immunomodulateurs	52	0,2	99,8
Autres	63	0,2	100,0
Total	32 769	100,0	

Notons que 1 683 prescription ne bénéficiaient pas d'encodage ATC au sein de Thériaque.

Les douze premières classes ATC de niveau 5 dans un classement par ordre décroissant représentaient ¼ des prescriptions :

Tableau 6 – Les 5 premières classes ATC de niveau 5 les plus prescrites

Classe ATC	Prescriptions		
	Nombre	%	% Cumulé
Paracétamol	2 640	8,1	8,1
Acetylsalicylique acide	1 039	3,2	11,3
Ibuprofène	579	1,8	13,1
Simvastatine	535	1,6	14,8
Pravastatine	499	1,5	16,3
Metformine	473	1,5	17,8
Tuaminoheptane	471	1,5	19,2
Furosémide	409	1,3	20,5
Levothyroxine sodique	400	1,2	21,7
Atorvastatine	394	1,2	22,9
Amoxicilline	387	1,2	24,1
Bromazepam	379	1,2	25,3

4.3 Les effets indésirables (EI)

4.3.1 Tous les EI

Les 34 427 lignes de prescriptions présentes au sein des 8 382 ordonnances analysées étaient liées à 393 539 fiches d'EI correspondant à 3 414 985 EI, dont 1 633 015 EI différents pour une ordonnance donnée.

Le tableau ci-dessous reprend pour l'ensemble des ordonnances et l'ensemble des effets indésirables les indicateurs suivants :

- Le total de l'indicateur,
- Une analyse par quartile,
- Une analyse selon la moyenne et l'intervalle de confiance à 95%.

Tableau 7 – Analyse de l'ensemble des EI pour toutes les ordonnances

	Total	Min	Q1	Q2	Q3	Max	Moyenne	ET	IC95
Ordonnances	8 382								
Nb de lignes	34 427	1	2	4	5	18	4,1	2,5	[4,0 - 4,1]
Nb de fiches d'EI	393 539	1	23	39	64,8	193	47,0	31,3	[46,2 - 47,6]
Nb d'EI	3 414 985	1	196	343	560	2 085	407,4	285,5	[401,3 - 413,5]
Nb d'EI différents	1 633 015	1	133	196	258	532	194,8	85,7	[192,9 - 196,6]

Ce tableau se lit de la manière suivante : les 8 382 ordonnances correspondent à 34 427 prescriptions, 393 539 fiches d'effets indésirables, 3 414 985 effets indésirables potentiels dont 1 633 015 effets indésirables différents au sein d'une ordonnance donnée.

Les ordonnances de l'étude sont donc composées en moyenne de 4 lignes de prescriptions (pour une médiane à 4) correspondant à 47 fiches d'EI (médiane à 39) pour un total de 407 EI décrits (médiane à 343), dont 195 différents (médiane à 196).

Nous pouvons noter qu'un EI se trouve donc décrit en moyenne deux fois pour une ordonnance donnée.

4.3.2 Les EI fréquents et/ou graves

Parmi les 2 913 spécialités retrouvées au sein des ordonnances :

- 309 FEI correspondant à 3 884 prescriptions ne présentaient pas d'information quant à la fréquence des EI,
- 86 FEI correspondant à 475 prescriptions ne présentaient pas d'information quant à la gravité des EI.

Sur un total de 3 414 985, les EI fréquents et/ou graves représentaient un effectif de 2 450 802, soit 72 % du total. Le tableau ci-dessous montre que 23% des EI sont à la fois fréquents et graves :

Tableau 8 – Répartition des EI en fonction de leur fréquence et / ou de leur gravité

Type EI	Nombre EI	%
0 - ni fréquent ni grave	964 183	28,2
1 - uniquement fréquent	515 484	15,1
2 - uniquement grave	1 156 377	33,9
3 - fréquent et grave	778 941	22,8
Total	3 414 985	100,0

Les EI fréquents et/ou graves représentent 1 389 363 des 1 633 015 EI différents, soit 85% du total.

