

Mars 2013



Analyse en bref

Hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments chez les personnes âgées, de 2006 à 2011

Introduction

Selon la définition de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), les réactions indésirables aux médicaments désignent les effets indésirables d'un médicament qui a été administré correctement dans une dose appropriée, à des fins thérapeutiques ou prophylactiques (c'est-à-dire préventives)¹. Des études antérieures ont estimé que de 1 % à 25 % de toutes les admissions à l'hôpital et les visites au service d'urgence sont liées à des médicaments. Les estimations varient toutefois selon la méthodologie de l'étude et la source de données²⁻⁵. En outre, jusqu'à deux tiers des admissions à l'hôpital et des visites au service d'urgence liées aux médicaments seraient dues aux réactions indésirables aux médicaments²⁻⁵.

Il a été déclaré que jusqu'à un quart des patients qui se rendent au service d'urgence en raison de réactions indésirables aux médicaments sont admis à l'hôpital^{4, 5}. En général, les réactions indésirables aux médicaments menant à une hospitalisation représentent des réactions graves dont le traitement exige davantage de ressources⁵⁻⁷. Une étude récente a révélé qu'au Canada, les visites au service d'urgence et les admissions à l'hôpital liées aux réactions indésirables aux médicaments chez les personnes âgées coûtent environ 35,7 millions de dollars et que les coûts d'hospitalisation représentent plus de 80 % de ce montant⁷.

Les antibiotiques, les anticoagulants, les antinéoplasiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les analgésiques font partie des médicaments les plus couramment associés aux réactions indésirables^{2, 6, 8-10}. On sait également que d'autres facteurs peuvent accroître le risque de réactions indésirables aux médicaments, notamment l'âge et le sexe du patient, la présence de comorbidités, le nombre de médicaments pris par le patient, l'instauration ou non d'un nouveau traitement médicamenteux, le nombre de pharmacies à dispenser des services, le nombre de prescripteurs consultés et l'hospitalisation ou non du patient au cours de la dernière année⁴⁻¹³.

Programme de coordination de l'image de marque

La production du présent rapport est rendue possible grâce à un apport financier de Santé Canada et des gouvernements provinciaux et territoriaux. Les opinions exprimées dans ce rapport ne représentent pas nécessairement celles de Santé Canada ou celles des gouvernements provinciaux et territoriaux.

Types de soins

Notre vision

De meilleures données pour de meilleures décisions : des Canadiens en meilleure santé

Notre mandat

Exercer le leadership visant l'élaboration et le maintien d'une information sur la santé exhaustive et intégrée pour des politiques avisées et une gestion efficace du système de santé qui permettent d'améliorer la santé et les soins de santé

Nos valeurs

Respect, intégrité, collaboration, excellence, innovation

Les personnes âgées présentent un risque accru de réactions indésirables aux médicaments et d'autres types d'événements indésirables liés aux médicaments en raison du nombre de médicaments qu'elles prennent, de la prévalence élevée de certaines affections chroniques au sein de leur groupe et des changements corporels liés à l'âge^{8, 14}.

La présente analyse utilise des données tirées de deux bases de données gérées par l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS), soit la Base de données sur les congés des patients (BDGP) et la Base de données sur la morbidité hospitalière (BDMH), et provenant de l'ensemble des provinces et des territoires du Canada pour résoudre les questions concernant la prévalence des hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments chez les personnes âgées (personnes âgées de 65 ans ou plus), notamment les types de médicaments utilisés et les réactions ayant motivé ces hospitalisations.

Tirées de la base de données du Système national d'information sur l'utilisation des médicaments prescrits (SNIUMP), également gérée par l'ICIS, les données pouvant être couplées qui sont issues des demandes de remboursement des personnes âgées adhérant au régime public d'assurance-médicaments de trois provinces (Alberta, Manitoba et Île-du-Prince-Édouard) ont servi à évaluer les facteurs de risque potentiels des hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments. Les facteurs évalués comprennent l'âge, le sexe, le nombre de médicaments concomitants, le nombre de prescripteurs et le nombre de pharmacies à fournir des médicaments. Les données couplées des demandes de remboursement ont également servi à comparer la pharmacothérapie avant l'admission et après la sortie des personnes âgées afin de déterminer la fréquence à laquelle l'hospitalisation en raison de réactions indésirables aux médicaments a mené à une modification de la pharmacothérapie.

Méthodes

Base de données sur les congés des patients et Base de données sur la morbidité hospitalière

La Base de données sur les congés des patients (BDGP) et la Base de données sur la morbidité hospitalière (BDMH) contiennent de l'information de nature démographique, administrative et clinique sur les sorties des établissements de soins de courte durée (congés, décès, départs volontaires et transferts). Les établissements dans l'ensemble des provinces et territoires (à l'exception du Québec) doivent déclarer des données à la BDGP. Les enregistrements du Québec sur les patients hospitalisés en soins de courte durée sont soumis à l'ICIS au moyen d'un processus différent et sont ensuite intégrés à la BDMH. Les données de la BDMH proviennent d'un sous-ensemble de données de la BDGP en ce qui concerne les autres provinces et territoires. Dans le cadre de la présente analyse, les données sur les mortinaissances, les donneurs décédés et les sorties d'établissements autres que de soins de courte durée n'ont pas été prises en compte.

Base de données du Système national d'information sur l'utilisation des médicaments prescrits

Les données sur les demandes de remboursement de médicaments utilisées dans la présente analyse sont tirées de la base de données du SNIUMP à partir des renseignements soumis par les régimes publics d'assurance-médicaments de l'Alberta, du Manitoba et de l'Île-du-Prince-Édouard, les trois provinces disposant de données pouvant être couplées. Bien que la présente analyse ne les prenne pas en compte, la base de données du SNIUMP contient également des données soumises par les régimes publics d'assurance-médicaments de la Saskatchewan, de l'Ontario, du Nouveau-Brunswick et de la Nouvelle-Écosse ainsi que par le programme fédéral de médicaments offert par la Direction générale de la santé des Premières Nations et des Inuits. Le SNIUMP contient des données pancanadiennes liées aux formulaires utilisés par les régimes publics, aux demandes de remboursement de médicaments et aux politiques des régimes, ainsi que

des statistiques sur la population. Il est conçu de façon à fournir des données qui appuient des analyses comparatives exactes et pertinentes en vue de l'élaboration de politiques pharmaceutiques éclairées et de la gestion efficace des régimes publics d'assurance-médicaments du Canada.

La base de données du SNIUMP comprend les demandes approuvées par les régimes publics d'assurance-médicaments, que ce soit pour remboursement ou pour l'application d'une franchiseⁱ, que le patient ait utilisé ou non le médicament.

La base de données du SNIUMP ne comprend pas les renseignements sur les éléments suivants :

- les médicaments dispensés dans les hôpitaux;
- les ordonnances qui ont été délivrées, mais jamais exécutées;
- les ordonnances qui ont été exécutées, mais pour lesquelles les coûts des médicaments n'ont fait l'objet d'aucune demande de remboursement auprès des régimes publics ou qui ont été rejetés par ces derniers;
- les diagnostics ou les affections à l'origine des ordonnances.

Couplage des données

Les données de la BDCP ont été liées à celles de la base de données du SNIUMP concernant l'Alberta, le Manitoba et l'Île-du-Prince-Édouard, soit les provinces pour lesquelles l'ICIS détient des données permettant un tel couplage. La base de données du SNIUMP contient des données sur les demandes de remboursement soumises aux régimes publics d'assurance-médicaments, mais l'analyse des données couplées a uniquement porté sur les personnes âgées, la sous-population pour laquelle ce type de données est le plus complet au sein des trois provinces et chez qui le risque de réactions indésirables aux médicaments est le plus élevé. Entre 2006-2007 et 2010-2011, 15 546 personnes âgées ont été hospitalisées en raison de réactions indésirables aux médicaments, telles que celles-ci ont été définies dans la présente analyse, au sein des trois provinces étudiées. De ce nombre, 15 103 patients (97,2 %) comptaient au moins une demande de remboursement de médicaments dans la base de données du SNIUMP au cours de la période de l'étude. Consultez l'annexe A pour obtenir des précisions sur les populations de personnes âgées qui figurent dans les bases de données indiquées.

Définitions

1. **Code de cause externe** : Le code servant à classifier un fait ou des circonstances propres au milieu en tant que cause des lésions traumatiques, de l'empoisonnement ou d'autres effets indésirables.
2. **Comorbidité après l'admission** : Une affection qui survient à la suite de l'admission et qui contribue à augmenter la durée du séjour ou l'utilisation des ressources.
3. **Comorbidité avant l'admission** : Une affection déjà présente au moment de l'admission et qui contribue à augmenter la durée du séjour ou l'utilisation des ressources.
4. **Demandeurs** : Les personnes âgées dont au moins une demande a été acceptée par les régimes publics d'assurance-médicaments, que ce soit pour un remboursement ou pour l'application d'une franchiseⁱⁱ.

i. Au Manitoba et en Saskatchewan, cela comprend les demandes de remboursement acceptées dans le cas des personnes qui sont admissibles à un régime provincial d'assurance-médicaments, mais qui n'ont pas soumis une demande de couverture et qui, par conséquent, n'ont pas de franchise définie.

ii. Au Manitoba et en Saskatchewan, cela comprend les demandes de remboursement qui ont été acceptées dans le cas des personnes âgées qui étaient admissibles à un régime provincial d'assurance-médicaments, mais qui n'avaient pas soumis une demande de couverture et qui, par conséquent, n'avaient pas de franchise définie.

5. **Diagnostic principal** : Le diagnostic responsable de la plus grande portion de la durée du séjour à l'hôpital ou ayant requis la plus grande utilisation de ressources.
6. **Diagnostic secondaire** : Une affection déjà présente au moment de l'admission, mais qui ne contribue pas à augmenter la durée du séjour ou n'exige aucune ressource au-delà de celles utilisées pour le traitement d'entretien de l'affection.
7. **Nombre de médicaments** : Le nombre de médicaments distincts (tels qu'ils sont définis au cinquième niveau du système de classification anatomique thérapeutique chimique) figurant dans les demandes de remboursement de médicaments d'une personne âgée au cours d'une année donnée. Ce chiffre ne rend pas nécessairement compte du nombre de médicaments consommés en même temps (p. ex. la plupart des médicaments en vente libre ne sont pas pris en compte) et ne comprend pas les médicaments pour lesquels aucune demande de remboursement n'a été soumise au régime public d'assurance-médicaments ou acceptée par ce dernier.

