



**HAL**  
open science

## Analyse de l'évitabilité des effets indésirables graves chez le sujet âgé de plus de 75 ans à partir des cas déclarés au CRPV de Grenoble

Yannick Rebillard

► **To cite this version:**

Yannick Rebillard. Analyse de l'évitabilité des effets indésirables graves chez le sujet âgé de plus de 75 ans à partir des cas déclarés au CRPV de Grenoble. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01564690

**HAL Id: dumas-01564690**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01564690>**

Submitted on 19 Jul 2017

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

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

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES  
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2016

N°

ANALYSE DE L'EVITABILITE DES EFFETS INDESIRABLES GRAVES CHEZ LE SUJET  
ÂGE DE PLUS DE 75 ANS A PARTIR DES CAS DECLARES AU CRPV DE GRENOBLE

THÈSE  
PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ÉTAT

REBILLARD Yannick

*[Données à caractère personnel]*

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 30/06/2016

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Professeur Benoit Allenet

Membres :

Mme le Docteur Marion Lepelley (directeur de thèse)

Mme le Docteur Prudence Gibert

M. le Professeur Gaëtan Gavazzi

M. le Docteur Sébastien Chanoine

*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen : SEVE Michel  
Vice-doyenne : DEMEILLIERS Christine

Année 2015-2016

**ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

<b>BAKRI</b>	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
<b>BOUMENDJEL</b>	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>BURMEISTER</b>	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
<b>DECOUT</b>	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
<b>DROUET</b>	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
<b>DROUET</b>	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
<b>GODIN-RIBUOT</b>	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
<b>LENORMAND</b>	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
<b>MARTIN</b>	Donald	Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF-CNRS)
<b>MOINARD</b>	<b>Christophe</b>	LABFA (U Inserm 1055)
<b>PEYRIN</b>	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>RIBUOT</b>	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
<b>WOUESSIDJEW</b>	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

<b>ALLENET</b>	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
<b>CORNET</b>	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
<b>DANEL</b>	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
<b>FAURE</b>	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
<b>MOSSUZ</b>	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
<b>SEVE</b>	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

**PROFESSEURS EMERITES**

<b>CALOP</b>	Jean
<b>GRILLOT</b>	Renée
<b>ROUSSEL</b>	Anne-Marie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
OUKACINE	Farid	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

## MAITRES DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

<b>BEDOUC</b>	Pierrick	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
<b>BUSSER</b>	Benoit	Pharmacie (IAB-INSERM)
<b>GERMI</b>	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I)

## PROFESSEURS CERTIFIES

<b>FITE</b>	Andrée
<b>GOUBIER</b>	Laurence

## PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES (PAST/MAST)

<b>BELLET</b>	Béatrice	Pharmacie Clinique
<b>RIEU</b>	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
<b>TROUILLER</b>	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

## PROFESSEURS AGREGES (PRAG)

<b>GAUCHARD</b>	Pierre-Alexis	(D.P.M)
-----------------	---------------	---------

---

CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »  
IBS : Institut de Biologie Structurale  
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition  
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

## Remerciements

A **Benoit Allenet**, merci d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse et pour les conseils apportés au cours de ces 6 années d'étude.

A **Prudence Gibert**, merci pour tes conseils et pour le temps que tu m'as accordé autant pour la réalisation de cette thèse que lors de mon passage à la PUI.

A **Sébastien Chanoine**, merci pour tes conseils lors de la réalisation de cette thèse et surtout merci pour le temps que tu m'as accordé pour la réalisation des statistiques.

A **Gaëtan Gavazzi**, merci d'avoir accepté de juger ce travail.

A **Marion Lepelley**, merci pour le temps que tu m'as accordé pendant mon stage à la pharmacovigilance et pour ta patience et tes relectures afin de réaliser cette thèse. Merci également pour ton soutien autant pour réaliser cette thèse que pour avancer dans mes études et ma vie professionnelle. Et merci pour ces bons moments passés avec toi et les collègues de la vigilance lors de ces soirées.

A **Céline Villier**, merci pour les conseils apportés au cours de mes études et lors de mon stage à la Pharmacovigilance.

A **ma Mère**, merci d'être là pour me soutenir dans n'importe quelle situation et surtout pour supporter mon caractère au quotidien, ce qui n'est pas une chose facile par moment !

A **mon Père**, merci d'avoir été présent lorsque j'en avais besoin et pour ton soutien.

A **ma Mémé**, merci pour ton soutien tout au long de ces années.

A **Aurélie et Séverine**, mes grandes sœurs, merci de votre soutien, de ces moments passés en famille et de votre participation pour la relecture de cette thèse.

A **mes neveux et ma nièce**, merci de me faire tourner en bourrique et de me faire voir le monde à travers votre regard enfantin.

A **ma famille**, merci de m'avoir encouragé et soutenu toutes ces années.

A **Rudy**, merci d'être présent depuis tant d'année vieux frère, de m'encourager et de me soutenir dans n'importe quelle situation. Merci pour les bons moments partagés en vacances, lors de nos études et lors de nos sorties. Tu es l'un des rares à connaître mon caractère et à le gérer, c'est un exploit !

A **Clément**, merci pour ton soutien et ton amitié, pour ces bons moments passés à la fac et en dehors. Merci pour ta patience lors des TP ! Merci de m'avoir fait découvrir la danse et d'avoir supporté mes ronflements lors des soirées chez toi.

A **Florian**, merci pour ton soutien et ton amitié tout au long de ces années et pour tous les bons moments passés à tes côtés : une préférence pour les 2 mois à Pollestres et ce séjour à Tignes : Tendu hein ?!

A **Julie C**, merci pour ton soutien, tes critiques et ton amitié.

A **Chloé, Océane et Priscille**, merci pour votre soutien et votre amitié tout au long de ces 6 années d'étude, pour les bons moments passés à vos côtés.

Merci à **Chloé, Océane, Priscille Arnaud, Clément et Julie H** pour toutes ces supers soirées à manger pizzas, crêpes ou raclettes et à jouer à Taboo, Pictionary ou au bowling !!!

A **Elodie**, merci pour ton soutien et ton amitié depuis le début de ces 6 années et pour ta compassion lors des moments difficiles.

A **Anne-Sophie**, merci pour ton soutien et ton amitié.

A **Céline**, merci pour ces bons moments passés au badminton et pour ton écoute.

Merci à **Bruno, Marion A, Marion L, Thomas, Téano, Bérénice** pour ces soirées en votre compagnie.

Merci à toute l'équipe de la Pharmacie Versmée Barthes à Le Boulou : **Philippe, Mado, Nicolas, Cathy, Nathalie, Sophie et Myriam** pour avoir été les premiers à m'offrir une chance d'appliquer mes connaissances dans ce métier après 4 ans d'étude.

Merci à toute l'équipe de la Pharmacie Centrale à Vif : **Gilles B, Gilles S, Benjamin, Benoit, Corinne, Coco, Candice, Sarine, Justine, Agnès** pour m'avoir intégré dans leur pharmacie, m'avoir apporté leur conseils aux cours de ces quelques années et pour m'avoir fait aimer ce métier.

A **Marie-Christine Espie-Guerinoni**, merci pour avoir accepté que je termine mon stage dans votre officine et pour m'avoir fait confiance pour la suite de mon parcours.

Merci à toute l'équipe de la Pharmacie de Champ-sur-Drac : **Marie, Astrid, Nathalie et Caroline** pour m'avoir accueilli et intégré dans l'équipe ainsi que pour leur soutien et leurs conseils.

Enfin, merci à toutes les personnes qui ont pu être à mes côtés en ce jeudi 30 Juin 2016.

## Liste des figures et tableaux

### Liste des figures

Figure 1. Calcul de l'évitabilité des effets indésirables selon l'échelle d'évitabilité d'Olivier(42) .....	30
Figure 2. Catégorie d'évitabilité des effets indésirables selon le score obtenu(42).....	31
Figure 3. Flow chart de l'étude .....	37
Figure 4. Répartition du nombre de déclarations des cas évitables ou non par an au CRPV de Grenoble .....	38
Figure 5. Répartition des médicaments suspects dans les cas évitables selon la classification ATC (1 <sup>er</sup> niveau).....	47
Figure 6. Répartition des médicaments suspects dans les cas non évitables selon la classification ATC (1 <sup>er</sup> niveau).....	47

### Liste des tableaux

Tableau 1. Description et comparaison des groupes évitables et non évitables .....	39
Tableau 2. Nombre de médicaments dans les groupes évitables et non évitables.....	40
Tableau 3. Erreur dans le circuit du médicament (N = 319).....	41
Tableau 4. Gravité des effets indésirables .....	41
Tableau 5. Antécédents des patients .....	42
Tableau 6. Effets indésirables médicamenteux graves.....	44
Tableau 7. Médicaments suspects selon la classification ATC (1 <sup>er</sup> niveau).....	46
Tableau 8. Médicaments suspects selon la classification ATC (2 <sup>ème</sup> niveau) .....	50

## Abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé  
ARA2 : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II  
ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique  
ATCD : Antécédents  
AVK : Anti-vitamine K  
BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance  
CHR : Centre Hospitalier Régional  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance  
DCI : Dénomination Commune Internationale  
DREES : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques  
EI : Effet Indésirable  
EIG : Effet Indésirable Grave  
EIGE : Effet Indésirable Grave Evitable  
EIGNE : Effet Indésirable Grave Non Evitable  
EIM : Effet Indésirable Médicamenteux  
EIMG : Effet Indésirable Médicamenteux Grave  
EIMGE : Effet Indésirable Médicamenteux Grave Evitable  
EM : Erreur Médicamenteuse  
ENEIS : Enquête Nationale sur les Evénements Indésirables graves associés aux Soins  
HAS : Haute Autorité de Santé  
IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion  
INR : International Normalized Ratio  
MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PMI : Prescriptions Médicamenteuses Inappropriées

## Glossaire

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

**Effet indésirable médicamenteux grave (EIMG)** : entraînant le décès ou mettant le pronostic vital en jeu ou entraînant une invalidité ou une incapacité significative ou entraînant (prolongeant) une hospitalisation ou entraînant une anomalie ou malformation congénitale (dans le cadre d'un médicament pris par la mère pendant ou avant la grossesse) ou médicalement significatif (considéré comme grave par un médecin, c'est-à-dire ayant des conséquences cliniques importantes mais ne correspondant pas à l'un des autres critères de gravité)(2)

**Erreur médicamenteuse (EM)** : omission ou réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. Par définition, l'erreur médicamenteuse est évitable car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse d'un patient(1)

**Événement indésirable médicamenteux** : dommage survenant chez le patient, lié à sa prise en charge médicamenteuse et résultant de soins appropriés, de soins inadaptés ou d'un déficit de soins(1)

**Iatrogénie** : du grec « iatros » et « génos » qui signifie « qui est causé par le médecin ». C'est l'ensemble des événements indésirables consécutifs à l'action médicale.

**Prescription médicamenteuse inappropriée** : traitement inadapté au vu des risques potentiels encourus par rapport aux bénéfices attendus (balance bénéfice/risque défavorable), notamment s'il existe des alternatives thérapeutiques ayant une plus grande efficacité et une meilleure sûreté(3)

# Plan

## Table des matières

Remerciements .....	5
Liste des figures et tableaux .....	8
Abréviations .....	9
Glossaire .....	10
Introduction .....	13
Partie 1 : Revue de la littérature.....	15
1. Description de la personne âgée.....	15
2. Quelques données sur le poids de la iatrogénie chez le sujet âgé .....	21
3. La surveillance et l'évitabilité des effets indésirables médicamenteux.....	25
Partie 2 : Analyse de l'évitabilité des effets indésirables graves chez les patients de plus de 75 ans à partir de la base du centre régional de pharmacovigilance de Grenoble.....	33
1. Matériel et Méthodes.....	33
Population de l'étude .....	33
Codage de l'évitabilité selon l'échelle d'évitabilité d'Olivier .....	34
Recueil des données .....	34
Analyse statistique .....	35
2. Résultats .....	36
Population de l'étude .....	36
Codage de l'évitabilité.....	36
Analyse statistique .....	38
3. Discussion .....	52
Conclusion .....	65
Bibliographie .....	67
Annexes .....	72

## Introduction

Du fait de l'amélioration des conditions de vie et des progrès de la médecine, la population voit son espérance de vie et sa durée de vie augmenter. Cette augmentation de la longévité s'accompagne aussi de l'importance croissante du nombre de patients âgés, définis par la Haute Autorité de Santé (HAS) comme des personnes de plus de 75 ans ou ayant plus de 65 ans et poly-pathologiques(4).

En parallèle de l'augmentation de la longévité, le corps humain subit les effets de la vieillesse, différemment selon les personnes, comme la perturbation de la fonction rénale. Les patients âgés sont souvent poly-pathologiques et poly-médicamentés avec une consommation journalière moyenne de 4,0 médicaments pour les 75-84 ans et 4,6 médicaments pour les 85 ans et plus(5). Cette population poly-pathologique et poly-médicamentée est sujette à une augmentation du risque d'interaction médicamenteuse et donc d'effet indésirable (EI).

L'iatrogénie médicamenteuse est à l'origine de 10% des hospitalisations en général, soit 130 000 par an, et entre 2 et 12% de décès. Le coût de cette iatrogénie en France est évaluée à 2 à 3 milliards d'euros(6). D'après l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), les EI médicamenteux (EIM) sont deux fois plus fréquents après 65 ans et 10 à 20% de ces EIM conduisent à une hospitalisation dont près des deux tiers qui peuvent être évités(7). Le poids de cette iatrogénie chez ces patients âgés est à l'origine de nombreuses recommandations de prescription.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), au moins 60% des EIM seraient évitables et dûs à une automédication, une erreur de dosage, une erreur

d'indication, une mauvaise observance, ou encore à l'utilisation de médicaments de mauvaise qualité ou contrefaits(8).

La déclaration et l'analyse des EIM sont réalisées en France par le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). La pharmacovigilance joue un rôle important dans la gestion de l'iatrogénie médicamenteuse et contribue au bon usage du médicament.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés au caractère évitable ou non des notifications d'effets indésirables médicamenteux graves (EIMG) survenant chez la personne âgée de plus de 75 ans, et déclarés au CRPV de Grenoble, dans le but d'identifier des caractéristiques ou des situations à risque iatrogène évitable. Ainsi, l'identification de ces risques de survenue d'EIMG évitables permettrait de développer à terme des axes de prévention.

## Partie 1 : Revue de la littérature

### 1. Description de la personne âgée

Un sujet âgé est défini comme une personne de plus de 75 ans ou ayant plus de 65 ans et poly-pathologique, d'après l'HAS(4). En France, au 1<sup>er</sup> Janvier 2016, la tranche des 75 ans et plus représentait 9,1% de la population française, soit 6 080 893 habitants(9,10).

Dans le monde, la population des 60 ans et plus devrait augmenter de 900 millions à 2 milliards entre 2015 et 2050(11). Du fait des progrès médicaux, de l'amélioration de l'hygiène et de la qualité de vie, l'espérance de vie a augmenté de 7 ans pour les hommes et les femmes de 60 ans, au cours de ces cinquante dernières années(12).

Par ailleurs, les dépenses pharmaceutiques moyennes en France de l'année 2000 représentaient 971 euros par personne âgée de 75 ans et plus, cette dépense augmentant de façon corrélée avec l'âge(5).

En 2014, les soins de longue durée aux personnes âgées (soins de longue durée publics, établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes, soins à domicile) ont coûté 10,4 milliards d'euros(13). De plus, 10 à 20 % des effets indésirables médicamenteux chez les plus de 65 ans aboutissent à une hospitalisation, avec 30 à 60% de ces EIM qui seraient évitables et prévisibles(14,15).

Une étude réalisée en France, de 1995 à 2000, à partir des déclarations spontanées d'EI aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) a mis en évidence que le nombre de déclaration d'EI augmentait avec l'âge : le nombre moyen d'EI spontanément déclaré était estimé à 1,94 pour 10 000 habitants et par an chez les moins de 60 ans, et à 5,13 pour les plus de 60 ans. Plus que l'âge en lui-même, ce

serait le nombre de médicaments prescrits à l'origine de cette augmentation de risque d'EI médicamenteux(16).

Du fait du coût et de l'accroissement constant de la part qu'elle occupe dans la société, la population âgée représente un défi majeur en termes de prise en charge.

La polymédication est définie par l'OMS comme étant « l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou l'administration d'un nombre excessif de médicaments »(17). Les personnes âgées consomment en moyenne jusqu'à 4,0 médicaments par jour pour les 75-84 ans et 4,6 médicaments par jour pour les 85 ans et plus(5).

L'augmentation du nombre de médicaments associés entre eux majore le risque d'apparition d'EI, surtout lorsque les médicaments associés présentent les mêmes effets secondaires. A titre d'exemple, l'association de médicaments entraînant une hypokaliémie peut aboutir à de sévères troubles ioniques et cardiaques.

La polymédication est à l'origine d'une augmentation des hospitalisations. En effet, elle est responsable de 5 à 25% des admissions hospitalières pour motif iatrogène(18). Cela a des conséquences financières, des conséquences humaines avec des décès, des patients affaiblis, mais aussi des conséquences psychologiques avec une perte de confiance de la population envers les professionnels de santé pouvant notamment aboutir à des problèmes d'observance de leur traitement par les patients. Cette inobservance peut également être à l'origine d'iatrogénie et ainsi entraîner une potentielle hospitalisation. Plus un patient consomme des médicaments et plus la fréquence d'apparition d'EI croît(19).

Cette polymédication est importante à surveiller du fait des risques de troubles hépatiques ou rénaux qui peuvent apparaître avec le vieillissement de la population. Ces troubles hépatiques et rénaux peuvent modifier la métabolisation ou l'élimination du médicament et être à l'origine d'effets indésirables chez les patients.

En effet le vieillissement s'accompagne de modifications touchant potentiellement toutes les fonctions de l'organisme. Avec l'âge, la composition de l'organisme change, les 4 étapes de pharmacocinétique des médicaments (absorption, distribution, métabolisation, élimination) subissent des modifications.

L'absorption subit peu de modifications, les principales étant une diminution de la sécrétion gastrique et de la vidange gastrique. Au niveau digestif, cela se traduit par un temps de transit ralenti qui peut par exemple entraîner une consommation excessive en laxatif à l'origine de potentiels troubles ioniques (hypokaliémie etc.).

La distribution est perturbée du fait d'une diminution de la vascularisation tissulaire et d'une diminution de la masse corporelle, avec une masse grasse plus importante. L'organisme se déshydrate en vieillissant, impactant ainsi la distribution des médicaments hydrosolubles (volume de distribution diminué) et lipophiles (volume de distribution augmenté).

La métabolisation diminue d'environ 30% après 70 ans, entre autres par le biais d'une diminution du flux sanguin hépatique (de 0,3 à 1,5% par an à partir de 25 ans).

L'étape la plus perturbée est l'élimination, notamment par le biais d'une diminution de la capacité d'épuration rénale : le flux sanguin rénal se réduit d'1% par an à partir de 50 ans et le nombre de néphrons diminue. Certains médicaments ne doivent pas être associés en cas de filtration glomérulaire diminuée, comme les anti-

inflammatoires non stéroïdiens, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2. En effet, ces traitements, de par leur mécanisme d'action, vont favoriser l'aggravation de la fonction rénale par modification hémodynamique(20).

Le vieillissement est associé à un risque majoré de chutes, du fait des médicaments pris par les personnes âgées (antihypertenseurs, diurétiques, hypoglycémifiants etc.), mais aussi du fait de certaines modifications liées à l'âge. Le risque de chutes est encore plus significatif si ces facteurs de risque sont combinés. En effet, au niveau du système nerveux central, le vieillissement entraîne un sommeil perturbé qui peut s'accompagner de la prise de somnifères pour combler cette perte de sommeil. Les chutes peuvent aussi être causées au niveau locomoteur, par une réduction de la mobilité due à la diminution de la force musculaire et une fragilité osseuse augmentée par la réduction de la densité minérale osseuse. La modification du réseau artériel et la perte de sensibilité des barorécepteurs (récepteurs intravasculaires sensibles aux variations de pression artérielle) peuvent favoriser l'apparition d'une hypotension orthostatique à l'origine de chutes.

