

EFFETS INDESIRABLES GRAVES LIES AU MEDICAMENT EN NOUVELLE-AQUITAINE

Analyse des données de Pharmacovigilance 2007-2016

CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE DE BORDEAUX, LIMOGES, ET POITIERS

CRPV de Bordeaux : Pr Antoine Pariente, Dr Amandine Gouverneur, Justine Périno

CRPV de Limoges : Pr Marie-Laure Laroche, Dr Hélène Géniaux

CRPV de Poitiers : Pr Marie-Christine Pérault-Pochat, Dr Emilie Bouquet

Rapport final
Version du 15/03/2018

Sommaire

1. Introduction	3
2. Méthode	3
3. Résultats	5
3.1. Description globale des médicaments suspects.....	6
3.1.1. Description globale des médicaments suspects – période 2007-2016.....	6
Sur la période, 15 220 EIG ont été rapportées en Nouvelle-Aquitaine, soit une incidence de notification d'EIG de 265 / 100 000 habitants.	6
3.1.2. Description globale des médicaments suspects pour l'année 2016	9
3.2. Médicaments suspects : description stratifiée sur le sexe et l'âge	12
3.2.1. Médicaments suspects : description stratifiée sur le sexe et l'âge, période 2007-2016.....	12
3.2.2. Médicaments suspects : description stratifiée sur le sexe et l'âge, année 2016	15
4. Médicaments suspects : description pour les cas rapportés d'effets indésirables graves liés au mésusage de médicaments en Nouvelle-Aquitaine.	16
4.1. Médicaments suspects : description stratifiée selon le type de gravité	17
4.2. Description globale des effets indésirables graves	20
4.2.1. Description stratifiée sur le sexe et l'âge des effets indésirables	21
4.2.2. Description des effets indésirables graves des principales classes médicamenteuses identifiées précédemment	22
4.2.3. Médicaments d'intérêt spécifique	28
5. Discussion	29
6. Conclusion.....	31
Références	32

1. Introduction

Il existe, pour l'ensemble des effets indésirables liés à l'utilisation d'un médicament, une obligation de déclaration pour les médecins, les pharmaciens, les dentistes, et les sages-femmes.[1] La notification de ces effets indésirables pour lesquels on suspecte un rôle du médicament est également possible pour les autres professionnels de santé et pour les patients. Au sein de l'ensemble des effets indésirables, on distingue les effets indésirables graves, qui correspondent aux effets ayant entraîné le décès, la mise en jeu du pronostic vital, la survenue de séquelles ou de malformations congénitales, la survenue d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation, ou ayant entraîné une altération notable de la qualité de vie ou la nécessité de recourir à des soins considérés comme médicalement importants.[2] Ces effets indésirables graves d'origine médicamenteuse sont responsables d'importantes conséquences sur la santé des patients ; ils représentent également une source importante de consommation de soins et un coût élevé pour l'Assurance Maladie. Dans le cadre d'une collaboration systématique entre les Centres de Pharmacovigilance (CRPV) de Nouvelle-Aquitaine et l'Agence Régionale de Santé (ARS) de cette même région, nous avons réalisé une étude descriptive des effets indésirables graves survenus sur ce territoire entre 2007 et 2016. L'objectif de cette étude était, après une description des effets indésirables graves survenus en région sur la période, d'identifier les médicaments les plus impliqués dans la survenue de ces effets, et d'identifier en particulier les médicaments ayant été impliqués dans la survenue d'effets indésirables graves dans le cadre de mésusage.

2. Méthode

La Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) contient tous les cas de pharmacovigilance transmis par les 31 CRPV français. Les effets indésirables sont codés selon le *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), classification dont l'utilisation est règlementairement obligatoire dans l'Union Européenne, aussi bien pour les activités de pharmacovigilance des essais cliniques que pour celles de pharmacovigilance concernant les médicaments de soins courants. Les médicaments sont codés selon le système de la *Anatomical Therapeutic Chemical classification* (ATC).

Tous les effets indésirables graves déclarés aux CRPV de Bordeaux, Limoges et Poitiers, et notifiés entre le 01/01/2007 et le 31/12/2016 ont été extraits. Les notifications enregistrées par le CRPV de Bordeaux et se rapportant aux territoires des Antilles, de la Guyane, de la Réunion, et de Mayotte ont été exclues.

La description des effets indésirables a été réalisée selon le niveau *System Organ Class* (SOC) de la classification MedDRA pour l'ensemble des effets. Elle a été complétée, lorsque les effectifs le permettaient, par une analyse descriptive réalisée au niveau des *High Level Terms* (HLT) de cette classification.

L'analyse des médicaments suspects a été réalisée selon le second niveau de l'ATC (exemple : C01 : Thérapies cardiaques) et, lorsque les effectifs le permettaient, au besoin, selon le quatrième niveau de l'ATC (exemple C01AA : Digitaliques).

La description des effets en termes de type et de médicaments incriminés a d'abord été réalisée globalement pour l'ensemble des effets recensés pour la période, puis stratifiée sur l'âge (≤ 15 ans, [16 - 64] ans, [65 - 74] ans et ≥ 75 ans) et le sexe. Une analyse de sous-

groupe a été réalisée afin de décrire les effets indésirables graves rapportés dans le cadre de mésusage. Le mésusage a été défini pour cette étude comme une utilisation non conforme aux modalités précisées dans l'information des produits, ayant pu conduire à la notification d'effets indésirables graves liés à des surdosages ou à des erreurs médicamenteuses.

La description a porté sur les caractéristiques des patients (âge, sexe), le type de gravité de l'effet, les médicaments en cause et leur nombre par notification (médicaments suspects et médicaments concomitants renseignés). Une description supplémentaire a été réalisée pour les effets indésirables graves représentant au moins 5 % de l'ensemble des effets indésirables graves identifiés ainsi que pour ceux représentant au moins 5 % de l'ensemble des effets indésirables graves ayant conduit au décès.

Les descriptions ont été réalisées en termes d'effectif et de fréquence de chaque modalité pour les variables qualitatives, et en termes de médiane et d'intervalle interquartile (IIQ) pour les variables quantitatives.

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SAS® v9.4 (*SAS Institute, North Carolina, USA*).

3. Résultats

Au total, 15 220 déclarations d'EIG ont été rapportées aux Centres de Pharmacovigilance de Bordeaux, Limoges et Poitiers pour la région Nouvelle-Aquitaine sur la période 2007-2016. L'âge médian des patients concernés était de 64 ans [IIQ : 47 - 78], 30,4 % (n = 4 620) des patients avaient 75 ans et plus et 52,8 % (n = 8 034) étaient des femmes. Les médecins et pharmaciens hospitaliers étaient les principaux déclarants (75,6 % et 12,3 % respectivement). Dans plus des deux tiers des cas, la gravité de l'effet correspondait à une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation (71,1 % ; n = 10 818) ; 5,6 % (n = 850) ont conduit au décès (**Tableau 1**).

Tableau 1. Caractéristiques générales des patients et des effets rapportés aux Centres de Bordeaux, Limoges et Poitiers pour le territoire de la Nouvelle-Aquitaine pour la période 2007-2016

Caractéristiques, n (%)	Total n = 15 220
Age en années, médiane [IIQ]*	64 [47 - 78]
Femmes	8 034 (52,8)
Déclarant	
Médecin hospitalier	11 512 (75,6)
Pharmacien hospitalier	1 866 (12,3)
Médecin libéral	694 (4,6)
Autre professionnel de santé	707 (4,7)
Patient	271 (1,8)
Pharmacien libéral	144 (1,0)
Gravité†	
Décès	850 (5,6)
Mise en jeu du pronostic vital	1554 (10,2)
Incapacité ou invalidité	419 (2,8)
Malformation ou anomalie congénitale	84 (0,6)
Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation	10 818 (71,1)
Autre situation médicale grave	2635 (17,3)
Nombre médian de médicaments [IIQ]*	3 [1 - 6]

* données manquantes : âge : 2,1 % ; sexe : 0,4 % ; déclarant : 0,2 % ; gravité : 0,2 % ; nombre médian de médicaments 0,9 %

† total supérieur à 100 % : une déclaration pouvait être classée grave selon plusieurs critères (exemple : hospitalisation et décès)

3.1. Description globale des médicaments suspects

3.1.1. Description globale des médicaments suspects – période 2007-2016

Sur la période, 15 220 EIG ont été rapportés en Nouvelle-Aquitaine, soit une incidence de notification d'EIG de 265 / 100 000 habitants¹.

Les principales classes médicamenteuses suspectées dans la survenue d'un effet indésirable sur la période 2007-2016 étaient les anticancéreux (12,5 %), les anti-thrombotiques (11,6 %) et les antibiotiques systémiques (11,6 %) (**Figure 1A**).

Parmi les anti-thrombotiques, les antivitamine K étaient le plus souvent suspectés (n = 1 178 ; 4,3 % du total des EIG, 37,3 % des EIG incriminant un anti-thrombotique). Les inhibiteurs directs du facteur Xa n'étaient suspectés que dans 286 cas (1,1 % du total des EIG, 9,1 % des EIG incriminant un anti-thrombotique).

Parmi les anticancéreux, les anticorps monoclonaux étaient les plus souvent suspectés (n = 608 ; 2,2 % du total des EIG, 17,8 % des EIG incriminant un anticancéreux) mais les dérivés du platine (n = 472 ; 1,7 % du total des EIG, 13,8 % des EIG incriminant un anticancéreux) et les analogues de la pyrimidine (n = 432 ; 1,6 % du total des EIG, 12,7 % des EIG incriminant un anticancéreux) étaient également fréquemment suspectés.

Parmi les antibiotiques systémiques, les pénicillines à large spectre étaient le plus souvent suspectées (n = 621 ; 2,3 % du total des EIG, 19,7 % des EIG incriminant un antibiotique systémique). Les fluoroquinolones (n = 429 ; 1,6 % du total des EIG, 13,6 % des EIG incriminant un antibiotique systémique) et les céphalosporines de troisième génération (n = 369 ; 1,4 % du total des EIG, 11,7 % des EIG incriminant un antibiotique systémique) étaient également fréquemment suspectées.