Systemes de classification des médicaments

Deux systèmes de classification des médicaments ont été utilisés dans le cadre de la présente analyse. Dans la base de données du SNIUMP, les médicaments sont classifiés au moyen des numéros d'identification du médicament (DIN) attribués par Santé Canada et des codes de classification anatomique thérapeutique chimique (ATC) de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS)¹⁵, alors que dans la BDCP, les médicaments sont recensés selon la *Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, dixième version, Canada (CIM-10-CA)*¹⁶.

Détermination des réactions indésirables aux médicaments

Selon la définition de l'OMS, les réactions indésirables aux médicaments désignent les effets indésirables d'un médicament qui a été administré correctement dans une dose appropriée à des fins thérapeutiques ou prophylactiques (préventives)¹. Cette définition exclut les empoisonnements accidentels ou non, qui sont caractérisés par une surdose de substances délivrées sur ordonnance ou par l'administration ou la prise de la mauvaise substance.

La méthodologie qui a servi à déterminer les réactions indésirables aux médicaments est semblable à celle utilisée dans le cadre d'études antérieures, lesquelles s'appuyaient sur les codes de la CIM pour relever les hospitalisations motivées par des réactions indésirables aux médicaments^{2, 5, 7, 10, 13}. Nous avons donc repéré les abrégés contenant :

1. un code de diagnostic principal lié à un médicament ou causé par un médicament (annexe B)ⁱⁱⁱ, dans la mesure où l'abrége n'indique pas que le diagnostic principal est survenu après l'admission; ou
2. une comorbidité avant l'admission^{iv} liée à un médicament ou causée par un médicament (annexe B); ou
3. un code de cause externe lié à un médicament (codes de la CIM-10-CA Y40 à Y59).

Comme il a été mentionné précédemment, les cas de diagnostic principal survenant après l'admission (1,5 % des hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments) n'ont pas été pris en compte. Ils ont été repérés lorsque le même diagnostic a été codifié à titre de diagnostic principal et de comorbidité après l'admission.

iii. Les codes intégrant à la fois des diagnostics liés à des médicaments et d'autres diagnostics ont été exclus.

iv. Cette règle ne s'appliquait pas aux données du Québec puisque celles-ci ne permettent pas de distinguer les comorbidités avant l'admission des diagnostics secondaires (qui n'ont pas une grande incidence sur le traitement ni la durée de séjour)¹⁷.

Dans les cas de réactions indésirables uniquement caractérisées par un code de cause externe, les abrégés faisant également état d'une comorbidité après l'admission ont été exclus puisque rien ne permettait de déterminer si le diagnostic lié aux médicaments était survenu avant ou après l'admission^v. Enfin, les réactions indésirables aux médicaments survenant après l'admission ont également été mises de côté puisque rien ne permettait de démontrer que le patient aurait eu besoin de traitements en milieu hospitalier si ces réactions s'étaient produites à l'extérieur de l'hôpital.

Détermination des changements de pharmacothérapie à la suite de l'hospitalisation

La comparaison entre les demandes de remboursement de médicaments soumises dans les 365 jours précédant l'admission à l'hôpital en raison de réactions indésirables aux médicaments et les demandes de remboursement soumises dans les 365 jours suivant le congé a permis de relever les changements apportés à la pharmacothérapie à la suite de l'hospitalisation. L'analyse n'a pas tenu compte des patients n'ayant soumis aucune demande de remboursement au cours de ces deux périodes (11,4 % des patients ont présenté des demandes de remboursement avant leur hospitalisation, mais aucune par la suite). L'examen a porté sur quatre types de modifications : instauration d'un nouveau médicament, cessation d'un médicament, changement de médicament et changement de posologie.

Ainsi, les patients ayant soumis une demande de remboursement à l'égard d'un médicament uniquement au cours de la période suivant l'hospitalisation, et non avant, sont réputés avoir commencé à prendre un nouveau médicament (selon la définition du code de cinquième niveau de l'ATC). Par opposition, les patients ayant soumis une demande de règlement à l'égard d'un médicament uniquement au cours de la période précédant leur hospitalisation sont réputés avoir cessé de prendre ce médicament.

Les changements de médicaments englobent les cas où les patients ont cessé de prendre un médicament, mais ont commencé à en prendre un autre qui fait partie de la même catégorie de médicaments (p. ex. les anticoagulants). En théorie, à cette échelle, les catégories désignent les groupes de médicaments différents qui ciblent le même organe ou système et agissent de manière semblable pour traiter des affections médicales semblables.

Enfin, les changements de posologie visent les cas où les patients ont cessé de prendre le médicament sous une forme ou un dosage donné et ont commencé à le prendre sous une autre forme ou un autre dosage.

Détermination des facteurs de risque des hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments

La mesure du risque relatif de réactions indésirables aux médicaments associé à divers facteurs s'appuie sur une régression logistique utilisant les données sur les demandes de remboursement de médicaments et les sorties des hôpitaux des personnes âgées adhérant à un régime public d'assurance-médicaments en Alberta, au Manitoba et à l'Île-du-Prince-Édouard en 2009-2010. Un total de 520 308 personnes âgées ont vu leurs demandes de remboursement de médicaments être acceptées par les régimes publics d'assurance-médicaments de ces trois provinces en 2009-2010.

Les facteurs de risque des réactions indésirables aux médicaments (ou les variables indépendamment associées à ceux-ci) ont été définis au moyen des données sur les sorties des hôpitaux et les demandes de remboursement de médicaments pour l'exercice 2009-2010. Les demandes de remboursement de

v. La prise en compte de ces cas fait augmenter le nombre d'hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments chez les personnes âgées, indiqué sous forme de pourcentage du nombre total d'hospitalisations. Ce pourcentage passe en effet de 2,7 % à 4,4 % entre 2006-2007 et 2010-2011.

médicaments ont permis de déterminer le nombre de médicaments distincts qui ont été soumis au régime pour un remboursement, ainsi que le nombre de prescripteurs et de pharmacies ayant dispensé des services à cet égard en 2009-2010. Les abrégés de sortie ont servi à déterminer si les personnes âgées ont été hospitalisées ou non, au motif de réactions indésirables ou non, au cours de cette même année. La variable dépendante a indiqué si les personnes âgées ont été hospitalisées en raison de réactions indésirables aux médicaments en 2010-2011. De manière globale, 0,6 % des personnes âgées adhérant à un régime public d'assurance-médicaments en Alberta, au Manitoba et à l'Île-du-Prince-Édouard en 2009-2010 ont été hospitalisées en raison de réactions indésirables aux médicaments en 2010-2011.

Limites

Le recours aux données administratives des hôpitaux pour relever de manière rétrospective les réactions indésirables aux médicaments résulte probablement en une sous-estimation de la prévalence des hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments, puisque des données essentielles ont pu être omises ou saisies de manière erronée^{5, 6, 18}. Bien que la méthodologie employée dans le cadre de l'étude ait un effet prouvé sur la prévalence estimée des réactions indésirables aux médicaments, les résultats semblent afficher des similitudes à l'échelle de toutes les études, sur le plan des catégories de médicaments les plus fréquemment associées aux réactions indésirables et des autres éléments qui caractérisent ces réactions^{6, 19}.

Entre 2006-2007 et 2010-2011, 57,0 % des abrégés de sortie des hôpitaux visant les personnes âgées indiquent des comorbidités avant l'admission^{vi}. Pour ces abrégés, il n'est pas possible de déterminer avec certitude si le code de cause externe est lié au diagnostic principal ou à l'une des comorbidités avant l'admission. Ainsi, dans la plupart de ces cas, le diagnostic qui correspond à la réaction indésirable aux médicaments ne peut être cerné. Le ou les diagnostics qui ont mené à l'hospitalisation du patient ne sont pas non plus déterminés. Toutefois, on sait que le patient a subi une réaction indésirable à un médicament avant l'admission et qu'il a reçu des soins hospitaliers à cet égard.

Dans l'ensemble, les taux de couplage des données sont très élevés (97,2 % des patients hospitalisés en raison de réactions indésirables aux médicaments sont associés à une demande de remboursement de médicaments dans la base de données du SNIUMP). Toutefois, ces taux diminuent à l'ajout d'un nouveau critère de couplage en vertu duquel le médicament inscrit sur l'abrége de sortie des hôpitaux à titre de médicament responsable de la réaction indésirable doit également figurer sur une des demandes de remboursement du patient. Par exemple, après avoir exclu les patients ne comptant aucun enregistrement dans la base de données du SNIUMP à des fins de couplage, seulement 84,8 % des patients hospitalisés en raison d'une réaction indésirable associée à un anticoagulant ont soumis une demande de remboursement visant un anticoagulant dans les 365 jours qui ont précédé leur hospitalisation (tableau 1). Parmi les cinq catégories de médicaments^{vii} les plus fréquemment associées aux hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments, les glucocorticoïdes détiennent le deuxième taux de couplage le plus élevé, soit 82,4 %, tandis que les opioïdes et les AINS affichent respectivement un taux de 78,1 % et de 62,6 %, chez les patients ayant été hospitalisés pour ces motifs. Le taux de couplage des antinéoplasiques, qui englobent les traitements contre le cancer, s'élève à seulement 10,8 %. Il est toutefois admis que la majorité de ces médicaments sont administrés dans les hôpitaux ou les cliniques de soins ambulatoires, ce qui fait en sorte de réduire le nombre de demandes de remboursement versées à la base de données du SNIUMP. Les faibles

vi. Cette règle ne s'applique pas aux données du Québec puisque celles-ci ne permettent pas de distinguer les comorbidités avant l'admission des diagnostics secondaires (qui n'ont pas une grande incidence sur le traitement ni la durée de séjour)¹⁷.

vii. Les catégories de médicaments ont été codifiées dans la base de données du SNIUMP en fonction du code ATC, de la manière suivante : **anticoagulants** : B01 — agents antithrombotiques; **antineoplasiques** : L01 — agents antinéoplasiques; **opioïdes** : N02A — opioïdes; **AINS** : M01A — produits anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens; **glucocorticoïdes** : H02AB — glucocorticoïdes; R03BA — glucocorticoïdes; et R03AK — adrénérgiques et autres médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires.

taux de couplage peuvent aussi s'expliquer par les différences de catégorisation entre les systèmes de classification des médicaments utilisés au sein des deux sources de données, par la mauvaise classification des médicaments dans les abrégés de sortie des hôpitaux ou par le fait que les demandes de remboursement n'ont pas été soumises aux régimes publics d'assurance-médicaments (p. ex. les médicaments en vente libre tels que certains AINS, les médicaments directement payés par le patient et les demandes soumises à un payeur privé). Les abrégés des hôpitaux ont été pris en compte dans le cadre de cette analyse, qu'une demande de remboursement pour le médicament visé figure ou non dans la base de données du SNIUMP avant l'hospitalisation du patient.