Le tableau ci-dessous reprend pour les EI fréquents et/ou graves les mêmes indicateurs qu’au paragraphe 4.3.1 :

Tableau 9 – Analyse des EI fréquents et/ou graves

	Total	Min	Q1	Q2	Q3	Max	Moyenne	ET	IC95
Ordonnances	8 375								
Nb de lignes	33 270	1	2	3	5	17	4,0	2,4	[3,9 - 4]
Nb de fiches d'EI	253 518	1	14	25	42	130	30,3	20,5	[29,8 - 30,7]
Nb d'EI	2 450 802	1	141	249	409	1 480	292,6	207,4	[288,1 - 297]
Nb d'EI différents	1 389 363	1	109	165	223	514	165,9	80,2	[164,1 - 167,6]

Au total, 8 375 ordonnances et 33 270 lignes sont concernées, correspondant à 2 450 802 EI dont 1 389 363 « uniques » au sein d’une ordonnance donnée. Seules 7 ordonnances (0,08%) ne sont concernées ni par les EI sévères, ni par les EI fréquents ; le différentiel de 1 157 lignes correspond aux prescriptions sans EI fréquents et/ou graves réparties au sein des 8 375 ordonnances restantes.

En se limitant aux EI fréquents et/ou graves, les ordonnances font donc référence à 30 FEI (contre 47, soit -36%), 293 EI (contre 407, soit -28%) et 166 EI différents (contre 195, soit -15%).

4.3.3 Les EI par niveau de SMR

Seules 607 lignes de prescriptions, présentes au sein de 605 ordonnances différentes, correspondaient à un SMR de niveau 1 ; pour cette analyse, celles-ci ont donc été regroupées avec les prescriptions de SMR de niveau 2.

Les tableaux ci-dessous reprennent pour les EI liés à un médicament classé selon son SMR les mêmes indicateurs qu’au paragraphe 4.3.1.

4.3.3.1 SMR 1 ou 2 – Majeur ou important

Ensemble des EI

Le tableau ci-dessous comptabilise tous les EI liés à un médicament de SMR majeur ou important :

Tableau 10 – Analyse des EI des médicaments à SMR majeur ou important – Ensemble des EI

	Total	Min	Q1	Q2	Q3	Max	Moyenne	ET	IC95
Ordonnances	7 840								
Nb de lignes	24 127	1	1	2	4	14	3,1	2,2	[3,0 - 3,1]
Nb de fiches d'EI	312 641	2	17	31	58,3	193	39,9	29,8	[39,2 - 40,5]
Nb d'EI	2 783 083	9	159	290	501	2 070	355,0	264,9	[349,1 - 360,8]
Nb d'EI différents	1 403 891	7	119	179	241	505	179,1	84,6	[177,1 - 180,9]

El fréquents et/ou graves

Le tableau ci-dessous comptabilise uniquement les EI fréquents et/ou graves liés à un médicament de SMR majeur ou important :

Tableau 11 – Analyse des EI des médicaments à SMR majeur ou important – EI fréquents et/ou graves

	Total	Min	Q1	Q2	Q3	Max	Moyenne	ET	IC95
Ordonnances	7 835								
Nb de lignes	23 947	1	1	2	4	14	3,1	2,2	[3 - 3,1]
Nb de fiches d'EI	206 110	1	11	21	38	130	26,3	19,8	[25,8 - 26,7]
Nb d'EI	2 001 737	1	119	210	360	1 446	255,5	192,5	[251,2 - 259,7]
Nb d'EI différents	1 186 571	1	98	149	209	478	151,4	78,3	[149,7 - 153,1]

En moyenne, au sein des ordonnances, les prescriptions de SMR de niveau 1 ou 2 sont liées à 255 EI dont 151 différents.

4.3.3.2 SMR 3 – Modéré

Ensemble des EI

Le tableau ci-dessous comptabilise tous les EI liés à un médicament de SMR modéré :

Tableau 12 – Analyse des EI des médicaments à SMR modéré – Ensemble des EI

	Total	Min	Q1	Q2	Q3	Max	Moyenne	ET	IC95
Ordonnances	2 695								
Nb de lignes	3 568	1	1	1	1	5	1,3	0,6	[1,2 - 1,3]
Nb de fiches d'EI	27 803	1	6	8	13	54	10,3	6,7	[10 - 10,5]
Nb d'EI	210 309	1	33	53	111	687	78,0	67,0	[75,5 - 80,5]
Nb d'EI différents	163 379	1	24	50	86	301	60,6	45,8	[58,8 - 62,3]

El fréquents et/ou graves

Le tableau ci-dessous comptabilise uniquement les EI fréquents et/ou graves liés à un médicament de SMR modéré :