Les médicaments du système nerveux étaient suspectés dans 20,3 % des cas rapportés. Dans 6,1 % (n = 1658) des cas, les psycholeptiques étaient suspectés, en particulier les dérivés de la benzodiazépine à indication principale anxiolytique (n = 481 ; 1,8 % du total des EIG, 29,0 % des EIG incriminant un psycholeptique) et dans 3,1 % (n = 850) des cas les psychoanaleptiques étaient suspectés, majoritairement des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (n = 359 ; 1,3 % du total des EIG, 42,2 % des EIG incriminant un psychoanaleptique). Les antalgiques étaient suspectés dans 4,8 % (n = 1 312) des cas, en particulier les anilides (classe qui inclut le paracétamol ; n = 528 ; 1,9 % du total des EIG, 40,2 % des EIG incriminant un antalgique) et les antiépileptiques dans 3,2 % (n = 865) des cas, en particulier les autres antiépileptiques (n = 410 ; 1,5 % du total des EIG, 47,4 % des EIG incriminant un antiépileptique) dont le lévétiracétam (n = 109, 0,4 %) et la lamotrigine (n = 102, 0,4 %).

Enfin, les immunosuppresseurs étaient suspectés dans 4,2 % (n = 1 156) des cas rapportés, en particulier les inhibiteurs du TNF-alpha (n = 385 ; 1,4 % du total des EIG, 33,3 % des EIG incriminant un immunosuppresseur).

Les vaccins étaient suspectés dans 1,3 % des cas rapportés (n = 362) ; les vaccins les plus représentés étaient les vaccins contre la grippe (n = 126, 0,5 %).

¹ Nombre moyen d'habitants sur la période 2007-2016 : 5 750 000

Les myorelaxants étaient suspectés dans 1,5 % des cas rapportés. Parmi les myorelaxants à action périphérique, les autres ammonium quaternaires (0,6 %) et le suxaméthonium (0,4 %) étaient les plus suspectés. Les myorelaxants à action centrale (ex : thiocolchicoside, tétrazépam) étaient suspectés dans 0,4 % des cas rapportés (**Figure 1A**).

Médicaments mis en cause dans au moins 1 % des Effets Indésirables Graves notifiés en Nouvelle-Aquitaine sur la période 2007-2016

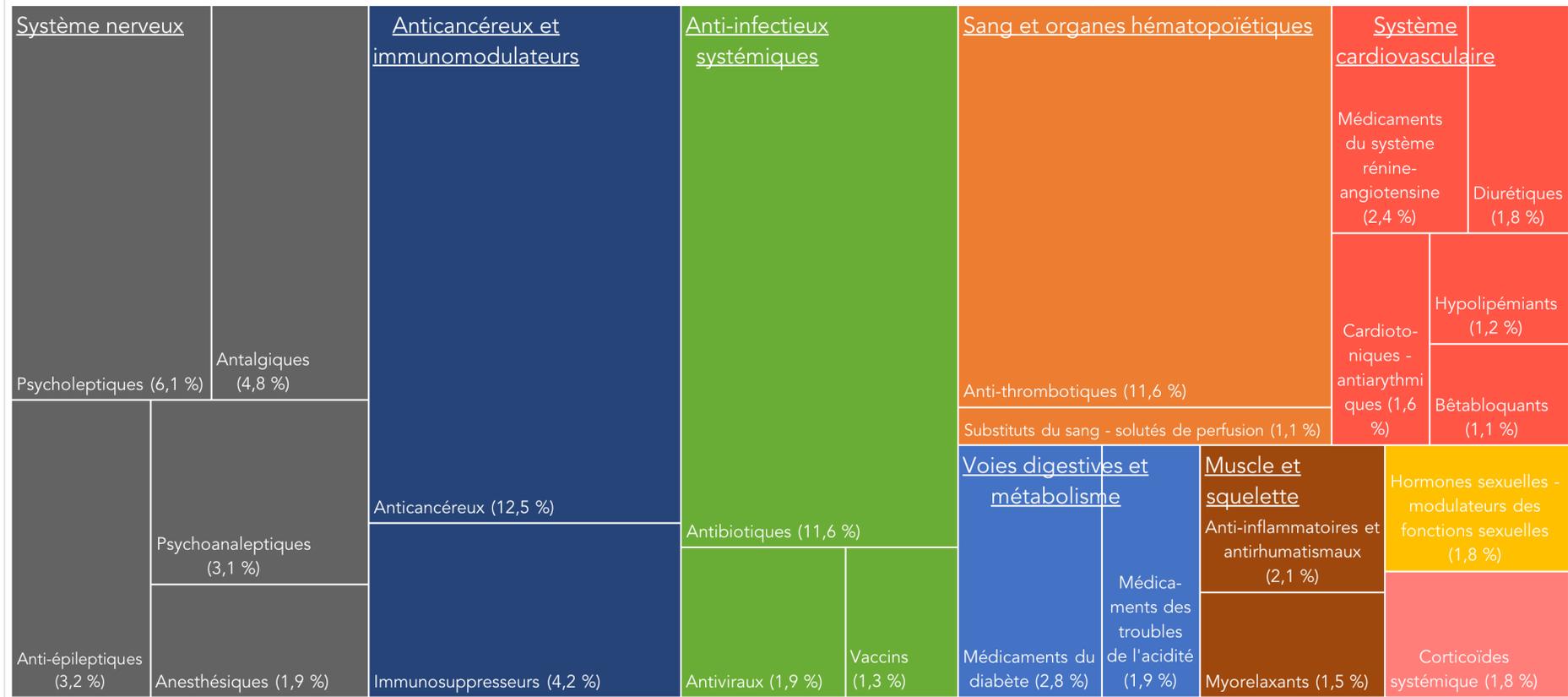


Figure 1A. Médicaments mis en cause dans au moins 1 % des Effets Indésirables Graves notifiés en Nouvelle-Aquitaine sur la période 2007-2016.

3.1.2. Description globale des médicaments suspects pour l'année 2016

En 2016, 2 203 notifications d'EIG ont été rapportées en Nouvelle-Aquitaine, soit une incidence de notification d'EIG de 37 / 100 000 habitants².

Les principales classes médicamenteuses suspectées dans la survenue d'un effet indésirable grave en 2016 étaient les anticancéreux (18,4 %), les antibiotiques systémiques (11,0 %) et les anti-thrombotiques (9,9 %) (**Figure 1B**).

Parmi les anti-thrombotiques, les antivitamine K étaient le plus souvent suspectés (n = 128 ; 3,0 % du total des EIG, 30,4 % des EIG incriminant un anti-thrombotique), mais les inhibiteurs directs du facteur Xa étaient également fortement représentés (n = 78 ; 1,8 % du total des EIG, 18,5 % des EIG incriminant un anti-thrombotique).

Parmi les chimiothérapies classiques, seuls les dérivés du platine apparaissaient encore parmi les anticancéreux les plus souvent suspectés dans les EIG rapportés en 2016 en Nouvelle-Aquitaine (n = 111 ; 2,7 % du total des EIG, 14,2 % des EIG incriminant un anticancéreux). Ceux-ci comprenaient par ailleurs les anticorps monoclonaux (n = 130 ; 3,1% du total des EIG, 16,7 % des EIG incriminant un anticancéreux), similairement à ce qui était retrouvé pour l'ensemble de la période 2007-2016, mais également les inhibiteurs des protéines kinases (n = 114 ; 2,7 % du total des EIG, 14,6 % des EIG incriminant un anticancéreux) (**Figure 1B**).

Les résultats pour l'année 2016 étaient comparables à ceux obtenus pour l'ensemble de la période 2007-2016 pour les antibiotiques systémiques concernant les pénicillines à large spectre (n = 95 ; 2,2 %, du total des EIG, 20,3 % des EIG incriminant un antibiotique). Les fluoroquinolones (n = 59 ; 1,4 % du total des EIG, 12,6 % des EIG incriminant un antibiotique), et les céphalosporines de troisième génération (n = 53 ; 1,3 % du total des EIG, 11,3 % des EIG incriminant un antibiotique). Pour cette année, les sulfamides d'action intermédiaire apparaissaient également fréquemment suspectés (n = 59 ; 1,4 % du total des EIG, 12,6 % des EIG incriminant un antibiotique) (**Figure 1B**).

Les résultats étaient également concordants pour les médicaments du système nerveux, suspectés dans 20,1 % des EIG rapportés en Nouvelle-Aquitaine en 2016. Dans 6,4 % du total des EIG (n = 271, correspondant à 31,7 % des EIG incriminant un médicament du système nerveux), les médicaments suspectés étaient des psycholeptiques, en particulier les dérivés de la benzodiazépine à indication principale anxiolytique (2,0 %, soit 10,1 % des EIG rapportés avec des médicaments du système nerveux) et des psychoanaleptiques dans 3,5 % (n = 147, correspondant à 17,2 % des EIG incriminant un médicament du système nerveux) des cas, majoritairement des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (1,6 %, soit 8,1% des EIG rapportés avec des médicaments du système nerveux). Les antalgiques étaient mentionnés comme médicament suspect dans 4,1 % des EIG rapportés en 2016 (n = 175 ; 20,5 % des EIG rapportés avec des médicaments du système nerveux) ; en particulier les anilides (n = 53 ; 1,3 %) ou les alcaloïdes naturels de l'opium (n = 46 ; 1,1 %). Enfin, les antiépileptiques étaient suspectés dans 3,3 % des EIG rapportés (n = 142). Le valproate de sodium n'était suspecté que dans 37 cas (0,9 %), dont 12 cas concernant la grossesse.

² Nombre d'habitants en 2016 : 5 943 096

Parmi les EIG rapportés, la représentation des immunosuppresseurs était comparable à celle retrouvée pour l'ensemble de la période 2007-2016 (suspectés dans 5,1 % des EIG ; inhibiteurs du TNF-alpha : 1,5 % du total des EIG / 30,0 % des EIG avec immunosuppresseur incriminé ; proportions identiques pour les immunosuppresseurs sélectifs).

Par ailleurs, des vaccins étaient suspectés dans 0,8 % des EIG rapportés, soit une représentation plus faible que sur l'ensemble de la période. Cette possible diminution de la notification des EIG susceptibles d'être dus aux vaccins devra être confirmée sur l'année 2017 pour disposer de références en termes de volume et de tendance afin d'analyser l'évolution de la notification pouvant accompagner l'extension à 11 vaccins de l'obligation vaccinale entrée en vigueur début 2018.

Les myorelaxants étaient suspectés dans 1,2 % des cas. Parmi les myorelaxants à action périphérique, les autres ammonium quaternaires (0,5 %) et le suxaméthonium (0,3 %) étaient les plus suspectés. Les myorelaxants à action centrale (ex : thiocolchicoside, tétrazépam) étaient suspectés dans 0,4 % des cas rapportés (**Figure 1B**).