Tableau 1 : Pourcentage des hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments chez les personnes âgées associées à une demande de remboursement pour le médicament visé dans la base de données du SNIUMP, selon le nombre de jours qui se sont écoulés entre la dernière demande et l'admission, certaines catégories de médicaments* et provinces†, de 2006-2007 à 2010-2011

Catégorie de médicaments	≤ 30 jours	≤ 365 jours
Anticoagulants	48,9 %	84,8 %
Antinéoplasiques	5,6 %	10,8 %
Opioïdes et analgésiques connexes	59,7 %	78,1 %
Glucocorticoïdes et analogues synthétiques	51,5 %	82,4 %
AINS‡ (à l'exclusion des salicylates)	34,9 %	62,6 %

Remarques

* Les cinq catégories de médicaments les plus fréquemment associées aux hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments.

† Les trois provinces qui, en juillet 2012, soumettaient à la BDCP et à la base de données du SNIUMP des données pouvant être couplées : Alberta, Manitoba et Île-du-Prince-Édouard.

‡ Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Sources

Base de données du Système national d'information sur l'utilisation des médicaments prescrits, Base de données sur les congés des patients et Base de données sur la morbidité hospitalière, Institut canadien d'information sur la santé.

Analyse

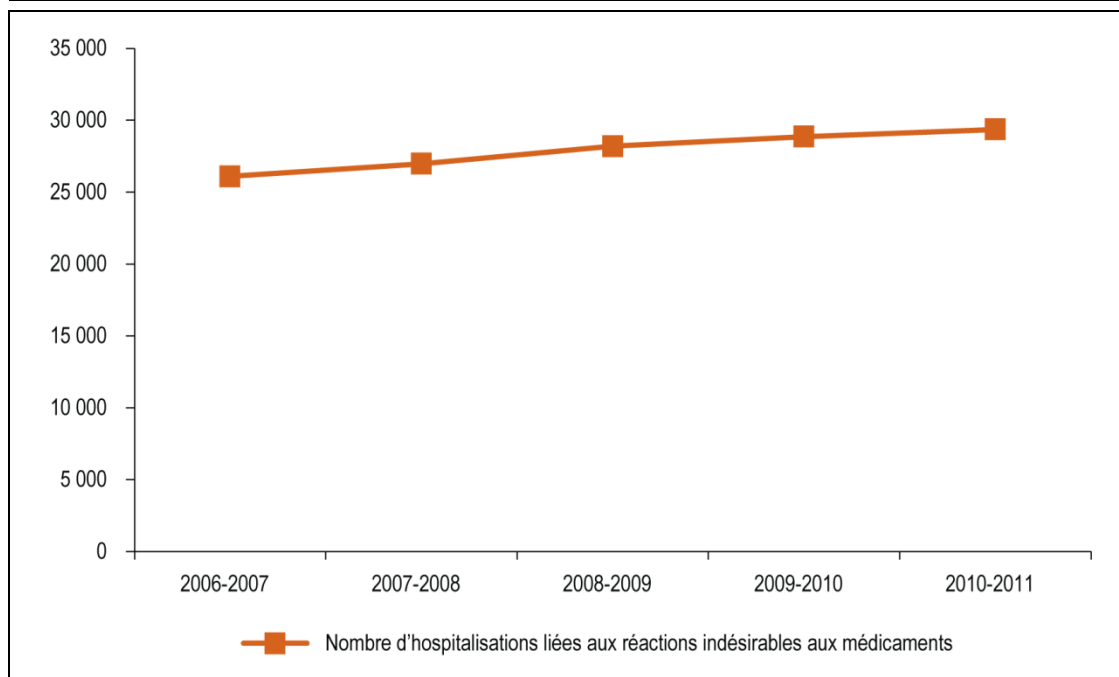
La présente analyse comprend deux volets. Le premier volet porte sur l'analyse des données sur les sorties des hôpitaux de l'ensemble des provinces et des territoires du Canada. Cette analyse donne un aperçu de la prévalence des hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments, des médicaments les plus souvent associés à ce type d'hospitalisation et des types de réactions indésirables les plus courantes. Le deuxième volet présente une analyse des données sur les sorties des hôpitaux couplées aux données sur les demandes de remboursement de médicaments de l'Alberta, du Manitoba et de l'Île-du-Prince-Édouard. Cette analyse examine la relation entre les divers facteurs de risque potentiels et la manière dont ils sont associés aux hospitalisations en raison de réactions indésirables aux médicaments. Elle compare également la pharmacothérapie avant l'admission et après la sortie des personnes âgées afin de déterminer la fréquence à laquelle l'hospitalisation en raison de réactions indésirables aux médicaments a mené à une modification de la pharmacothérapie.

Les abrégés de sortie des hôpitaux révèlent-ils fréquemment des hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments?

L'analyse a permis de déterminer que une personne âgée canadienne sur 200 (plus de 27 000 personnes âgées) a été hospitalisée en raison de réactions indésirables aux médicaments en 2010-2011. Elle indique également qu'au cours de la même période, un Canadien sur 1 000 (en excluant les personnes âgées) a été hospitalisé en raison de réactions indésirables aux médicaments. Entre 2006-2007 et 2010-2011, le nombre d'hospitalisations de personnes âgées liées à des réactions indésirables aux médicaments relevées a en

moyenne augmenté de 3 % par année (figure 1). Au cours de cette période, la proportion des hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments est demeurée relativement stable, comptant pour 2,6 % à 2,8 % de toutes les hospitalisations chez les personnes âgées au cours de chacune des cinq années. Comme il a été mentionné précédemment, on sait que les données administratives ne rendent pas compte de toutes les réactions indésirables aux médicaments. Il est donc fort probable que le taux réel d'hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments soit supérieur au taux estimé dans le cadre de la présente analyse (voir la section Limites pour obtenir des précisions)^{5, 6, 18}.

Figure 1 : Nombre d'hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments chez les personnes âgées, Canada, de 2006-2007 à 2010-2011



Sources

Base de données sur les congés des patients et Base de données sur la morbidité hospitalière, Institut canadien d'information sur la santé.

Bien que les personnes âgées représentaient 14,2 % de la population canadienne en 2010-2011, elles comptent pour 57,6 % des hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments qui se sont produites entre 2006-2007 et 2010-2011. Les hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments représentent 2,7 % des hospitalisations chez les personnes âgées entre 2006-2007 et 2010-2011, mais seulement 1,0 % des hospitalisations chez les personnes de moins de 65 ans.

Presque toutes les hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments (97,0 %) ont été déterminées par la présence d'un code de cause externe lié aux médicaments (tableau 2). Une moindre proportion affiche un code de diagnostic principal lié à des médicaments (8,1 %) ou une comorbidité avant l'admission liée à des médicaments (10,2 %)^{viii}. Ces proportions demeurent semblables si l'on tient uniquement compte des données de l'Alberta, du Manitoba et de l'Île-du-Prince-Édouard. Le fait que les données des abrégés du Québec ne distinguent pas les comorbidités avant l'admission explique par ailleurs la différence entre les deux taux de réactions indésirables aux médicaments indiquées par une comorbidité avant l'admission (14,9 % dans les trois provinces comparativement à 10,2 % dans l'ensemble des provinces et territoires).

viii. Par ailleurs, 15,2 % des hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments ont été relevées à l'aide de plus d'un code (p. ex. un code de diagnostic principal et un code de cause externe).

Tableau 2 : Nombre d'hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments chez les personnes âgées et pourcentage de toutes les hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments chez les personnes âgées, selon le critère de sélection, de 2006-2007 à 2010-2011

Provinces et territoires	Diagnostic principal indiquant une réaction indésirable à un médicament	Comorbidité avant l'admission indiquant une réaction indésirable à un médicament	Codes de causes externes indiquant une réaction indésirable à un médicament	Nombre total de réactions indésirables aux médicaments
Alberta, Manitoba et Île-du-Prince-Édouard	1 441 (8,3 %)	2 590 (14,9 %)	16 873 (96,9 %)	17 405
Ensemble des provinces et des territoires	11 240 (8,1 %)	14 251 (10,2 %)	135 294 (97,0 %)	139 480

Sources

Base de données sur les congés des patients et Base de données sur la morbidité hospitalière, Institut canadien d'information sur la santé.

Quels médicaments sont les plus fréquemment associés aux hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments?

Les anticoagulants forment la catégorie de médicaments la plus fréquemment associée aux hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments, comptant pour 12,6 % de ces hospitalisations entre 2006-2007 et 2010-2011 (tableau 3). Le diagnostic le plus fréquemment associé aux anticoagulants est le saignement. Des études antérieures ont par ailleurs révélé que les anticoagulants faisaient partie des catégories de médicaments les plus fréquemment associées aux réactions indésirables aux médicaments^{2, 6, 8-10, 20}.

Tableau 3 : Dix principales catégories de médicaments les plus fréquemment associées aux hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments chez les personnes âgées, de 2006-2007 à 2010-2011

Catégorie de médicaments	Usages courants	Diagnostic le plus souvent lié à l'hospitalisation	Pourcentage des réactions indésirables aux médicaments
Anticoagulants	Prévention des crises cardiaques et des AVC	Troubles hémorragiques (saignements) dus à des anticoagulants circulants	12,6 %
Antinéoplasiques	Cancer	Neutropénie (faible numération de globules blancs)	12,1 %
Opiïdes et analgésiques connexes	Gestion de la douleur	Constipation	7,4 %
Glucocorticoïdes et analogues synthétiques	Asthme	Maladie pulmonaire obstructive chronique avec infection aiguë des voies respiratoires inférieures	6,9 %
AINS* (à l'exclusion des salicylates)	Arthrite, gestion de la douleur, inflammation	Ulcère de l'estomac chronique ou non précisé avec hémorragie (saignement)	4,9 %
Antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, non classés ailleurs	Insuffisance cardiaque, hypertension artérielle et angine (douleur à la poitrine)	Bradycardie (rythme cardiaque faible), sans précision	4,6 %
Autres diurétiques (dose-réponse à nivellement rapide, non thiazidiques)	Insuffisance cardiaque, hypertension artérielle	Hypo-osmolalité et hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang)	3,6 %
Dérivés de la benzothiadiazine (diurétiques thiazidiques)	Hypertension artérielle	Hypo-osmolalité et hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang)	3,2 %

Tableau 3 : Dix principales catégories de médicaments les plus fréquemment associées aux hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments chez les personnes âgées, de 2006-2007 à 2010-2011 (suite)

Catégorie de médicaments	Usages courants	Diagnostic le plus souvent lié à l'hospitalisation	Pourcentage des réactions indésirables aux médicaments
Glucosides cardiotoniques et médicaments d'action similaire (p. ex. digoxine)	Insuffisance cardiaque, arythmie (pouls irrégulier)	Bradycardie (rythme cardiaque faible), sans précision	3,1 %
Antipsychotiques	Symptômes de démence, schizophrénie, trouble bipolaire	Désorientation, sans précision	2,7 %

Remarque

* Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Sources

Base de données sur les congés des patients et Base de données sur la morbidité hospitalière, Institut canadien d'information sur la santé.