Tableau 13 – Analyse des EI des médicaments à SMR modéré – EI fréquents et/ou graves

	Total	Min	Q1	Q2	Q3	Max	Moyenne	ET	IC95
Ordonnances	2 548								
Nb de lignes	3 304	1	1	1	1	5	1,3	0,6	[1,2 - 1,3]
Nb de fiches d'EI	17 278	1	3	6	9	41	6,8	4,7	[6,5 - 6,9]
Nb d'EI	152 941	1	17	50	85	591	60,0	54,7	[57,8 - 62,1]
Nb d'EI différents	134 200	1	14	50	80	292	52,7	43,0	[50,9 - 54,3]

En moyenne, au sein des ordonnances, les prescriptions de SMR de niveau 3 sont liées à 60 EI dont 53 différents.

4.3.3.3 SMR 4 – Faible

Ensemble des EI

Le tableau ci-dessous comptabilise tous les EI liés à un médicament de SMR faible :

Tableau 14 – Analyse des EI des médicaments à SMR faible – Ensemble des EI

	Total	Min	Q1	Q2	Q3	Max	Moyenne	ET	IC95
Ordonnances	2 102								
Nb de lignes	2 524	1	1	1	1	4	1,2	0,4	[1,1 - 1,2]
Nb de fiches d'EI	3 987	1	2	2	2	2	1,9	0,3	[1,8 - 1,9]
Nb d'EI	261 880	1	32	50	156	806	124,6	145,3	[118,3 - 130,7]
Nb d'EI différents	170 402	1	28	40	108	323	81,1	78,0	[77,7 - 84,4]

EI fréquents et/ou graves

Le tableau ci-dessous comptabilise uniquement les EI fréquents et/ou graves liés à un médicament de SMR faible :

Tableau 15 – Analyse des EI des médicaments à SMR faible – EI fréquents et/ou graves

	Total	Min	Q1	Q2	Q3	Max	Moyenne	ET	IC95
Ordonnances	1 998								
Nb de lignes	2 390	1	1	1	1	4	1,2	0,4	[1,1 - 1,2]
Nb de fiches d'EI	19 071	1	4	6	13	51	9,5	9,0	[9,1 - 9,9]
Nb d'EI	191 741	1	20	35	140	692	96,0	117,4	[90,8 - 101,1]
Nb d'EI différents	144 286	1	18	31	110	306	72,2	76,2	[68,8 - 75,5]

En moyenne, au sein des ordonnances, les prescriptions de SMR de niveau 4 sont liées à 96 EI dont 72 différents, avec une forte dispersion (distribution non gaussienne, médianes respectivement à 35 et 31).

4.3.3.4 SMR 5 – Insuffisant

Ensemble des EI

Le tableau ci-dessous comptabilise tous les EI liés à un médicament de SMR insuffisant :

Tableau 16 – Analyse des EI des médicaments à SMR insuffisant – Ensemble des EI

	Total	Min	Q1	Q2	Q3	Max	Moyenne	ET	IC95
Ordonnances	2 992								
Nb de lignes	3 887	1	1	1	2	5	1,3	0,6	[1,2 - 1,3]
Nb de fiches d'EI	24 335	1	4	6	11	37	8,1	5,8	[7,9 - 8,3]
Nb d'EI	144 041	1	12	21	75	430	48,1	58,4	[46 - 50,2]
Nb d'EI différents	108 859	1	10	19	62,3	236	36,4	40,2	[34,9 - 37,8]

El fréquents et/ou graves

Le tableau ci-dessous comptabilise uniquement les EI fréquents et/ou graves liés à un médicament de SMR insuffisant :

Tableau 17 – Analyse des EI des médicaments à SMR insuffisant – EI fréquents et/ou graves

	Total	Min	Q1	Q2	Q3	Max	Moyenne	ET	IC95
Ordonnances	2 615								
Nb de lignes	3 325	1	1	1	1	4	1,3	0,5	[1,2 - 1,2]
Nb de fiches d'EI	11 597	1	2	4	6	30	4,4	3,6	[4,2 - 4,5]
Nb d'EI	95 109	1	7	14	63	372	36,4	47,8	[34,5 - 38,2]
Nb d'EI différents	79 895	1	7	12	63	228	30,6	36,6	[29,1 - 31,9]

En moyenne, au sein des ordonnances, les prescriptions de SMR de niveau 5 sont liées à 36 EI dont 30 différents, avec une forte dispersion (distribution non gaussienne, médianes respectivement à 14 et 12).