Médicaments mis en cause dans au moins 1 % des Effets Indésirables Graves notifiés en Nouvelle-Aquitaine en 2016

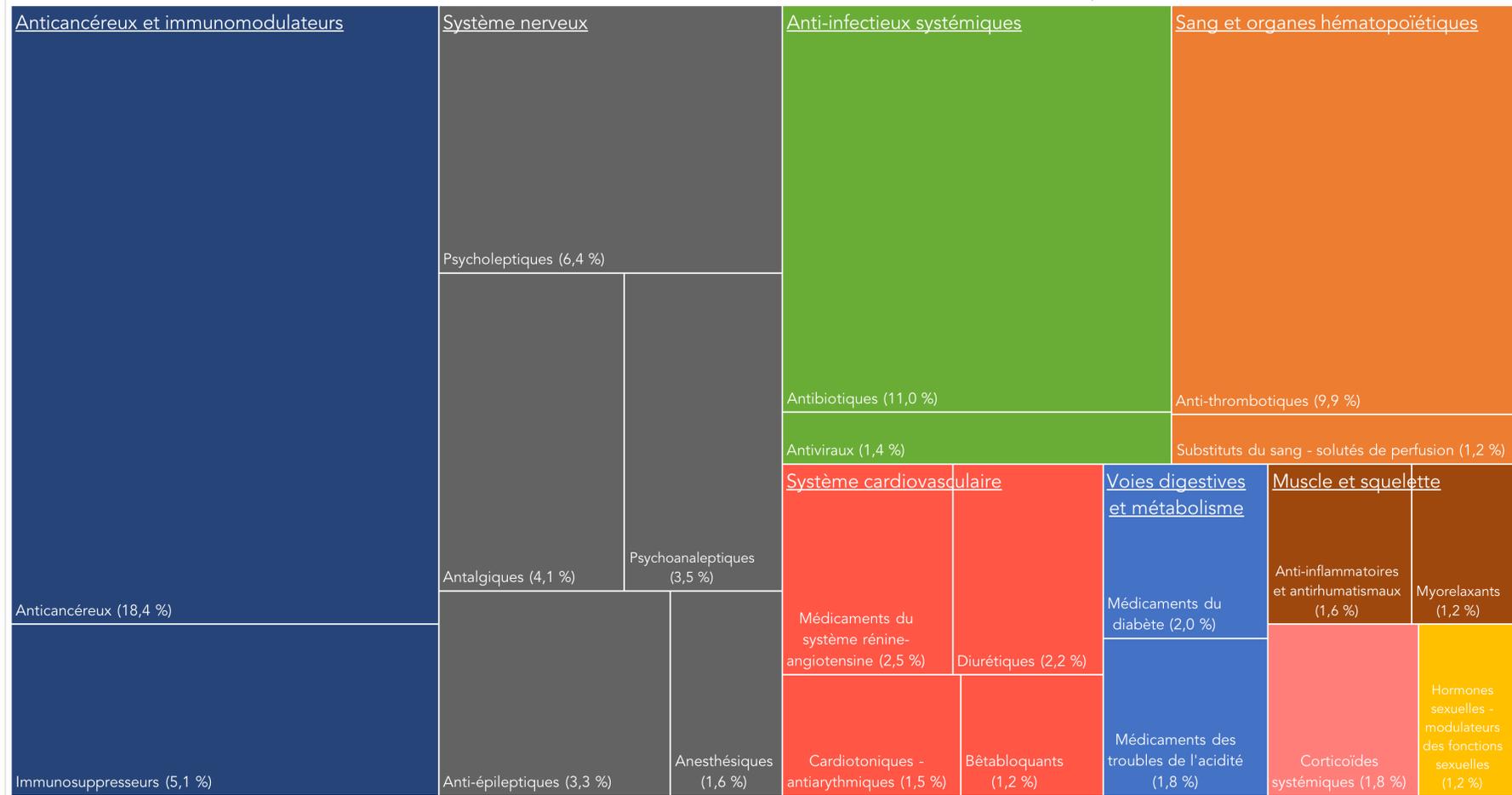


Figure 1B. Médicaments mis en cause dans au moins 1 % des Effets Indésirables Graves notifiés en Nouvelle-Aquitaine en 2016.

3.2. Médicaments suspects : description stratifiée sur le sexe et l'âge

3.2.1. Médicaments suspects : description stratifiée sur le sexe et l'âge, période 2007-2016

Les principales classes médicamenteuses suspectées dans la survenue d'un effet indésirable sur la période 2007-2016 variaient selon l'âge et le sexe.

Chez les patients âgés de 75 ans et plus, les anti-thrombotiques représentaient près d'un quart des médicaments suspectés, chez les hommes comme chez les femmes. Parmi eux, les deux tiers correspondaient à des antivitamine K ou des antiagrégants plaquettaires. Les nouveaux anticoagulants ne représentaient que 15 % des cas environ sur l'ensemble de la période. Dans les autres groupes d'âge, les anti-thrombotiques n'étaient pas fréquemment suspectés même si l'on peut noter qu'ils représentaient 15 % des cas chez les hommes de 65 à 74 ans et seulement 9,5 % chez les femmes du même âge (**Tableau 2**).

Les anticancéreux étaient fréquemment suspectés dans la survenue d'EIG. Dans la population adulte, pour les deux sexes, ils étaient suspectés dans 15 à 19 % des cas chez les patients entre 16 et 65 ans, et entre 6 et 7 % des patients de 75 ans et plus ans. Dans la population pédiatrique, il existait des différences entre les sexes : les anticancéreux étaient suspectés dans 17,2 % des EIG chez les garçons mais que dans 10,6 % des EIG chez les filles. Les classes d'anticancéreux étaient également très différentes entre les sexes et les classes d'âges. Dans la population pédiatrique, les moutardes azotées et les vincalcaloïdes et analogues étaient les plus fréquemment suspectés chez les garçons alors que les analogues de l'acide folique et les autres anticancéreux et associations d'anticancéreux étaient plus fréquemment suspectés chez les filles. Dans la population adulte âgée de 16 à 64 ans, tous sexes confondus, les analogues de la pyrimidine et les anticorps monoclonaux étaient les plus fréquemment suspectés. Enfin, chez les patients de 75 ans et plus, tous sexes confondus, les anticorps monoclonaux étaient la classe d'anticancéreux la plus fréquemment suspectée (**Tableau 2**).

Les antibiotiques systémiques étaient majoritairement suspectés pour toutes les classes d'âge et pour les deux sexes (entre 10 et 15 % des EIG rapportés), en particulier les pénicillines à large spectre et les céphalosporines de troisième génération. Dans la population adulte, pour les deux sexes, les fluoroquinolones étaient également fréquemment rapportées alors que, dans la population pédiatrique, il était plutôt rapporté des EIG avec les aminosides. Alors que les sulfamides n'étaient suspectés que dans la population adulte chez les femmes, ils étaient suspectés dans toutes les classes d'âges pour les hommes (**Tableau 2**).

Les antalgiques étaient comparables tous âges et sexe confondus. Les classes les plus fréquemment suspectées étaient les anilides (en particulier le paracétamol) ainsi que les alcaloïdes naturels de l'opium. Les autres opioïdes étaient également fréquents chez les hommes entre 16 et 74 ans ainsi que les femmes de 75 ans et plus.

Les psycholéptiques étaient plus fréquents chez les femmes que chez les hommes, en particulier chez les enfants et les sujets de 65 ans et plus. Chez les hommes comme chez les

femmes, tous âges confondus, les benzodiazépines à indication anxiolytique étaient l'une des classes les plus fréquemment suspectées dans la survenue d'un EIG (**Tableau 2**).

Pour les antidépresseurs et antidémence, les fréquences étaient comparables tous sexes et âges confondus, à l'exception des femmes de 75 ans et plus pour lesquelles la fréquence était deux fois plus importante. Dans la population adulte de plus de 16 ans, les inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la sérotonine et les autres antidépresseurs étaient la classe la plus fréquemment suspectée, à l'exception des enfants masculins, pour lesquels c'étaient les sympathomimétiques d'action centrale.

Les antiépileptiques étaient fréquents pour tous les âges et tous les sexes, avec une nette supériorité chez les enfants. Les autres antiépileptiques étaient les plus fréquemment suspectés, hormis chez les enfants masculins pour lesquels c'étaient les dérivés d'acide gras (classe incluant par exemple l'acide valproïque ; **Tableau 2**).

Dans la population pédiatrique, les vaccins étaient suspectés dans 8,3 % des cas chez les garçons et 13,9 % chez les filles. Quatre vaccins étaient particulièrement représentés chez les garçons : les vaccins antiméningococcique (n = 11), antipneumococcique (n = 12), antigrippal (n = 12) et les vaccins contre la rubéole (n = 11). Chez les filles, la majorité des EIG déclarés incriminait le vaccin anti-papillomavirus (n = 18) ; on retrouvait ensuite les mêmes vaccins que ceux suspectés chez les garçons (antiméningococcique : n = 8 ; antipneumococcique : n = 10 ; contre la rubéole : n = 8). Chez l'adulte, très peu de notifications d'EIG étaient en rapport avec les vaccins ; les vaccins antigrippaux (n = 27) étaient majoritairement suspectés chez les 16-64 ans, chez les hommes comme chez les femmes (n = 46). Chez les femmes, se détachaient également les vaccins contre les hépatites (n = 28) et les vaccins contre les papillomavirus (n = 20) (**Tableau 2**).

Note : l'importance des médicaments de la classe « substitut du sang et solution de perfusion » en pédiatrie s'explique par la nature de ces médicaments et le faible nombre de cas de cette population. En effet, les substituts du sang et solutions de perfusions contiennent de nombreux principes actifs, chacun pouvant avoir un code ATC différent, ce qui augmente le nombre de médicaments suspectés de cette classe. Associé au faible volume de notification pour les EIG associés aux autres médicaments dans cette classe d'âge, ce phénomène explique la représentation particulière de ces médicaments parmi les médicaments suspects pour les EIG rapportés dans cette classe d'âge. De plus, le faible nombre de cas dans la population pédiatrique explique le fait que cette classe ne ressorte que dans cette population (**Tableau 2**).