Les anticoagulants, en particulier les antagonistes de la vitamine K tels que la warfarine, soulèvent un défi d'ordre clinique en raison de leur marge thérapeutique étroite et du suivi minutieux qu'ils exigent. Les patients ne répondent pas tous de la même façon aux anticoagulants^{21, 22}. Il faut donc effectuer des analyses sanguines fréquentes afin de déterminer, puis de maintenir, une dose à la fois sécuritaire et efficace^{21, 22}. Les nouveaux anticoagulants entraînent des réponses plus uniformes chez les patients et exigent un suivi moins étroit, mais ils ne réduisent pas le risque de saignement de façon significative comparativement à un traitement par la warfarine étroitement surveillé²².

Diverses stratégies de gestion des médicaments ont été mises en place afin de minimiser le risque de saignement, y compris les cliniques de soins spécialisés et l'autogestion des patients²³⁻²⁵.

Les cliniques de soins spécialisés planifient les analyses sanguines des patients et en assurent le suivi, déterminent la dose de médicaments requise, établissent une surveillance à l'égard des interactions médicamenteuses et renseignent les patients quant à l'utilisation appropriée de leurs médicaments^{24, 25}. Des études ont démontré que ces cliniques amélioreraient la gestion des médicaments de la part des patients, mais n'ont pas toutes révélé une réduction du risque de saignement²⁴⁻²⁶.

Pour ce qui est de l'autogestion, on enseigne aux patients à réaliser leurs propres analyses sanguines, à communiquer leurs résultats aux professionnels de la santé et à composer avec les changements posologiques qui leur sont prescrits. Même s'il n'a pas été démontré que l'autogestion des patients réduisait le risque de saignement, on sait qu'elle augmente la satisfaction des patients sans accroître le risque de saignement^{24, 25}.

Les antinéoplasiques ainsi que les opioïdes et autres analgésiques connexes sont eux aussi fréquemment associés aux hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments. Le diagnostic le plus fréquemment associé aux hospitalisations liées aux antinéoplasiques est la neutropénie (une faible numération des globules blancs), tandis que celui le plus fréquemment associé aux hospitalisations liées aux opioïdes est la constipation. On peut prescrire aux patients qui subissent une chimiothérapie des facteurs de croissance de globules blancs afin de réduire le risque de neutropénie ou des antibiotiques afin de réduire le risque d'infection soulevé par la faible numération de globules blancs²⁷. Le risque de constipation peut quant à lui être atténué en modifiant les habitudes alimentaires ou en instaurant un traitement par laxatif²⁸.

Quels types d'hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments sont les plus fréquents?

Les saignements causés par les anticoagulants et la neutropénie (faible numération de globules blancs) causée par les antinéoplasiques sont les réactions indésirables qui mènent le plus fréquemment à une hospitalisation (tableau 4). La neutropénie est un effet secondaire courant qu'entraînent certains types de chimiothérapie^{27, 29, 30}. La fièvre et la déshydratation, deux autres diagnostics liés aux antinéoplasiques, figurent également parmi les 10 principales réactions indésirables aux médicaments menant à une hospitalisation. Comme il a été mentionné précédemment, il n'est pas possible de déterminer le diagnostic lié au médicament avec certitude lorsque le cas comprend plusieurs diagnostics avant l'admission.

Tableau 4 : Les 10 combinaisons diagnostic-catégorie de médicaments les plus fréquemment associées aux hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments chez les personnes âgées, de 2006-2007 à 2010-2011

Diagnostic lié à l'hospitalisation	Catégorie de médicaments	Pourcentage des réactions indésirables aux médicaments
Troubles hémorragiques (saignements) dus à des anticoagulants circulants	Anticoagulants	6,6 %
Neutropénie (faible numération de globules blancs)	Antinéoplasiques	4,1 %
Bradycardie (rythme cardiaque lent), sans précision	Antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, non classés ailleurs	2,1 %
Fièvre, sans précision	Antinéoplasiques	1,9 %
Hypo-osmolalité et hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang)	Dérivés de la benzothiadiazine (diurétiques thiazidiques)	1,5 %
Déshydratation	Antinéoplasiques	1,2 %
Constipation	Opioïdes et analgésiques connexes	1,2 %
Maladie pulmonaire obstructive chronique avec infection aiguë des voies respiratoires inférieures	Glucocorticoïdes et analogues synthétiques	1,1 %
Insuffisance cardiaque congestive	Anticoagulants	1,0 %
Fibrillation auriculaire	Anticoagulants	1,0 %

Sources

Base de données sur les congés des patients et Base de données sur la morbidité hospitalière, Institut canadien d'information sur la santé.

Quels sont les facteurs susceptibles d'influer sur la probabilité d'une hospitalisation liée aux réactions indésirables aux médicaments?

Les données pouvant être couplées qui portent sur les demandes de remboursement soumises à la base de données du SNIUMP par les personnes âgées adhérant au régime public d'assurance-médicaments de trois provinces (Alberta, Manitoba et Île-du-Prince-Édouard) ont servi à évaluer les facteurs de risque potentiels des hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments. Entre 2006-2007 et 2010-2011, 15 546 personnes âgées ont été admises à l'hôpital en raison de réactions indésirables aux médicaments dans ces trois provinces. Des données sur les demandes de remboursement de médicaments figurent dans la base de données du SNIUMP à l'égard de 15 103 (97,2 %) d'entre elles. La proportion de patients dont les demandes de remboursement ont été mises en correspondance avec le médicament ayant entraîné l'hospitalisation (p. ex. un patient hospitalisé en raison d'une réaction indésirable liée à un anticoagulant qui a soumis une demande de remboursement visant un anticoagulant) varie d'une catégorie de médicaments à l'autre (voir la section Limites pour obtenir des précisions).

Instauration d'un nouveau médicament

Des études ont démontré que le risque de réaction indésirable atteint un sommet dans les jours qui suivent l'instauration d'un nouveau médicament. Toutefois, l'apparition de la réaction varie selon le médicament et certaines réactions indésirables sont davantage associées à une exposition continue au fil du temps³¹⁻³⁵. Une réaction indésirable est moins susceptible de se produire si le patient prend déjà le médicament depuis longtemps. Le patient manifeste déjà, et a peut-être acquis, une tolérance à l'égard de certains effets secondaires du médicament. Par ailleurs, il est probable que les traitements amorcés depuis longtemps soient devenus stables, la dose ayant été adaptée au patient. Cette mesure peut d'ailleurs réduire le risque de réactions indésirables aux médicaments, puisque bon nombre d'entre elles sont liées à la dose³⁵.

Les réactions indésirables associées à deux des catégories de médicaments les plus courantes, soit les anticoagulants et les opioïdes, ont été analysées afin de définir le lien entre l'instauration de nouveaux médicaments et les hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments. Les antinéoplasiques n'ont pas été pris en compte en raison d'un manque de données pouvant être couplées sur les demandes de remboursement de médicaments (voir la section Limites pour obtenir des précisions). Dans le cadre de la présente analyse, les personnes âgées sont réputées avoir commencé un nouveau traitement médicamenteux si elles ont soumis une demande de remboursement à l'égard d'un médicament pour lequel elles n'avaient soumis aucune demande au cours des 365 jours précédents et si elles ont soumis au moins une demande de remboursement à l'égard d'un autre médicament au cours de cette même période de 365 jours. Les réactions indésirables aux médicaments chez les patients n'ayant soumis aucune demande de remboursement concernant la catégorie de médicaments visée au cours des 365 jours précédents n'ont pas été prises en compte (15,2 % des réactions indésirables aux anticoagulants et 21,9 % des réactions indésirables aux opioïdes ont donc été exclues : voir la section Limites pour obtenir des précisions).

Chez les personnes âgées de l'Alberta, du Manitoba et de l'Île-du-Prince-Édouard qui ont été hospitalisées en raison de réactions indésirables aux anticoagulants entre 2006-2007 et 2010-2011, 8,7 % ont commencé à prendre un anticoagulant dans les 30 jours qui ont précédé leur hospitalisation (tableau 5), alors que 28,2 % ont présenté des réactions indésirables aux anticoagulants moins d'un an après l'instauration du traitement. Le fort pourcentage (71,8 %) d'hospitalisations liées aux réactions indésirables aux anticoagulants survenant plus d'un an après l'instauration du traitement souligne l'importance d'assurer le suivi continu de l'anticoagulothérapie.

Par ailleurs, 33,2 % des réactions indésirables aux opioïdes se sont produites dans les 30 jours suivant l'instauration du traitement, alors que 72,4 % se sont produites moins d'un an après l'instauration du traitement. Le pourcentage plus élevé d'hospitalisations liées aux opioïdes survenant moins de 30 jours après l'instauration du traitement est probablement lié à la tolérance que développent souvent les patients à l'égard de certains effets secondaires courants, notamment le delirium, la désorientation et la nausée^{36, 37}. Selon la présente analyse, le delirium et la désorientation sont les deuxième et troisième diagnostics les plus fréquemment associés aux hospitalisations liées aux opioïdes, après la constipation. La constipation peut être prise en charge en modifiant les habitudes alimentaires ou en instaurant un traitement par laxatif^{28, 36, 37}.

Tableau 5 : Pourcentage des hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments, selon le nombre de jours qui se sont écoulés entre l'hospitalisation et l'instauration du nouveau médicament et selon la catégorie de médicaments, certaines provinces*, de 2006-2007 à 2010-2011

Jours écoulés depuis l'instauration du médicament	Anticoagulants	Opiïdes
≤ 5 jours	1,3 %	12,6 %
≤ 10 jours	3,5 %	20,4 %
≤ 15 jours	5,3 %	24,8 %
≤ 30 jours	8,7 %	33,2 %
≤ 365 jours	28,2 %	72,4 %

Remarque

* Les trois provinces qui, en juillet 2012, soumettaient à la BDCP et à la base de données du SNIUMP des données pouvant être couplées : Alberta, Manitoba et Île-du-Prince-Édouard.