L'apparition de troubles du rythme nécessite d'une part des traitements anti arythmiques mais aussi en cas de cardiopathie emboligène, la prescription d'anticoagulants. Ces anticoagulants majorent le risque hémorragique en cas de chute associée, aux conséquences potentiellement délétères.

L'apparition d'une hypertension artérielle nécessite la prescription de traitements comme les IEC ou des diurétiques pourvoyeurs d'EI. En effet, les traitements peuvent entraîner des baisses de tension selon la tolérance du traitement par le patient, ce qui

pourrait notamment majorer le risque de chutes. Certains traitements comme les IEC peuvent entraîner une toux, voire un angioedème qui peut être à l'origine d'une hospitalisation.

Il a été remarqué que les prescriptions médicamenteuses inappropriées (PMI) chez les personnes âgées représentaient notamment une source de consommation des ressources de santé. Ces PMI sont à l'origine d'effets indésirables qui pourraient être évités en respectant certaines règles de prescription spécifiques aux sujets âgés. Ces dernières années, un certain nombre d'outils s'est développé afin de prévenir leur survenue(21). Nous en présentons ici quelques-uns.

Le premier outil développé était les critères de Beers aux Etats-Unis pour des patients de 65 ans et plus résidant dans des maisons de repos en 1991(22). Ces critères ont subi plusieurs mises à jour, dont la dernière en 2012 : le nombre de critères a été augmenté à 53, dont 34 critères faisant référence à des médicaments ou classes thérapeutiques à éviter et 14 critères précisant les pathologies et médicaments dont il convient d'éviter l'association ; 5 médicaments ou classes thérapeutiques ont été signalés comme devant être utilisés avec prudence(23).

Cependant, les critères de Beers ne sont pas adaptés pour l'Europe et la France, du fait notamment de médicaments non référencés en Europe et de la non prise en compte d'interactions dues à la présence de plusieurs médicaments de la même classe thérapeutique(24).

Les critères STOPP-START ont été créés en 2008 en Irlande par Gallagher et al. pour les patients de 65 ans et plus. Les critères STOPP comprennent 65 critères de prescriptions potentiellement inappropriées et la plupart de ces critères possèdent une note explicative pour guider les prescripteurs. Quant aux critères START, ils

comprennent 22 critères de prescriptions à discuter en l'absence de contre-indications afin d'aider les professionnels de santé lors de leur prescription(25).

En France, Marie-Laure Laroche a développé en 2007 une liste de médicaments potentiellement inappropriés pour les personnes âgées de 75 ans et plus, adaptée aux pratiques françaises, afin de proposer des alternatives thérapeutiques. Cette liste se compose de 34 critères : 25 critères de prescription potentiellement inappropriée du fait du rapport bénéfice/risque défavorable, d'un critère de prescription potentiellement inappropriée du fait d'une efficacité discutable et 8 critères de prescription potentiellement inappropriée à cause d'un rapport défavorable et d'une efficacité discutable(3).

## 2. Quelques données sur le poids de la iatrogénie chez le sujet âgé

Une étude aux Pays-Bas entre 1981 et 2007 s'est intéressée aux hospitalisations dues à des EIM chez les patients de plus de 60 ans, à partir du registre national d'information des médecins. Ce registre concerne les admissions à l'hôpital ; il contient le sexe, l'âge du patient et le diagnostic d'admission. Pendant les 26 années qu'a duré cette étude, le nombre d'hospitalisations pour motif iatrogène a doublé. Cela représentait une augmentation de 175% pour les hommes et de 112% pour les femmes(26).

Une étude de cohorte prospective a été réalisée de Mai à Août 2010 dans 5 unités d'un hôpital universitaire en Arabie Saoudite : 2 unités de soins intensifs, 2 unités médicales et 1 unité chirurgicale. Cette étude incluait 977 admissions. Elle examinait l'incidence des EIM, leur évitabilité, les EIM potentiels et les erreurs de médication. Les résultats ont montré que parmi les 977 admissions, 281 EIM ont été recensés. Parmi ces EIM, 30% ont été considérés comme évitables par les auteurs. L'incidence des EIM était évaluée à 8,5 pour 100 admissions. Les classes médicamenteuses les plus associées à un EIM étaient les anticoagulants, les antibiotiques et les antihypertenseurs(27).

Une enquête dans les hôpitaux de l'Utah et du Colorado aux USA a été réalisée pour décrire l'incidence et les types d'EI évitables dans 2 groupes de populations : un groupe de personnes âgées de plus de 65 ans et un groupe de personnes âgées de 16 à 64 ans. Un événement indésirable était considéré comme évitable seulement si tous les moyens étaient disponibles au moment de l'étude pour prévenir sa survenue, excepté les moyens qui n'étaient pas considérés comme un traitement standard.

L'étude a montré que les événements indésirables évitables étaient deux fois plus élevés chez les personnes âgées de plus de 65 ans comparés à ceux de la population des 16-64 ans. Les plus de 65 ans présentaient un nombre d'événements indésirables évitables plus important pour les cas d'insuffisance cardiaque congestive, d'embolie pulmonaire, de chutes, d'infections sans blessure. La nature des médicaments responsables de ces événements indésirables n'était pas étudiée(28).

Une équipe australienne a effectué une revue de la littérature sur des études publiées entre 2003 et 2013 dont l'objectif était d'évaluer la prévalence des EI liés à un médicament, si cet effet avait entraîné une hospitalisation ou avait eu lieu au cours d'une hospitalisation chez des personnes de 65 ans et plus. Cette revue de la littérature a mis en évidence que plus d'une personne âgée sur dix connaissait un EIM pendant l'hospitalisation ou à l'origine de l'hospitalisation. Les facteurs de risque de présenter un EIM identifiés par cette revue étaient le sexe féminin, l'accumulation de comorbidités complexes et le nombre de médicaments prescrits. Les médicaments impliqués dans la survenue de ces EIM différaient selon les études. Il s'agissait, pour la plupart, des médicaments de la sphère cardiovasculaire (en particulier les antihypertenseurs et les anti thrombotiques), suivis des antibiotiques, des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des antidiabétiques(29).

En France, deux études ont été réalisées en 2004 et en 2009 pour estimer la fréquence et la part d'évitabilité des événements indésirables graves dans les établissements de santé : il s'agit des études ENEIS 1 (Enquête Nationale sur les Evénements Indésirables graves associés aux Soins) en 2004, et ENEIS 2 en 2009. La

direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) a analysé et comparé les deux études ENEIS.

ENEIS 1 a été réalisée entre Avril et Juillet 2004 dans 71 établissements de santé de différents types : centres hospitaliers universitaires (CHU) et régionaux (CHR), hôpitaux publics et privés à but non lucratif et établissements privés à but lucratif. L'étude a mis en évidence qu'au cours des 35 234 journées d'hospitalisation observées, 450 EIG liés aux soins ont été identifiés dont 181 EIG évitables, soit 40,2% des EIG totaux. Concernant la gravité, 72 EIG survenus pendant l'hospitalisation ont entraîné une prolongation de cette hospitalisation, 19 EIG ont entraîné une incapacité, et 8 décès ont été rapportés.

ENEIS 2 a été réalisée entre Mars et Juin 2009 dans 81 établissements similaires à ENEIS 1. L'étude a mis en évidence que sur 31 663 journées d'hospitalisation observées, il y avait eu 374 EIG liés aux soins identifiés, dont 177 EIG évitables, soit 47,3% des EIG totaux. Concernant la gravité, 61 EIG ont entraîné une prolongation d'hospitalisation, 25 EIG ont entraîné une incapacité, et il y a eu 8 cas de décès.

L'enquête ENEIS 2 a émis l'hypothèse que le nombre d'EIG survenant pendant une hospitalisation était compris entre 275 000 à 395 000 par an dont 95 000 à 180 000 EIG pouvant être classés comme évitables.

La DRESS n'a pas montré d'évolution véritablement identifiable entre les résultats de 2004 et de 2009. Concernant ces études, il n'y a aucune différence concernant le pourcentage de cas d'EIG liés aux soins détectés : il était de 24,4% en 2004 contre 24,3% en 2009. Mais en terme d'évitabilité, la différence entre 2004 (40,2%

d'EIG évitables) et 2009 (47,3% d'EIG évitables) est significative avec une p-value de 0,04(30,31).

### 3. La surveillance et l'évitabilité des effets indésirables médicamenteux

En France, la surveillance des EI qui sont suspectés d'être liés à un médicament est réalisée dès la commercialisation du médicament par les CRPV, sous l'égide de l'ANSM.

Le rôle de la pharmacovigilance est primordial car elle permet de faire remonter tout problème lié au médicament aux autorités compétentes qui peuvent ainsi réagir rapidement. La pharmacovigilance prévient, identifie, évalue et corrige le risque médicamenteux potentiel ou avéré. Elle évalue les facteurs évitables du risque médicamenteux. De plus, elle a pour rôle de renseigner et de former aussi bien les professionnels de santé que les patients au bon usage du médicament(32).

La déclaration des effets indésirables présentés par un patient est un des devoirs du pharmacien. En effet selon l'article L 5121-25 du Code de la Santé Publique, les pharmaciens ont l'obligation de déclarer tout effet indésirable suspecté, grave ou inattendu, dont ils ont la connaissance(33).

Les cas de suspicion d'EIM sont déclarés aux CRPV et analysés. Une fois l'imputabilité du médicament établie, les cas sont colligés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Cette base de données, qui centralise tous les cas déclarés en France, permet aux CRPV français de retrouver dès qu'ils en ont besoin des cas précédemment décrits (afin par exemple d'étayer les arguments lors d'une analyse en cours) ou de faire des recherches ciblées (rechercher par exemple les différents cas chez une population ciblée en fonction de l'âge, du sexe, du type d'effet, de la gravité...).

Les CRPV sont sous l'autorité de l'ANSM au niveau national. Ainsi, en fonction des cas d'EI déclarés au cours des années, l'ANSM peut prendre différentes décisions, basées sur cette surveillance post commercialisation du médicament. Ces décisions peuvent conduire à suspendre la commercialisation d'un médicament le temps de réaliser de plus amples études, à retirer du marché un médicament à cause du risque trop élevé d'EI, à maintenir un médicament sur le marché, ou encore à modifier l'AMM du médicament(34,35).

Les EIM enregistrés dans la BNPV sont des termes médicaux répertoriés dans la classification MedDra, qui est l'acronyme de « Medical Dictionary for Regulatory Activities ». Cette classification a été créée à la fin des années 1990 par la Conférence Internationale sur l'Harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH). C'est une terminologie médicale internationale et cliniquement validée afin de permettre le partage d'informations concernant les produits médicaux à usage humain, aussi bien avant qu'après la mise sur le marché du produit. Les produits concernés sont les produits pharmaceutiques ou biologiques, les vaccins, et les produits associant un dispositif à un médicament. La version originale de MedDRA est en anglais, mais pour faciliter son utilisation, elle a été traduite dans plusieurs langues, dont le français. Chacun des termes de MedDra a un code propre : il s'agit d'un code numérique à 8 chiffres identiques dans toutes les langues(36,37).

Selon l'OMS, au moins 60% des effets indésirables médicamenteux (EIM) sont évitables et seraient dus à une automédication, à une erreur de dosage ou une erreur d'indication, à une mauvaise observance ou à l'utilisation de médicaments de mauvaise

qualité ou contrefaits(8). L'ANSM précise que les EIM sont deux fois plus fréquents après 65 ans et que 10 à 20% d'EIM conduisent à une hospitalisation dont près des deux tiers auraient pu être évités(7).

Cette évitabilité est définie comme « un événement qui ne serait pas survenu si les soins avaient été conformes à la prise en charge considérée comme satisfaisante au moment de la survenue de cet événement »(1).

De plus, « lorsqu'un événement indésirable médicamenteux s'avère secondaire à une erreur médicamenteuse, il est considéré comme évitable, en particulier lorsqu'il s'agit d'un effet indésirable »(1).

Parmi toutes les études sur l'iatrogénie médicamenteuse et son caractère évitable présentées dans le paragraphe précédent, on ne retrouve aucune définition véritablement explicite de l'évitabilité. L'évaluation de l'évitabilité reste très subjective. L'évitabilité évaluée dans chacune de ces études n'est donc pas reproductible ni comparable. Il y a bien une difficulté mondiale pour définir l'évitabilité.

Dans les études ENEIS, la définition du caractère évitable était la même dans les deux études : « ne serait pas survenu si les soins avaient été conformes à la prise en charge considérée comme satisfaisante ». Le médecin enquêteur et le médecin en charge du patient jugeaient du caractère évitable de l'évènement, après évaluation de la situation clinique et des conditions de prise en charge du patient(31). Dans les études, il y avait des critères associés au caractère évitable : « non indication de prise en charge, degré de déviation important, bénéfice potentiel faible et non réalisation hypothétique d'une même prise en charge dans un contexte identique »(30). Selon les

enquêtes ENEIS, le nombre d'EIG associé aux médicaments serait de 60 000 à 130 000 par an. Parmi ces EIG, 15 000 à 60 000 seraient évitables(38).

Les EIG peuvent également être la conséquence d'une erreur médicamenteuse. En effet, une étude réalisée durant 18 mois par l'Institut national de veille sanitaire sur la déclaration des événements indésirables graves liés aux soins a mis en évidence que sur 250 EIG, 11% étaient dus à des erreurs médicamenteuses(39).

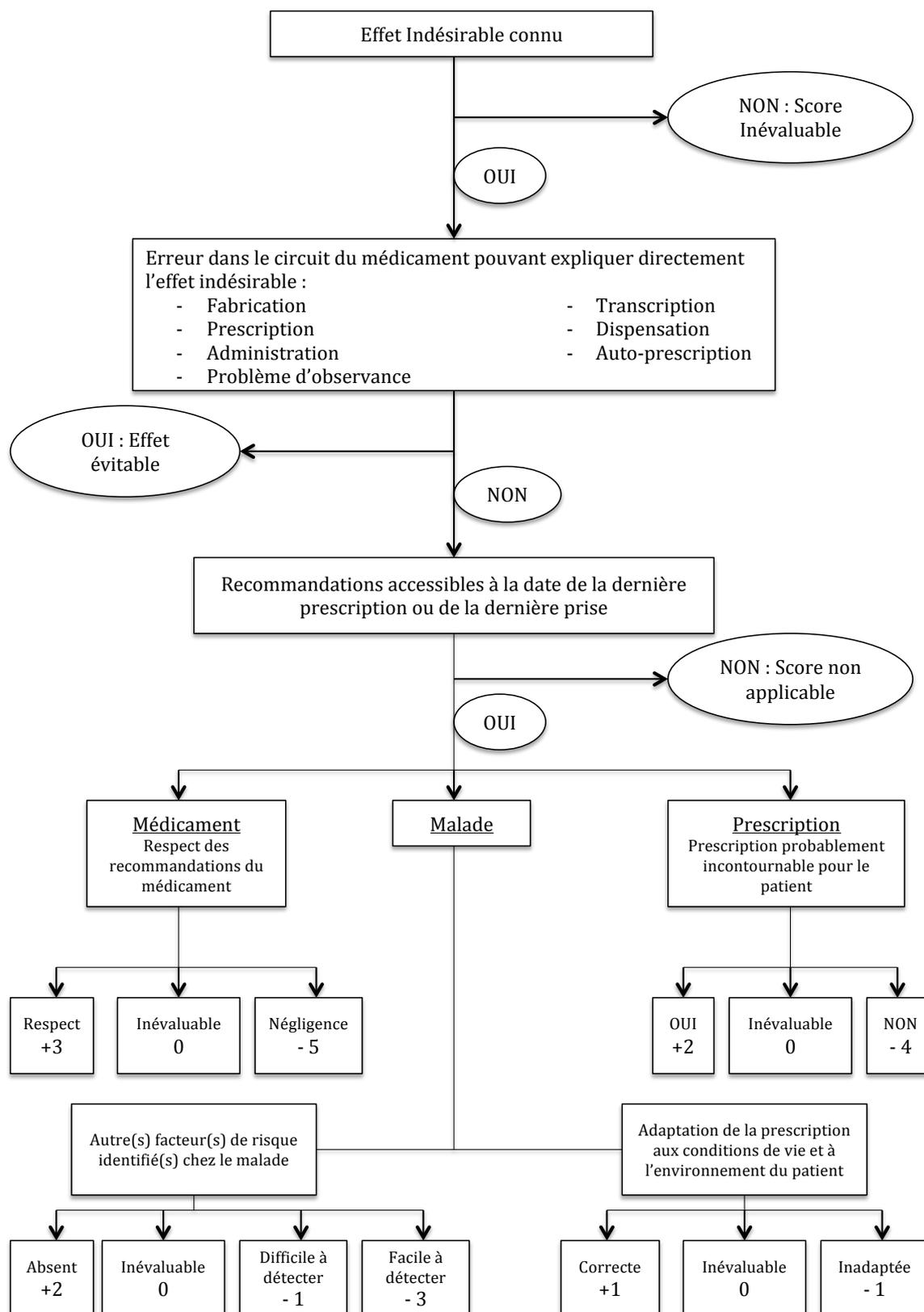
Une erreur peut survenir à n'importe quel moment du circuit du médicament. En 2009, l'AFSSAPS a estimé la fréquence d'erreurs associée à ces étapes du circuit du médicament(40) :

- lors du diagnostic et de la prescription par le médecin (6,9% des erreurs)
- lors de l'analyse pharmaceutique et de la dispensation par le pharmacien (14,7%)
- lors de la réalisation d'une préparation par un préparateur (11,7%)
- lors de l'administration par les infirmières (57,1%)
- lors de la prise d'un médicament par le patient (pourcentage non précisé).

D'après une revue sur l'évitabilité des EIM(41), 18 méthodes existent mais à l'heure actuelle, aucune d'entre elles n'est devenue prépondérante sur les autres, étant donné la problématique de quantifier l'évitabilité de manière reproductible, fiable et l'absence de consensus. Ces 18 méthodes ont été réparties en 4 groupes : le 1<sup>er</sup> groupe décrit l'évitabilité à l'aide d'une définition (3 méthodes) ; le 2<sup>nd</sup> groupe décrit l'évitabilité à l'aide d'une définition et d'une échelle (5 méthodes) ; le 3<sup>ème</sup> groupe utilise des critères spécifiques pour décrire chaque catégorie d'évitabilité (3 méthodes) ; enfin

le 4<sup>ème</sup> groupe détermine la catégorie de l'évitabilité à l'aide d'un algorithme (7 méthodes). L'échelle française d'évitabilité d'Olivier(42) fait partie de ce dernier groupe de mesure de l'évitabilité des EI. La fiabilité de ces 18 méthodes n'était pas signalée dans les études ou variait entre les études. De plus, la validité de ces études est rarement mentionnée, et quand elle est mentionnée, il y a peu de preuves.

Une échelle française a été créée par Olivier en 2005 afin de coter le caractère évitable ou non d'un EIM(42) à partir des cas déclarés aux CRPV. Cette échelle d'évitabilité se remplit selon les étapes présentées dans la figure 1. Elle figure aussi en annexe 1.



**Figure 1. Calcul de l'évitabilité des effets indésirables selon l'échelle d'évitabilité d'Olivier(42)**

Le score total est la somme de tous les scores obtenus lors des étapes précédentes. Selon la valeur obtenue, l'évitabilité de l'EI est classée selon 4 catégories présentées en figure 2.

Catégorie	Scores	Libellé
1	-13 à -8	EI évitable
2	-7 à -3	EI potentiellement évitable
3	-2 à +2	Inévaluable
4	+3 à +8	EI inévitable

EI = effet indésirable.

**Figure 2. Catégorie d'évitabilité des effets indésirables selon le score obtenu(42)**

Cette échelle fait partie d'une des rares échelles qui existent à l'heure actuelle en France et qui permettent de détecter et d'analyser les EI ainsi que leur évitabilité. Elle n'est pas actuellement entièrement validée(42,43). Il n'y a pour le moment aucune échelle de mesure de l'évitabilité qui soit classée comme un « gold standard ». Pour qu'une échelle soit validée, il faut qu'elle possède les 4 qualités d'un instrument de mesure que sont : la convenance, la fiabilité, la validité contre critère et l'applicabilité(44).