Tableau 2. Médicaments suspectés dans la survenue d'effets indésirables graves rapportés aux Centres de Bordeaux, Limoges et Poitiers pour le territoire de la Nouvelle-Aquitaine pour la période 2007-2016, selon le sexe et l'âge.

	Hommes				Femmes			
	≤ 15 ans n = 744	16-64 ans n = 5 678	65-74 ans n = 2 700	≥75 ans n = 3 560	≤ 15 ans n = 539	16-64 ans n = 6 688	65-74 ans n = 2 234	≥75 ans n = 4 434
Antiulcéreux-antiacides	8 (1,1)	98 (1,7)	51 (1,9)	73 (2,1)	2 (0,4)	113 (1,7)	55 (2,5)	101 (2,3)
Médicaments des troubles fonctionnels gastro-intestinaux	15 (2,0)	29 (0,5)	12 (0,4)	17 (0,5)	8 (1,5)	46 (0,7)	14 (0,6)	34 (0,8)
Antidiabétiques	7 (0,9)	121 (2,1)	92 (3,4)	117 (3,3)	1 (0,2)	170 (2,5)	93 (4,2)	127 (2,9)
Anti-thrombotiques	12 (1,6)	404 (7,1)	404 (15,0)	873 (24,5)	8 (1,5)	233 (3,5)	212 (9,5)	965 (21,8)
Substituts du sang solutions de perfusion	<u>38 (5,1)</u>	62 (1,1)	11 (0,4)	37 (1,0)	<u>20 (3,7)</u>	47 (0,7)	22 (1,0)	48 (1,1)
Cardiotoniques, anti-arythmiques, et vasodilatateurs artériels	3 (1,3)	7 (0,9)	55 (1,0)	49 (1,8)	3 (0,6)	36 (0,5)	25 (1,1)	141 (3,2)
Diurétiques	1 (0,4)	5 (0,7)	50 (0,9)	48 (1,8)	1 (0,2)	50 (0,7)	49 (2,2)	181 (4,1)
Bêtabloquants	3 (0,4)	25 (0,4)	32 (1,2)	55 (1,5)	6 (1,1)	32 (0,5)	30 (1,3)	96 (2,2)
Inhibiteurs calciques	1 (0,1)	34 (0,6)	34 (1,3)	46 (1,3)	2 (0,4)	30 (0,4)	22 (1,0)	64 (1,4)
Agents du système rénine-angiotensine	3 (0,4)	100 (1,8)	84 (3,1)	125 (3,5)	0 (0)	53 (0,8)	70 (3,1)	198 (4,5)
Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale	0 (0)	5 (0,1)	2 (0,1)	4 (0,1)	6 (1,1)	452 (6,8)	5 (0,2)	2 (0)
Corticostéroïdes	20 (2,7)	130 (2,3)	53 (2,0)	43 (1,2)	5 (0,9)	133 (2,0)	56 (2,5)	51 (1,2)
Antibiotiques systémiques	109 (14,7)	758 (13,3)	312 (11,6)	440 (12,4)	61 (11,3)	722 (10,8)	241 (10,8)	459 (10,4)
Antiviraux	10 (1,3)	197 (3,5)	51 (1,9)	24 (0,7)	10 (1,9)	152 (2,3)	26 (1,2)	17 (0,4)
Sérums immunisants et immunoglobulines	13 (1,7)	68 (1,2)	32 (1,2)	24 (0,7)	8 (1,5)	48 (0,7)	19 (0,9)	23 (0,5)
Vaccins	<u>62 (8,3)</u>	54 (1,0)	10 (0,4)	13 (0,4)	<u>75 (13,9)</u>	119 (1,8)	7 (0,3)	6 (0,1)
Anticancéreux	128 (17,2)	839 (14,8)	517 (19,1)	274 (7,7)	57 (10,6)	865 (12,9)	411(18,4)	260 (5,9)
Immunosuppresseurs	15 (2,0)	373 (6,6)	115 (4,3)	68 (1,9)	13 (2,4)	369 (5,5)	128 (5,7)	50 (1,1)
AINS, antirhumatismaux	13 (1,7)	159 (2,8)	35 (1,3)	26 (0,7)	13 (2,4)	203 (3,0)	38 (1,7)	51 (1,2)
Myorelaxants	6 (0,8)	127 (2,2)	34 (1,3)	17 (0,5)	3 (0,6)	173 (2,6)	25 (1,1)	20 (0,5)
Antigoutteux	0 (0)	37 (0,7)	31 (1,1)	62 (1,7)	0 (0)	22 (0,3)	17 (0,8)	48 (1,1)
Anesthésiques	18 (2,4)	140 (2,5)	53 (2,0)	29 (0,8)	10 (1,9)	209 (3,1)	16 (0,7)	20 (0,5)
Antalgiques	34 (4,6)	289 (5,1)	96 (3,6)	157 (4,4)	35 (6,5)	341 (5,1)	91 (4,1)	228 (5,1)
Antiépileptiques	54 (7,3)	188 (3,3)	41 (1,5)	87 (2,4)	33 (6,1)	237 (3,5)	53 (2,4)	128 (2,9)
Antiparkinsoniens	1 (0,1)	40 (0,7)	20 (0,7)	47 (1,3)	0 (0)	43 (0,6)	11 (0,5)	42 (1,0)
Neuroleptiques, anxiolytiques, hypnotiques	32 (4,3)	373 (6,6)	85 (3,1)	163 (4,6)	45 (8,3)	478 (7,1)	126 (5,6)	323 (7,3)
Antidépresseurs, antidémantiels	16 (2,2)	98 (1,7)	44 (1,6)	109 (3,1)	15 (2,8)	174 (2,6)	62 (2,8)	298 (6,7)

3.2.2. Médicaments suspects : description stratifiée sur le sexe et l'âge, année 2016

Pour l'année 2016, les classes thérapeutiques les plus fréquemment suspectées étaient comparables à celles de la période 2007-2016 (**Tableau 3**).

Tableau 3. Médicaments suspectés dans la survenue d'effets indésirables graves rapportés aux Centres de Bordeaux, Limoges et Poitiers pour le territoire de la Nouvelle-Aquitaine pour l'année 2016, selon le sexe et l'âge.

	Hommes				Femmes			
	≤ 15 ans n = 90	16-64 ans n = 888	65-74 ans n = 532	≥75 ans n = 537	≤ 15 ans n = 71	16-64 ans n = 957	65-74 ans n = 386	≥75 ans n = 710
Antiulcéreux-antiacides	1 (1,1)	16 (1,8)	11 (2,1)	7 (1,3)	0 (0)	17 (1,8)	9 (2,3)	13 (1,8)
Médicaments des troubles fonctionnels gastro-intestinaux	0 (0)	6 (0,7)	1 (0,2)	3 (0,6)	1 (1,4)	3 (0,3)	1 (0,3)	4 (0,6)
Antidiabétiques	1 (1,1)	10 (1,1)	12 (2,3)	16 (3,0)	0 (0)	15 (1,6)	14 (3,6)	13 (1,8)
Anti-thrombotiques	1 (1,1)	31 (3,5)	51 (9,6)	137 (25,5)	2 (2,8)	43 (4,5)	25 (6,5)	126 (17,7)
Substituts du sang solutions de perfusion	2 (2,2)	16 (1,8)	1 (0,2)	7 (1,3)	1 (1,4)	7 (0,7)	6 (1,6)	13 (1,8)
Cardiotoniques, anti-arythmiques, et vasodilatateurs artériels	0 (0)	4 (0,5)	10 (1,9)	15 (2,8)	1 (1,4)	7 (0,7)	3 (0,8)	24 (3,4)
Diurétiques	0 (0)	10 (1,1)	13 (2,4)	17 (3,2)	0 (0)	9 (0,9)	11 (2,8)	34 (4,8)
Bêtabloquants	0 (0)	4 (0,5)	4 (0,8)	8 (1,5)	2 (2,8)	8 (0,8)	3 (0,8)	23 (3,2)
Inhibiteurs calciques	0 (0)	6 (0,7)	10 (1,9)	6 (1,1)	0 (0)	3 (0,3)	5 (1,3)	9 (1,3)
Agents du système rénine-angiotensine	0 (0)	16 (1,8)	15 (2,8)	18 (3,4)	0 (0)	6 (0,6)	16 (4,1)	32 (4,5)
Corticostéroïdes	0 (0)	25 (2,8)	14 (2,6)	3 (0,6)	0 (0)	22 (2,3)	7 (1,8)	6 (0,8)
Antibiotiques	17 (18,9)	125 (14,1)	48 (9,0)	57 (10,6)	8 (11,3)	98 (10,2)	43 (11,1)	71 (10,0)
Antiviraux	2 (2,2)	18 (2,0)	13 (2,4)	1 (0,2)	1 (1,4)	16 (1,7)	6 (1,6)	1 (0,1)
Sérums immunisants et immunoglobulines	1 (1,1)	7 (0,8)	3 (0,6)	5 (0,9)	1 (1,4)	8 (0,8)	2 (0,5)	1 (0,1)
Vaccins	9 (10,0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)	12 (16,9)	10 (1,0)	0 (0)	1 (0,1)
Anticancéreux	21 (23,3)	212 (23,9)	149 (28,0)	57 (10,6)	2 (2,8)	166 (17,3)	95 (24,6)	62 (8,7)
Immunosuppresseurs	2 (2,2)	81 (9,1)	25 (4,7)	13 (2,4)	4 (5,6)	56 (5,9)	26 (6,7)	6 (0,8)
AINS, antirhumatismaux	0 (0)	15 (1,7)	2 (0,4)	3 (0,6)	1 (1,4)	30 (3,1)	6 (1,6)	10 (1,4)
Myorelaxants	2 (2,2)	13 (1,5)	7 (1,3)	1 (0,2)	0 (0)	21 (2,2)	2 (0,5)	4 (0,6)
Antigoutteux	0 (0)	4 (0,5)	8 (1,5)	8 (1,5)	0 (0)	4 (0,4)	3 (0,8)	5 (0,7)
Anesthésiques	1 (1,1)	21 (2,4)	7 (1,3)	4 (0,7)	1 (1,4)	27 (2,8)	0 (0)	4 (0,6)
Antalgiques	6 (6,7)	35 (3,9)	11 (2,1)	25 (4,7)	2 (2,8)	49 (5,1)	8 (2,1)	36 (5,1)
Antiépileptiques	12 (13,3)	22 (2,5)	11 (2,1)	9 (1,7)	5 (7,0)	44 (4,6)	8 (2,1)	21 (3,0)
Antiparkinsoniens	0 (0)	5 (0,6)	1 (0,2)	13 (2,4)	0 (0)	4 (0,4)	2 (0,5)	5 (0,7)
Neuroleptiques, anxiolytiques, hypnotiques	0 (0)	55 (6,2)	28 (5,3)	25 (4,7)	11 (15,5)	62 (6,5)	24 (6,2)	63 (8,9)
Antidépresseurs, antidéméntiels	3 (3,3)	13 (1,5)	11 (2,1)	23 (4,3)	4 (5,6)	26 (2,7)	8 (2,1)	57 (8,0)

4. Médicaments suspects : description pour les cas rapportés d'effets indésirables graves liés au mésusage de médicaments en Nouvelle-Aquitaine

Sur la période 2007-2016, 621 EIG en rapport avec un mésusage, défini comme une utilisation non conforme aux modalités précisées dans l'information des produits, ont été rapportés en Nouvelle-Aquitaine, soit une incidence de notification d'EIG en rapport avec un mésusage du médicament de 11 / 100 000 habitants³.