Sources

Base de données du Système national d'information sur l'utilisation des médicaments prescrits, Base de données sur les congés des patients et Base de données sur la morbidité hospitalière, Institut canadien d'information sur la santé.

Pour évaluer le risque relatif associé au début d'un traitement par anticoagulant ou opioïde^{ix}, les résultats chez les patients visés ont été comparés à ceux de nouveaux utilisateurs de statines^x, une catégorie de médicaments que l'on sait présenter un faible risque relatif de réaction indésirable menant à une hospitalisation (tableau 6). Ainsi, seulement 0,11 % des nouveaux utilisateurs de statines ont été hospitalisés en raison d'une réaction indésirable dans les 30 jours qui ont suivi l'instauration du traitement, soit un risque de beaucoup inférieur à celui associé aux anticoagulants (0,49 %) et aux opioïdes (0,43 %). Comme il a été mentionné précédemment, le nombre d'hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments a par ailleurs probablement été sous-estimé dans le cadre de la présente analyse (voir la section Limites pour obtenir des précisions).

Tableau 6 : Pourcentage des hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments chez les nouveaux utilisateurs, selon le nombre de jours qui se sont écoulés entre l'hospitalisation et l'instauration du nouveau médicament et selon la catégorie de médicaments, certaines provinces*, de 2006-2007 à 2010-2011

Jours écoulés depuis l'instauration du médicament	Anticoagulants (intervalle de confiance de 95 %)	Opiïdes (intervalle de confiance de 95 %)	Statines (intervalle de confiance de 95 %)
≤ 5 jours	0,06 % (0,05 %-0,08 %)	0,11 % (0,10 %-0,12 %)	0,02 % (0,01 %-0,02 %)
≤ 10 jours	0,18 % (0,15 %-0,20 %)	0,21 % (0,20 %-0,23 %)	0,04 % (0,03 %-0,05 %)
≤ 15 jours	0,28 % (0,25 %-0,32 %)	0,28 % (0,26 %-0,30 %)	0,06 % (0,05 %-0,07 %)
≤ 30 jours	0,49 % (0,45 %-0,53 %)	0,43 % (0,41 %-0,45 %)	0,11 % (0,09 %-0,12 %)
≤ 365 jours	1,89 % (1,81 %-1,96 %)	1,53 % (1,49 %-1,58 %)	0,70 % (0,66 %-0,74 %)

Remarque

* Les trois provinces qui, en juillet 2012, soumettaient à la BDCP et à la base de données du SNIUMP des données pouvant être couplées : Alberta, Manitoba et Île-du-Prince-Édouard.

Sources

Base de données du Système national d'information sur l'utilisation des médicaments prescrits, Base de données sur les congés des patients et Base de données sur la morbidité hospitalière, Institut canadien d'information sur la santé.

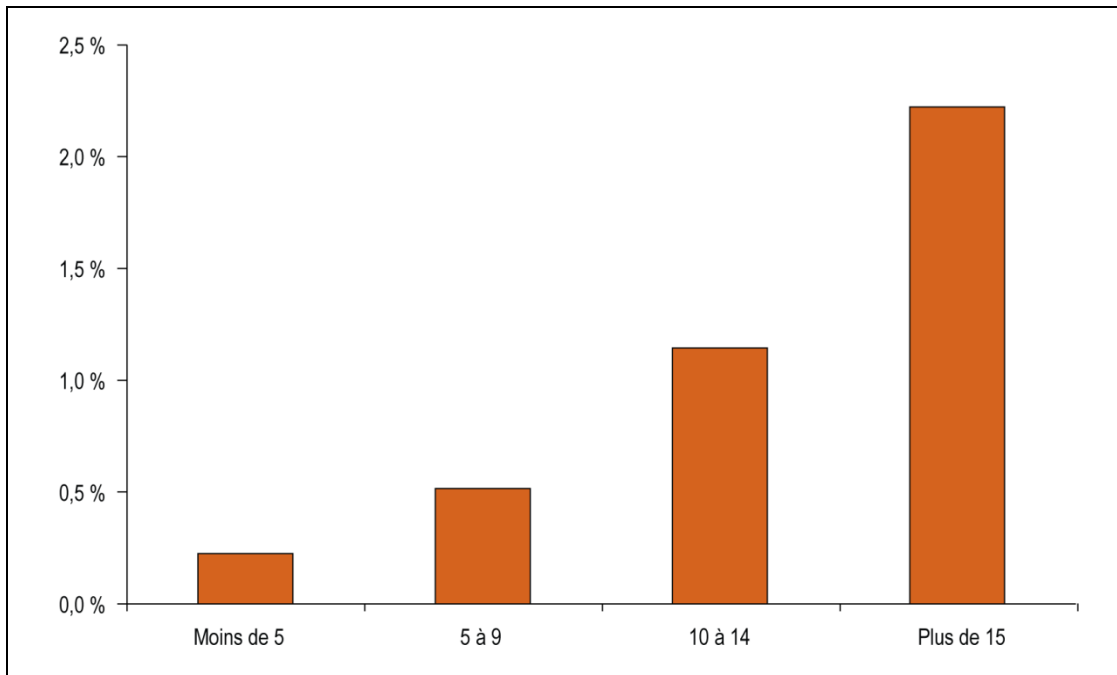
ix. Les anticoagulants et les opioïdes ont été recensés au moyen des codes ATC B01 — agents antithrombotiques et N02A — opioïdes.

x. Les statines ont été recensées au moyen du code ATC C10AA — inhibiteurs de la HMG CoA-réductase.

Nombre de médicaments

Comme on pouvait s'y attendre, les personnes âgées qui consomment un plus grand nombre de médicaments se sont révélées plus susceptibles d'être hospitalisées en raison de réactions indésirables aux médicaments. Seulement 0,2 % des personnes âgées adhérant à un régime public d'assurance-médicaments et ayant demandé le remboursement de moins de cinq médicaments en 2009-2010 ont été hospitalisées en raison d'une réaction indésirable à un médicament en 2010-2011, alors que ce fut le cas de 2,2 % des patients ayant demandé le remboursement de 15 médicaments et plus (figure 2).

Figure 2 : Pourcentage des personnes âgées adhérant à un régime public d'assurance-médicaments hospitalisées en raison d'une réaction indésirable à un médicament, selon le nombre de médicaments, certaines provinces*, 2010-2011



Remarque

* Les trois provinces qui, en juillet 2012, soumettaient à la BDCP et à la base de données du SNIUMP des données pouvant être couplées : Alberta, Manitoba et Île-du-Prince-Édouard.

Sources

Base de données du Système national d'information sur l'utilisation des médicaments prescrits, Base de données sur les congés des patients et Base de données sur la morbidité hospitalière, Institut canadien d'information sur la santé.

Les personnes âgées sont parfois tenues de prendre plusieurs médicaments pour assurer la prise en charge de leur état de santé, surtout les personnes devant composer avec plusieurs maladies chroniques. Le recours à un grand nombre de médicaments est associé à un risque plus élevé de réactions indésirables et d'autres événements indésirables, notamment les interactions médicamenteuses³⁸⁻⁴⁰. L'examen périodique des médicaments du patient par le médecin et le pharmacien contribue à réduire les risques⁴¹. Le bilan comparatif des médicaments, c'est-à-dire le processus selon lequel les médicaments sont systématiquement revus à des points de transition dans le parcours de soins (p. ex. à l'admission du patient à l'hôpital), peut également réduire le risque de réactions indésirables puisqu'il assure la vérification et la documentation des changements de pharmacothérapie⁴².

L'efficacité de l'examen des médicaments est toutefois limitée par la quantité de renseignements dont dispose la personne chargée de le réaliser^{43, 44}. Dans la mesure du possible, les patients doivent aviser leurs médecins et leurs pharmaciens de tous les médicaments qu'ils consomment, y compris ceux prescrits par d'autres médecins ou obtenus en vente libre (sans ordonnance). La mise en œuvre des systèmes d'information sur

les médicaments, une composante clé du dossier de santé électronique, est déjà au moins amorcée dans plusieurs provinces⁴⁵. Ces systèmes permettront d'obtenir de l'information plus exhaustive sur les médicaments pris par les patients⁴⁵.

Autres facteurs associés aux hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments

Le risque relatif de réactions indésirables aux médicaments associé à divers facteurs a été mesuré à l'aide d'une régression logistique fondée sur les données visant les demandes de remboursement de médicaments et les sorties des hôpitaux des personnes âgées adhérant à un régime public d'assurance-médicaments en Alberta, au Manitoba et à l'Île-du-Prince-Édouard en 2009-2010. Les facteurs de risque potentiels examinés sont semblables à ceux d'études antérieures : âge et sexe du patient, nombre de médicaments pris par le patient, nombre de pharmacies à dispenser des services, nombre de prescripteurs consultés et hospitalisation ou non du patient au cours de la dernière année⁴⁻¹³. La variable dépendante a indiqué si les personnes âgées ont été hospitalisées en raison de réactions indésirables aux médicaments en 2010-2011.

Les personnes plus âgées et les personnes de sexe masculin sont davantage susceptibles d'être hospitalisées en raison de réactions indésirables aux médicaments (tableau 7). Les personnes âgées de 85 ans ou plus sont 1,7 fois plus susceptibles de subir une telle hospitalisation que les personnes âgées de 65 à 74 ans, alors que les personnes âgées de 75 à 84 ans le sont 1,5 fois plus. Ces résultats vont de pair avec ceux d'études antérieures, lesquelles ont révélé que la probabilité d'hospitalisation en raison de réactions indésirables aux médicaments augmente avec l'âge⁴⁻¹³. Les hommes sont par ailleurs un peu plus susceptibles (1,1 fois) que les femmes d'être hospitalisés en raison de réactions indésirables aux médicaments. Les études antérieures font toutefois état de résultats variables en ce qui concerne la probabilité qu'un sexe plutôt que l'autre subisse davantage de réactions indésirables aux médicaments⁴⁻¹³.