4.3.4 Les EI en fonction de la classification ATC

Les tableaux ci-dessous reprennent pour les EI liés à un médicament classé selon le niveau 1 du code ATC les mêmes indicateurs qu'au paragraphe 4.3.1.

4.3.4.1 Classes ATC C – Système cardiovasculaire

Ensemble des EI

Le tableau ci-dessous comptabilise tous les EI liés à un médicament de classe ATC C :

Tableau 18 – Analyse des EI des prescriptions ATC C – Ensemble des EI

	Total	Min	Q1	Q2	Q3	Max	Moyenne	ET	IC95
Ordonnances	4 383								
Nb de lignes	9 656	1	1	2	3	9	2,2	1,3	[2,1 - 2,2]
Nb de fiches d'EI	154 034	1	18	32	49	112	35,1	20,0	[34,5 - 35,7]
Nb d'EI	1 120 389	1	133	229	355	1 050	255,6	152,8	[251 - 260,1]
Nb d'EI différents	674 151	1	108	158	202	297	153,8	61,3	[151,9 - 155,6]

El fréquents et/ou graves

Le tableau ci-dessous comptabilise uniquement les EI fréquents et/ou graves liés à un médicament de classe ATC C :

Tableau 19 – Analyse des EI des prescriptions ATC C – EI fréquents et/ou graves

	Total	Min	Q1	Q2	Q3	Max	Moyenne	ET	IC95
Ordonnances	4 347								
Nb de lignes	9 313	1	1	2	3	9	2,1	1,2	[2,1 - 2,1]
Nb de fiches d'EI	99 519	1	12	21	32	72	22,9	13,2	[22,5 - 23,2]
Nb d'EI	812 997	1	94	170	255	756	187,0	109,6	[183,7 - 190,2]
Nb d'EI différents	562 764	1	82	132	170	266	129,5	53,7	[127,8 - 131]

En moyenne, au sein des ordonnances, les prescriptions de classe ATC A sont liées à 187 EI dont 129 différents.

4.3.4.2 Classes ATC N – Système nerveux

Ensemble des EI

Le tableau ci-dessous comptabilise tous les EI liés à un médicament de classe ATC N :

Tableau 20 – Analyse des EI des prescriptions ATC N – Ensemble des EI

	Total	Min	Q1	Q2	Q3	Max	Moyenne	ET	IC95
Ordonnances	5 035								
Nb de lignes	7 742	1	1	1	2	9	1,5	0,9	[1,5 - 1,5]
Nb de fiches d'EI	78 171	1	6	10	21	114	15,5	12,6	[15,1 - 15,8]
Nb d'EI	876 728	1	52	106	257	1 815	174,1	169,3	[169,4 - 178,8]
Nb d'EI différents	535 174	1	43	86	171	373	106,3	70,9	[104,3 - 108,2]

EI fréquents et/ou graves

Le tableau ci-dessous comptabilise uniquement les EI fréquents et/ou graves liés à un médicament de classe ATC N :

Tableau 21 – Analyse des EI des prescriptions ATC N – EI fréquents et/ou graves

	Total	Min	Q1	Q2	Q3	Max	Moyenne	ET	IC95
Ordonnances	5 000								
Nb de lignes	7 637	1	1	1	2	9	1,5	0,9	[1,5 - 1,5]
Nb de fiches d'EI	52 914	1	4	6	14	84	10,6	8,9	[10,3 - 10,8]
Nb d'EI	598 991	1	25	63	179	1 388	119,8	126,8	[116,2 - 123,3]
Nb d'EI différents	412 596	1	23	62	142	341	82,5	65,2	[80,7 - 84,3]

En moyenne, au sein des ordonnances, les prescriptions de classe ATC N sont liées à 120 EI dont 82 différents, avec une forte dispersion (distribution non gaussienne, médianes respectivement à 63 et 62).