L'échelle française d'évitabilité de 2005 s'est basée sur l'échelle originelle créée par des pharmacologues en 1998(45). L'équipe d'Olivier, avec l'aide d'experts, a modifié les paramètres et les critères afin de permettre à leur échelle d'être validée et reproductible.

A la suite d'une 1<sup>ère</sup> étude centrée sur l'évaluation de la convenance et de la fiabilité, il a été mis en avant quelques limites :

- la simplicité des items

- l'absence de prise en compte des facteurs de risques décrits en dehors du résumé des caractéristiques du produit
- la rareté des précisions sur les conditions de vie et l'environnement du patient dans les déclarations de pharmacovigilance.

Ainsi l'étude de la convenance et de la fiabilité de l'échelle française d'évitabilité a mis en évidence des défauts mais c'est actuellement la plus utilisée, faute de « gold standard ». Chaque étude réalisée à partir de cette échelle peut permettre par la suite de l'améliorer et d'aboutir une échelle d'évitabilité validée(42).

## Partie 2 : Analyse de l'évitabilité des effets indésirables graves chez les patients de plus de 75 ans à partir de la base du centre régional de pharmacovigilance de Grenoble

Les personnes âgées représentent une part importante de la population française et sont particulièrement exposées au risque iatrogène. Nous nous sommes intéressés dans ce travail à l'évitabilité des EIM chez les sujet de plus de 75 ans déclarés au CRPV de Grenoble afin d'en décrire les caractéristiques.

Dans un 1<sup>er</sup> temps, les cas de la BNPV répondant aux critères d'inclusion ont été extraits. Pour chaque cas, l'évitabilité a été évaluée selon la grille d'évitabilité des EIM d'Olivier(42), pour permettre de définir d'une part les EIMG évitables, et d'autre part les EIM non évitables.

Dans un 2<sup>nd</sup> temps, ces 2 groupes, EIMG évitables et EIMG non évitables, ont été analysés et comparés afin d'identifier des caractéristiques permettant ultérieurement de prévenir l'apparition de ces EI évitables.

### 1. Matériel et Méthodes

#### Population de l'étude

Les cas de la BNPV ont été extraits selon les critères d'inclusion suivants :

- Age supérieur ou égal à 75 ans
- Caractère grave des effets indésirables
- Notifications au CRPV de Grenoble
- Survenue de l'EI entre 2005 et 2015

### Codage de l'évitabilité selon l'échelle d'évitabilité d'Olivier

Lors de l'enregistrement d'une notification d'EIM dans la BNPV, le caractère évitable ou non de l'EI est un champ à remplir. Cependant, ce champ n'est pas obligatoire et l'appréciation du caractère évitable ou non n'est pas définie de manière consensuelle : elle est laissée à la libre appréciation du pharmacovigilant qui documente le cas. Quatre options sont possibles concernant l'évitabilité : oui, non, inconnu ou non renseignée.

L'évitabilité de tous les cas d'EIM répondant aux critères d'inclusion a été calculée à l'aide de l'échelle d'évitabilité française d'Olivier(42). Selon le score obtenu, l'évitabilité est classée en 4 catégories : évitable (-13 à -8), potentiellement évitable (-7 à -3), inévaluable (-2 à +2) et inévitable (+3 à +8). Les cas classés comme « inévaluables » par l'échelle d'évitabilité ont été exclus de la suite de l'analyse.

Les catégories « évitable » et « potentiellement évitable » ont été regroupées afin d'obtenir un seul groupe renommé « évitable » dans la suite de l'étude.

### Recueil des données

Toutes les informations disponibles dans les notifications ont été relevées : sexe, âge, présence d'une interaction médicamenteuse, antécédents (ATCD), gravité de l'EI (hospitalisation ou prolongation, incapacité ou invalidité, mise en jeu du pronostic vital, décès ou autre), cause du décès, nombre total d'EI, type d'EI, évolution de l'EI, nombre total de médicaments suspects, nombre total de médicaments concomitants, nombre total de médicaments habituels, et spécialités et DCI des médicaments suspects.

Compte tenu du grand nombre de DCI impliquées, celles-ci ont été regroupées selon les 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> niveaux de la classification internationale anatomique, thérapeutique et chimique (ATC).

De façon similaire, les EI et les ATCD ont été regroupés selon une adaptation de la classification MedDRA (cf. annexe 2).

Les cas insuffisamment renseignés dans la BNPV ont été exclus de la suite de l'analyse. En effet, il n'était pas possible de calculer correctement le score d'évitabilité à partir des données fournies.

### Analyse statistique

L'analyse statistique s'est faite avec le logiciel informatique SAS 9.4. Les variables ont été comparées dans les groupes « évitables » et « non évitables ». Les données quantitatives sont exprimées en moyenne et écart-type. La médiane est donnée si la répartition n'est pas gaussienne. Les données qualitatives sont exprimées en nombre et en pourcentage de patients.

Un test du Khi deux a été réalisé pour tester l'indépendance des variables qualitatives. L'hypothèse H0 étant que les deux groupes n'ont pas de différence statistiquement significative et l'hypothèse H1 est qu'il y a une différence statistiquement significative dans les deux populations. Dans le cas où les effectifs étaient trop petits (inférieur à 5), un test de Fisher a été utilisé.

## 2. Résultats

### Population de l'étude

Dans la BNPV, 1045 cas d'EIMG correspondaient aux critères d'inclusion : EIM graves, survenus chez des patients de 75 ans et plus, déclarés au CRPV de Grenoble entre 2005 et 2015.

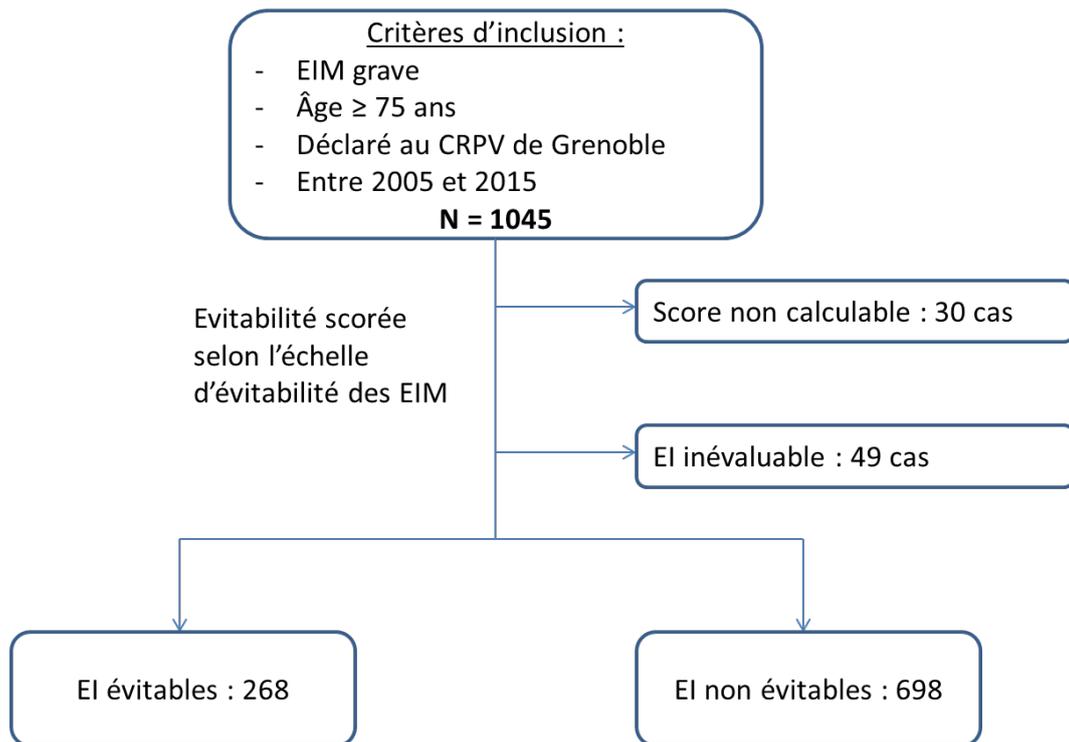
Parmi ces cas, 69 étaient renseignés initialement comme évitables, 77 comme non évitables, 76 comme inconnus et le champ évitabilité n'était pas renseigné dans 823 cas.

### Codage de l'évitabilité

Le codage de l'évitabilité de ces 1045 cas extraits s'est fait selon l'échelle française d'évitabilité. Ainsi, nous avons obtenu : 189 cas potentiellement évitables, 79 évitables, 698 non évitables, 49 inévaluables et 30 cas pour lesquelles les informations n'ont pas permis de calculer le score d'évitabilité.

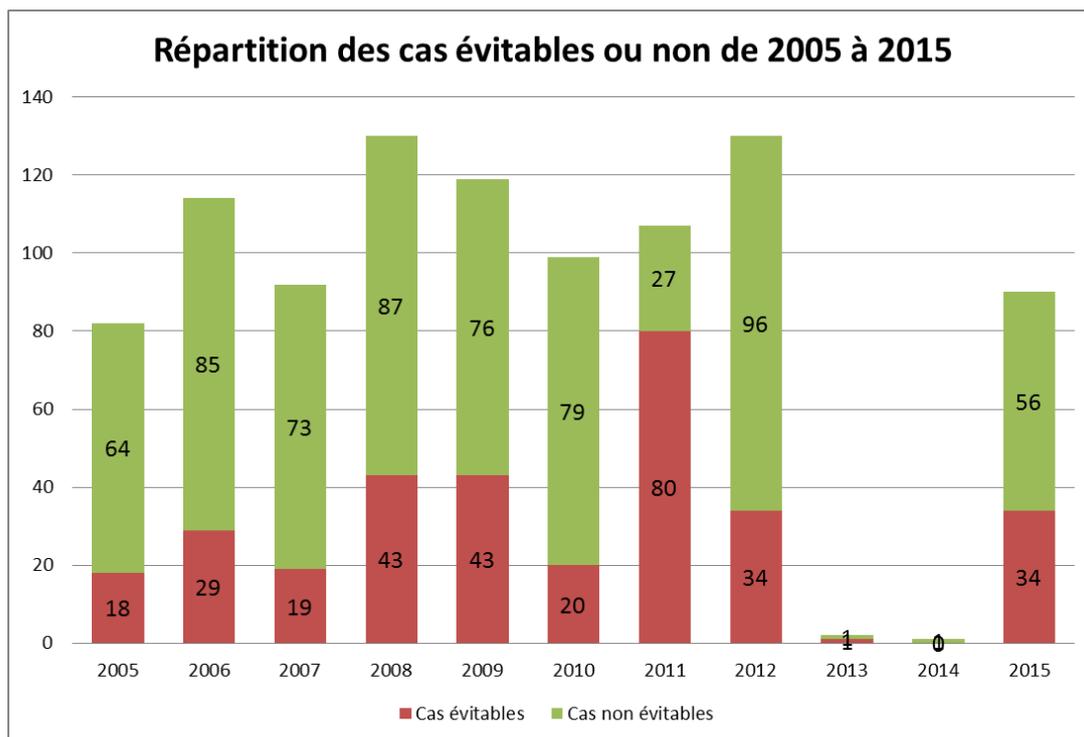
Les cas potentiellement évitables et évitables ont été regroupés en un seul groupe, soit au total 268 cas d'EIMG évitables. Nous nous sommes intéressés pour la suite de l'étude aux cas évitables et aux cas non évitables, définis selon le score de l'échelle d'évitabilité.

Le flow chart de l'étude est présenté dans la figure 3. L'effectif total pour la suite de l'étude est donc de 966 cas d'EIM. Les 49 cas inévaluables et les 30 cas pour lesquels le score n'a pu être calculé ont été exclus de la suite de l'étude.



**Figure 3. Flow chart de l'étude**

La figure 4 présente la répartition des cas évitables ou non selon les années. Cette répartition montre que 80 à 130 cas d'EIMG chez le patient de plus de 75 ans sont déclarés tous les ans au CRPV de Grenoble. Les cas évitables sont minoritaires et représentent environ un tiers des cas déclarés au cours des années, sauf en 2011 où les cas évitables constituaient les trois quarts des cas déclarés. Le nombre de déclarations fluctue au cours des années, avec notamment un nombre très faible en 2013 et 2014.



**Figure 4. Répartition du nombre de déclarations des cas évitables ou non par an au CRPV de Grenoble**

### Analyse statistique

Le tableau 1 décrit les deux groupes étudiés : les cas évitables et non évitables. Concernant le *sex ratio*, 60,8% des cas évitables sont des femmes, contre 54,9% dans les cas non évitables. Il n'y a pas de différence statistiquement significative au niveau de la répartition des sexes entre les deux groupes ( $p$ -value = 0,095). Nous remarquons une légère proportion de femmes plus touchées par les EIG évitables que les hommes, mais cette tendance n'est pas confirmée sur le plan statistique.

L'âge moyen pour les cas évitables est de 82,8 ans et de 81,9 ans pour les non évitables. Cette différence est statistiquement significative ( $p$ -value = 0,008). Les patients avec un EI évitable sont plus âgés que ceux avec un EI non évitable.

Une interaction médicamenteuse est retrouvée dans 21,6% des cas évitables, contre 1,9% dans la population des cas non évitables. Il existe une différence statistiquement significative (p-value < 0,001). Il se produit plus d'interactions médicamenteuses dans la population des cas évitables que dans la population des cas non évitables.

Les interactions médicamenteuses dans le groupe évitable sont au nombre de 58. L'âge moyen est de 84,3 ans (écart type = 5,8 ans) avec un minimum de 75 ans et un maximum de 95 ans. Les principaux EI impliqués sont les hématomes, les INR augmentés seuls et les hémorragies. Les classes médicamenteuses impliquées sont des AVK, des fluoroquinolones et des anti arythmiques de classe III. 49 interactions sont pharmacocinétiques contre 10 pharmacodynamiques (1 cas ayant présenté des interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques).

Les interactions médicamenteuses dans le groupe non évitable sont au nombre de 14. L'âge moyen est de 82,8 ans (écart type = 6,5 ans) avec un minimum de 75 ans et un maximum de 95 ans. Les principaux EI impliqués sont du même ordre que les interactions du groupe évitable (INR augmentés seuls, hémorragies, hématomes). Les classes médicamenteuses impliquées sont les AVK, les antalgiques non opioïdes et les antiagrégants plaquettaires. Onze de ces interactions sont pharmacocinétiques contre 3 pharmacodynamiques (un cas ayant présenté des interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques).

**Tableau 1. Description et comparaison des groupes évitables et non évitables**

	Cas totaux	Cas évitables	Cas non évitables	p-value
Effectif (%)	966	268 (27,7%)	698 (72,3%)	-
Sexe féminin (%)	546 (56,5%)	163 (60,8%)	383 (54,9%)	0,095
Age moyen (écart-type)	82,1 (5,2)	82,8 (5,7)	81,9 (4,9)	0,008
Min ; max	75 ; 100	75 ; 98	75 ; 100	-
Interaction (%)	71 (7,4%)	58 (21,6%)	14 (1,9%)	< 0,001

Le tableau 2 présente le nombre de médicaments prescrits, qu'ils soient suspects, concomitants ou totaux, dans les 2 groupes de notre étude. D'une manière globale, les sujets âgés de notre étude ont 1,68 médicaments suspects d'être à l'origine d'EI. Au maximum, un patient était exposé à 9 médicaments suspects. En moyenne, les patients prenaient 6,6 médicaments habituels et 8,8 médicaments au total. Sur le plan statistique, il n'y a pas de différence concernant l'exposition aux médicaments, qu'ils soient suspects, concomitants ou totaux, que l'EI soit évitable ou non.

**Tableau 2. Nombre de médicaments dans les groupes évitables et non évitables**

	<b>Cas totaux (n = 966)</b>	<b>Cas évitables (n = 268)</b>	<b>Cas non évitables (n = 698)</b>	<b>p- value</b>
Médicaments suspects (écart-type)	1,68 (1,1)	1,76 (0,9)	1,65 (1,1)	0,179
Min ; max	1 ; 9	1 ; 8	1 ; 9	
Médicaments concomitants (écart- type)	0,45 (1,09)	0,44 (1,04)	0,45 (1,11)	0,969
Min ; max	0 ; 8	0 ; 5	0 ; 8	
Médicaments habituels (écart-type)	6,6 (3,1)	6,8 (3,1)	6,5 (3,1)	0,205
Min ; max	0 ; 17	1 ; 14	0 ; 17	
Médicaments totaux (écart type)	8,8 (3,7)	9,1 (3,3)	8,6 (3,8)	0,191
Min ; max	1 ; 24	2 ; 18	1 ; 24	

Le tableau 3 présente le lieu de survenue d'une erreur lorsqu'il y en avait une identifiée. Par définition, une erreur est forcément évitable, seuls les cas évitables sont donc représentés. Le pourcentage qui figure est celui du nombre de patients touchés suite à une erreur dans le circuit du médicament, un patient pouvant avoir subi plusieurs erreurs au cours du circuit.

L'étape principalement impliquée dans la survenue d'une erreur est la prescription (68,7%), suivie de la dispensation (29,9%), de l'administration (8,7%), de l'automédication (5,6%), de l'observance (4,9%), et enfin de la transcription (1,5%) et de la fabrication (0,37%).

**Tableau 3. Erreur dans le circuit du médicament (N = 319)**

Erreur dans le circuit	Cas évitables N (%)
Prescription	184 (68,7%)
Dispensation	80 (29,9%)
Administration	22 (8,2%)
Auto-prescription	15 (5,6%)
Problème d'observance	13 (4,9%)
Transcription	4 (1,5%)
Fabrication	1 (0,4%)

La gravité des EI est présentée dans le tableau 4. Que le cas soit évitable ou non, l'hospitalisation ou sa prolongation sont la première conséquence de l'EI dans près de trois quart des cas. Les décès représentent la deuxième conséquence des EI, entre 10 et 15% des cas. Parmi les autres conséquences, viennent ensuite la mise en jeu du pronostic vital, l'incapacité ou invalidité, et enfin les conséquences dites « autres », c'est-à-dire qu'elles ne correspondent pas aux items énoncés ci-dessus mais sont quand même considérées comme graves. L'analyse ne montre pas de différence statistiquement significative entre les cas évitables ou non, quel que soit le type de gravité. Cependant, nous remarquons une légère tendance concernant les décès, avec une proportion plus importante dans la population des cas évitables mais cette tendance ne se confirme pas statistiquement.

**Tableau 4. Gravité des effets indésirables**

	Cas totaux N (%)	Cas évitables N (%)	Cas non évitables N (%)	p-value
Hospitalisation	754 (78,1%)	204 (76,1%)	550 (78,8%)	0,368
Décès	110 (11,4%)	38 (14,2%)	72 (10,3%)	0,091
Mise en jeu du pronostic vital	66 (6,8%)	20 (7,5%)	46 (6,6%)	0,630
Incapacité/invalidité	19 (2,0%)	4 (1,5%)	15 (2,2%)	0,613
Autre	17 (1,8%)	2 (0,75%)	15 (2,2%)	0,177

La répartition des ATCD est présentée dans le tableau 5. Le détail de la classification exacte des ATCD est situé en annexe.

Les patients avec un EI évitable avaient significativement plus d'ATCD d'ordre hématologique, cutané, endocrinologique, gynécologique, uro-néphrologique et vasculaire que les patients avec un EI non évitable.

A l'inverse, les cas non évitables présentaient significativement plus d'ATCD type néoplasie (lymphomes, mélanomes, cancers, etc.) que les cas évitables.

La répartition des ATCD type troubles cardiaques, divers, hépato-gastro-digestifs, musculo-squelettiques, neuropsychiatriques, ophtalmologiques et pneumologiques n'est pas différente que le cas soit évitable ou non.