Tableau 7 : Facteurs de risque des hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments chez les personnes âgées dans certaines provinces*, 2010-2011

Variable	Valeur	Rapport de cotes (intervalle de confiance de 95 %)	Valeur prédictive	Pourcentage de personnes âgées ayant soumis des demandes de remboursement de médicaments en 2009-2010 (n = 520 308)
Sexe	Hommes	1,123 (1,045-1,206)	0,0015	44,0 %
	Femmes	—	—	56,0 %
Catégorie d'âge	65 à 74 ans	—	—	51,4 %
	75 à 84 ans	1,513 (1,397-1,639)	< 0,0001	34,8 %
	85 ans ou plus	1,667 (1,509-1,841)	< 0,0001	13,7 %
Nombre de médicaments	Moins de 5	—	—	38,3 %
	5 à 9	1,978 (1,763-2,219)	< 0,0001	39,9 %
	10 à 14	3,752 (3,318-4,243)	< 0,0001	15,7 %
	15 ou plus	6,386 (5,583-7,305)	< 0,0001	6,1 %
Nombre de prescripteurs	1	—	—	34,0 %
	2 ou plus	1,300 (1,176-1,437)	< 0,0001	66,0 %

Tableau 7 : Facteurs de risque des hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments chez les personnes âgées dans certaines provinces*, 2010-2011 (suite)

Variable	Valeur	Rapport de cotes (intervalle de confiance de 95 %)	Valeur prédictive	Pourcentage de personnes âgées ayant soumis des demandes de remboursement de médicaments en 2009-2010 (n = 520 308)
Nombre de pharmacies	1	—	—	69,2 %
	2 ou plus	0,983 (0,912-1,059)	0,6459	30,8 %
Hospitalisation antérieure non liée à des réactions indésirables aux médicaments	Oui	1,526 (1,408-1,654)	< 0,0001	16,3 %
	Non	—	—	83,7 %
Hospitalisation antérieure liée à des réactions indésirables aux médicaments	Oui	2,731 (2,262-3,298)	< 0,0001	0,6 %
	Non	—	—	99,4 %

Remarque

* Les trois provinces qui, en juillet 2012, soumettaient à la BDCP et à la base de données du SNIUMP des données pouvant être couplées : Alberta, Manitoba et Île-du-Prince-Édouard.

Sources

Base de données du Système national d'information sur l'utilisation des médicaments prescrits, Base de données sur les congés des patients et Base de données sur la morbidité hospitalière, Institut canadien d'information sur la santé.

Comme le présent rapport en a déjà fait état, le nombre de médicaments que consomme une personne âgée influe considérablement sur la probabilité que cette dernière soit hospitalisée en raison d'une réaction indésirable aux médicaments. En effet, les personnes âgées qui prenaient 15 médicaments ou plus étaient 6,4 fois plus susceptibles d'avoir été hospitalisées en raison de réactions indésirables aux médicaments que les personnes âgées qui en prenaient moins de 5. Pour leur part, les personnes âgées qui prenaient de 10 à 14 médicaments étaient 3,8 fois plus susceptibles d'avoir été hospitalisées pour ces mêmes raisons, tandis que celles qui en prenaient de 5 à 9 l'étaient 2 fois plus. L'observation selon laquelle l'utilisation d'un grand nombre de médicaments augmente la probabilité de subir des réactions indésirables aux médicaments va de pair avec les résultats d'études antérieures⁴⁻¹³.

Les personnes âgées qui avaient reçu des ordonnances de plusieurs prescripteurs étaient 1,3 fois plus susceptibles d'avoir été hospitalisées en raison de réactions indésirables aux médicaments que celles ayant obtenu des ordonnances rédigées par un seul prescripteur. Quand plusieurs prescripteurs entrent en jeu, il devient souvent plus difficile pour chacun de brosser un portrait complet du régime posologique du patient. Toutefois, il se peut également que les patients qui consultent plusieurs prescripteurs soient exposés à un risque plus élevé en raison de facteurs qui outrepassent la portée de la présente analyse (p. ex. ces patients peuvent présenter, en moyenne, des comorbidités plus graves ou plus nombreuses que les patients qui ne consultent qu'un seul prescripteur). L'analyse a par ailleurs révélé que l'exécution d'ordonnances par plusieurs pharmacies n'augmentait pas de façon significative le risque d'hospitalisation liée aux réactions indésirables aux médicaments. Certaines études ont en outre démontré que le recours aux services de plusieurs prescripteurs et de plusieurs pharmacies peut accroître le risque de réactions indésirables aux médicaments, alors que d'autres ont révélé que ces facteurs n'avaient aucune incidence significative^{4, 5, 7}.

Les personnes âgées qui avaient déjà été hospitalisées pour des motifs autres qu'une réaction indésirable à un médicament au cours de l'année précédente étaient 1,5 fois plus susceptibles d'avoir été hospitalisées en raison de réactions indésirables aux médicaments, tandis que celles qui avaient été hospitalisées en raison d'une réaction indésirable aux médicaments l'étaient 2,7 fois plus. Ces résultats vont de pair avec ceux obtenus dans le cadre d'études antérieures^{5, 7}.

La nature des données a fait en sorte que certains des facteurs relevés dans la documentation n'ont pu être analysés. Des études antérieures ont en effet révélé que les personnes atteintes de comorbidités plus graves ou plus nombreuses, les personnes dont la fonction rénale était affaiblie et les personnes résidant dans des établissements de soins de longue durée étaient toutes plus susceptibles de subir une hospitalisation ou d'effectuer une visite au service d'urgence en raison de réactions indésirables aux médicaments^{4, 5, 7, 13}. Une étude antérieure a quant à elle démontré que les personnes vivant dans des régions rurales étaient plus susceptibles de subir des réactions indésirables aux médicaments¹³. Enfin, d'autres études antérieures ont indiqué que les patients ayant récemment fait une visite au service d'urgence étaient moins susceptibles d'être hospitalisés en raison de réactions indésirables aux médicaments et que le revenu et le fait d'avoir un médecin de famille n'avaient pas d'incidence notable sur le risque de réactions indésirables aux médicaments^{4, 5, 7, 13}.

Les hospitalisations liées à des réactions indésirables aux médicaments entraînent-elles une modification de la pharmacothérapie?

Une comparaison entre les demandes de remboursement de médicaments soumises dans les 365 jours précédant l'admission à l'hôpital en raison de réactions indésirables aux anticoagulants et aux opioïdes et les demandes de remboursement dans les 365 jours suivant le congé a permis de relever les changements de pharmacothérapie chez les personnes âgées hospitalisées en raison de réactions indésirables aux médicaments. Les changements apportés à la pharmacothérapie à la suite des hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments ont ensuite été comparés aux changements apportés à la pharmacothérapie à la suite d'autres types d'hospitalisations. Les personnes âgées qui n'ont soumis aucune demande de remboursement de médicaments dans les 365 jours précédant leur admission ou dans les 365 jours suivant leur congé ont été exclues.

Ainsi, entre 2006-2007 et 2010-2011, 33,3 % des personnes âgées hospitalisées en raison de réactions indésirables aux anticoagulants ont cessé de prendre au moins un anticoagulant après avoir reçu leur congé de l'hôpital. De manière semblable, 36,7 %, des personnes qui prenaient des anticoagulants et ont été hospitalisées pour des motifs autres que des réactions indésirables aux médicaments ont cessé de prendre un anticoagulant dans l'année qui a suivi leur congé de l'hôpital. Parmi ceux qui ont cessé de prendre un anticoagulant, seulement 14,8 % des patients dont l'hospitalisation était liée aux anticoagulants et 12,0 % des patients dont l'hospitalisation n'était pas liée à des réactions indésirables aux médicaments ont commencé à prendre un nouvel anticoagulant^{xi}. Les anticoagulants sont efficaces dans le traitement de problèmes de santé souvent chroniques et sérieux, en réduisant notamment le risque d'AVC chez les patients présentant une fibrillation auriculaire (pouls irrégulier)²⁰. Il n'est donc pas surprenant que les hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments n'aient pas davantage mené à la cessation de l'anticoagulant ou à un changement d'anticoagulant²⁰.

Les modèles d'utilisation diffèrent chez les personnes qui ont continué à prendre les mêmes anticoagulants au cours de l'année qui a suivi leur congé de l'hôpital. Parmi les personnes âgées qui ont gardé les mêmes anticoagulants à la suite de leur congé de l'hôpital, 80,9 % des personnes hospitalisées en raison de réactions indésirables aux anticoagulants ont eu une modification du dosage ou de la forme de leurs anticoagulants, comparativement à 49,4 % chez les personnes hospitalisées pour des raisons autres que les réactions indésirables aux médicaments. Le grand nombre de changements vers une nouvelle forme ou un nouveau dosage du médicament s'explique par ailleurs en partie par la marge thérapeutique étroite des anticoagulants et la variabilité de la réponse des patients²⁴.

xi. Ces taux n'affichent pas d'écart significatif à un niveau de confiance de 95 %. Tous les autres taux qui ont été comparés dans cette section ont affiché un écart significatif à un niveau de confiance de 95 %.

Au cours de la même période, 68,0 % des personnes âgées hospitalisées en raison de réactions indésirables aux opioïdes ont cessé de prendre un opioïde à la suite de leur congé de l'hôpital, comparativement à 56,9 % des personnes prenant des opioïdes et ayant été hospitalisées pour des motifs autres que des réactions indésirables à des médicaments. Parmi les personnes qui ont cessé de prendre un opioïde, 48,4 % des personnes hospitalisées pour des motifs liés aux opioïdes ont commencé à prendre un nouvel opioïde au cours de l'année qui a suivi leur congé, comparativement à seulement 15,6 % des personnes ayant été hospitalisées pour des motifs autres que les réactions indésirables aux médicaments. Les patients peuvent changer d'opioïde si les effets secondaires ne leur permettent pas d'obtenir la dose de médicaments nécessaire à la gestion adéquate de la douleur³⁷.

Parmi les personnes âgées qui ont soumis des demandes de remboursement concernant un même opioïde à la suite de leur congé de l'hôpital, 68,0 % des personnes hospitalisées en raison de réactions indésirables aux opioïdes ont eu une modification du dosage ou de la forme de leur opioïde, comparativement à 26,1 % chez les personnes hospitalisées pour des raisons autres que les réactions indésirables aux médicaments. Le grand nombre de changements vers une nouvelle forme ou un nouveau dosage d'un même médicament s'explique par ailleurs en partie par la posologie des traitements par opioïdes. Les patients qui amorcent un tel traitement commencent souvent à une dose plus faible afin de réduire le risque d'effets secondaires. La dose est ensuite augmentée jusqu'à l'atteinte d'un équilibre entre le soulagement de la douleur et la gestion des effets indésirables^{36, 37}. Le fait que les patients deviennent de plus en plus tolérants à l'égard de certains effets indésirables entraîne également une augmentation de la dose^{36, 37}.