4.3.4.3 Classes ATC R – Système respiratoire

Ensemble des EI

Le tableau ci-dessous comptabilise tous les EI liés à un médicament de classe ATC R :

Tableau 22 – Analyse des EI des prescriptions ATC R – Ensemble des EI

	Total	Min	Q1	Q2	Q3	Max	Moyenne	ET	IC95
Ordonnances	2 887								
Nb de lignes	4 760	1	1	1	2	6	1,6	0,8	[1,6 - 1,6]
Nb de fiches d'EI	46 361	1	8	13	22	70	16,1	10,6	[15,6 - 16,4]
Nb d'EI	391 106	1	47	90	175	806	135,5	124,3	[130,9 - 140]
Nb d'EI différents	251 174	1	35	75	114	324	87,0	64,5	[84,6 - 89,3]

El fréquents et/ou graves

Le tableau ci-dessous comptabilise uniquement les EI fréquents et/ou graves liés à un médicament de classe ATC R :

Tableau 23 – Analyse des EI des prescriptions ATC R – EI fréquents et/ou graves

	Total	Min	Q1	Q2	Q3	Max	Moyenne	ET	IC95
Ordonnances	2 877								
Nb de lignes	4 720	1	1	1	2	6	1,6	0,8	[1,6 - 1,6]
Nb de fiches d'EI	29 534	1	4	8	14	52	10,3	7,9	[9,9 - 10,5]
Nb d'EI	286 732	1	22	70	133	692	99,7	99,0	[96 - 103,2]
Nb d'EI différents	216 342	1	22	65	98	306	75,2	62,8	[72,9 - 77,4]

En moyenne, au sein des ordonnances, les prescriptions de classe ATC R sont liées à 100 EI dont 75 différents, avec une forte dispersion (distribution non gaussienne, médianes respectivement à 70 et 65).

4.3.4.4 Classes ATC A – Voies digestives et métabolisme

Ensemble des EI

Le tableau ci-dessous comptabilise tous les EI liés à un médicament de classe ATC A :

Tableau 24 – Analyse des EI des prescriptions ATC A – Ensemble des EI

	Total	Min	Q1	Q2	Q3	Max	Moyenne	ET	IC95
Ordonnances	2 666								
Nb de lignes	4 226	1	1	1	2	8	1,6	0,9	[1,5 - 1,6]
Nb de fiches d'EI	35 119	1	7	13	17	57	13,2	8,2	[12,8 - 13,4]
Nb d'EI	268 523	1	43	102	139	710	100,7	74,0	[97,9 - 103,5]
Nb d'EI différents	189 091	1	31	81	101	232	70,9	44,2	[69,2 - 72,6]

El fréquents et/ou graves

Le tableau ci-dessous comptabilise uniquement les EI fréquents et/ou graves liés à un médicament de classe ATC A :

Tableau 25 – Analyse des EI des prescriptions ATC A – EI fréquents et/ou graves

	Total	Min	Q1	Q2	Q3	Max	Moyenne	ET	IC95
Ordonnances	2 534								
Nb de lignes	3 916	1	1	1	2	8	1,5	0,8	[1,5 - 1,5]
Nb de fiches d'EI	17 854	1	4	6	10	34	7,0	4,7	[6,8 - 7,2]
Nb d'EI	160 940	1	22	63	87	514	63,5	54,2	[61,4 - 65,6]
Nb d'EI différents	134 767	1	20	63	78	223	53,2	38,4	[51,6 - 54,6]

En moyenne, au sein des ordonnances, les prescriptions de classe ATC A sont liées à 64 EI dont 53 différents.

4.3.4.5 Classes ATC M – Muscle et squelette

Ensemble des EI

Le tableau ci-dessous comptabilise tous les EI liés à un médicament de classe ATC M :

Tableau 26 – Analyse des EI des prescriptions ATC M – Ensemble des EI

	Total	Min	Q1	Q2	Q3	Max	Moyenne	ET	IC95
Ordonnances	1 659								
Nb de lignes	1 827	1	1	1	1	4	1,1	0,3	[1 - 1,1]
Nb de fiches d'EI	21 652	2	10	13	14	48	13,1	5,2	[12,8 - 13,3]
Nb d'EI	228 761	4	84	158	179	496	137,9	64,4	[134,7 - 140,9]
Nb d'EI différents	175 671	4	61,5	126	136	208	105,9	43,1	[103,8 - 107,9]

EI fréquents et/ou graves

Le tableau ci-dessous comptabilise uniquement les EI fréquents et/ou graves liés à un médicament de classe ATC M :

Tableau 27 – Analyse des EI des prescriptions ATC M – EI fréquents et/ou graves

	Total	Min	Q1	Q2	Q3	Max	Moyenne	ET	IC95
Ordonnances	1 612								
Nb de lignes	1 750	1	1	1	1	4	1,1	0,3	[1 - 1,1]
Nb de fiches d'EI	14 186	1	7	9	10	31	8,8	3,3	[8,6 - 8,9]
Nb d'EI	174 864	1	74	122	139	378	108,5	47,6	[106,1 - 110,8]
Nb d'EI différents	152 864	1	68	112	122	184	94,8	38,4	[92,9 - 96,7]

En moyenne, au sein des ordonnances, les prescriptions de classe ATC B sont liées à 108 EI dont 95 différents.