Dans le cadre de ces EIG, les principales classes médicamenteuses suspectées étaient les anti-thrombotiques (n = 107 ; 17,2 % des EIG en rapport avec un mésusage), les antalgiques (n = 85; 13,7 % des EIG en rapport avec un mésusage), et les psychotroques (n = 78; 12,6 % des EIG en rapport avec un mésusage) (**Tableau 4**).

Parmi les anti-thrombotiques, la majorité des cas était sous anti-vitamine K (n = 80 ; 12,9 % des EIG en rapport avec un mésusage, 74,8 % des EIG incriminant un anti-thrombotique dans le cadre d'un mésusage) (**Tableau 4**).

Parmi les antalgiques, les alcaloïdes naturels de l'opium étaient suspectés dans 35 cas (5,6 % des EIG en rapport avec un mésusage, 41,2 % des EIG incriminant un antalgique dans le cadre d'un mésusage), le paracétamol dans 26 cas (4,2 % des EIG en rapport avec un mésusage, 30,6 % des EIG incriminant un antalgique dans le cadre d'un mésusage) et le fentanyl dans 15 cas (2,4 % des EIG en rapport avec un mésusage, 17,6 % des EIG incriminant un antalgique dans le cadre d'un mésusage) (**Tableau 4**).

Pour ce qui était des psychotroques, une majorité de cas concernait des benzodiazépines à indication principale anxiolytique (n = 24 ; 3,9 % des EIG en rapport avec un mésusage, 30,8 % des EIG incriminant un antalgique dans le cadre d'un mésusage) d'une part, et à indication principale hypnotique d'autre part (n = 10; 1,6 % des EIG en rapport avec un mésusage, 12,8 % des EIG incriminant un antalgique dans le cadre d'un mésusage). La rispéridone était suspectée dans 8 cas (1,3 % des EIG en rapport avec un mésusage, 10,3 % des EIG incriminant un antalgique dans le cadre d'un mésusage) (**Tableau 4**).

Dans le cadre du mésusage pour l'année 2016, les principales classes médicamenteuses étaient comparables à celles de la période (anti-thrombotiques, antalgiques et psychotroques). Cependant, la proportion de cas sous anti-thrombotiques semblait avoir diminué, tout comme la part des EIG impliquant une utilisation non conforme de benzodiazépines à indication principale anxiolytique (n = 2) et de benzodiazépines à indication principale hypnotique (n = 2). Il faut néanmoins noter que, si la représentation des différentes classes de médicament semblait similaire, les effectifs limités nécessitaient d'interpréter les résultats avec précaution (**Tableau 4**).

³ Nombre moyen d'habitants sur la période 2007-2016 : 5 750 000

Tableau 4. Médicaments suspectés dans la survenue d'effets indésirables graves rapportés aux Centres de Bordeaux, Limoges et Poitiers dans le cadre de mésusage, pour le territoire de la Nouvelle-Aquitaine, pour la période 2007-2016 et l'année 2016 uniquement.

Caractéristiques, n (%)	Période 2007-2016 n = 621	Année 2016 n = 72
Médicaments du diabète	29 (4,7)	4 (5,6)
Anti-thrombotiques	107 (17,2)	9 (12,5)
Substituts du sang et solutions de perfusion	35 (5,6)	2 (2,8)
Médicaments en cardiologie	33 (5,3)	5 (6,9)
Antibiotiques systémiques	29 (4,7)	1 (1,4)
Antimycosiques systémiques	4 (0,6)	3 (4,2)
Anticancéreux	15 (2,4)	3 (4,2)
Myorelaxants*	7 (1,1)	3 (4,2)
Myorelaxants à action périphérique	4 (0,6)	2 (2,8)
Myorelaxants à action centrale	3 (0,5)	1 (1,4)
Antalgiques	85 (13,7)	7 (9,7)
Antiépileptiques	27 (4,3)	1 (1,4)
Psycholeptiques	78 (12,6)	10 (13,9)
Psychoanaleptiques	21 (3,4)	4 (5,6)

* myorelaxants d'action périphérique (selon la classification ATC) : médicaments utilisés en anesthésie-réanimation ; myorelaxants d'action centrale (selon la classification ATC) : médicaments utilisés comme traitements symptomatiques des troubles du tonus ou de douleurs musculaires.

4.1. Médicaments suspects : description stratifiée selon le type de gravité

La classe la plus impliquée dans la survenue d'EIG ayant entraîné le décès était la classe des anti-thrombotiques (33 %), loin devant la classe des anticancéreux (11,6 %) (**Tableau 5**). Cette classe était également la plus impliquée dans la survenue d'EIG ayant conduit à hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, à égalité avec la classe des antibiotiques (12,3 % pour chaque classe) ; les anticancéreux constituaient la troisième classe la plus impliquée, ils étaient suspectés dans 11,4 % de ces EIG (**Tableau 5**).

Au sein des anti-thrombotiques, les médicaments les plus souvent retrouvés parmi les médicaments suspects, quelque soit le type de gravité, étaient les antivitamine K et les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire.

Parmi les antibiotiques à usage systémique, les classes retrouvées dans les EIG ayant conduit au décès étaient similaires à celles concernant l'ensemble des effets graves, avec une représentation principalement des céphalosporines de troisième génération et des pénicillines à large spectre. Les sulfamides d'action intermédiaire n'apparaissaient de manière notable que pour les EIG ayant conduit à hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation (n = 254) (**Tableau 5**).

Les résultats concernant la seule année 2016 (**Tableau 6**) étaient dans l'ensemble comparables aux résultats retrouvés pour l'ensemble de la période, avec toutefois une plus grande part représentée par les anticancéreux dans les médicaments suspectés d'avoir provoqué des EIG ayant conduit au décès (21,8 % de ces EIG en 2016). Cependant, dans les cas de décès, les inhibiteurs directs du facteur Xa étaient maintenant au même niveau

que les AVK. Les effectifs concernant les EIG constatés sous anticancéreux étaient trop faibles à l'échelle des classes pharmacologiques pour autoriser des commentaires ou interprétations concernant des différences possibles entre l'année 2016 et la période considérée dans sa globalité.

Tableau 5. Médicaments suspectés dans la survenue d'effet indésirable graves rapportés aux Centres de Bordeaux, Limoges et Poitiers pour le territoire de la Nouvelle-Aquitaine pour la période 2007-2016, selon le type de gravité.

	Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation n = 19845	Décès n = 1489
Médicaments des troubles de l'acidité	405 (2,0)	19 (1,3)
Médicaments du diabète	484 (2,4)	38 (2,6)
Anti-thrombotiques	2433 (12,3)	491 (33,0)
Médicaments en cardiologie	312 (1,6)	29 (1,9)
Diurétiques	416 (2,1)	27 (1,8)
Bêtabloquants	226 (1,1)	14 (0,9)
Inhibiteurs calciques	192 (1,0)	8 (0,5)
Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine	539 (2,7)	25 (1,7)
Hypolipémiants	249 (1,3)	17 (1,1)
Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale	258 (1,3)	22 (1,5)
Corticoïdes à usage systémique	352 (1,8)	25 (1,7)
Antibiotiques systémiques	2447 (12,3)	87 (5,8)
Antiviraux à usage systémique	356 (1,8)	24 (1,6)
Vaccins	205 (1,0)	14 (0,9)
Anticancéreux	2258 (11,4)	173 (11,6)
Immunosuppresseurs	854 (4,3)	48 (3,2)
Anti-inflammatoires et antirhumatismaux	460 (2,3)	16 (1,1)
Myorelaxants*	206 (1,0)	21 (1,4)
Myorelaxants à action périphérique	125 (0,6)	19 (1,3)
Myorelaxants à action centrale	80 (0,4)	2 (0,1)
Anesthésiques	215 (1,1)	22 (1,5)
Antalgiques	1032 (5,2)	44 (3,0)
Antiépileptiques	642 (3,2)	36 (2,4)
Psycholeptiques	1262 (6,4)	91 (6,1)
Psychoanaleptiques	656 (3,3)	38 (2,6)

* myorelaxants d'action périphérique (selon la classification ATC) : médicaments utilisés en anesthésie-réanimation ; myorelaxants d'action centrale (selon la classification ATC) : médicaments utilisés comme traitements symptomatiques des troubles du tonus ou de douleurs musculaires.

Tableau 6. Médicaments suspectés dans la survenue d'effets indésirables graves rapportés aux Centres de Bordeaux, Limoges et Poitiers pour le territoire de la Nouvelle-Aquitaine pour l'année 2016, selon le type de gravité.

	Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation n = 2854	Décès n = 179
Médicaments des troubles de l'acidité	61 (2,1)	1 (0,6)
Médicaments du diabète	66 (2,3)	7 (3,9)
Anti-thrombotiques	331 (11,6)	49 (27,4)
Substituts du sang et solutions de perfusion	35 (1,2)	1 (0,6)
Médicaments de cardiologie	37 (1,3)	4 (2,2)
Diurétiques	74 (2,6)	5 (2,8)
Bêtabloquants	39 (1,4)	1 (0,6)
Inhibiteurs calciques	28 (1,0)	0 (0)
Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine	84 (2,9)	3 (1,7)
Corticoïdes à usage systémique	47 (1,6)	6 (3,4)
Antibiotiques systémiques	343 (12,0)	8 (4,5)
Antiviraux à usage systémique	45 (1,6)	1 (0,6)
Vaccins	18 (0,6)	4 (2,2)
Anticancéreux	405 (14,2)	39 (21,8)
Immunosuppresseurs	143 (5,0)	6 (3,4)
Anti-inflammatoires et antirhumatismaux	52 (1,8)	0 (0)
Myorelaxants*	21 (0,7)	2 (1,1)
Myorelaxants à action périphérique	11 (0,4)	1 (0,6)
Myorelaxants à action centrale	10 (0,4)	1 (0,6)
Antigoutteux	26 (0,9)	3 (1,7)
Médicaments pour le traitement des désordres osseux	16 (0,6)	2 (1,1)
Anesthésiques	35 (1,2)	2 (1,1)
Antalgiques	135 (4,7)	3 (1,7)
Antiépileptiques	83 (2,9)	3 (1,7)
Psycholeptiques	202 (7,1)	12 (6,7)
Psychoanaleptiques	110 (3,9)	4 (2,2)
Antihistaminiques à usage systémique	19 (0,7)	2 (1,1)

* myorelaxants d'action périphérique (selon la classification ATC) : médicaments utilisés en anesthésie-réanimation ; myorelaxants d'action centrale (selon la classification ATC) : médicaments utilisés comme traitements symptomatiques des troubles du tonus ou de douleurs musculaires.

4.2. Description globale des effets indésirables graves

Les effets indésirables graves les plus souvent déclarés correspondaient à des affections de la peau et du tissu sous-cutané, des affections du système nerveux ou des affections hématologiques et du système lymphatique (**Tableau 7**). Il était noté, en particulier, la survenue de thrombopénies, d'atteinte et insuffisance rénale ou d'hémorragies et accidents cérébro-vasculaires.

Tableau 7. Types d'effets indésirables graves rapportés aux Centres de Bordeaux, Limoges et Poitiers pour le territoire de la Nouvelle-Aquitaine pour la période 2007-2016.

Caractéristiques, n (%)	Total n = 22 240
Affections cardiaques	1093 (4,9)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	2726 (12,3)
Affections du rein et des voies urinaires	958 (4,3)
Affections du système immunitaire	995 (4,5)
Affections du système nerveux	2574 (11,6)
Affections gastro-intestinales	1887 (8,5)
Affections hématologiques et du système lymphatique	2367 (10,6)
Affections hépatobiliaires	826 (3,7)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	532 (2,4)
Affections oculaires	251 (1,1)
Affections psychiatriques	914 (4,1)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	1288 (5,8)
Affections vasculaires	1098 (4,9)
Infections et infestations	447 (2,0)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	561 (2,5)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	796 (3,6)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1817 (8,2)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	218 (1,0)

4.2.1. Description stratifiée sur le sexe et l'âge des effets indésirables

Tableau 8. Types d'effets indésirables graves rapportés aux Centres de Bordeaux, Limoges et Poitiers pour le territoire de la Nouvelle-Aquitaine pour la période 2007-2016, selon le sexe et l'âge.

	Hommes				Femmes			
	≤ 15 ans n = 534	16 à 64 ans n = 4 490	65 à 74 ans n = 2 239	≥ 75 ans n = 3 010	≤ 15 ans n = 534	16 à 64 ans n = 4 490	65 à 74 ans n = 2 239	≥ 75 ans n = 3 010
Affections cardiaques	18 (3,4)	212 (4,7)	124 (5,5)	81 (2,7)	7 (1,5)	366 (6,6)	129 (6,7)	132 (3,6)
Affections congénitales, familiales et génétiques	6 (1,1)	19 (0,4)	9 (0,4)	4 (0,1)	2 (0,4)	19 (0,3)	8 (0,4)	4 (0,1)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	70 (13,1)	589 (13,1)	240 (10,7)	304 (10,1)	59 (13,0)	840 (15,1)	227 (11,8)	353 (9,6)
Affections du rein et des voies urinaires	11 (2,1)	252 (5,6)	132 (5,9)	178 (5,9)	9 (2,0)	151 (2,7)	72 (3,8)	143 (3,9)
Affections du système immunitaire	27 (5,1)	284 (6,3)	83 (3,7)	42 (1,4)	14 (3,1)	391 (7,0)	80 (4,2)	62 (1,7)
Affections du système nerveux	92 (17,2)	502 (11,2)	227 (10,1)	366 (12,2)	79 (17,4)	596 (10,7)	209 (10,9)	470 (12,8)
Affections gastro-intestinales	40 (7,5)	340 (7,6)	195 (8,7)	343 (11,4)	39 (8,6)	319 (5,7)	156 (8,1)	425 (11,5)
Affections hématologiques et du système lymphatique	64 (12,0)	480 (10,7)	285 (12,7)	401 (13,3)	39 (8,6)	435 (7,8)	215 (11,2)	405 (11,0)
Affections hépatobiliaires	18 (3,4)	181 (4,0)	81 (3,6)	121 (4,0)	11 (2,4)	227 (4,1)	70 (3,7)	106 (2,9)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	9 (1,7)	107 (2,4)	57 (2,5)	60 (2,0)	17 (3,8)	173 (3,1)	43 (2,2)	57 (1,5)
Affections oculaires	9 (1,7)	61 (1,4)	16 (0,7)	10 (0,3)	10 (2,2)	84 (1,5)	28 (1,5)	28 (0,8)
Affections psychiatriques	22 (4,1)	202 (4,5)	70 (3,1)	155 (5,1)	22 (4,9)	167 (3,0)	49 (2,6)	206 (5,6)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	23 (4,3)	240 (5,3)	152 (6,8)	167 (5,5)	22 (4,9)	384 (6,9)	141 (7,4)	138 (3,7)
Affections vasculaires	13 (2,4)	177 (3,9)	136 (6,1)	179 (5,9)	8 (1,8)	225 (4,1)	81 (4,2)	261 (7,1)
Infections et infestations	7 (1,3)	108 (2,4)	47 (2,1)	42 (1,4)	10 (2,2)	129 (2,3)	53 (2,8)	46 (1,2)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	5 (0,9)	45 (1,0)	53 (2,4)	130 (4,3)	6 (1,3)	87 (1,6)	22 (1,1)	206 (5,6)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	8 (1,5)	119 (2,7)	65 (2,9)	119 (4,0)	13 (2,9)	127 (2,3)	87 (4,5)	247 (6,7)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	76 (14,2)	361 (8,0)	159 (7,1)	182 (6,0)	69 (15,2)	575 (10,4)	147 (7,7)	201 (5,5)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	0 (0)	55 (1,2)	23 (1,0)	14 (0,5)	2 (0,4)	79 (1,4)	28 (1,5)	16 (0,4)

4.2.2. Description des effets indésirables graves des principales classes médicamenteuses identifiées précédemment

Effets indésirables graves rapportés avec les médicaments anti-thrombotiques

Sur la période 2007-2016, les principaux effets indésirables rapportés sous médicaments anti-thrombotiques étaient des affections gastro-intestinales (n = 659 ; 17,3 % des EIG sous anti-thrombotiques), des affections hématologiques et du système lymphatique (n = 638 ; 16,8 % des EIG sous anti-thrombotiques), des affections du système nerveux (n = 513 ; 13,5 % des EIG sous anti-thrombotiques) et des affections vasculaires (n = 481 ; 12,6 % des EIG sous anti-thrombotiques)(**Tableau 9**). Ces types d'effets indésirables étaient également ceux identifiés pour l'année 2016 uniquement.

Lorsque l'on va plus en détail, les effets indésirables hémorragiques étaient les plus fréquemment rapportés, en particulier les hémorragies et accidents cérébro-vasculaires (n = 468 ; 12,3 % des EIG sous anti-thrombotiques), les hémorragies non classé(e)s ailleurs (NCA) (n = 355 ; 9,3 % des EIG sous anti-thrombotiques), les hémorragies gastro-intestinales non spécifiques du site (n = 325 ; 8,6 % des EIG sous anti-thrombotiques) et les hémorragies intestinales (n = 169, 4,4 % des EIG sous anti-thrombotiques).

Les affections hématologiques étaient principalement des thrombocytopénies (n = 287 ; 7,6 % des EIG sous anti-thrombotiques) et des anémies NCA (n = 225 ; 5,9 % des EIG sous anti-thrombotiques). Les explorations de la coagulation et du saignement étaient également fréquentes (n = 239 ; 6,3 % des EIG sous anti-thrombotiques), mais ces effets indésirables correspondent au SOC investigations de la classification MedDRA.

Enfin, pour les affections du système nerveux, les lésions cérébrales NCA (n = 202 ; 5,3 % des EIG sous anti-thrombotiques) étaient fréquemment rapportées (**Tableau 9**).

Dans le cas du mésusage, les hémorragies NCA (n = 25 ; 15,7 % des EIG sous anti-thrombotiques) et les hémorragies gastro-intestinales non spécifiques du site (n = 15 ; 9,4 % des EIG sous anti-thrombotiques) étaient des effets indésirables fréquents, tout comme les explorations de la coagulation et du saignement (n = 45 ; 28,3 % des EIG sous anti-thrombotiques) (**Tableau 9**).

En ce qui concerne les gravités, les décès sous anti-thrombotiques concernaient majoritairement des hémorragies et accidents cérébro-vasculaires (n = 226 ; 43,2 % des EIG sous anti-thrombotiques conduisant à un décès), sur l'ensemble de la période comme en 2016. Dans les cas des hospitalisations ou prolongation d'hospitalisation, les hémorragies NCA (n = 289 ; 9,8 % des EIG sous anti-thrombotiques conduisant à une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) étaient les effets indésirables les plus souvent rapportés. Les autres types d'hémorragies étaient également très souvent rapportés, en particulier les hémorragies gastro-intestinales non spécifiques du site (n = 275 ; 9,3 % des EIG sous anti-thrombotiques conduisant à une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) et les hémorragies et accidents cérébro-vasculaires (n = 274 ; 9,3 % des EIG sous anti-thrombotiques conduisant à une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation).

Tableau 9. Description des effets indésirables graves rapportés avec des médicaments anti-thrombotiques.