**Tableau 5. Antécédents des patients**

	<b>Cas totaux N (%)</b>	<b>Cas évitables N (%)</b>	<b>Cas non évitables N (%)</b>	<b>p-value</b>
Troubles cardiaques	731 (75,7%)	207 (77,2%)	524 (75,1%)	0,482
Troubles endocrinologiques	412 (42,7%)	128 (47,8%)	284 (40,7%)	0,035
Troubles neuropsychiatriques	325 (33,6%)	84 (31,3%)	241 (34,5%)	0,348
Troubles musculo-squelettiques	320 (33,1%)	96 (35,8%)	224 (32,1%)	0,270
Troubles uro-néphrologiques	274 (28,4%)	107 (39,9%)	167 (23,9%)	<0,001
Troubles vasculaires	242 (25,1%)	79 (29,5%)	163 (23,4%)	0,049
Troubles néoplasiques	214 (22,2%)	37 (13,8%)	177 (25,4%)	< 0,001
Troubles hépato-gastro-digestifs (HGD)	210 (21,7%)	57 (21,3%)	153 (21,9%)	0,826
Troubles pneumologiques	204 (21,1%)	59 (22,0%)	145 (20,8%)	0,672
Troubles ophtalmologiques	81 (8,4%)	25 (9,3%)	56 (8,0%)	0,512
Troubles hématologiques	57 (5,9%)	24 (9,0%)	33 (4,7%)	0,013
Troubles cutanés	53 (5,5%)	26 (9,7%)	27 (3,9%)	0,001
Troubles gynécologiques	46 (4,8%)	19 (7,1%)	27 (3,9%)	0,043
Troubles divers	42 (4,4%)	10 (3,7%)	32 (4,6%)	0,560

La répartition du nombre et du type d'EI, selon que le cas soit évitable ou non, est présentée dans le tableau 6.

La plupart des patients n'ont présenté qu'un seul EI, qu'il soit évitable ou non. Au maximum, un patient a présenté jusqu'à 6 EI. La répartition du nombre d'EI est similaire que le cas soit évitable ou non (p-value = 0,44).

Les cas évitables étaient significativement plus touchés par des troubles biologiques de la coagulation (comprenant les modifications de l'INR), par des troubles uro-néphrologiques (incluant les insuffisances rénales) et par des troubles vasculaires (hémorragies, hématomes, etc.) que les cas non évitables.

A l'inverse, les cas non évitables étaient significativement plus touchés par des troubles hématologiques (anémies, thrombopénies, etc.) et hépato-gastro-digestifs que les cas évitables.

La répartition de certains types d'EI n'est pas différente dans les cas évitables et non évitables : il s'agit des anomalies biologiques, des troubles cardiaques, cutanés, divers, endocrinologiques, musculo-squelettiques, neuropsychiatriques, ophtalmologiques, pneumologiques et du système immunitaire.

Nous remarquons une légère tendance concernant la survenue d'EI d'ordre cutané, avec une proportion plus importante dans le groupe des cas non évitables mais cette tendance n'est pas vérifiée statistiquement.

**Tableau 6. Effets indésirables médicamenteux graves**

	<b>Cas totaux N (%)</b>	<b>Cas évitables N (%)</b>	<b>Cas non évitables N (%)</b>	<b>p-value</b>
Nombre total d'EI	1414	368 (26%)	1046 (74%)	-
Nb de cas où EI = 1	576	155 (57,8%)	421 (60,3%)	0,440
Nb de cas où EI = 2-3	243	75 (28,0%)	168 (24,1%)	
Nb de cas où EI > 3	147	38 (14,2%)	109 (15,6%)	
Troubles vasculaires	203 (21,0%)	72 (26,9%)	131 (18,8%)	0,006
Troubles neuropsychiatriques	142 (14,7%)	46 (17,2%)	96 (13,8%)	0,180
Troubles cutanés	141 (14,6%)	30 (11,2%)	111 (15,9%)	0,064
Troubles hématologiques	126 (13,0%)	16 (6,0%)	110 (15,8%)	< 0,001
Troubles divers	120 (12,4%)	39 (14,6%)	81 (11,6%)	0,214
Troubles HGD	116 (12,0%)	21 (7,8%)	95 (13,6%)	0,013
Troubles uro-néphrologiques	93 (9,6%)	36 (13,4%)	57 (8,2%)	0,013
Troubles cardiaques	66 (6,8%)	20 (7,5%)	46 (6,6%)	0,630
Troubles biologiques de la coagulation	64 (6,6%)	48 (17,9%)	16 (2,3%)	< 0,001
Troubles pneumologiques	64 (6,6%)	12 (4,5%)	52 (7,5%)	0,096
Anomalies biologiques	55 (5,7%)	14 (5,2%)	41 (5,9%)	0,696
Troubles endocrinologiques	49 (5,1%)	14 (5,2%)	35 (5,0%)	0,894
Troubles musculo-squelettiques	35 (3,6%)	8 (3,0%)	27 (3,9%)	0,511
Troubles du système immunitaire	25 (2,6%)	8 (3,0%)	17 (2,4%)	0,630
Troubles ophtalmologiques	7 (0,7%)	0 (0%)	7 (1%)	0,200

Les médicaments suspects sont présentés dans le tableau 7. Compte tenu du grand nombre de DCI, ces médicaments sont classés selon le premier niveau de la classification ATC. D'une manière globale, les principales classes médicamenteuses incriminées dans la survenue d'EI chez les sujets âgés de notre étude sont les médicaments du sang et organes hématopoïétiques (30,4%), les médicaments du système cardiovasculaire (22,8%), les anti-infectieux généraux à usage systémique (22,1%) et les médicaments du système nerveux (21,01%).

Certaines classes médicamenteuses sont significativement plus impliquées dans les cas évitables que dans les cas non évitables. Il s'agit des anti-infectieux généraux à usage systémique, des médicaments du muscle et du squelette et des médicaments du sang et organes hématopoïétiques.

A l'inverse, d'autres classes médicamenteuses sont significativement plus impliquées dans les cas non évitables que dans les cas évitables. Il s'agit des antinéoplasiques et immunomodulateurs, ainsi que des hormones systémiques.

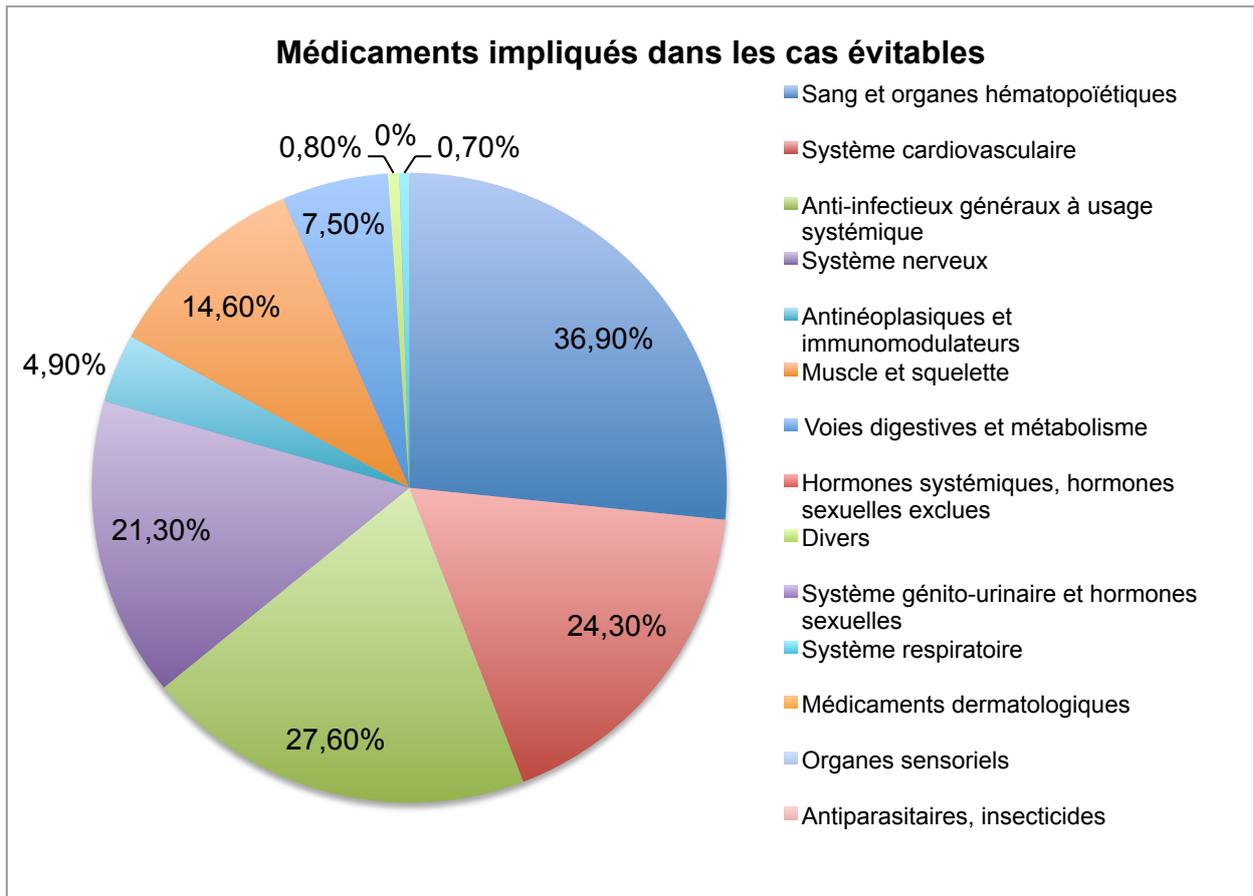
Il n'y a pas de différence d'exposition chez les cas évitables et non évitables pour les médicaments dermatologiques, les médicaments du système cardiovasculaire, du système génito-urinaire et hormones sexuelles, du système nerveux, des voies digestives et les médicaments du métabolisme. Certains effectifs sont nuls dans les cas évitables.

Les effectifs des antiparasitaires et insecticides, des médicaments divers, des organes sensoriels et du système respiratoire sont trop faibles pour permettre des comparaisons.

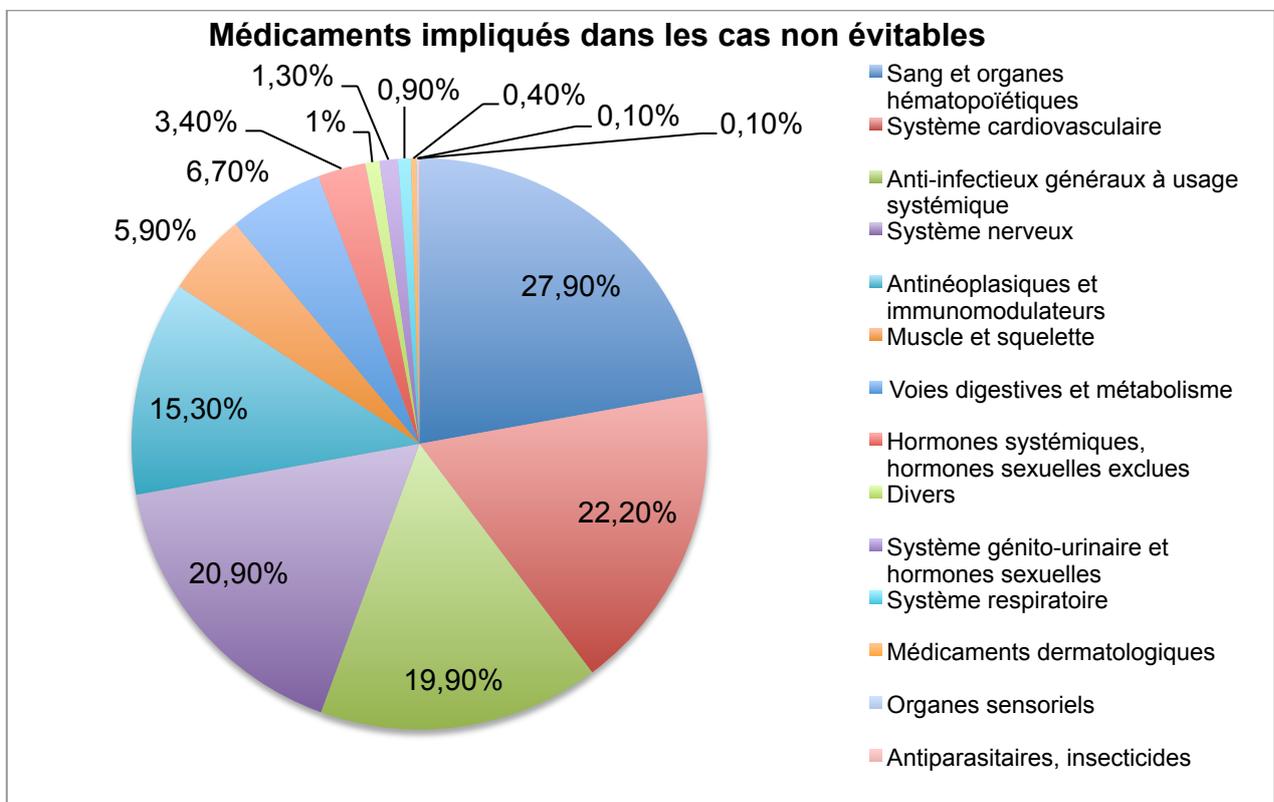
**Tableau 7. Médicaments suspects selon la classification ATC (1<sup>er</sup> niveau)**

	<b>Cas totaux N (%)</b>	<b>Cas évitables N (%)</b>	<b>Cas non évitable N (%)</b>	<b>p-value</b>
Sang et organes hématopoïétiques	294 (30,4%)	99 (36,9%)	195 (27,9%)	0,007
Système cardiovasculaire	220 (22,8%)	65 (24,3%)	155 (22,2%)	0,497
Anti-infectieux généraux à usage systémique	213 (22,1%)	74 (27,6%)	139 (19,9%)	0,001
Système nerveux	203 (21,0%)	57 (21,3%)	146 (20,9%)	0,904
Antinéoplasiques et immunomodulateurs	120 (12,4%)	13 (4,9%)	107 (15,3%)	<0,001
Muscle et squelette	80 (8,3%)	39 (14,6%)	41 (5,9%)	<0,001
Voies digestives et métabolisme	67 (6,9%)	20 (7,5%)	47 (6,7%)	0,670
Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues	24 (2,5%)	0 (0%)	24 (3,4%)	0,001
Divers	9 (0,9%)	2 (0,8%)	7 (1%)	NS
Système génito-urinaire et hormones sexuelles	9 (0,9%)	0 (0%)	9 (1,3%)	0,070
Système respiratoire	8 (0,8%)	2 (0,7%)	6 (0,9%)	NS
Médicaments dermatologiques	3 (0,3%)	0 (0%)	3 (0,4%)	0,565
Organes sensoriels	1 (0,1%)	0 (0%)	1 (0,1%)	NS
Antiparasitaires, insecticides	1 (0,1%)	0 (0%)	1 (0,1%)	NS

La répartition des médicaments impliqués dans la survenue de cas évitables est schématisée dans la figure 5, et la répartition des médicaments impliqués dans la survenue de cas non évitables dans la figure 6.



**Figure 5. Répartition des médicaments suspects dans les cas évitables selon la classification ATC (1<sup>er</sup> niveau)**



**Figure 6. Répartition des médicaments suspects dans les cas non évitables selon la classification ATC (1<sup>er</sup> niveau)**

Pour affiner les médicaments suspects, les médicaments ont été classés selon le deuxième niveau de la classification ATC dans le tableau 8. D'une manière globale, les principales classes médicamenteuses incriminées dans la survenue d'EI chez les sujets âgés de notre étude sont les anti-thrombotiques (29,2%), les antibactériens à usage systémique (17,5%), les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (9,8%), les antinéoplasiques (7,8%) et les psychoanaleptiques (7,4%).

Certaines classes médicamenteuses sont significativement plus impliquées dans les cas évitables que dans les cas non évitables. Il s'agit des analgésiques, des antigoutteux, des anti-inflammatoires et antirhumatismaux, des antimycosiques à usage systémique, des anti-thrombotiques, des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine et des médicaments du diabète.

A l'inverse, d'autres classes médicamenteuses sont significativement plus impliquées dans les cas non évitables que dans les cas évitables. Il s'agit des antinéoplasiques et des corticoïdes à usage systémique.

Il n'y a pas de différence de répartition entre les cas évitables et non évitables pour de nombreuses classes médicamenteuses : les hypolipidémiants, les antibactériens à usage systémique, les anti-diarrhéiques, les anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux, les antiépileptiques, les anti-mycobactériens, les antiparkinsoniens, les antiviraux à usage systémique, les bêtabloquants, les diurétiques, les hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, les immunosuppresseurs, les inhibiteurs calciques, les médicaments de la thyroïde, les médicaments en cardiologie, les médicaments pour le traitement des désordres osseux, les médicaments pour les troubles de l'acidité, les médicaments urologiques, les

myorelaxants, les préparations antianémiques, les préparations nasales, les produits de contrastes, les psychoanaleptiques, les psycholeptiques, les suppléments minéraux, les thérapeutiques endocrines et tous ceux classés comme « autres ».

Les effectifs de nombreuses classes médicamenteuses sont trop faibles pour permettre des comparaisons.

**Tableau 8. Médicaments suspects selon la classification ATC (2<sup>ème</sup> niveau)**

	<b>Cas totaux N (%)</b>	<b>Cas évitables N (%)</b>	<b>Cas non évitables N (%)</b>	<b>p-value</b>
<b>*Sang et organes hématopoïétiques</b>	<b>294 (30,4%)</b>	<b>99 (36,9%)</b>	<b>195 (27,9%)</b>	<b>0,007</b>
Anti-thrombotiques	282 (29,2%)	97 (36,2%)	185 (26,5%)	0,003
Préparations antianémiques	8 (0,8%)	1 (0,4%)	7 (1,0%)	0,456
Antihémorragiques	5 (0,5%)	1 (0,4%)	4 (0,6%)	NS
Substituts du sang et solutions de perfusion	1 (0,1%)	0 (0%)	1 (0,1%)	NS
<b>*Système cardiovasculaire</b>	<b>220 (22,8%)</b>	<b>65 (24,3%)</b>	<b>155 (22,2%)</b>	<b>0,497</b>
Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine	95 (9,8%)	35 (13,1%)	60 (8,6%)	0,037
Médicaments en cardiologie	69 (7,14%)	21 (7,84%)	48 (6,9%)	0,604
Diurétiques	54 (5,6%)	17 (6,3%)	37 (5,3%)	0,528
Hypolipidémiants	32 (3,3%)	4 (1,5%)	28 (4,0%)	0,068
Bétabloquants	31 (3,2%)	10 (3,7%)	21 (3,0%)	0,568
Inhibiteurs calciques	6 (0,6%)	2 (0,8%)	4 (0,6%)	0,672
Antihypertenseurs	4 (0,4%)	1 (0,4%)	3 (0,4%)	NS
Vasculoprotecteurs	1 (0,1%)	0 (0%)	1 (0,1%)	NS
<b>*Anti-infectieux généraux à usage systémique</b>	<b>213 (22,1%)</b>	<b>74 (27,6%)</b>	<b>139 (19,9%)</b>	<b>0,001</b>
Antibactériens à usage systémique	169 (17,5%)	56 (20,9%)	113 (16,2%)	0,085
Antimycosiques à usage systémique	16 (1,7%)	11 (4,1%)	5 (0,7%)	< 0,001
Anti-mycobactériens	15 (1,6%)	3 (1,1%)	12 (1,7%)	0,772
Immunsérums et immunoglobulines	11 (1,1%)	3 (1,1%)	8 (1,2%)	NS
Antiviraux à usage systémique	8 (0,8%)	3 (1,1%)	5 (0,7%)	0,692
Vaccins	2 (0,2%)	0 (0%)	2 (0,3%)	NS
<b>*Système nerveux</b>	<b>203 (21,0%)</b>	<b>57 (21,3%)</b>	<b>146 (20,9%)</b>	<b>0,904</b>
Psychoanaleptiques	71 (7,4%)	15 (5,6%)	56 (8,0%)	0,196
Psycholeptiques	65 (6,7%)	14 (5,2%)	51 (7,3%)	0,247
Analgésiques	65 (6,7%)	27 (10,1%)	38 (5,4%)	0,010
Antiépileptiques	35 (3,6%)	8 (3,0%)	27 (3,9%)	0,511
Antiparkinsoniens	7 (0,7%)	0 (0%)	7 (1,0%)	0,199
Anesthésiques	4 (0,4%)	1 (0,4%)	3 (0,4%)	NS
<b>*Antinéoplasiques et immunomodulateurs</b>	<b>120 (12,4%)</b>	<b>13 (4,9%)</b>	<b>107 (15,3%)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Antinéoplasiques	75 (7,8%)	5 (1,9%)	70 (10,0%)	< 0,001
Immunosuppresseurs	39 (4,0%)	7 (2,6%)	32 (4,6%)	0,163
Thérapeutique endocrine	7 (0,7%)	1 (0,4%)	6 (0,9%)	0,681
<b>*Muscle et squelette</b>	<b>80 (8,3%)</b>	<b>39 (14,6%)</b>	<b>41 (5,9%)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Antigoutteux	30 (3,1%)	14 (5,2%)	16 (2,3%)	0,019
Anti-inflammatoires et antirhumatismaux	29 (3,0%)	18 (6,7%)	11 (1,6%)	< 0,001
Médicaments pour le traitement des désordres osseux	18 (1,9%)	7 (2,6%)	11 (1,6%)	0,286
Myorelaxants	3 (0,3%)	0 (0%)	3 (0,4%)	0,565