4.3.4.6 Classes ATC B – Sang et organes hématopoïétiques

Ensemble des EI

Le tableau ci-dessous comptabilise tous les EI liés à un médicament de classe ATC B :

Tableau 28 – Analyse des EI des prescriptions ATC B – Ensemble des EI

	Total	Min	Q1	Q2	Q3	Max	Moyenne	ET	IC95
Ordonnances	1 290								
Nb de lignes	1 403	1	1	1	1	3	1,1	0,3	[1 - 1,1]
Nb de fiches d'EI	17 730	1	14	14	14	35	13,7	4,4	[13,5 - 13,9]
Nb d'EI	175 784	5	84	161	161	322	136,3	52,8	[133,3 - 139,1]
Nb d'EI différents	140 475	5	79	131	131	164	108,9	37,5	[106,8 - 110,9]

El fréquents et/ou graves

Le tableau ci-dessous comptabilise uniquement les EI fréquents et/ou graves liés à un médicament de classe ATC B :

Tableau 29 – Analyse des EI des prescriptions ATC B – EI fréquents et/ou graves

	Total	Min	Q1	Q2	Q3	Max	Moyenne	ET	IC95
Ordonnances	1 289								
Nb de lignes	1 402	1	1	1	1	3	1,1	0,3	[1 - 1,1]
Nb de fiches d'EI	13 347	1	10	10	11	27	10,4	4,0	[10,1 - 10,5]
Nb d'EI	138 956	3	82	124	124	248	107,8	41,6	[105,5 - 110]
Nb d'EI différents	121 814	3	79	111	111	143	94,5	31,1	[92,8 - 96,2]

En moyenne, au sein des ordonnances, les prescriptions de classe ATC J sont liées à 108 EI dont 94 différents.

4.3.4.7 Classes ATC J – Antiinfectieux généraux à usage systémique

Ensemble des EI

Le tableau ci-dessous comptabilise tous les EI liés à un médicament de classe ATC J :

Tableau 30 – Analyse des EI des prescriptions ATC J – Ensemble des EI

	Total	Min	Q1	Q2	Q3	Max	Moyenne	ET	IC95
Ordonnances	1 184								
Nb de lignes	1 218	1	1	1	1	3	1,0	0,2	[1 - 1]
Nb de fiches d'EI	13 492	4	9	12	13	36	11,4	3,5	[11,1 - 11,5]
Nb d'EI	136 091	14	79	113	146	370	114,9	44,0	[112,4 - 117,4]
Nb d'EI différents	112 087	14	64	101	117	200	94,7	30,7	[92,9 - 96,4]

El fréquents et/ou graves

Le tableau ci-dessous comptabilise uniquement les EI fréquents et/ou graves liés à un médicament de classe ATC J :

Tableau 31 – Analyse des EI des prescriptions ATC J – EI fréquents et/ou graves

	Total	Min	Q1	Q2	Q3	Max	Moyenne	ET	IC95
Ordonnances	1 184								
Nb de lignes	1 218	1	1	1	1	3	1,0	0,2	[1 - 1]
Nb de fiches d'EI	9 072	2	6	8	9	26	7,7	2,7	[7,5 - 7,8]
Nb d'EI	112 389	6	65	93	119	318	94,9	35,6	[92,8 - 96,9]
Nb d'EI différents	98 418	6	55	88	106	185	83,1	28,1	[81,5 - 84,7]

En moyenne, au sein des ordonnances, les prescriptions de classe ATC J sont liées à 95 EI dont 83 différents.

5 DISCUSSION

5.1 La base G2PM, support de l'étude

L'échantillon des médecins généralistes était différent de la profession par une plus forte représentation des médecins hommes, une plus forte implication dans l'enseignement, un plus fort engagement dans la recherche et la formation continue ; Les trois bases médicamenteuses présentes en médecine de ville (Vidal, BCB, Thériaque) étaient représentées au sein de l'échantillon.