	Période 2007-2016	Année 2016	Mésusage 2007-2016	Mésusage 2016
Affections cardiaques	42 (1,1)	11 (1,9)	2 (1,3)	0 (0)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	205 (5,4)	48 (8,4)	1 (0,6)	0 (0)
Affections du rein et des voies urinaires	132 (3,5)	18 (3,2)	8 (5,0)	1 (11,1)
Affections du système nerveux	513 (13,5)	79 (13,9)	1 (0,6)	0 (0)
Affections gastro-intestinales	659 (17,3)	91 (16,0)	32 (20,1)	0 (0)
Affections hématologiques et du système lymphatique	638 (16,8)	83 (14,6)	10 (6,3)	1 (11,1)
Affections hépatobiliaires	81 (2,1)	15 (2,6)	0 (0)	0 (0)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	57 (1,5)	10 (1,8)	3 (1,9)	1 (11,1)
Affections psychiatriques	20 (0,5)	6 (1,1)	0 (0)	0 (0)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	189 (5,0)	32 (5,6)	9 (5,7)	1 (11,1)
Affections vasculaires	481 (12,6)	54 (9,5)	27 (17,0)	4 (44,4)
Investigations	267 (7,0)	24 (4,2)	46 (28,9)	0 (0)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	277 (7,3)	41 (7,2)	13 (8,2)	1 (11,1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	31 (0,8)	14 (2,5)	0 (0)	0 (0)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	145 (3,8)	33 (5,8)	7 (4,4)	0 (0)

Effets indésirables graves rapportés avec les antibiotiques systémiques

Sur la période 2007-2016, les principaux effets indésirables rapportés sous antibiotiques systémiques étaient des affections de la peau et du tissu sous-cutané (n = 815 ; 24,7 % des EIG sous antibiotiques) ainsi que des affections hématologiques et du système lymphatique (n = 597 ; 18,1 % des EIG sous antibiotiques) (**Tableau 10**).

Les principaux effets indésirables dermatologiques étaient les rash, éruptions et exanthème NCA (n = 204 ; 6,2 % des EIG sous antibiotique systémique) et des dermites dues à des agents spécifiques (n = 126 ; 3,8 % des EIG sous antibiotique systémique). Les atteintes hématologiques rapportées concernaient surtout des neutropénies (n = 214 ; 6,5 % des EIG sous antibiotique systémique) et des thrombocytopenies (n = 163 ; 4,9 % des EIG sous antibiotique systémique).

D'autres effets indésirables étaient fréquents, tous SOC confondus : les atteintes et insuffisances rénales (n = 165 ; 5,0 % des EIG sous antibiotique systémique), les lésions hépatocellulaires et hépatites NCA (n = 159 ; 4,8 % des EIG sous antibiotique systémique), les réponses anaphylactiques (n = 153 ; 4,6 % des EIG sous antibiotique systémique) et les affections allergiques NCA (n = 108 ; 3,3 % des EIG sous antibiotique systémique) (**Tableau 10**).

Les décès sous antibiotiques systémiques concernaient majoritairement des atteintes et insuffisances rénales (n = 10 ; 10,8 % des EIG sous antibiotiques systémiques conduisant à un décès) et des thrombocytopenies (n = 9 ; 9,7 % des EIG sous antibiotiques systémiques).

conduisant à un décès) alors que les hospitalisation et prolongation d'hospitalisation concernaient plutôt des rash, éruptions et exanthème NCA (n = 182 ; 7,3 % des EIG sous antibiotiques systémiques conduisant à une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) et des neutropénies (n = 176 ; 7,1 % des EIG sous antibiotiques systémiques conduisant à une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation). Les thrombocytopénies et les atteintes et insuffisances rénales étaient également retrouvées (respectivement n = 134 ; 5,4 % et n = 132 ; 5,3 % des EIG sous antibiotiques systémiques conduisant à une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation).

Tableau 10. Description des effets indésirables graves rapportés avec les antibiotiques systémiques.

	Période 2007-2016	Année 2016
Affections cardiaques	41 (1,2)	7 (1,2)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	815 (24,7)	137 (23,5)
Affections du rein et des voies urinaires	213 (6,5)	40 (6,9)
Affections du système immunitaire	273 (8,3)	52 (8,9)
Affections du système nerveux	191 (5,8)	38 (6,5)
Affections gastro-intestinales	134 (4,1)	34 (5,8)
Affections hématologiques et du système lymphatique	597 (18,1)	69 (11,8)
Affections hépatobiliaires	241 (7,3)	36 (6,2)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	77 (2,3)	14 (2,4)
Affections oculaires	39 (1,2)	5 (0,9)
Affections psychiatriques	78 (2,4)	16 (2,7)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	82 (2,5)	16 (2,7)
Affections vasculaires	73 (2,2)	10 (1,7)
Infections et infestations	76 (2,3)	27 (4,6)
Investigations	59 (1,8)	8 (1,4)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	52 (1,6)	13 (2,2)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	192 (5,8)	50 (8,6)

Effets indésirables graves rapportés avec des médicaments anticancéreux

Sur la période 2007-2016, les principaux effets indésirables rapportés sous anticancéreux étaient les affections hématologiques et du système lymphatique (n = 534 ; 13,3 % des EIG sous anticancéreux), les affections de la peau (n = 503 ; 12,5 % des EIG sous anticancéreux), les troubles généraux et anomalies au site d'administration (n = 404 ; 10,1 % des EIG sous anticancéreux) et les affections gastro-intestinales (n = 366 ; 9,1 % des EIG sous anticancéreux) ((**Tableau 11**)).

Parmi les atteintes hématologiques, il était surtout rapporté des insuffisances médullaires et anémies hypoplasiques (n = 140 ; 3,5 % des EIG sous anticancéreux), des neutropénies (n = 140 ; 3,5 % des EIG sous anticancéreux) et des thrombocytopénies (n = 116 ; 2,9 % des EIG sous anticancéreux).

Parmi les affections de la peau, les effets indésirables les plus rapportés étaient les érythèmes (n = 94 ; 2,3 % des EIG sous anticancéreux) et les rash, éruptions et exanthème NCA (n = 82 ; 2,1 % des EIG sous anticancéreux).

Parmi les troubles généraux et anomalies au site d'administration, les effets indésirables les plus rapportés étaient les troubles fébriles (n = 83 ; 2,1 % des EIG sous anticancéreux) et les états asthéniques (n = 80 ; 2,0 % des EIG sous anticancéreux).

Parmi les affections gastro-intestinales, les effets indésirables les plus rapportés étaient les symptômes de nausées et vomissements (n = 94 ; 2,3 % des EIG sous anticancéreux) et les diarrhées (à l'exclusion de celles d'origine infectieuse) (n = 93 ; 2,3 % des EIG sous anticancéreux) (**Tableau 11**).

D'autres effets indésirables étaient fréquents, tous SOC confondus : les affections allergiques NCA (n = 129 ; 3,2 % des EIG sous anticancéreux), les réponses anaphylactiques (n = 111 ; 2,8 % des EIG sous anticancéreux) et les atteinte et insuffisance rénales (n = 111 ; 2,8 % des EIG sous anticancéreux) (**Tableau 11**).

Les décès sous anticancéreux étaient plutôt la conséquence d'insuffisances médullaires et anémies hypoplasiques (n = 16 ; 7,3 % des EIG sous anticancéreux conduisant à un décès) et d'insuffisances cardiaques NCA (n = 11 ; 5,1 % des EIG sous anticancéreux conduisant à un décès). Alors que les d'insuffisances médullaires et anémies hypoplasiques (n = 110 ; 4,1 % des EIG sous anticancéreux conduisant à une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) étaient également très fréquemment à l'origine d'une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, les autres effets indésirables rapportés étaient les neutropénies (n = 94 ; 3,5 % des EIG sous anticancéreux conduisant à une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation), les atteinte et insuffisance rénales (n = 81 ; 3,0 % des EIG sous anticancéreux conduisant à une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) et les thrombocytopénies (n = 79 ; 2,9 % des EIG sous anticancéreux conduisant à une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation).

Tableau 11. Description des effets indésirables graves rapportés avec des médicaments anticancéreux.

	Période 2007-2016	Année 2016
Affections cardiaques	231 (5,8)	51 (5,1)
Affections congénitales, familiales et génétiques	50 (1,2)	8 (0,8)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	503 (12,5)	106 (10,7)
Affections du rein et des voies urinaires	139 (3,5)	36 (3,6)
Affections du système immunitaire	249 (6,2)	35 (3,5)
Affections du système nerveux	378 (9,4)	80 (8,1)
Affections gastro-intestinales	366 (9,1)	104 (10,5)
Affections hématologiques et du système lymphatique	534 (13,3)	149 (15,0)
Affections hépatobiliaires	125 (3,1)	31 (3,1)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	67 (1,7)	16 (1,6)
Affections oculaires	59 (1,5)	19 (1,9)
Affections psychiatriques	53 (1,3)	9 (0,9)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	297 (7,4)	89 (9,0)
Affections vasculaires	172 (4,3)	26 (2,6)
Infections et infestations	126 (3,1)	36 (3,6)
Investigations	63 (1,6)	19 (1,9)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	65 (1,6)	31 (3,1)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	404 (10,1)	117 (11,8)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	52 (1,3)	7 (0,7)

Effets indésirables graves rapportés avec des médicaments antalgiques, dans le cadre d'un mésusage

Sur la période 2007-2016, les principaux effets indésirables rapportés sous antalgiques dans le cadre d'un mésusage étaient les lésions, intoxications et complications d'interventions (n = 29 ; 20,3 % des EIG sous antalgiques dans le cadre d'un mésusage), les affections du système nerveux (n = 27 ; 18,9 % des EIG sous antalgiques dans le cadre d'un mésusage) et les affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (n = 25 ; 17,5 % des EIG sous antalgiques dans le cadre d'un mésusage) (**Tableau 12**).

Parmi les lésions, intoxications et complications d'interventions, les erreurs d'administration étaient les effets indésirables les plus rapportés (n = 16 ; 11,2 % des EIG sous antalgiques dans le cadre d'un mésusage) et les intoxications et toxicités (n = 5 ; 3,5 % des EIG sous antalgiques dans le cadre d'un mésusage).

Parmi les affections du système nerveux, les perturbations de la conscience NCA (n = 15 ; 10,5 % des EIG sous antalgiques dans le cadre d'un mésusage) et les états comateux (n = 5 ; 3,5 % des EIG sous antalgiques dans le cadre d'un mésusage) étaient les effets indésirables les plus fréquemment rapportés.

Parmi les affections respiratoires, thoraciques et médiastinales, la plupart des cas concernent des anomalies respiratoires (n = 21 ; 14,7 % des EIG sous antalgiques dans le cadre d'un mésusage).