Autres médicaments des désordres musculo-squelettiques	1 (0,1%)	0 (0%)	1 (0,1%)	NS
Topiques pour douleur articulaire et musculaire	1 (0,1%)	0 (0%)	1 (0,1%)	NS
<b>*Voies digestives et métabolisme</b>	<b>67 (6,9%)</b>	<b>20 (7,5%)</b>	<b>47 (6,7%)</b>	<b>0,670</b>
Médicaments pour les troubles de l'acidité	29 (3,0%)	4 (1,5%)	25 (3,6%)	0,096
Médicaments du diabète	28 (2,9%)	13 (4,9%)	15 (2,2%)	0,025
Suppléments minéraux	7 (0,7%)	3 (1,1%)	4 (0,6%)	0,404
Anti-diarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux	5 (0,5%)	0 (0%)	5 (0,7%)	0,330
Vitamines	1 (0,1%)	0 (0%)	1 (0,1%)	NS
<b>*Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues</b>	<b>24 (2,5%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>24 (3,4%)</b>	<b>0,001</b>
Corticoïdes à usage systémique	19 (2,0%)	0 (0%)	19 (2,7%)	0,003
Médicaments de la thyroïde	5 (0,5%)	0 (0%)	5 (0,7%)	0,330
<b>*Divers</b>	<b>9 (0,9%)</b>	<b>2 (0,8%)</b>	<b>7 (1%)</b>	<b>NS</b>
Produits de contraste	8 (0,8%)	1 (0,4%)	7 (1,0%)	0,456
Tous autres médicaments	1 (0,1%)	1 (0,4%)	0 (0%)	0,277
<b>*Système génito-urinaire et hormones sexuelles</b>	<b>9 (0,9%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>9 (1,3%)</b>	<b>0,070</b>
Médicaments urologiques	6 (0,6%)	0 (0%)	6 (0,9%)	0,195
Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale	3 (0,3%)	0 (0%)	3 (0,4%)	0,565
<b>*Système respiratoire</b>	<b>8 (0,8%)</b>	<b>2 (0,7%)</b>	<b>6 (0,9%)</b>	<b>NS</b>
Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes	5 (0,5%)	1 (0,4%)	4 (0,6%)	NS
Antihistaminiques à usage systémique	2 (0,2%)	0 (0%)	2 (0,3%)	NS
Préparations nasales	1 (0,1%)	1 (0,4%)	0 (0%)	0,277
<b>*Médicaments dermatologiques</b>	<b>3 (0,3%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>3 (0,4%)</b>	<b>0,565</b>
Antifongiques à usage dermatologique	2 (0,2%)	0 (0%)	2 (0,3%)	NS
Médicaments contre le psoriasis	1 (0,1%)	0 (0%)	1 (0,1%)	NS
<b>*Organes sensoriels</b>	<b>1 (0,1%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (0,1%)</b>	<b>NS</b>
Médicaments ophtalmologiques	1 (0,1%)	0 (0%)	1 (0,1%)	NS
<b>*Antiparasitaires, insecticides</b>	<b>1 (0,1%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (0,1%)</b>	<b>NS</b>
Anti-protozoaires	1 (0,1%)	0 (0%)	1 (0,1%)	NS

### 3. Discussion

Notre étude avait pour but de détecter des caractéristiques pour prévenir l'apparition d'EI évitables dans une population âgée qui avait présenté au moins un EIM rapporté au CRPV de Grenoble ces 10 dernières années. Elle nous a permis de mettre en évidence qu'un peu plus d'un quart des effets indésirables graves étaient évitables (27,7%), avec des erreurs principalement au niveau de la prescription (68,7%). De plus, les effets indésirables évitables les plus fréquents concernent les troubles vasculaires, les troubles biologiques de la coagulation et les troubles uro-néphrologiques, avec principalement comme médicaments impliqués les anti-thrombotiques et les médicaments agissant sur le système rénine angiotensine.

#### **Le codage de l'évitabilité à partir des cas de la base nationale de pharmacovigilance**

Dans notre travail, l'évitabilité des effets indésirables a été définie à partir de l'échelle française d'évitabilité d'Olivier. Lors du calcul du score d'évitabilité, nous avons rencontré la même limite que celle mis en évidence dans l'analyse de cette échelle(42) : lors de la documentation des notifications de pharmacovigilance, les conditions de vie des patients ne sont pas une information souvent disponible et donc elle est rarement renseignée. Les conditions de vie ont été scorées à 0 dans une grande majorité de cas, de sorte que le nombre de cas inévaluables (49 cas) est peut-être surestimé tandis que le score d'évitabilité total pour les autres cas est quant à lui peut être sous-estimé.

Les cas enregistrés dans la base n'étaient pas toujours très détaillés de manière générale, ce qui ralentit le travail de codage de l'évitabilité, empêchant parfois toute analyse. Il faut cependant noter que cette difficulté était moins présente à partir des années 2009-2010.

Malgré la présence de ces deux difficultés d'analyse, l'échelle peut être appliquée aux notifications d'EIM de la base nationale de pharmacovigilance. Par ailleurs, le caractère évitable d'un EI n'est pas un champ obligatoire lors de la saisie dans la BNPV. Pour rendre ce champ obligatoire, une définition claire et reproductible de l'évitabilité doit être établie et appliquée par tous les CRPV.

Il existe différentes approches pour analyser l'évitabilité : la méthode « implicite » repose sur une analyse subjective par des experts ; la méthode « semi-explicite » permet de catégoriser les EIM en différents niveaux d'évitabilité ; enfin, la méthode « explicite » est utilisée avec pour principe qu'un EIM est évitable s'il y a une affirmation à une des questions posées. Il existe aussi une dernière méthode, celle avec un « algorithme décisionnel » comme dans l'échelle française(43). Ainsi, il serait intéressant de comparer nos résultats à ceux qui pourraient être obtenus avec une des trois autres méthodes.

### **La notion d'évitabilité**

L'évitabilité des effets indésirables est une notion de plus en plus utilisée. Cependant, malgré l'existence de 18 méthodes différentes, aucune ne se démarque des autres du fait de difficultés pour vérifier leur validité et pour quantifier l'évitabilité de façon reproductible et fiable(41).

Il est nécessaire que les études sur l'évitabilité des effets indésirables précisent la définition de l'évitabilité que les auteurs ont utilisée, de façon claire et précise afin de pouvoir la reproduire. La méthode « implicite » avec une analyse subjective est réalisée par un ou des experts ; l'obtention des résultats prend un certain temps et leur conclusion peut différer selon la composition des groupes d'experts. Tous les

professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmières, ...) n'ont pas la même formation au cours de leurs études et leur conclusion peut différer au final.

L'utilisation de l'échelle française avec un « algorithme décisionnel » ne présente pas cet inconvénient. L'existence d'une méthode « gold standard » qui serait reproductible et fiable est nécessaire, mais elle n'existe pas actuellement. Il faudrait soit développer un instrument de mesure de l'évitabilité en établissant sa validité et sa fiabilité, soit utiliser un des 18 instruments existants en l'étudiant et en le développant davantage afin de le perfectionner(41,43).

Dans ce travail, 27,7% d'EIM étaient considérés comme évitables d'après l'échelle française d'évitabilité. Notre population concernait exclusivement des patients âgés de 75 ans ou plus. L'étude réalisée en Arabie Saoudite montrait que 30% des EIM étaient considérés comme évitable(27). Cependant, l'étude ne se limitait pas aux personnes âgées mais à toute la population à partir de 12 ans. Malgré cette différence, nos résultats sont assez similaires de ceux obtenus dans cette étude. L'étude du CRPV de Champagne-Ardenne étudiait une population de 65 ans et plus à l'aide la même échelle que celle utilisée dans ce travail. Leurs résultats montraient qu'un peu plus d'un quart (27%) des EIM graves étaient évitables(46). Le résultat que nous avons obtenu est équivalent à celui trouvé dans l'étude réalisée par le CRPV de Champagne-Ardenne.

### **Caractéristiques démographiques de notre population**

Que l'effet indésirable soit évitable ou non, on constate une prédominance féminine (60,8%). Ainsi il semblerait que les femmes subissent un nombre plus important d'EIM que les hommes. Cela rejoint les résultats d'une étude australienne de 2014 qui avait montré que le sexe féminin était considéré comme un facteur de risque

de survenue d'un EIM dans la population des plus de 65 ans étant admis à l'hôpital ou ayant un EI conduisant à une hospitalisation(29).

L'âge moyen des patients du groupe d'EI évitables (82,8 ans +/- 5,7) est supérieur à celui des patients du groupe des EI non évitables (81,9 ans +/- 4,9). L'âge semble ainsi être lié à la survenue d'EIG évitables. Cependant, deux études montrent que l'âge n'est pas considéré comme un véritable facteur de risque. Il s'agirait plutôt du nombre de médicaments consommés(16,47).

### **Nombre de médicaments**

D'après l'HAS, les personnes âgées entre 75 et 84 ans consomment 4 médicaments par jour. Ce chiffre augmente à 4,6 médicaments journaliers pour les 85 ans et plus(5). L'étude réalisée en 2013 par le CRPV de Champagne-Ardenne retrouvait un nombre moyen habituel de 8 médicaments journaliers chez les plus de 65 ans(46).

Dans notre étude, le nombre de médicaments habituels de notre population totale est de 6,6 médicaments par jour, ce qui est supérieur aux données de l'HAS. Cette différence peut être expliquée par l'ancienneté des données de l'HAS qui remontent à 2000-2001. L'HAS s'est intéressée à la population de plus de 65 ans et la consommation de ces sujets à domicile. Par ailleurs, la majeure partie des cas inclus dans notre étude concernaient des patients hospitalisés. On peut supposer que ces patients ayant eu besoin d'une hospitalisation nécessitaient plus de médicaments à domicile que des patients âgés en meilleure santé et ne nécessitant pas un séjour hospitalier.

Notre nombre de médicaments habituels est inférieur à celui retrouvé dans l'étude du CRPV de Champagne-Ardenne. Cependant, celle-ci incluait des patients plus jeunes, à partir de 65 ans. De plus, la liste des médicaments pris habituellement par les patients n'est pas toujours renseignée dans les cas de la BNPV et s'est retrouvée manquante dans 38,2% des cas analysés. Ce nombre a pu être sous-estimé dans notre étude par l'absence d'informations. Les données de l'étude du CRPV de Champagne-Ardenne(46) concernant les nombres minimum et maximum de médicaments pris au quotidien (au minimum 2 médicaments/j, 16 au maximum) sont similaires à celles que nous avons obtenues (au minimum 0 médicament/j, 17 au maximum).

### **Interaction médicamenteuse**

La présence d'une interaction médicamenteuse est significativement plus fréquente dans le groupe des EI évitables (21,6%) que dans le groupe des EI non évitables (1,9%,  $p = 0,001$ ). Une étude réalisée par Becker et al. avait déjà mis en évidence que 4,8% des hospitalisations chez le sujet âgé étaient causées par des EI consécutifs à une interaction médicamenteuse(48).

De plus, 5,6% des interactions résultaient d'une association entre un anticoagulant et le miconazole (antifongique azolé fortement inhibiteur du métabolisme des AVK). Cette association est contre-indiquée depuis plusieurs années, il s'agit une erreur qui aurait dû être interceptée avant l'administration au patient.

Ces résultats attirent l'attention sur le caractère évitable de nombreuses interactions médicamenteuses. Une recherche systématique de ces interactions, notamment chez le sujet âgé souvent poly-médicamenté, doit être vivement encouragée chez tous les professionnels de santé, y compris les étudiants. Le recours à des logiciels d'analyse de prescription, en ville comme à l'hôpital, ainsi qu'une bonne

connaissance de la pharmacologie des médicaments, devraient permettre de réduire ces interactions et leurs potentielles conséquences.

### **Survenue d'une erreur dans le circuit du médicament**

Selon le rapport de l'AFSSAPS de 2009, les erreurs les plus fréquentes concernent dans l'ordre : l'administration de médicaments (57,1%), la délivrance (14,7%), la préparation (11,7%) et la prescription (6,9%)(40). Ces données sont très différentes de celles obtenues dans notre étude. En effet les erreurs survenaient en priorité au niveau de la prescription (68,7%), de la dispensation (29,9%) et de l'administration (8,2%). Cette différence peut s'expliquer par le fait que des mesures correctrices ont été mises en place afin de réduire les erreurs de l'époque suite aux données de l'AFSSAPS de 2009. Ces valeurs n'ont pas été réactualisées depuis. De plus, les médecins et les pharmaciens sont les principaux notificateurs d'effets indésirables aux CRPV, il s'agit d'une obligation inscrite au code de la santé publique (article L5121-25)(33), en cas d'EI grave ou inattendu. Il est possible que des EI consécutifs à une erreur d'administration aient été sous-déclarés par les infirmiers diplômés d'état, possiblement par méconnaissance du circuit de la pharmacovigilance. En effet, il n'y a pas d'obligation à déclarer des EI pour ce corps de métier. D'après nos données, 4,9% des erreurs à l'origine d'un EIG évitable étaient causées par un problème d'observance. Ce chiffre a pu être sous-estimé car les patients ne dévoilent que très rarement le fait qu'ils ne suivent pas correctement leur traitement. Des études ont aussi montré que l'inobservance est à l'origine d'EI et d'hospitalisation : 8% des hospitalisations chez les plus de 70 ans sont en lien avec un défaut d'observance(49). Cette inobservance est corrélée au nombre de médicaments prescrits(50). Il est

nécessaire de bien expliquer leur traitement aux patients et d'adapter le plan de prise à leur mode de vie lors de l'initiation d'un traitement.

Il faut noter aussi la présence de 5,6% d'erreurs à cause de l'automédication, un facteur de risque qui devrait être mieux étudié à l'avenir. C'est une des missions actuelles du pharmacien que de prévenir ce risque et au vu de notre analyse, c'est un point sur lequel les pharmaciens devront insister dans l'avenir.

### **Gravité des effets indésirables médicamenteux**

Nous nous sommes intéressés dans ce travail uniquement aux effets indésirables graves, c'est-à-dire à l'origine d'une hospitalisation (ou de sa prolongation), d'une incapacité (ou invalidité), d'une mise en jeu du pronostic vital, d'un décès ou encore de toute autre situation médicale considérée comme grave.

L'hospitalisation ou sa prolongation représentent le critère de gravité le plus fréquent dans notre étude, que l'effet soit évitable ou non (78,1%). Cette donnée est également retrouvée dans l'étude du CRPV de Champagne-Ardenne qui comprend 71% d'hospitalisation(46). La proportion de décès entre les 2 groupes, évitables ou non, n'est pas statistiquement différente mais on note tout de même plus de décès dans le groupe évitable (14,2%) par rapport au groupe non évitable (10,3%).

### **Antécédents des patients**

A titre systématique, nous avons étudié les antécédents des patients qui étaient renseignés dans les cas de pharmacovigilance. Certains antécédents sont très fréquents, comme les troubles cardiaques, présents chez 75,7% des patients inclus. Ce chiffre n'est pas étonnant du fait de l'âge des patients de notre étude. Quelques différences de répartition d'antécédents entre les groupes évitables et non évitables ont

été mises en évidence. Ainsi, les patients qui ont présenté un EI évitable ont plus d'antécédents endocrinologiques, notamment thyroïdiens et diabétiques, plus d'antécédents uro-néphrologiques dont l'insuffisance rénale, et plus de troubles vasculaires à type hématomes, hémorragies et insuffisances veineuses, que les patients qui ont présenté un EI non évitable.

L'interprétation de ces antécédents n'est pas évidente. On peut émettre l'hypothèse que les patients qui ont une insuffisance rénale préexistante sont plus à risque de présenter une insuffisance rénale aiguë iatrogène. De même, des patients avec des antécédents de saignements sont plus à risque de saigner suite à l'ajout de médicaments qui favorisent les saignements (anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, antidépresseurs...). Les médicaments du diabète exposent à certains effets indésirables (hypoglycémie...) dont certains peuvent être évitables. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'études sur les antécédents des patients qui présentent des EI pour pouvoir les comparer à nos résultats.

### **Effets indésirables des patients**

Dans notre étude, de façon globale, les patients âgés ont présenté principalement des EI d'ordre vasculaire, incluant les saignements (44,8%), neuropsychiatrique (17,2%) et cutané (11,2%). Ces résultats diffèrent un peu de ceux d'Ankri qui retrouvait, pour la population de plus de 65 ans, des événements indésirables d'ordre cardiovasculaires, neuropsychiques et digestifs(15). Les données ne sont pas chiffrées dans cet article. Le CRPV de Champagne-Ardenne a quant à lui montré que les EIG survenus chez les plus de 65 ans étaient majoritairement des affections vasculaires (13%), hématologiques (12%), respiratoires, thoraciques et médiastinales (10%) ainsi que des affections de la peau (9%)(46). Cette étude

s'intéressait à la population des plus de 65 ans et leur étude, qui s'est déroulée sur une période de 5 mois, sur la base des 100 premières notifications spontanées. Ces différences peuvent expliquer l'écart entre leurs résultats et les nôtres.

Nous avons identifié au cours de ce travail certains EIG significativement plus évitables que d'autres : il s'agit majoritairement des troubles vasculaires (26,9%), des troubles uro-néphrologiques (13,4%) et des troubles biologiques de la coagulation (17,9%). Ces EI comprennent notamment les saignements, les IRA et les variations d'INR. Pour ces derniers, l'évaluation de l'INR n'était pas faite ou n'était pas adaptée au nouveau traitement instauré. De plus, la fonction rénale n'était pas surveillée ou parfois, même en connaissant l'existence d'une insuffisance rénale, elle n'était pas prise en compte. La surveillance des constantes biologiques des patients est donc primordiale et devrait être une priorité des professionnels de santé. Les pharmaciens d'officine devraient expliquer aux patients l'intérêt d'amener leurs analyses afin que cela devienne un automatisme pour eux.

### **Médicaments suspects impliqués dans les effets indésirables**

D'après notre travail, d'une manière globale, les classes médicamenteuses les plus impliquées dans la survenue d'EIG, évitables ou non, étaient celles du sang et organes hématopoïétiques (36,9%), du système cardiovasculaire (24,3%), des anti-infectieux généraux (27,6%) et du système nerveux (21,3%). Ces résultats obtenus dans une population âgée de 75 ans et plus sont conformes à ceux obtenus dans d'autres études. En effet, Ankri avait mis en évidence que les classes médicamenteuses à l'origine d'EI dans la population âgée de plus de 65 ans étaient les médicaments cardiovasculaires (diurétiques, anticoagulants), les psychotropes

(hypnotiques, neuroleptiques), les analgésiques et anti-inflammatoires et les anti-infectieux(15). L'étude réalisée en Arabie Saoudite avait montré que les classes principalement impliquées étaient les anticoagulants, les antibiotiques et les antihypertenseurs(27). L'équipe australienne retrouvait les antihypertenseurs, les anti-thrombotiques, les antibiotiques et les anti-inflammatoires(26).