Résumé

Dans le cadre de la présente analyse, les données sur les sorties des hôpitaux des personnes âgées de l'ensemble des provinces et des territoires du Canada pour la période comprise entre 2006-2007 et 2010-2011 ont été examinées afin de donner un aperçu de la prévalence des hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments. Cette analyse a également porté sur les médicaments les plus fréquemment associés aux hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments et sur les types d'hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments les plus courants. Une analyse secondaire a par ailleurs évalué les données sur les sorties des hôpitaux couplées aux données sur les demandes de remboursement de médicaments des personnes âgées de l'Alberta, du Manitoba et de l'Île-du-Prince-Édouard. Elle a permis d'évaluer la relation entre les divers facteurs de risque potentiels et la probabilité d'hospitalisation en raison de réactions indésirables aux médicaments et de comparer la pharmacothérapie des personnes âgées avant et après leur admission à l'hôpital afin de déterminer si l'hospitalisation pour une réaction indésirable aux médicaments entraînait des changements de pharmacothérapie.

La présente analyse révèle donc qu'en 2010-2011, une personne âgée canadienne sur 200 (plus de 27 000 personnes âgées) a été hospitalisée en raison de réactions indésirables aux médicaments, comparativement à un canadien sur 1 000 excluant les personnes âgées. Entre 2006-2007 et 2010-2011, la proportion des hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments est demeurée relativement stable, comptant pour 2,6 % à 2,8 % de toutes les hospitalisations chez les personnes âgées au cours de chacune des cinq années.

Les anticoagulants formaient la catégorie de médicaments la plus fréquemment associée aux hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments, comptant pour 12,6 % de ces hospitalisations entre 2006-2007 et 2010-2011. Les saignements se sont avérés le diagnostic le plus couramment associé aux hospitalisations liées aux anticoagulants. Plusieurs stratégies ont été mises en place afin de minimiser le risque de saignements liés aux anticoagulants, notamment des cliniques de soins spécialisés et des protocoles d'autogestion des patients²³⁻²⁵.

Les autres catégories de médicaments fréquemment associées aux hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments englobent les antinéoplasiques (comptant pour 12,1 % de celles-ci) et les opioïdes et analgésiques connexes (comptant pour 7,4 % de celles-ci). La neutropénie (faible numération de globules blancs) constituait le diagnostic le plus fréquemment associé aux réactions indésirables aux antinéoplasiques, alors que la constipation était le diagnostic le plus fréquemment associé aux réactions indésirables aux opioïdes. Les patients qui subissent une chimiothérapie peuvent se voir prescrire des facteurs de croissance de globules blancs afin de réduire le risque de neutropénie ou des antibiotiques afin de réduire le risque d'infection soulevé par la faible numération de globules blancs²⁷. Le risque de constipation peut quant à lui être réduit en modifiant les habitudes alimentaires ou en instaurant un traitement par laxatif²⁸.

Parmi les personnes âgées de l'Alberta, du Manitoba et de l'Île-du-Prince-Édouard qui ont été hospitalisées en raison de réactions indésirables aux médicaments entre 2006-2007 et 2010-2011, celles qui étaient plus âgées, celles qui prenaient un plus grand nombre de médicaments, celles qui consultaient plusieurs prescripteurs et celles qui avaient été hospitalisées au cours de l'année précédente pour quelque motif que ce soit étaient plus susceptibles d'être hospitalisées en raison de réactions indésirables aux médicaments. L'examen périodique des médicaments du patient par le médecin et le pharmacien contribue à réduire les risques de réactions indésirables aux médicaments et d'apparition d'autres événements indésirables⁴¹.

Chez les personnes consommant des anticoagulants et des opioïdes, les changements de pharmacothérapie (p. ex. cessation d'un médicament ou changement de médicament ou de posologie) découlant d'une hospitalisation en raison de réactions indésirables aux médicaments ont par ailleurs été analysés. Chez ces patients, les changements les plus susceptibles de se produire à la suite d'une telle hospitalisation visaient la modification de la posologie. Ce grand nombre de changements posologiques s'explique en partie par la marge thérapeutique étroite des anticoagulants et par la variabilité de la réponse des patients²⁴. Enfin, les patients qui amorcent un premier traitement par opioïde commencent souvent à une dose faible afin de réduire le risque d'effets secondaires et voient ensuite leur dose être augmentée jusqu'à l'atteinte d'un équilibre entre le soulagement de la douleur et la gestion des effets indésirables^{36, 37}.

Remerciements

L'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) remercie les groupes suivants pour leur contribution à la présente analyse *Hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments chez les personnes âgées, de 2006 à 2011* :

- Direction des produits pharmaceutiques et des sciences de la vie, ministère de la Santé et du Mieux-être de l'Alberta
- Groupe des politiques sur la gestion des médicaments, ministère de la Santé du Manitoba
- Prince Edward Island Drug Programs, ministère de la Santé et du Mieux-être de l'Île-du-Prince-Édouard

L'ICIS souhaite également remercier les experts cliniques suivants pour leurs judicieux conseils tout au long de la présente analyse *Hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments chez les personnes âgées, de 2006 à 2011* :

- David B. Hogan, M.D., FRCPC, titulaire de la chaire de recherche en gériatrie de la Fondation Brenda Strafford (Brenda Strafford Foundation Chair in Geriatric Medicine), Université de Calgary, Calgary, Alberta, Canada
- Angela Juby, MBChB, LRCP (Édimbourg), LRCS (Édimbourg), LRCPS (Glasgow), professeure agrégée, Département de médecine, Université de l'Alberta, Edmonton, Alberta, Canada
- J. Michael Peterson, M. Sc., scientifique, Institut de recherche en services de santé, Toronto, Ontario, Canada

- Cheryl A. Sadowski, B. Sc. (Pharm.), PharmD, FCSHP, professeure agrégée, Faculté de pharmacie et des sciences pharmaceutiques, Université de l'Alberta, Edmonton, Alberta, Canada
- Peter J. Zed, B. Sc., B. Sc. (Pharm.), ACPR, PharmD, FCSHP, professeur agrégé et vice-doyen, programme Practice Innovation, Faculté des sciences pharmaceutiques, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, Colombie-Britannique, Canada

Veillez noter que les analyses et les conclusions figurant dans le présent document ne reflètent pas nécessairement les opinions des personnes ou des organismes mentionnés ci-dessus.

Annexe A : Répartition de la population âgée, des personnes âgées hospitalisées et des personnes âgées adhérant à un régime public d'assurance-médicaments, selon l'âge et le sexe, 2010-2011

Canada		
Groupe	Population âgée (n = 4 867 045)	Patients dans la BDCP (n = 982 742)
Hommes	44,4 %	46,8 %
Femmes	55,6 %	53,2 %
65 à 74 ans	53,4 %	41,9 %
75 à 84 ans	33,0 %	38,2 %
85 ans ou plus	13,5 %	19,8 %

Alberta, Manitoba et Île-du-Prince-Édouard			
Groupe	Population âgée (n = 593 915)	Patients dans la BDCP (n = 120 436)	Demandeurs dans la base de données du SNIUMP (n = 535 808)
Hommes	44,8 %	46,7 %	44,4 %
Femmes	55,2 %	53,3 %	55,6 %
65 à 74 ans	53,0 %	41,0 %	51,8 %
75 à 84 ans	33,0 %	37,6 %	34,3 %
85 ans ou plus	14,0 %	21,4 %	13,9 %

Sources

Base de données sur les congés des patients et Base de données du Système national d'information sur l'utilisation des médicaments prescrits, Institut canadien d'information sur la santé; Statistique Canada, Division de la démographie, totalisation spéciale, juin 2012.

Annexe B : Codes de la CIM-10-CA définis à titre de réactions indésirables aux médicaments

Code de la CIM-10-CA	Description
D52.1	Anémie par carence en acide folique due à des médicaments
D59.0	Anémie hémolytique auto-immune, due à des médicaments
D59.2	Anémie hémolytique non auto-immune, due à des médicaments
D61.1	Anémie aplasique (aplasie médullaire) médicamenteuse
D64.2	Anémie sidéroblastique secondaire, due à des médicaments et des toxines
D68.3	Troubles hémorragiques dus à des anticoagulants circulants
D89.3	Syndrome de reconstitution immune
E03.2	Hypothyroïdie due à des médicaments et à d'autres produits exogènes
E06.4	Thyroïdite médicamenteuse
E16.0	Hypoglycémie médicamenteuse, sans coma
E23.1	Hypopituitarisme médicamenteux
E24.2	Syndrome de Cushing médicamenteux
E27.3	Insuffisance corticosurrénale médicamenteuse
E66.1	Obésité médicamenteuse
G04.0	Encéphalite aiguë disséminée
G21.0	Syndrome malin des neuroleptiques
G21.1	Autres syndromes secondaires parkinsoniens dus à des médicaments
G24.0	Dystonie médicamenteuse
G25.1	Tremblement dû à des médicaments
G25.4	Chorée médicamenteuse
G25.6	Tics médicamenteux et autres tics d'origine organique
G44.4	Céphalée médicamenteuse, non classée ailleurs
G61.1	Neuropathie sérique
G62.0	Polynévrite médicamenteuse
G72.0	Myopathie médicamenteuse
H40.6	Glaucome médicamenteux
H91.0	Perte de l'audition par ototoxicité
I42.7	Myocardiopathie due à des médicaments et d'autres causes externes
I95.2	Hypotension médicamenteuse
J70.2	Affections pulmonaires interstitielles aiguës, médicamenteuses
J70.3	Affections pulmonaires interstitielles chroniques, médicamenteuses
J70.4	Affection pulmonaire interstitielle, médicamenteuse, sans précision
K85.3	Pancréatite aiguë induite par des médicaments
L10.5	Pemphigus médicamenteux
L23.3	Dermite allergique de contact due à des médicaments en contact avec la peau
L24.4	Dermite irritante de contact due à des médicaments en contact avec la peau
L25.1	Dermite de contact, sans précision, due à des médicaments en contact avec la peau
L27.0	Éruption généralisée due à des médicaments
L43.2	Réaction lichénoïde médicamenteuse
L56.0	Réaction phototoxique à un médicament
L56.1	Réaction photoallergique à un médicament
M10.20	Goutte médicamenteuse, sites multiples
M10.22	Goutte médicamenteuse, partie supérieure du bras