Le choix des 11 situations cliniques standardisées était, selon les données de l'Observatoire de la Médecine Générale,¹² pertinent par rapport à l'activité des généralistes en termes de fréquence des recours, de prévalence de prise en charge (environ 45 % des actes et des problèmes de santé), de la prescription dans les domaines des pathologies aiguës/chroniques, des différents âges de la vie, des prescriptions uniques ou répétées.

L'étude de la variabilité inter-opérateur des opérateurs de saisie, conduite par un audit externe, avait montré une faible variabilité avec un taux d'erreur global de 4,6%, taux acceptable et remarquablement comparable aux taux habituellement observés dans les étapes de saisie ne comportant pas d'interprétation.

5.2 Effets indésirables

5.2.1 Attribution d'effets indésirables à un médicament

En amont de l'autorisation de mise sur le marché, la responsabilité d'un médicament dans l'apparition d'un effet indésirable repose en France sur deux démarches complémentaires et souvent associées :

- l'analyse détaillée de l'observation ou imputabilité,
- l'étude comparative de la fréquence de l'effet indésirable considéré [pharmacorama]¹³

En aval, au moment de la prescription, le médecin se fiera aux EI indiqués dans la base médicamenteuse ou à ceux rapportés par le patient. La pharmacovigilance reposera sur les déclarations faites par les soignants ou les patients.

L'ensemble de ces procédures laisse à penser que la fréquence des effets indésirables des médicaments pourrait être surévaluée par une imputabilité trop large (principe de précaution), mais elle est plus probablement largement sous évaluée du fait d'une sous déclaration liée à une démarche de déclaration contraignante et chronophage.

5.2.2 Médicaments prescrits, médicaments délivrés et effets indésirables

Les effets indésirables d'un médicament sont pour partie liés à la molécule active et pour partie aux excipients utilisés. Quelles que soient les explications apportées par le médecin, les EI auxquels le patient sera exposé vont dépendre au final du produit délivré par le pharmacien, qu'il s'agisse d'une prescription initiale en DC qui contraint

¹² <http://www.sfm.org>

¹³ www.pharmacorama.com

le pharmacien à la substitution, en règle générale par le produit disponible en stock, ou qu'il s'agisse de la substitution opérée par le pharmacien à une prescription du médecin sous le nom de fantaisie ou générique

5.3 Pertinence des indicateurs

L'information dont dispose le médecin traitant en temps réel est issue de la base d'aide à la prescription médicamenteuse qu'il utilise et cette information n'est pas univoque selon les bases consultées.

5.3.1 Notion de gravité

Le législateur a défini la gravité d'un effet indésirable létal comme « *sa capacité à mettre la vie du patient en danger, à entraîner une invalidité ou une incapacité importante ou durable [...]* ». Cette définition s'applique aussi bien aux médicaments prescrits à dose usuelle, ce qui relève de sa responsabilité, qu'aux médicaments en surdose, qu'il s'agisse par exemple d'une erreur du médecin dans la prescription, d'une erreur du patient dans la prise, d'une accumulation dans l'organisme pour des raisons physiologiques, de maladies intercurrentes, de sommation ou de potentialisation par des médicaments ayant un effet indésirable identique, voire d'interactions médicamenteuses, ...

Dans ce cadre, la sous-estimation du niveau « sévérité » est quasi certaine.

Par ailleurs, plusieurs modalités de « gravité » pouvant être associées à une fiche d'EI, à laquelle le praticien peut ne pas avoir accès, comment le clinicien peut-il interpréter une gravité « modérée à sévère ou prolongée » ? Ou encore, plusieurs gravités modérées associées du fait de la présence du même EI pour plusieurs médicaments d'une même ordonnance conduisent-elles à une gravité globale sévère ?

5.3.2 Notion de fréquence

La prise en compte de la fréquence dans les textes officiels pose deux questions :

- d'une part, elle n'apparaît que pour les doses usuelles,
- d'autre part, elle n'est pas renseignée au sein du référentiel utilisé pour cette étude – code 0 – pour 19 693 EI, conduisant dans l'hypothèse du pire, à les considérer comme fréquents.

5.3.3 Notion de fréquence et/ou gravité

Cette notion recoupe à la fois la fréquence (hors surdosage rappelons-le), la gravité et l'association des deux.