La comparaison des 2 groupes d'EIG, évitables et non évitables, a permis de mettre en évidence que les anti-thrombotiques, les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, les anti-infectieux généraux, les analgésiques et les anti-inflammatoires et antirhumatismaux étaient significativement plus impliqués dans la survenue d'EIG évitables que non évitables.

Le pharmacien a un rôle à jouer pour réduire l'apparition de ces EIG évitables : les analgésiques et les anti-inflammatoires sont en vente libre, d'où l'importance de bien vérifier l'intérêt du médicament pour le patient. De même pour les IEC et ARA2, la connaissance et la surveillance de la fonction rénale sont une priorité pour les pharmaciens et les professionnels de la santé afin de pouvoir s'assurer de l'innocuité du traitement pour le patient. En ce qui concerne les anti-thrombotiques, le pharmacien doit prendre le temps avec les patients sur ces classes. Il doit organiser des entretiens pharmaceutiques et surveiller les résultats des INR afin de prévenir tout risque d'hémorragie délétère pour les patients et à risque d'entraîner une hospitalisation.

## **AVK**

Dans notre étude, les accidents hémorragiques sont les EIG les plus fréquents (27,6%) et la classe des anti-thrombotiques est la plus impliquée dans la survenue des EIG (29,2%). Malgré la mise en place de différents outils pour prévenir la survenue de

ces EI, comme le développement des entretiens thérapeutiques à l'hôpital et en ambulatoire, le nombre d'EI survenus sous anti-thrombotiques reste encore élevé. Les entretiens AVK ont été mis en place lors de la Convention nationale entre les pharmaciens titulaires et l'assurance maladie le 4 mai 2012. En 2013, plus de 161 000 entretiens pharmaceutiques sur les AVK ont été organisés dans 14 584 officines, soit 63% de l'effectif(51). Ainsi, plus de la moitié des officines réalisent ces entretiens, mais l'existence d'EIG évitables avec les AVK reste encore bien présente (36,2%). De plus, même en respectant toutes les recommandations sur ces traitements, la proportion d'EIG non évitables sous AVK reste importante (26,5%). En dehors de ces entretiens, un autre moyen pour prévenir les risques hémorragiques sous AVK est la réalisation de prises de sang régulières pour surveiller l'INR. Il serait intéressant à l'avenir de travailler sur ce domaine pour faciliter la réalisation des entretiens, soutenir les pharmaciens déjà impliqués et réévaluer leur efficacité avec le temps.

## **Limites**

La classification des EIM dans la base se fait sur la base du dictionnaire MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), composé de termes médicaux utilisés pour coder les effets indésirables, les antécédents et les indications thérapeutiques des médicaments suspects. Dans cette classification, 5 niveaux de hiérarchie existent mais nous nous sommes intéressés à celui qui regroupe en système et organe ou SOC pour System Organ Class. La classification des mots-clés dans la base est une des difficultés rencontrées : un EI peut être décrit par plusieurs mots-clés différents. Par exemple, « TP diminué » n'est pas enregistré de la même façon que « Taux de prothrombine diminué » mais décrit un même effet et fait partie du même niveau de hiérarchie.

Par ailleurs nous avons adapté la classification MedDRA car les effets indésirables sont classés à partir du site de survenue. Ainsi un saignement digestif est classé dans le SOC des affections gastrointestinales, et un saignement cérébral dans le SOC des affections du système nerveux. Nous avons choisi de regrouper tous les saignements, hématomes, hémorragies... dans leur SOC secondaire des affections vasculaires afin de faire ressortir ce type d'effets indésirables.

Une autre limite rencontrée est le manque concernant certaines informations notamment le poids, la taille, l'INR, la fonction rénale. Le fait que notre étude soit rétrospective a empêché l'analyse de certains points, comme l'observance, qui auraient pu être de potentiels points d'amélioration. De même, les données concernant le mode de vie des patients sont rarement renseignées dans la BNPV, ce qui ne permet pas un calcul optimal du score d'évitabilité.

La sous-notification est une limite très importante de tout type d'études portant sur les cas de la BNPV. En effet, lors de l'analyse de la nature des EIG, nous nous sommes rendus compte que seulement 10 cas (1%) de chute avaient été déclarés au CRPV de Grenoble ces dix dernières années. Or il s'agit d'une population âgée : un tiers des plus de 65 ans et la moitié des plus de 80 ans vivant à domicile chutent au moins une fois dans l'année(4). Certains médicaments majorent le risque de chutes, comme les psychotropes qui triplent le risque de chute(52). Cela met en évidence une véritable sous déclaration de ce type d'EI aux CRPV alors que leur survenue est loin d'être rare. La littérature médicale estime que le taux de déclaration de l'ensemble des effets indésirables médicamenteux est inférieur à 10%(53). Il est nécessaire

d'encourager la déclaration d'EI, graves ou non, afin d'affiner ce type d'analyses et d'agir en termes de prévention et de santé publique.

Suite à l'analyse des déclarations du CRPV de Grenoble sur 10 ans, nous avons pu faire le point sur la nature des EIG, sur les médicaments impliqués et surtout sur le caractère évitable ou non de ces EI, en mettant en évidence des axes à améliorer à l'avenir afin de réduire l'incidence de ces EIG. Il paraît nécessaire d'intensifier la formation des professionnels de santé, particulièrement en pharmacologie et sur les mécanismes des interactions médicamenteuses, pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques.

Le suivi biologique des patients (en particulier l'INR et la fonction rénale) est à améliorer, ainsi que la communication des résultats entre les médecins et les pharmaciens. En effet, il existe encore beaucoup de prescriptions qui interagissent sur la coagulation et la fonction rénale sans surveillance ni information suffisante auprès du patient.

Des campagnes d'information auprès des professionnels de santé pourraient permettre de sensibiliser ces derniers à l'origine potentiellement iatrogène de nombreux troubles qui touchent les personnes âgées, améliorant ainsi leur détection, leur prise en charge et leur signalement auprès des CRPV. Une attention particulière devrait être portée sur les interactions médicamenteuses par les pharmaciens, afin d'éviter l'apparition d'EIG parfaitement évitables si la prise en charge avait été sans faute. Il faudrait également s'intéresser de plus près à l'observance des patients et à l'automédication significativement impliquées dans la survenue d'EIG évitables.

**THESE SOUTENUE PAR : Yannick REBILLARD**

**TITRE :**

ANALYSE DE L'EVITABILITE DES EFFETS INDESIRABLES GRAVES CHEZ LE  
SUJET ÂGE DE PLUS DE 75 ANS A PARTIR DES CAS DECLARES AU CRPV DE  
GRENOBLE

Conclusion

Les personnes âgées représentent 9,1% de la population française et elles sont à l'origine d'une des plus grandes part de dépenses de santé. Du fait d'une polymédication et de modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées au vieillissement, ces patients sont exposés à un risque accru d'effets indésirables (EI) médicamenteux, plus ou moins graves. Par ailleurs, les études ENEIS ont montré l'existence d'un grand nombre d'EI évitables. Du fait du poids de cette iatrogénie et de leur caractère parfois évitable, il nous paraît important de s'intéresser à ces événements iatrogènes touchant cette population et aux moyens de prévention pour ceux évitables.

L'objectif de ce travail est d'identifier les caractéristiques des EI médicamenteux graves et évitables afin de pouvoir prévenir leurs apparitions à l'avenir.

Concernant la réalisation de cette étude, l'évitabilité des cas d'EI médicamenteux de la base nationale de pharmacovigilance touchant des sujets âgés de 75 ans et plus et déclarés au centre régional de pharmacovigilance de Grenoble entre 2005 et 2015 a été codée selon l'échelle française d'évitabilité, qui a l'avantage d'être reproductible. Ce codage de l'évitabilité nous a permis de définir un groupe de cas d'EI évitables et un autre groupe de cas non évitables que nous avons ensuite comparés.

Les résultats montrent qu'un peu plus d'un quart des cas d'EI chez le sujet âgé de 75 ans et plus sont évitables (27,7%). Les patients avec un EI évitable subissent

plus d'interactions médicamenteuses que les patients avec un EI non évitable. En cas d'erreurs dans le circuit du médicament, elles se situent majoritairement à l'étape de la prescription. Les EI les plus fréquents dans le groupe des EI évitables sont les troubles vasculaires, qui englobent les hémorragies, saignements et hématomes, les troubles biologiques de la coagulation (INR augmenté etc.) et les troubles neuropsychiatriques. Les principales classes médicamenteuses impliquées dans les cas évitables sont les médicaments du sang et des organes hématopoïétiques, les anti-infectieux à usage systémique et les médicaments du système cardiovasculaire.

Il existe quelques différences concernant les médicaments impliqués et le type d'effets indésirables entre les cas évitables et non évitables. Ces éléments permettent d'entrevoir des pistes d'amélioration et de prévention quant à la survenue d'EI médicamenteux chez le sujet âgé. Ce travail a également mis en évidence que les EI graves évitables dûs aux anticoagulants sont encore prépondérants malgré des outils mis en place depuis ces dernières années pour les prévenir. De plus, le recours à l'échelle française d'évitabilité permet une définition reproductible de l'évitabilité, applicable dans d'autres types d'études.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**  
Grenoble, le : 20/05/16

**LE DOYEN**

Pour la Présidente  
et par délégation  
Le Doyen de Pharmacie  
Pr. Michel SEVE

**Pr. Michel SEVE**



**LE PRESIDENT DE LA THESE**

**Pr. Benoit ALLENET**

C.H.U. de GRENOBLE  
POLE PHARMACIE  
Pr Benoit ALLENET  
N° ordre section : 90767-H  
N° RPPS : 10001831758

## Bibliographie

1. Schmitt Etienne, Antier Daniel, Bernheim Chantal, Dufay Edith, Husson Marie Caroline, Tissot Edgar. Dictionnaire SFPC EM - dictionnaire\_sfpc\_em.pdf [Internet]. [cité 10 déc 2015]. Disponible sur: [http://www.optimiz-sih-circ-med.fr/documents/dictionnaire\\_sfpc\\_em.pdf](http://www.optimiz-sih-circ-med.fr/documents/dictionnaire_sfpc_em.pdf)
2. Lexique de Pharmacovigilance - Centre Régional de Pharmacovigilance CRPV [Internet]. [cité 6 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/fr/pharmacovigilance/lexique.htm>
3. Laroche M-L, Bouthier, Merle. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française [Internet]. [cité 27 déc 2015]. Disponible sur: [gfol1.fmcap-angers.com/download/Medt\\_inappropriée\\_Pers\\_AG\\_ws1033566573.pdf](http://www.gfol1.fmcap-angers.com/download/Medt_inappropriée_Pers_AG_ws1033566573.pdf)
4. HAS. Évaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées [Internet]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c\\_813630](http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_813630)
5. Legrain S. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé [Internet]. Disponible sur: [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa\\_synth\\_biblio\\_2006\\_08\\_28\\_\\_16\\_44\\_51\\_580.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28__16_44_51_580.pdf)
6. Labetoulle M. La iatrogénie : quelle ampleur, pourquoi et comment la réduire ? J Fr Ophtalmol. janv 2009;32(1):79-82.
7. Prévenir les effets indésirables des médicaments chez les personnes âgées - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 déc 2015]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Prevenir-les-effets-indesirables-des-medicaments-chez-les-personnes-agees>
8. Medicines : safety of medicines - adverse drug reactions [Internet]. [cité 7 déc 2015]. Disponible sur: [http://www.wiredhealthresources.net/resources/NA/WHO-FS\\_MedicinesSafetyAdverseReactions.pdf](http://www.wiredhealthresources.net/resources/NA/WHO-FS_MedicinesSafetyAdverseReactions.pdf)
9. INSEE. Pyramide des âges au 1er janvier 2016, France [Internet]. Disponible sur: [www.insee.fr/fr/ppp/bases-de-donnees/donnees-detaillees/bilan-demo/fichiers-xls/pyramide-des-ages-2016.xls](http://www.insee.fr/fr/ppp/bases-de-donnees/donnees-detaillees/bilan-demo/fichiers-xls/pyramide-des-ages-2016.xls)
10. INSEE. Insee - Population - Population par sexe et groupes d'âges quinquennaux [Internet]. [cité 7 déc 2015]. Disponible sur: [http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg\\_id=0&ref\\_id=NATnon02150](http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=NATnon02150)
11. OMS | 10 faits sur le vieillissement et la santé [Internet]. [cité 7 déc 2015]. Disponible sur: [http://www.who.int/features/factfiles/ageing/ageing\\_facts/fr/](http://www.who.int/features/factfiles/ageing/ageing_facts/fr/)
12. Insee - Population - Bilan démographique 2014 - Espérance de vie [Internet]. [cité 25 déc 2015]. Disponible sur: [http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref\\_id=bilan-demo&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop\\_age3d.htm](http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age3d.htm)

13. Bouvel M, Soual H. Les dépenses de santé en 2014, édition 2015, résultats des comptes de la santé [Internet]. Disponible sur: [http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_cns\\_2015\\_commission.pdf](http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_cns_2015_commission.pdf)
14. Doucet J, Capet C, Jégo A, Trivalle C, Noël D, Chassagne P, et al. [Drug use in the elderly. Undesirable drug effects in the elderly: epidemiology and prevention]. Presse Médicale Paris Fr 1983. 23 oct 1999;28(32):1789-93.
15. Ankri J. Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé. Gérontologie Société. 1 déc 2002;n° 103(4):93-106.
16. Bégaud B, Martin K, Fourrier A, Haramburu F. Does age increase the risk of adverse drug reactions? Br J Clin Pharmacol. nov 2002;54(5):550-2.
17. OMS. A GLOSSARY OF TERMS FOR COMMUNITY HEALTH CARE AND SERVICES FOR OLDER PERSONS [Internet]. Disponible sur: [http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwigsruRx6XLAhXJIJoKHa30D7UQFggdMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.who.int%2Fkobe\\_centre%2Fageing%2Fahp\\_vol5\\_glossary.pdf&usg=AFQjCNF-jm9ulOv8i4oG3LwdyNAHTWAv3g](http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwigsruRx6XLAhXJIJoKHa30D7UQFggdMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.who.int%2Fkobe_centre%2Fageing%2Fahp_vol5_glossary.pdf&usg=AFQjCNF-jm9ulOv8i4oG3LwdyNAHTWAv3g)
18. Le Cossec C. La polymédication au regard de différents indicateurs de sa mesure : impact sur la prévalence, les classes thérapeutiques concernées et les facteurs associés [Internet]. Disponible sur: <http://www.irdes.fr/recherche/rapports/562-la-polymedication-au-regard-de-differents-indicateurs-de-sa-mesure.pdf>
19. Perochon J, Barberis S, Gourain Colombo. Étude prospective sur les admissions des personnes âgées pour iatrogénie médicamenteuse dans les services d'urgence de 18 établissements d'hospitalisation. | Base documentaire | BDSP [Internet]. [cité 18 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/305020/>
20. Péhourcq F, Molimard M. Pharmacocinétique chez le sujet âgé [Internet]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/rmr/article/144657>
21. Lang P-O, Hasso Y, Belmin J. STOPP-START: Adaptation en langue française d'un outil de détection de la prescription médicamenteuse inappropriée chez la personne âgée [Internet]. [cité 17 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKEwjWgbzf hOTJAhUBNxQKHVcVAGMQFgggMAE&url=http%3A%2F%2Fjournal.cpha.ca%2Findex.php%2Fcjph%2Farticle%2Fdownload%2F2095%2F2038&usg=AFQjCNEplghJDbl2mUtYJdYnlvNfjh8i6Q&bvm=bv.110151844,d.d24>
22. Zachary A. Marcum. Commentary on the New American Geriatric Society Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults [Internet]. [cité 20 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3381503/pdf/nihms-383856.pdf>
23. Campanelli C. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel [Internet]. [cité 17 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3571677/pdf/nihms-439055.pdf>
24. O'Mahony D, Gallagher P. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria [Internet]. [cité 20 déc 2015]. Disponible sur: <http://ageing.oxfordjournals.org/content/37/2/138.full.pdf>

25. Lang P-O. STOPP-START : du nouveau dans la détection des prescriptions médicamenteuses inappropriées dans la population âgée ! [Internet]. [cité 17 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.grip.fr/doc/STOPP-START.pdf>
26. Hartholt KA, van der Velde N, Looman CWN, Panneman MJM, van Beeck EF, Patka P, et al. Adverse Drug Reactions Related Hospital Admissions in Persons Aged 60 Years and over, The Netherlands, 1981–2007: Less Rapid Increase, Different Drugs. PLoS ONE [Internet]. 12 nov 2010 [cité 2 sept 2015];5(11). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2980468/>
27. Aljadhey H, Mahmoud M, Mayet A. Incidence of adverse drug events in an academic hospital : a prospective cohort study [Internet]. [cité 10 déc 2015]. Disponible sur: <http://intqhc.oxfordjournals.org/content/intqhc/25/6/648.full.pdf>
28. Thomas EJ, Brennan TA. Incidence and types of preventable adverse events in elderly patients: population based review of medical records. BMJ. 18 mars 2000;320(7237):741-4.
29. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. Clin Interv Aging. 1 déc 2014;9:2079-86.
30. Michel P, Quenon JL. Enquêtes Nationales sur les Evénements Indésirables graves associés aux Soins [Internet]. 2011. Disponible sur: [https://services.telesantebretagne.org/lrportal/documents/138946/149172/ENEIS-RapportComparaison\\_2004-2009+final-Mars2011.pdf/c167244f-a3d8-44a6-8859-4d5647e44164](https://services.telesantebretagne.org/lrportal/documents/138946/149172/ENEIS-RapportComparaison_2004-2009+final-Mars2011.pdf/c167244f-a3d8-44a6-8859-4d5647e44164)
31. Michel P, Minodier C, Lathelize M. Les événements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé [Internet]. Disponible sur: [http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwiV-KfYitbKAhXHuRQKHZD\\_CykQFgghMAE&url=http%3A%2F%2Fdrees.social-sante.gouv.fr%2FIMG%2Fpdf%2Farticle201017.pdf&usg=AFQjCNH5Ve0a5gKdu5TFeUTv\\_aKsBPRcGg&bvm=bv.113034660,d.d24](http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwiV-KfYitbKAhXHuRQKHZD_CykQFgghMAE&url=http%3A%2F%2Fdrees.social-sante.gouv.fr%2FIMG%2Fpdf%2Farticle201017.pdf&usg=AFQjCNH5Ve0a5gKdu5TFeUTv_aKsBPRcGg&bvm=bv.113034660,d.d24)
32. Organisation de la pharmacovigilance nationale - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 déc 2015]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0#paragraph\\_8459](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0#paragraph_8459)
33. Code de la santé publique - Article L5121-25 | Legifrance [Internet]. [cité 27 déc 2015]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000025086413&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20150115>
34. CRPV Champagne-Ardenne. Rôle du CRPV [Internet]. Disponible sur: <https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/role-du-crpv/>
35. Montastruc J-L, Bagheri H, Sommet A. LA PHARMACOVIGILANCE DEFINITION, FONCTIONNEMENT, OBLIGATIONS DE DECLARATION, INTERET POUR LE PRATICIEN [Internet]. Disponible sur: [https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/Item\\_181\\_2009\\_LA\\_PHARMACOVIGILANCE-3.pdf](https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/Item_181_2009_LA_PHARMACOVIGILANCE-3.pdf)