Code de la CIM-10-CA	Description
M10.24	Goutte médicamenteuse, main
M10.25	Goutte médicamenteuse, région pelvienne et cuisse
M10.26	Goutte médicamenteuse, jambe
M10.27	Goutte médicamenteuse, cheville et pied
M10.28	Goutte médicamenteuse, autre site
M10.29	Goutte médicamenteuse, siège non précisé
M32.0	Lupus érythémateux disséminé médicamenteux
M34.2	Sclérose systémique due à des médicaments et des produits chimiques
M80.40	Ostéoporose médicamenteuse avec fracture pathologique, sites multiples
M80.42	Ostéoporose médicamenteuse avec fracture pathologique, partie supérieure du bras
M80.43	Ostéoporose médicamenteuse avec fracture pathologique, avant-bras
M80.45	Ostéoporose médicamenteuse avec fracture pathologique, région pelvienne et cuisse
M80.46	Ostéoporose médicamenteuse avec fracture pathologique, jambe
M80.48	Ostéoporose médicamenteuse avec fracture pathologique, autre site
M81.4	Ostéoporose médicamenteuse
M83.5	Autre ostéomalacie médicamenteuse de l'adulte
M87.11	Ostéonécrose médicamenteuse, région scapulaire
M87.12	Ostéonécrose médicamenteuse, partie supérieure du bras
M87.15	Ostéonécrose médicamenteuse, région pelvienne et cuisse
M87.16	Ostéonécrose médicamenteuse, jambe
M87.18	Ostéonécrose médicamenteuse, autre site
N14.0	Néphropathie due à un analgésique
N14.1	Néphropathie due à d'autres drogues, médicaments et substances biologiques
N14.2	Néphropathie due à une drogue, médicament ou une substance biologique, sans précision
R50.2	Fièvre induite par des médicaments
T80.3	Réaction d'incompatibilité ABO
T80.4	Réaction d'incompatibilité Rh
T80.5	Choc anaphylactique dû au sérum
T80.6	Autres réactions sériques
T80.8	Autres complications consécutives à une injection thérapeutique, une perfusion et une transfusion
T80.9	Complication consécutive à une injection thérapeutique, une perfusion et une transfusion, sans précision
T88.1	Autres complications consécutives à vaccination, non classées ailleurs
T88.2	Choc anesthésique
T88.3	Hyperthermie maligne due à une anesthésie
T88.5	Autres complications de l'anesthésie
T88.6	Choc anaphylactique dû à des effets indésirables d'une substance médicamenteuse appropriée et correctement administrée
T88.7	Effet indésirable d'un médicament, sans précision

Source

Institut canadien d'information sur la santé. *Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, dixième version, Canada*. Ottawa, ON : ICIS; 2012.

Références

1. Organisation mondiale de la santé. *International Drug Monitoring: The Role of National Centres. Report of WHO Meeting*. Genève, Suisse: WHO; 1971. World Health Organization Technical Report Series, 498.
2. Patel H, et al. Trends in Hospital Admissions for Adverse Drug Reactions in England: Analysis of National Hospital Episode Statistics 1998-2005, *BMC Clinical Pharmacology*. 2007;7:9.
3. 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.
4. Zed P, et al. Incidence, Severity and Preventability of Medication-Related Visits to the Emergency Department: A Prospective Study. *Canadian Medical Association Journal*. June 3, 2008;178(12): 1563-1569.
5. Wu C. Adverse Drug Reactions in the Emergency Department Population in Ontario: Analysis of National Ambulatory Care Reporting System and Discharge Abstract Database 2003-2007. *University of Toronto*. 2009.
6. Patel P, Zed P. Drug-Related Visits to the Emergency Department: How Big Is the Problem?. *Pharmacotherapy*. 2002;22(7):915-923.
7. Wu C, Bell CM, Wodchis WP. Incidence and Economic Burden of Adverse Drug Reactions among Elderly Patients in Ontario Emergency Departments, A Retrospective Study. *Drug Safety*. September 1, 2012;35(9):769-781.
8. Budnitz DS, et al. Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans. *New England Journal of Medicine*. November 24, 2011;365(21):2002-2012.
9. Hajjar ER, et al. Adverse Drug Reaction Risk Factors in Older Outpatients. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. December 2003;1(2):82-89.
10. Zhang M, et al. Repeat Adverse Drug Reactions Causing Hospitalization in Older Australians: A Population-Based Longitudinal Study 1980-2003. *British Journal of Clinical Pharmacology*. December 22, 2006;63(2):163-170.
11. Fihn SD, et al. Risk Factors for Complications of Chronic Anticoagulation. *Annals of Internal Medicine*. April 1, 1993;118(7):511-520.
12. Samoy LJ, et al. Drug-Related Hospitalizations in a Tertiary Care Internal Medicine Service of a Canadian Hospital: A Prospective Study. *Pharmacotherapy*. November 2006;26(11):1578-1586.
13. Sikdar KC, et al. Adverse Drug Reactions in Elderly Hospitalized Patients: A 12-Year Population-Based Retrospective Cohort Study. *The Annals of Pharmacotherapy*. July/August 2012;46(7-8):960-971.
14. El Desoky ES. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Crisis in the Elderly. *American Journal of Therapeutics*. 2007;14:488-498.
15. Centre collaborateur OMS pour la méthodologie des statistiques pharmaceutiques. *ATC Index With DDDs 2012*. Oslo, Norvège: OMS; 2011.
16. Institut canadien d'information sur la santé. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision, Canada, Volume Two – Alphabetical Index*. Ottawa, ON: ICIS; 2012.
17. Institut canadien d'information sur la santé. *Data Quality Documentation Hospital Morbidity Database, 2010-2011 – Executive Summary*. Ottawa, ON: ICIS; 2012.

18. Brvar M, et al. The Frequency of Adverse Drug Reaction Related Admissions According to Method of Detection, Admission Urgency and Medical Department Specialty. *BMC Clinical Pharmacology*. May 4, 2009;9(8). consulté le 4 octobre 2012, au <<http://www.biomedcentral.com/1472-6904/9/8>>.
19. Kongekaw C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital Admissions Associated with Adverse Drug Reactions: A Systematic Review of Prospective Observational Studies. *Annals of Pharmacotherapy*. July 2008;42(7):1017-1025.
20. Piazza F, et al. Anticoagulation-associated Adverse Drug Events. *American Journal of Medicine*. 2011;124:1136-1142.
21. Schwartz UI, et al. Genetic Determinants of Response to Warfarin During Initial Anticoagulation. *New England Journal of Medicine*. March 6, 2008;358(10):999-1008.
22. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. *Safety, Effectiveness, and Cost-Effectiveness of New Oral Anticoagulants Compared with Warfarin in Preventing Stroke and Other Cardiovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation*. Ottawa, ON: ACMTS; 2012.
23. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. *Optimal Warfarin Management for the Prevention of Thromboembolic Events in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review of the Clinical Evidence*. Ottawa, ON: ACMTS; 2011.
24. Ansell J, et al. Guidelines for Implementation of Patient Self-Testing and Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. International Consensus Guidelines Prepared by International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation. *International Journal of Cardiology*. 2005;99:37-45.
25. University of Ottawa Heart Institute. *Anticoagulation Clinic*. Consulté le 14 septembre 2012, au <http://www.ottawaheart.ca/patients_family/anticoagulation-clinic.htm>.
26. Holbrook A, et al. Evidence-Based Management of Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed.: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST*; Feb. 2012;131(Suppl. 2):e152S-184S.
27. Dale DC. Optimizing the Management of Chemotherapy-Induced Neutropenia. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*. November 2003;1(11):679-684.
28. Swegle JM, Logemann C. Management of Common Opioid-Induced Adverse Effects. *American Family Physician*. October 15, 2006;74(8):1347-1354.
29. Stokes ME, et al. Neutropenia-related costs in patients treated with first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Managed Care Pharmacy*. October 2009;15(8):669-682.
30. Lopez-Pousa A, et al. Risk assessment model for first-cycle chemotherapy-induced neutropenia in patient with solid tumours. *European Journal of Cancer Care*. 2010;19:648-655.
31. Hanlon JT, et al. Suboptimal Prescribing in Older Inpatients and Outpatients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2001;49:200-209.
32. Ineke Neutel C, et al. Medication Use and Risk of Falls, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. April, 2002:97–104.
33. Coupland C, et al. Antidepressant Use and Risk of Adverse Outcomes in Older People: Population Based Cohort Study. *BMJ*. August 2, 2011;343(d4451). Consulté le 15 avril 2011, au <<http://www.bmj.com/content/343/bmj.d4551.full>>.
34. Kalisch LM, et al. The Prescribing Cascade. *Australian Prescriber*. December 2011;34(6):162-166.
35. Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: New Approach to Classifying Adverse Drug Reactions. *British Medical Journal*. November 22, 2003;327:1222-1225.
36. Collett BJ. Opioid Tolerance: The Clinical Perspective. *British Journal of Anaesthesia*. 1998;81:58-68.

37. Fraser Health. Principles of Opioid Management. *Hospice Palliative Care Program – Symptom Guidelines*. November 24, 2006. Consulté le 21 novembre 2012, au <www.fraserhealth.ca>.
38. Institut canadien d'information sur la santé. *Seniors and the Health Care System: What Is the Impact of Multiple Chronic Conditions?* Ottawa, ON: CIHI; 2011.
39. Juurlink D, et al. Drug-Drug Interactions Among Elderly Patients Hospitalized for Drug Toxicity. *JAMA*. April 2, 2003;289(13):1652-1658.
40. Lin P. Drug Interaction and Polypharmacy in the Elderly. *The Canadian Alzheimer Disease Review*. 2003:10-14.
41. Payne RA, Avery AJ. Polypharmacy: One of the Greatest Prescribing Challenges in General Practice. *British Journal of General Practice*. February 2011:83-84.
42. Agrément Canada, et al. *Medication Reconciliation in Canada: Raising the Bar – Progress to Date and the Course Ahead*. Ottawa, ON: Agrément Canada; 2012.
43. Qato D, et al. Use of Prescription and Over-the-Counter Medications and Dietary Supplements Among Older Adults in the United States. *JAMA*. December 24, 2008;300(24):2867-2878.
44. Sketris I, et al. *Optimal Prescribing and Medication Use in Canada: Challenges and Opportunities*. Ottawa, ON: Conseil canadien de la santé; 2007.
45. Conseil canadien de la santé. *Progress Report 2011*. Health Care Renewal in Canada; 2011.