Mais, comme dans les cas précédents, elle ne prend pas en compte les sommations d'ensemble : un EI mentionné pour 3 produits différents a-t-il la même « probabilité » de se produire que s'il n'est mentionné qu'une seule fois ? Le bon sens voudrait que non, mais qu'en est-il en réalité, tant pour le médecin prescripteur que pour le patient qui lit les notices ?

5.3.4 Le nombre d'EI fréquents et/ou graves par ligne de prescription

L'ordonnance « moyenne » de la base G2PM comprenait 4 lignes de prescription, chiffres habituels retrouvés peu ou prou dans d'autres études [DREES 2005]¹⁴.

14 DREES 2005 « les prescriptions des médecins généralistes et leurs déterminants » Etudes et résultats n°440

À ces 4 lignes de prescription sont rattachés en moyenne 165,9 effets indésirables différents *fréquents et/ou graves*, sur lesquels le législateur a souhaité que le médecin traitant apporte une information claire, loyale et appropriée...

Le caractère ambitieux de cette loi est certain, compte tenu du volume de l'information à transmettre, et ce d'autant plus que cette information doit être réalisée au cours d'une consultation dont la durée moyenne (17mn) en médecine générale est déjà la plus longue d'Europe après la Suède¹⁵. Peut-être le législateur devrait-il proposer, à l'instar de ce qui a été institué par d'autres spécialités, une consultation spécifique d'information des patients.

Par ailleurs, l'impact de cette information du patient sur l'observance des traitements prescrits mériterait sans doute une étude médico-économique randomisée prenant en compte des indicateurs de morbi-mortalité avant que cette loi ne soit appliquée stricto sensu à l'ensemble de la profession.

5.3.5 Le nombre d'EI fréquents et/ou graves rapporté au SMR

Comme on pouvait s'y attendre, les médicaments à SMR majeur ou important, qui sont aussi les plus présents au sein des lignes d'ordonnance, concentrent les EI différents fréquents et/ou graves les plus nombreux (151 en moyenne), ce qui semble être la prise de risque non évitable dont le patient devrait être informé, voire averti, pour, en miroir, bénéficier d'un avantage estimé important en terme de santé par les autorités compétentes.

Au vu de ces résultats, il est sans doute légitime de s'interroger sur la prétendue bénignité des médicaments jugés à SMR insuffisant pour être présentés au remboursement mais suffisant pour être délivrés sans ordonnance ; leurs effets indésirables potentiels fréquents et ou graves sont en moyenne de 36 par ligne de prescription ... En absence d'information, le désir d'économie du législateur n'a-t-il pas poussé à l'imprudence ?

À l'heure où la tendance est à l'augmentation des médicaments délivrés sans ordonnance, la « mise en garde » face aux EI relève-t-elle du médecin prescripteur ou du Ministère de la santé dans le cadre plus vaste d'une éducation des citoyens à l'utilisation des moyens thérapeutiques ?

6 EN CONCLUSION

EICLAT semble être la première étude de ce type conduite dans notre pays concernant la prescription médicamenteuse en médecine générale. Paradoxalement, elle est produite par les médecins libéraux eux mêmes devant l'absence d'outils et de données fiables concernant les conditions de « sécurité » de leurs prescriptions, et leur capacité réelle à faire face à leurs obligations.

Elle montre que les informations produites par l'industrie pharmaceutique et validées par les autorités légales demeurent insuffisantes, tant dans leur nature, leur précision que leur exhaustivité. Une coopération plus importante avec les médecins libéraux eux mêmes sur ce sujet serait souhaitable, tant sont encore grandes les carences institutionnelles sur ce sujet.

Le vocabulaire utilisé n'est pas uniforme, les outils informatiques ne permettent pas aux prescripteurs un accès simple et pertinent à l'information, les effets d'additions ne sont pas documentés.

Enfin, et ce n'est sans doute pas la moindre des questions, la seule énumération des effets indésirables potentiels d'une prescription « usuelle » et pourtant jugée nécessaire (SRM majeur ou important) peut possiblement conduire à sa non observance.



7 REMERCIEMENTS

La SFMG remercie les docteurs Gilles Hebbrecht, François Raineri et Pascale Arnould, ainsi que Melle Cindy Patte, pour leur participation à la réalisation de ce travail, et Melles Catherine Veneau et Christel Guiguen pour leur relecture attentive de ce rapport.

Cette étude a bénéficié du soutien de l'URML Île-de-France.