36. ICH. MedDRA: Safety Data Analysis and SMQs | MedDRA [Internet]. [cité 30 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.meddra.org/training/schedule/meddra-safety-data-analysis-and-smqs-70>
37. Coding with MedDRA | MedDRA [Internet]. [cité 30 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.meddra.org/training/schedule/coding-meddra-81>
38. Moty-Monnereau C, Minodier C, Chaleix M, Olier L, Michel P, Lathelize M. Enquête nationale sur les événements indésirables graves associés aux soins en établissements de santé : quels résultats ? [Internet]. 2011. Disponible sur: [http://www.synprefh.org/data/Archives/hopi2011\\_aps\\_etude-eneis.pdf](http://www.synprefh.org/data/Archives/hopi2011_aps_etude-eneis.pdf)
39. Expérimentation portant sur la déclaration des événements indésirables graves (EIG) liés aux soins en établissement de santé / Autres thématiques / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 30 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Autres-thematiques/Experimentation-portant-sur-la-declaration-des-evenements-indesirables-graves-EIG-lies-aux-soins-en-etablissement-de-sante>
40. AFSSAPS. Guichet Erreurs Médicamenteuses : Présentation et bilan depuis la mise en place [Internet]. Disponible sur: [https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwiBvvnzcrMAhXH7hoKHQHMAa4QFggcMAA&url=http%3A%2F%2Fsm.sante.fr%2Fvar%2Fasm\\_site%2Fstorage%2Foriginal%2Fapplication%2Fb19d8337d620d33327dfaee94c166d9b.pdf&usq=AFQjCNE5TCaIYVGDYMNionO9YBRUHJjoBw&bvm=bv.121421273,d.d2s](https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwiBvvnzcrMAhXH7hoKHQHMAa4QFggcMAA&url=http%3A%2F%2Fsm.sante.fr%2Fvar%2Fasm_site%2Fstorage%2Foriginal%2Fapplication%2Fb19d8337d620d33327dfaee94c166d9b.pdf&usq=AFQjCNE5TCaIYVGDYMNionO9YBRUHJjoBw&bvm=bv.121421273,d.d2s)
41. Hakkarainen KM, Andersson Sundell K, Petzold M, Hägg S. Methods for assessing the preventability of adverse drug events: a systematic review. *Drug Saf.* 1 févr 2012;35(2):105-26.
42. Olivier P, Caron J, Haramburu F. [Validation of a measurement scale: example of a French Adverse Drug Reactions Preventability Scale]. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 28 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=validation%20of%20a%20measurement%20scale%20example%20of%20a%20french%20adverse%20drug%20reaction%20preventability%20scale&cmd=correctspelling>
43. Olivier-Abbal P. Mesure de l'évitabilité des effets indésirables médicamenteux en France : état des lieux en 2015. *Thérapie.* avril 2016;71(2):187-94.
44. Evaluer correctement la validité d'une échelle : les nombreux pièges à éviter. | Base documentaire | BDSP [Internet]. [cité 8 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/125741/>
45. Imbs JL, Pletan Y, Spriet A. Evaluation de la iatrogénèse médicamenteuse évitable : méthodologie. In: *Thérapie* [Internet]. EDP Sciences; 1998 [cité 8 mai 2016]. p. 365-70. Disponible sur: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=1766597>
46. Kanagaratnam L, Abou Taam M, Heng M, De Boissieu P, Roux M-P, Trenque T. Les effets indésirables médicamenteux graves et leur évitabilité chez des sujets âgés de plus de 65 ans. *Thérapie.* sept 2015;70(5):477-84.
47. Carbonin P, Pahor M, Bernabei R, Sgadari A. Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients? *J Am Geriatr Soc.* nov 1991;39(11):1093-9.

48. Becker ML, Kallewaard M, Caspers PWJ, Visser LE, Leufkens HGM, Stricker BHC. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* juin 2007;16(6):641-51.
49. Malhotra S, Karan RS, Pandhi P, Jain S. Drug related medical emergencies in the elderly: role of adverse drug reactions and non-compliance. *Postgrad Med J.* nov 2001;77(913):703-7.
50. Pasina L, Brucato AL, Falcone C, Cucchi E, Bresciani A, Sottocorno M, et al. Medication non-adherence among elderly patients newly discharged and receiving polypharmacy. *Drugs Aging.* avr 2014;31(4):283-9.
51. pharmacies.fr LM des. Entretiens AVK : pharmaciens et patients tirent un bilan positif - 17/12/2014-Actu- Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 6 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/141217-entretiens-avk-pharmaciens-et-patients-tirent-un-bilan-positif.html>
52. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med.* 29 déc 1988;319(26):1701-7.
53. Ameye T, Perron J, Adehossi A, Guillocheau E, Schmit B. Initiative face à la sous-déclaration des effets indésirables médicamenteux dans un centre hospitalier : mise en place d'un système de pharmacovigilance active [Internet]. Disponible sur: <http://www.pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/viewFile/1024/715>

## Annexes

### Annexe 1 : L'échelle d'évitabilité publiée par Olivier(42)

PHARMACOVIGILANCE ET SCORE DE PREVENTION D'UN EFFET INDESIRABLE MEDICAMENTEUX	
Effet indésirable :	Médicament(s) : C : S : B :
EFFET INDESIRABLE CONNU*	→ Non : score inévaluable
↓ Oui	
ERREUR DANS LE CIRCUIT DU MEDICAMENT POUVANT EXPLIQUER DIRECTEMENT L'EFFET INDESIRABLE (cocher 1 ou plusieurs items)	→ Oui : effet évitable
<input type="checkbox"/> fabrication <input type="checkbox"/> dispensation <input type="checkbox"/> prescription <input type="checkbox"/> administration <input type="checkbox"/> transcription <input type="checkbox"/> auto-prescription d'un médicament listé <input type="checkbox"/> problème d'observance	
↓ Non	
RECOMMANDATIONS* ACCESSIBLES A LA DATE DE LA DERNIERE PRESCRIPTION OU DE LA DERNIERE PRISE	→ Non : score non applicable
↓ Oui	
LE MEDICAMENT	SCORE
<b>A- Respect des recommandations du médicament* (choisir a, b ou c)</b>	
a- Recommandation(s) respectée(s) ; ou : l'absence de prise de précaution n'a joué aucun rôle dans ce cas	+3
b- Item inévaluable	0
c- Négligence de(s) recommandation(s) par le prescripteur ou le patient	-5
LE MALADE	
<b>B- Autre(s) facteur(s) de risque identifié(s) chez ce malade (remplir a, b, c ou d)</b>	
a- Présent(s), facile(s) à détecter	-3
b- Présent(s), difficile(s) à détecter	-1
c- Absent(s)	+2
d- Item inévaluable	0
C- Adaptation de la prescription aux conditions de vie et à l'environnement du patient (choisir a, b ou c)	
a- Correcte	+1
b- Item inévaluable	0
c- Inadaptée	-1
LA PRESCRIPTION	
<b>D- Prescription (ou automédication) probablement incontournable pour le patient* (choisir a, b ou c)</b>	
a- Oui	+2
b- Item inévaluable	0
c- Non	-4
Commentaires :	
<b>TOTAL</b>	

\*Référentiels :  
 - Informations contenues soit dans le Vidal® de l'année de la dernière prescription, soit dans les lettres aux prescripteurs et/ou informations diffusées par l'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé).  
 - Notice-patient en cas d'automédication  
 - Suite de la légende : C ; S ; B représentent les scores d'imputabilité chronologique, sémiologique et bibliographique.

## Annexe 2 : Détail de l'adaptation de la classification MedDRA pour les ATCD et les EI

<b>Anomalies biologiques</b>
Concentration de digoxine augmentée
Hypercalcémie
Hyperkaliémie
Hypocalcémie
Hypochlorémie
Hypokaliémie
Hypomagnésémie
Hyponatrémie
Hyponatrémie aggravée
Phosphore sanguin diminué

<b>Troubles biologiques de la coagulation</b>
Déficit en facteur II
Déficit en facteur V
Effet anticoagulant augmenté
Facteur I diminué
Facteur II diminué
Facteur V diminué
INR augmenté
INR augmenté seul
Prothrombine diminuée
Taux de prothrombine diminué
Temps de céphaline active augmenté
TP diminué

<b>Troubles cardiaques</b>	
Ablation cardiaque	Hypertrophie ventriculaire gauche
Ablation flutter	Hypotension
Angine de poitrine	Hypotension artérielle
Angioplastie	Hypotension orthostatique
Angioplastie coronaire	Infarctus du myocarde
Angor	Infarctus splénique
Angor instable	Insuffisance aortique
Arrêt cardiaque	Insuffisance cardiaque
Arrêt cardio-respiratoire	Insuffisance cardiaque congestive
Arrêt sinusal	Insuffisance cardiaque ischémique
Artérite tritonculaire	Insuffisance mitrale
Arythmie	Insuffisance mitrale et tricuspide
Arythmie cardiaque	Insuffisance mitro aortique
Asystolie	Insuffisance tricuspide
Bioprothèse aortique	Insuffisance ventriculaire
Bloc AV	Ischémie myocardique
Bloc auriculo-ventriculaire	Maladie aortique
Bloc bifasciculaire	Maladie cardiaque non précisée
Bloc de branche gauche	Maladie de Bouvrai
Bloc cardiaque du premier degré	Maladie de l'oreillette
Bradycardie	Maladie mitrale

Cardiomégalie	Myocardiopathie
Cardiomyopathie	Myocardiopathie dilatée
Cardiomyopathie dilatée sévère sur insuffisance mitrale	Myocardiopathie hypertrophique
Cardiomyopathie hypertrophique	Myocardiopathie hypertrophique non obstructive
Cardiomyopathie ischémique	Myocardiopathie ischémique
Cardiopathie	Myocardiopathie ischémique et hypertensive
Cardiopathie arythmique	Myocardiopathie mixte
Cardiopathie dilatée	Myocardite aiguë
Cardiopathie hypertensive	Oreillette gauche dilatée
Cardiopathie hypertensive et rythmique	Pacemaker
Cardiopathie hypertrophique	Péricardite
Cardiopathie ischémique	Péricardite constrictive
Cardiopathie mixte ischémique	Pontages
Cardiopathie valvulaire	Pose de défibrillateur
Cardiovasculaires	Poussée hypertensive
Choc cardiogénique	Pression artérielle sanguine diminuée
Choc hypovolémique	Prolapsus mitral
CIV	QT augmente
Coronarien	Remplacement du stimulateur cardiaque
Coronaropathie	Remplacement valvulaire
Coronaropathie ischémique	Remplacement valvulaire aortique
Crise d'hypertension	Rétrécissement aortique
Décompensation cardiaque	Rétrécissement mitro-aortique
Décompensation cardiaque globale	Sensation d'oppression thoracique
Décompensation myocardique	Souffle cardiaque systolique
Défibrillateur	Souffle cervical
Défibrillateur implantable	Souffle systolique
Dilatation de l'aorte ascendante	Spasme coronaire
Douleur thoracique	Sténose serre
Douleurs thoraciques	Stent
Endocardite	Syndrome coronarien
Endocardite infectieuse	Syndrome coronarien aiguë
Enzymes cardiaques augmentées	Syndrome du taku-tsubo
Epanchement péricardique	Tachycardie
Extrasystoles	Tachycardie fonctionnelle
Fibrillation atriale	Tachycardie supraventriculaire
Fibrillation auriculaire	Torsade de pointes
Flutter	Trouble cardiovasculaire
Flutter auriculaire	Trouble du rythme
Fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée	Troubles de la conduction
Fuite mitrale	Valve aortique
Hyperexcitabilité auriculaire	Valve aortique mécanique
Hypertension	Valve mitrale mécanique
Hypertension artérielle	Valvulopathie
	Valvulopathies

<b>Troubles hépato-gastro-digestifs (HGD)</b>	
Abcès du foie	Hernie abdominale
Angiocholite	Hernie crurale
Angiocholite lithiasique	Hernie hiatale
Angiodysplasie intestinale	Hernie inguinale
Angiome hépatique	Hernie ombilicale
Appendicectomie	Hydrocholécyste
Appendicite	Hyperbilirubinémie
Appendicite abcédée	Ictère
Bride intestinale	Ictère cholestatique
Cholécystectomie	Incontinence anale
Cholécystite	Incontinence fécale séquellaire
Cholestase	Infiltration péri-oesophagienne
Cholestase hépatique	Insuffisance hépatique
Cirrhose	Intestin irritable
Cirrhose biliaire	Intolérance digestive
Cirrhose éthylique et métabolique	Jaunisse
Cirrhose hépatique	Kyste pancréatique
Cirrhose éthylique Child A5	Laparotomie
Colite	Lithiase biliaire
Colite pseudomembraneuse	Lithiase vésiculaire
Colopathie fonctionnelle	Lithiase vésiculaire asymptomatique
Constipation	Lithiases vésiculaires
Cytolyse	Maladie de Crohn
Cytolyse hépatique	Nausées
Déficiences hépatiques	Occlusion
Diarrhée	Occlusion du colon
Diarrhée sanglante	Occlusion intestinale
Diverticule de Zenker	Oesophagite
Diverticules	Pancolite
Diverticules sigmoïdiens	Perforation gastro-intestinale
Diverticulite	Péritonite
Diverticulite chronique	Péritonite appendiculaire
Diverticulose	Phosphatase alcaline augmentée
Diverticulose colique	Prothèse pariétale
Douleur abdominale	Rectocolite hémorragique
Douleur épigastrique	Rectocolite
Douleurs abdominales	Reflux gastro-oesophagien
Douleurs abdominales de type crampes	Rupture de la rate
Douleurs épigastriques	Sigmoïdectomie
Duodénite	Stéatose hépatique
Duodénite ulcérée	Stomatite
Entérite	Stomie digestive
Enzyme hépatique augmentée	Stomie du grêle
Eversion	Subocclusion intestinale
Exérèse polype colon	Syndrome de l'intestin irritable
Fistule de l'intestin	Syndrome portal
Fonction hépatique anormale	TGO augmentée
Gastrectomie	Transaminase glutamique oxaloacétique sérique augmentée
Gastrite	Transaminase glutamique-oxaloacétique augmentée

GGT augmentée	Transaminase glutamique pyruvique sérique augmentée
Hémicolectomie	Transaminases augmentées
Hépatectomie	Transaminases glutamique-oxaloacétique augmentée
Hépatite	Transplantation hépatique
Hépatite B	Trouble de la déglutition
Hépatite C	Troubles digestifs
Hépatite médicamenteuse	Ulcère
Hépatite cholestatique	Ulcère duodéal perforé
Hépatite cytolytique	Ulcère gastrique
Hépatite mixte	Ulcère pré-pylorique
Hépatite virale	Ulcères
Hernie	Vomissement
	Vomissements fécaux

<b>Troubles endocrinologiques</b>	
Acidose lactique	Hyperuricémie asymptomatique
Crise de goutte	Hypoglycémie
Crise thyroïdienne aiguë	Hypothyroïdie
Dénutrition	Hypothyroïdie auto-immune
Dénutrition sévère	Insuffisance corticosurrénalienne
Diabète	Insuffisance surrénale
Diabète de type 2	Insuffisance thyroïdienne
Diabète de type 2 insulino-requérant	Insulinopénie
Diabète insipide	Maladie de Basedow
Diabète insipide néphrogénique	Obésité
Diabète insulino-dépendant	Obésité androïde
Dysfonctionnement thyroïdien	Pancréatite
Dyslipidémie	Pancréatite aiguë
Dysthyroïdie	Pancréatite chronique
Etat cachectique	Pancréatite oedémateuse
Goitre	Parathyroïdectomie
Goitre opéré	Prolactine augmentée
Goitre thyroïdien	Pseudocushing
Gonadotrope	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
Hypercholestérolémie	Surcharge pondérale
Hyperglycémie	Surpoids
Hyperlipidémie	Syndrome d'ADH inappropriée
Hyperparathyroïdie	Thyréotoxose
Hyperparathyroïdie primaire	Thyroïdectomie
Hyperthyroïdie	Thyroïdite
Hyperuricémie	Thyroïdite d'Hashimoto
	Thyroïdite de De Quervain

<b>Troubles cutanés</b>	
Abcès du sein	Greffe de peau
Allergie a l'amoxicilline	Induration au point d'injection
Angioedème	Kératose
Coloration cutanée	Leucokératose
Démangeaisons	Maladie de Grover
Dermite bulleuse	Nécrolyse épidermique toxique
Dermohypodermite chronique des membres inférieurs	Nécrose au point d'injection
Eczéma	Nécrose cutanée
Eczéma aggrave	Pemphigoïde bulleuse
Eczéma atopique	Prurit
Eruption	Prurit chronique
Eruption bulleuse	Pseudo xanthome élastique
Eruption cutanée	Psoriasis
Eruption cutanée populaire	Purpura
Eruption érythémateuse	Purpura vasculaire
Eruption faciale	Pustule
Eruption maculeuse	Pustulose exanthémateuse aiguë généralisée
Eruption maculopapuleuse	Rash
Eruption psoriasiforme	Rash cutané
Eruption squameuse	Rash eczémateux
Erysipèle	Rash érythémateux
Erysipèle du membre inférieur	Réaction au point d'injection
Erythème	Réaction en relation avec la perfusion
Erythème acral	Réaction au site de l'injection
Erythème cutané	Réaction d'hypersensibilité
Erythème facial	Syndrome de Lyell
Erythème généralisé	Syndrome de Stevens Johnson
Erythème polymorphe	Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire
Erythrodermie	Syndrome d'hypersensibilité
Escarre	Syndrome DRESS
Escarre talonnière	Toxidermie
Escarres pieds	Trouble trophique
Exanthème	Ulcère cutané
Exanthème maculopapuleuse	Urticaire
Exfoliation cutanée	Urticaire géant
Gangrène	Zona

<b>Troubles du système immunitaire</b>	
Allergie aux pénicillines	Œdème angioneurotique
Angio-œdème	Œdème de la face
Choc anaphylactique	Œdème de la langue
Granulomatose de Wegener	Œdème de la lèvre
Hypersensibilité immédiate	Œdème de Quincke
Hypersensibilité médicamenteuse	Œdème du visage
Lupus	Œdème muqueux
Lupus cutané érythémateux	Œdème palpébral
Maladie de Wegener	

<b>Troubles ophtalmologiques</b>	
Amaurose	Glaucome
Aveugle	Glaucome chronique bilatéral
Baisse de l'acuité visuelle	Greffe de cornée
Capsulotomie	Malvoyance
Cataracte	Occlusion de l'artère centrale de rétine
Cécité de l'œil droit	Picotements oculaires
Chirurgie de la cataracte	Rétinopathie
Conjonctivite	Rétinopathie diabétique
Décollement de rétine	Strabisme
Dégénérescence maculaire	Trouble visuel
DMLA	Uvéite
Endophtalmie purulente	Vitrectomie
	Zonas ophtalmiques

<b>Troubles uro-néphrologiques</b>	
Angioplastie rénale	Néphrectomie bilatérale
Anurie	Néphrectomie droite
Atteinte tubulaire d'un rein	Néphrite
Chirurgie de la prostate	Néphrite interstitielle aiguë
Colique néphrétique	Néphropathie
Créatinine augmentée	Néphropathie diabétique
Cystites	Pollakiurie
Cystites à répétition	Polype de la vessie
Douleur vésicale	Prostatectomie
Dysurie	Prostatisme
Hémodialyse	Prostatite aiguë
Hyperplasie de la prostate	Prostatite chronique
Hypertrophie bénigne de la prostate	Pyélonéphrite
Hypertrophie prostatique	Pyélonéphrite aiguë
Hypertrophie vésiculaire	Rein unique
Hyponéphrose	Résection de prostate
Incontinence urinaire	Résection endo-urétrale
Incontinence urinaire et fécale	Résection endo-urétrale de prostate
Infection urinaire	Résection trans-urétrale de la prostate
Infections urinaires	Rétention aiguë d'urine
Infections urinaires à répétition	Rétention chronique d'urine
Insuffisance rénale	Retentions aiguës d'urines
Insuffisance rénale aggravée	Rétention d'urine aiguë
Insuffisance rénale aiguë	Rétention urinaire
Insuffisance rénale chronique	Sonde à demeure
Insuffisance rénale légère	Sténose bilatérale des artères rénales
Insuffisance rénale modérée	Torsion testiculaire
Insuffisance rénale préterminale	Transplantation rénal
Insuffisance rénale sévère	Transplantations rénales
Insuffisance rénale terminale	Troubles mictionnels
Lithiase urétérale	Tubulopathie rénale

Malformation rénale	Urétéro-néphrectomie
Néphrectomie	

<b>Troubles hématologiques</b>	
Agranulocytose	Hypercoagulabilité
Anémie	Hyperéosinophilie
Anémie aéré-générative	Hypogammaglobulinémie
Anémie aiguë	Hypogammaglobulinémie profonde
Anémie chronique	Hypo-osmolarité sanguine
Anémie chronique ferriprive microcytaire	Hyposidérémie
Anémie de Biermer	Leucopénie
Anémie ferriprive	Lymphopénie
Anémie hémolytique	Maladie de Vaquez
Anémie hémolytique auto-immune	Microangiopathie thrombotique
Anémie hypochrome	Neutropénie
Anémie macrocytaire	Neutropénie aggravée
Anémie microcytaire	Numération de lymphocytes augmentée
Anémie normocytaire normochrome	Numération plaquettaire diminuée
Anémie par carence martiale	Pancytopenie
Anémie sidéroblastique	Porteuse du groupe HLA B27
Aplasia médullaire	Purpura thrombopénique auto-immun
Bétathalassémie	Splénomégalie
Bétathalassémie hétérozygote	Syndrome d'activation des macrophages
Déficit en protéine C	Thrombocytose
Dysglobulinémie	Thrombopénie
Dysglobulinémie IgA	Thrombopénie auto-immune
Dysglobulinémie monoclonale	Thrombopénie induite par héparine
Eosinophilie	Thrombopénie majeure
Globules blanc augmentés	Thrombophilie héréditaire

<b>Troubles divers</b>	
Abcès	Hystérectomie
Accident de la voie publique	Infection
Alcoolisme	Inefficacité médicamenteuse
Alcoolisme chronique	Intoxication médicamenteuse
Amygdalectomie	Kystes ovariens
Annexectomie	Ligature des trompes
Arthrite septique	Mastoïdite
Asthénie	Mésusage
Audition diminuée	Mort
Blessure par balle	Œdème
Bouche sèche	Œdème des doigts
Chirurgie de l'ovaire	Œdème des membres inférieurs
Chirurgie utérine	Œdème du membre supérieur
Choc	Œdèmes des jambes
Consommateur de tabac	Onycholyse
Consommation d'alcool	Ovariectomie
Décès	Ovariectomie bilatérale
Descente d'organe	Paludisme
Déshydratation	Poignarde

Détérioration générale de l'état de santé	Poussée douloureuse
Douleur	Problème de substitution d'un produit générique
Echec de traitement	Prolapsus génital
Epuisement	Salpingectomie
Erreur d'administration médicamenteuse	Sepsis
Ethylisme chronique	Septicémie
Exposition professionnelle à l'amiante	Septicémie à streptocoque
Exposition professionnelle au trichloréthylène	Séropositivité
Fatigue	Sourd
Fausses routes	Sous dosage
Fièvre	Splénectomie
Fistule recto-vaginale	Sueur excessive
Frissons	Surdité
Gonflement d'un membre	Surdosage
Grabatisation	Surdosage médicamenteux accidentel
Grelottements	Surdose accidentel
Gynécomastie	Surdosage de médicament ou de drogue
Hypersalivation	Syndrome de sevrage
Hyperthermie	Tabagisme ancien sevré
Hypertrophie de la gencive	Tabagisme actif
Hypoacousie appareillée	Tabagisme sevré
Hypothermie	Vaccination antigrippale

<b>Troubles pneumologiques</b>	
Abcès pulmonaire	Œdème des poumons
Alvéolite pulmonaire	Œdème pulmonaire
Aspergillose	Pleurésie
Asthme	Pleuropneumopathie
Bronchite chronique	Pneumoconiose
Bronchite sifflante	Pneumocystose
Bronchites	Pneumocystose pulmonaire
Bronchopneumopathie chronique obstructive	Pneumonie
Bronchospasme	Pneumonie éosinophile
Calcification pleurale	Pneumonie interstitielle
Colonisation bronchique	Pneumopathie
Cyanose	Pneumopathie à répétition
Dépression respiratoire	Pneumopathie d'inhalation
Détresse respiratoire	Pneumopathie interstitielle
Dilatation des bronches	Pneumopathie interstitielle diffuse
Dysfonction respiratoire	Pneumothorax
Dyspnée sévère	Pression artérielle pulmonaire augmentée
Dyspnée	Primo-infection tuberculeuse
Dyspnée chronique	Respiration arrêtée
Emphysème	Sarcoïdose
Emphysème pulmonaire	SDRA
Epanchement pleural	Sensation d'asphyxie
Fibrose pulmonaire	Séquelles de BK
Gêne respiratoire	Silicose
Hemopneumothorax	Silicose pulmonaire
Hypertension artérielle pulmonaire	Sinusite chronique
Hypoxie	Syndrome d'apnée du sommeil

Infection bronchopulmonaire	Syndrome d'apnée du sommeil appareille
Infection pulmonaire	Syndrome de détresse respiratoire
Infections pulmonaires à répétition	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
Insuffisance cardio-respiratoire	Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte
Insuffisance respiratoire	Syndrome d'hyperventilation alvéolaire
Insuffisance respiratoire aiguë	Syndrome restrictif pulmonaire
Insuffisance respiratoire chronique	Toux
Œdème aigu du poumon	Trouble respiratoire
	Tuberculose

<b>Troubles vasculaires</b>	
Accident vasculaire cérébral hémorragique	Hémorragie gastro-intestinale
Accident vasculaire cérébral ischémique	Hémorragie intra ventriculaire
Acrosyndrome	Hémorragie méningée
Amputation	Hémorragie post-opératoire
Amputation de pied	Hémorragie sous-arachnoïdienne
Anévrisme	Insuffisance veineuse
Anévrisme aortique	Insuffisance veineuse chronique
Anévrisme de l'aorte	Insuffisance veineuse périphérique
Anévrisme de l'aorte ascendante	Ischémie
Anévrisme géant sylvien droit	Lymphoedème
Angioplastie artérielle bilatérale des membres inférieurs	Lymphoedème des membres inférieurs
Angioplastie carotidienne	Lymphoedème du bras gauche
Angioplastie de l'artère fémorale	Mal perforant plantaire
Angioplastie iliaque primitive	Maladie de Horton
Artériopathie	Méléna
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	Microangiopathie diabétique
Artériopathie occlusive périphérique	Œdème des membres inférieurs
Artérite	Paraphlébites multiples
Athérome aortique	Phlébite
Athérome bi carotidien	Phlébite à répétition
Athérosclérose	Phlébite du membre inférieur
Atteinte vasculaire	Phlébites
Bleu	Phlébites à répétition
Choc hémorragique	Purpura thrombocytopénique
Colite ischémique	Purpura thrombopénique idiopathique
Crachats à traces de sang	Rectorragie
Embolie pulmonaire	Résistance à la protéine C
Ecchymose	Saignement nasal
Ecchymoses	Saignement des voies gastro-intestinales
Endarteriectomie	Sclérose hémorroïdaire
Epistaxis	Sténose carotidienne
Eveinage saphène	Sténose de l'anastomose biliaire
Eveinage	Sténose de la carotide
Extrémités froides	Stripping saphène bilatérale
Gingivorragie	Surcharge athéromateuse
Gingivorragies	Syndrome de Raynaud
Hémarthrose	Syndrome post-phlébitique
Hématémèse	Thrombophilie

Hématome	Thrombophlébite du mollet gauche
Hématome abdominal	Thrombophlébite de la jambe
Hématome cérébelleux	Thrombophlébite surrénale
Hématome cérébral	Thrombose
Hématome du membre inférieur	Thrombose artère fémorale
Hématome du psoas	Thrombose artérielle
Hématome épidural	Thrombose de l'artère mésentérique
Hématome intra-cérébral	Thrombose oculaire
Hématome intracérébral	Thrombose poplitée
Hématome pelvien	Thrombose vasculaire de l'œil droit
Hématome péri-orbitaire	Thrombose vasculaire rénale
Hématome rétro-péritonéal	Thrombose veineuse
Hématome sous dural	Thrombose veineuse chronique
Hématome sous dural aigu	Thrombose veineuse profonde
Hématurie	TVP
Hémoptysie	Thrombose veineuse rétinienne
Hémorragie	Thrombus ilio-cave
Hémorragie aggravée	Ulcère artériel
Hémorragie buccale	Ulcère hémorragique
Hémorragie cérébrale	Ulcère veineux
Hémorragie des voies digestives	Ulcères variqueux
Hémorragie digestive	Ulcère gastroduodénal
Hémorragie du cerveau	Varices
Hémorragie duodénale	Varices oesophagiennes
Hémorragie gastrique	Vascularite
	Vascularite cutanée

<b>Troubles musculo-squelettiques</b>	
Arthralgie	Lumbago
Arthrite	Mal de Pott
Arthrite du genou	Maladie de Paget
Arthrite microcristalline	Ménissectomie
Arthrite septique	Myalgie
Arthrose	Myofascite
Arthrose cervicale	Ostéite
Canal carpien bilatéral	Ostéoarthrite
Canal lombaire étroit	Ostéolyse
Chirurgie vertébrale	Ostéonécrose
Chondrocalcinose	Ostéonécrose de la mâchoire
Chondrocalcinose articulaire	Ostéogénie
Chondrocalcinose des genoux	Ostéoporose
Chondropathie des deux genoux	Ostéoporose cortico-induite
Coxarthrose	Ostéosynthèse
CPK augmentée	Polyarthrite rhizomélique
Crampes	Polyarthrite rhumatoïde
Cruroscliatique	Polyarthrose
Cyphoscoliose	Polychondrite atrophiante
Démarche trainante	Prothèse d'épaule
Déminéralisation diffuse	Prothèse de genou
Discopathie	Prothèse de genoux
Discopathie lombaire	Prothèse de hanche

Douleur au pied	Prothèses
Douleur de la mâchoire	Pseudo arthrite rhizomélique
Douleur lombaire	Pseudopolyarthrite rhizomélique
Douleurs osseuses	Pseudo polyarthrite
Douleurs rhumatismales	Pseudo polyarthrite rhizomélique
Douleurs scapulaires chroniques	Rhabdomyolyse
Faiblesse musculaire	Rhumatisme articulaire
Fracture	Rhumatisme inflammatoire
Fracture de cheville	Rhumatisme psoriasique
Fracture de l'humérus	Rupture tendineuse
Fracture du col du fémur	Sciatalgie droite
Fracture du fémur	Sciatique
Fractures	Sclérodermie
Gonarthrose	Scoliose
Gonastrose	Spasticité musculaire
Goutte	Spondylarthrite ankylosante
Hernie discale	Sympathectomie lombaire
Hypotonie	Syndrome du canal carpien
Kyste poplité	Syndrome rhumatismale
Laminectomie	Tassement vertébral
Lombalgie	Tassements
Lombalgies	Tassements ostéoporotiques multiples
Lombarthrose	Tassements vertébraux
Lombosciatique	Tendinopathie
	Troubles psychomoteurs

<b>Troubles néoplasiques</b>	
Ablation polype	Carcinome rénal
Adénocarcinome	Chirurgie de lipome cervical
Adénocarcinome bronchique	Cholangiocarcinome
Adénocarcinome colique	Cholangiosarcome
Adénocarcinome colique métastatique	Chondrosarcome costal
Adénocarcinome de l'estomac	Cystadénome séreux
Adénocarcinome de l'ovaire	Fibrome
Adénocarcinome de la prostate	Gammopathie
Adénocarcinome de la vessie	Hépatocarcinome
Adénocarcinome de prostate	Leucémie aiguë myéloïde
Adénocarcinome du colon	Leucémie myélomonocytaire
Adénocarcinome du sein	LLC
Adénocarcinome du sigmoïde	LMC
Adénocarcinome gastrique	Lymphome B
Adénocarcinome mammaire	Lymphome B diffus a grandes cellules
Adénocarcinome ovarien	Lymphome digestif
Adénocarcinome pulmonaire	Lymphome non hodgkinien
Adénocarcinome rénale	Lymphome malin non hodgkinien
Adénocarcinome séreux papillaire de l'endomètre	Lymphome splénique a petites cellules
Adénocarcinome sigmoïdien	Maladie de Hodgkin
Adénome de la prostate	Maladie de Waldenstrom
Adénome du sigmoïde	Mastectomie
Adénome prostatique	Mélanome

Angiosarcome	Mélanome du talon
Angiosarcome épithélioïde	Mélanome malin
Atteintes sinusiennes, pulmonaires, articulaires, neurologiques	Méningiome
Cancer bronchique	Méningiome cérébral
Cancer bronchique non a petites cellules	Méningiome frontal
Cancer colique	Métastases
Cancer colique métastatique	Mucite radique
Cancer colorectal	Myélodysplasie
Cancer de l'estomac	Myélofibrose
Cancer de l'œsophage	Myélome
Cancer de l'ovaire	Myélome multiple
Cancer de la langue	Myélome multiple des os
Cancer de la prostate	Néoplasie de la prostate
Cancer de la tête du pancréas	Néoplasie de prostate
Cancer de la thyroïde	Néoplasie de vessie
Cancer de la vésicule biliaire	Néoprostata
Cancer de la vessie	Neurinome de l'acoustique
Cancer du colon	Nodule
Cancer du pancréas	Nodule thyroïdien
Cancer du poumon	Nodules hépatique, pulmonaire, mammaire
Cancer du rectum	Ostéosarcome
Cancer du sein	Papillome urinaire
Cancer du testicule	Polype colique
Cancer ethmoïde	Polype résèque
Cancer hépatique	Polype vésical
Cancer utérus	Polypose colique
Cancer vulvaire	Polypose intestinale
Carcinome	Pré-cancer de l'anus
Carcinome à cellules claires du rein	Prolifération lymphoplasmocytaire
Carcinome basocellulaire	Pseudo tumeur inflammatoire de la selle turcique
Carcinome baso-cellulaire	Résection de polypes coliques
Carcinome bronchique	RTU de prostate
Carcinome bronchique non a petites cellules	Splénomégalie myéloïde
Carcinome canalaire infiltrant du sein gauche	Spino-cellulaire
Carcinome canalaire et lobulaire	Syndrome de Demons Meigs
Carcinome de la prostate	Syndrome lymphoprolifératif
Carcinome de la vessie	Syndrome myélodysplasique
Carcinome du cavum	Tuméfaction pariéto-occipitale
Carcinome du sein	Tumeur à myéloblaste
Carcinome épidermoïde	Tumeur bénigne du sein
Carcinome hépato-basocellulaire	Tumeur de la vessie
Carcinome hépato-cellulaire	Tumeur du sein droit
Carcinome invasif du col utérin	Tumeur endocrine pancréatique métastatique
Carcinome malpigien	Tumeur glomique tympano-jugulaire
Carcinome neuroendocrine	Tumeur hépatique
Carcinome ovarien	Tumeur maligne du sein
Carcinome paupière	Tumeur pariétale vésicale expansive
Carcinome péritonéale	Tumeur temporale cutanée
Carcinome prostatique	Tumeurs vésicales

<b>Troubles neuropsychiatriques</b>	
Accident sylvien droit	Mouvements cloniques
Acouphènes	Myoclonie
Acroparesthésie	Myosis
Adynamie	Neuropathie
Agitation	Neuropathie auto-immune
Agressivité	Neuropathie diabétique
Agueusie	Neuropathie périphérique
AIT	Névralgie faciale
Akinésie	Paralysie
Altération de l'état de conscience	Paralysie faciale
Alzheimer	Parésie
Amnésie antérograde	Paresthésie
Anévrysme iliaque	Parkinson
Anorexie	Pathologie cognitive
Anxiété	Perte de connaissance
Anxiété chronique	Perte de mémoire
Anxiété et dépression mixtes	Polyneuropathie
Aphasie	Polynévrite
Aphasie de Wernicke	Polynévrite des membres inférieurs
AVC	Polyradiculonévrite chronique
Canal carpien	Polyradiculopathie
Céphalée	Problème d'équilibre
Chute	Psychose
Chutes	Psychose chronique
Coma	Psychose hallucinatoire
Confusion	Psychose hallucinatoire chronique
Confusion mentale	Psychose maniaco-dépressive
Convulsion	Schizophrénie
Convulsion généralisée	Sclérose en plaques
Convulsions	Somnolence
Crise comitiale	Stupéfaction
Crise convulsive tonique	Syncope
Crise tonico-clonique	Syncope de Stokes Adams
Délire	Syncopes à répétition
Démence	Syndrome anxio-dépressif
Démence mixte	Syndrome atropinique
Dépression	Syndrome de Guillain-Barre
Dépression réactionnelle	Syndrome de Miller Fisher
Désorientation	Syndrome délirant
Désorientation temporo-spatiale	Syndrome démentiel
Dysarthrie	Syndrome dépressif
Dysesthésie	Syndrome des jambes sans repos
Dysfonction érectile	Syndrome extrapyramidal
Dyskinésie	Syndrome malin des neuroleptiques
Encéphalopathie	Syndrome parkinsonien
Epilepsie	Syndrome sérotoninergique
Epilepsie généralisée	Tremblement
Episode confusionnel	Tremblements
Etat confusionnel	Tremblement essentiel
Etat de mal épileptique	Trouble cognitif

Etat dépressif	Troubles de la mémoire
Hallucination	Trouble de la parole
Hallucination auditive	Trouble de l'équilibre
Hallucinations visuelles	Trouble des fonctions supérieures
Hémi-parésie droite	Trouble extrapyramidal
Hémi-parésie gauche	Trouble neuro-cognitif
Hémiplégie droite	Trouble neurologique
Hoquet chronique	Troubles bipolaires
Humeur dépressive	Troubles cognitifs
Hydrocéphalie	Troubles de l'humeur
Hypoesthésie	Troubles de la déglutition
Ictus	Troubles de la marche et sphinctériens
Insomnies	Troubles du comportement
Leuco-encéphalopathie	Troubles mnésiques
Maladie bipolaire	Troubles mnésiques et aphasiques
Maladie maniaco-dépressive	Troubles mnésiques légers
Malaise	Troubles obsessionnels
Malaises	Troubles paranoïaques
Maniaco-dépression	Troubles psychiques
Méningite	Troubles psychotiques
Méningo-encéphalite	Vertige
Migraine	Vertiges
Migraines	Violence

*Faculté de Pharmacie,  
Université Grenoble Alpes.*



# Serment de Galien



**« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».**

Yannick REBILLARD

**ANALYSE DE L'EVITABILITE DES EFFETS INDESIRABLES GRAVES CHEZ LE SUJET ÂGE DE PLUS DE 75 ANS A PARTIR DES CAS DECLARES AU CRPV DE GRENOBLE**

**RESUME :**

Objectif: Décrire et identifier les caractéristiques des effets indésirables médicamenteux (EIM) graves et évitables afin de prévenir leurs apparitions.

Méthodes: Une étude rétrospective a été réalisée à partir des cas d'EIM graves déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Grenoble entre 2005 et 2015, concernant des patients âgés de 75 ans ou plus. L'évitabilité a été codée à partir de l'échelle française d'évitabilité. Deux groupes de cas ont été obtenus, les cas évitables et les cas non évitables.

Résultats: Suite au recodage, 966 cas d'EIM ont été analysés. Parmi ces EIM, 268 étaient évitables (27,7%). Des erreurs se retrouvent majoritairement lors de la prescription (68,7%). Le groupe des cas évitables était significativement plus exposé à une interaction médicamenteuse (21,6%) que le groupe non évitable (1,9%). Les effets indésirables évitables les plus fréquents étaient les troubles vasculaires avec les hémorragies et hématomes (26,9%). Les médicaments principalement en cause sont les médicaments du sang et des organes hématopoïétiques (36,9%) dont les anti-thrombotiques (36,2%) et les anti-infectieux à usage systémique (27,6%).

Conclusion: Plus d'un quart des EIM graves étaient évitables. Des problèmes au niveau de la prescription, le non respect du suivi biologique (INR, fonction rénale), l'inobservance, l'automédication, l'utilisation des anti-thrombotiques et des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine sont les principales caractéristiques identifiées dans les EIM graves évitables.

**MOTS CLES :** Evitabilité, Effet indésirable médicamenteux, Sujet âgé

ADRESSE : *[Données à caractère personnel]*

FILIERE : Officine