Les confusion et désorientation (n = 12 ; 8,4 % des EIG sous antalgiques dans le cadre d'un mésusage) étaient également fréquentes (**Tableau 12**).

Tableau 12. Description des effets indésirables graves rapportés avec les médicaments antalgiques dans le cas d'un mésusage.

	Mésusage 2007-2016	Mésusage 2016
Affections cardiaques	3 (2,1)	0 (0)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	3 (2,1)	0 (0)
Affections du rein et des voies urinaires	4 (2,8)	0 (0)
Affections du système nerveux	27 (18,9)	7 (36,8)
Affections gastro-intestinales	10 (7,0)	0 (0)
Affections hépatobiliaires	9 (6,3)	1 (5,3)
Affections oculaires	4 (2,8)	1 (5,3)
Affections psychiatriques	16 (11,2)	3 (15,8)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	25 (17,5)	5 (26,3)
Investigations	7 (4,9)	0 (0)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	29 (20,3)	2 (10,5)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	3 (2,1)	0 (0)

Effets indésirables graves rapportés avec les médicaments psycholeptiques, dans le cadre d'un mésusage

Sur la période 2007-2016, les principaux effets indésirables rapportés sous psycholeptiques dans le cadre d'un mésusage étaient des affections du système nerveux (n = 55 ; 37,7 % des EIG sous psycholeptiques dans le cadre d'un mésusage), des « lésions, intoxications et complications d'interventions » (n = 19 ; 13,0 % des EIG sous psycholeptiques dans le cadre d'un mésusage), des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (n = 17 ; 11,6 % des EIG sous psycholeptiques dans le cadre d'un mésusage), et des affections psychiatriques (n = 17 ; 11,6 % des EIG sous psycholeptiques dans le cadre d'un mésusage). Parmi les affections du système nerveux, les perturbations de la conscience NCA (n = 29 ; 19,9 % des EIG sous psycholeptiques dans le cadre d'un mésusage) et les états comateux (n = 5 ; 3,4 % des EIG sous psycholeptiques dans le cadre d'un mésusage) étaient les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (**Tableau 13**).

Parmi les lésions, intoxications et complications d'interventions, les erreurs d'administration étaient les effets indésirables les plus rapportés (n = 6 ; 4,1 % des EIG sous psycholeptiques dans le cadre d'un mésusage) et les intoxications et toxicités (n = 4 ; 2,7 % des EIG sous psycholeptiques dans le cadre d'un mésusage).

Parmi les affections respiratoires, thoraciques et médiastinales, la plupart des cas concernent des anomalies respiratoires (n = 7 ; 4,8 % des EIG sous psycholeptiques dans le cadre d'un mésusage).

Parmi les affections psychiatriques, les confusion et désorientation (n = 13 ; 8,9 % des EIG sous psycholeptiques dans le cadre d'un mésusage) étaient les plus fréquemment rapportées (**Tableau 13**).

Tableau 13. Description des effets indésirables graves rapportés avec les médicaments psycholeptiques dans le cadre d'un mésusage.

	Mésusage 2007-2016	Mésusage 2016
Affections cardiaques	4 (2,7)	0 (0)
Affections du rein et des voies urinaires	4 (2,7)	0 (0)
Affections du système nerveux	55 (37,7)	5 (33,3)
Affections gastro-intestinales	5 (3,4)	1 (6,7)
Affections psychiatriques	17 (11,6)	2 (13,3)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	17 (11,6)	0 (0)
Affections vasculaires	3 (2,1)	1 (6,7)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	19 (13,0)	3 (20,0)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	13 (8,9)	2 (13,3)

4.2.3. Médicaments d'intérêt spécifique

Vaccins

Dans les déclarations concernant des vaccins, sur la période 2007-2016, la majorité des effets indésirables rapportés étaient des thrombocytopénies (n = 27 ; 4,9 % des EIG sous vaccins), des états asthéniques (n = 26 ; 4,8 % des EIG sous vaccins) ou des troubles fébriles (n = 23 ; 4,2 % des EIG sous vaccins). Il était également noté des paresthésies et dysesthésies (n = 20 ; 3,7 % des EIG sous vaccins), des crises et troubles convulsifs NCA (n = 16 ; 2,9 % des EIG sous vaccins), des douleurs dans les muscles (n = 15 ; 2,7 % des EIG sous vaccins) et des polyneuropathies aiguës (n = 15 ; 2,7 % des EIG sous vaccins). Quelques cas de céphalées NCA (n = 12 ; 2,2 % des EIG sous vaccins), de signes et symptômes généraux NCA (n = 12 ; 2,2 % des EIG sous vaccins), et de réactions au site de vaccination (n = 10 ; 1,8 % des EIG sous vaccins) ont également été rapportés. En 2016, trop peu de cas de vaccins ont été rapportés pour mettre en évidence des différences. De plus, les effets indésirables rapportés étaient comparables à ceux rapportés sur l'ensemble de la période. Enfin, sur l'ensemble de la période, 13 cas de sclérose en plaques aiguë et progressive ont été rapportés pour l'ensemble des vaccins mais ils concernaient exclusivement les vaccins contre l'hépatite B (3,5 % des EIG sous vaccins) ; 3 de ces cas avaient été rapportés en 2016. Parmi ces 13 cas, 5 (38,5 %) avaient été rapportés par des particuliers et 4 spécialités différentes étaient suspectées (2 cas suspectaient 2 spécialités) : Twinrix (n = 1), Hevac B Pasteur (n = 2), Genhevac B Pasteur (n = 5) et Engerix B (n = 7). De plus, 8 cas (61,5 %) avaient un numéro d'enregistrement REVHAB (Association des victimes du vaccin hépatite B) renseigné. L'âge médian au début de l'effet indésirable était de 29 ans et 84,6 % des cas concernaient des femmes.

Lévothyrox®

Parmi les 48 déclarations concernant Lévothyrox® sur la période 2007-2016, la majorité des effets indésirables concernaient des affections cardiaques (n = 13 ; 16,9 % des EIG sous Lévothyrox®) et les affections hématologiques et du système lymphatique (n = 7 ; 9,1 % des EIG sous Lévothyrox®).

Dans les affections cardiaques, il était en particulier retrouvé des arythmies supraventriculaires (n = 4 ; 5,2 % des EIG sous Lévothyrox®) et des troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA (n = 4 ; 5,2 % des EIG sous Lévothyrox®).

Concernant les affections hématologiques et du système lymphatique, il était en particulier retrouvé des thrombocytopénies (n = 4 ; 5,2 % des EIG sous Lévothyrox®).

Valproate de sodium

Le valproate de sodium était suspecté dans 24 cas concernant une exposition en cours de grossesse, dont 12 déclarés en 2016. Ces cas concernaient principalement des anomalies congénitales, familiales et génétiques et des troubles du développement. Les anomalies congénitales rapportées étaient très variées ; deux étaient en rapport avec des anomalies de fermeture du tube neural.

5. Discussion

Les effets indésirables graves sont un enjeu majeur de santé, à l'échelon individuel bien sûr, mais également en termes de Santé publique et en termes économiques. Au cours des 10 dernières années, 15 220 déclarations de pharmacovigilance relatives à des EIG ont été déclarées aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance de Nouvelle-Aquitaine, soit une incidence de notification d'EIG de 265 pour 100 000 habitants sur la période. Près des trois-quarts de ces EIG avaient conduit à une hospitalisation ou à la prolongation d'une hospitalisation en cours, et 6 % avaient conduit au décès du patient.

Parmi les classes médicamenteuses les plus fréquemment en cause figuraient les anti-thrombotiques, les anticancéreux et les antibiotiques. Ces médicaments étaient retrouvés parmi les principaux responsables des effets indésirables notifiés tant au niveau général que dans les différents groupes d'âge et de sexe.

Parmi les anti-thrombotiques, les antivitamine K étaient les médicaments les plus fréquemment suspectés en 2016 comme sur l'ensemble de la période ; on notait cependant, pour cette année 2016, une augmentation des EIG rapportés avec les inhibiteurs directs du facteur Xa. Si les anti-thrombotiques étaient, comme attendus, retrouvés à une fréquence particulièrement élevée dans les EIG rapportés pour la population des patients âgés de 75 ans , ils étaient également fréquemment rapportés dans les EIG rapportés qui concernaient des situations de mésusages (i.e. non conformes aux recommandations figurant dans le RCP). Ces médicaments conduisaient majoritairement à des EIG hémorragiques, en lien avec leur action pharmacologique et pour lesquels des actions de prévention ont été élaborées. On estime en effet à environ 5 000 le nombre d'accidents hémorragiques mortels secondaires à l'utilisation des antivitamine K.[3] Les effets sur la notification des EIG hémorragiques du recours croissant aux anticoagulants oraux directs en lieu et place des AVK n'apparaissent à ce jour pas majeur en termes de notifications. Sur la période, la notification d'effets hémorragiques liée aux anticoagulants semblait en effet assez stable en termes de volume annuel, tout comme celle lié aux seuls AVK ; les effets hémorragiques notifiés pour ces médicaments pour la seule année 2016 représentaient ainsi plus du 10^{ème} de ceux notifiés pour toute la période 2007-2016. Certains facteurs de risques de ces effets ont été identifiés, notamment l'insuffisance rénale, l'âge, l'existence de traitements concomitants impliquant des médicaments interagissant avec les anticoagulants, et l'utilisation de posologies excessives.[3] Les résultats retrouvés dans cette étude apparaissaient cohérents avec ces connaissances avec une représentation plus importante des patients âgés pour les EIG liés aux anticoagulants, personnes chez lesquelles la survenue des ces EIG peut avoir été favorisée par des co-prescriptions ou l'existence d'un risque majoré de chute.[4] Ils étaient également cohérents avec les connaissances concernant l'utilisation de ces médicaments dont la prévalence augmente avec l'âge.[3,5]

Les anticancéreux, et en particulier les anticorps monoclonaux, étaient très fréquemment suspectés dans la survenue d'un EIG. Les EIG associés à leur utilisation étaient principalement des effets de nature hématologique ou affectant la peau et les annexes cutané ; ils concernaient toutes les populations, y compris les enfants. Ces affections sont bien connues et caractérisées pour ces médicaments, avec des protocoles de prise en

charge de ces EIG bien codifiés : administration de facteurs de croissance hématopoïétiques pour les affections hématologiques et de dermocorticoïdes pour les affections cutanées. Finalement, ces EIG ne sont pas, le plus souvent, évitables. Enfin, ces médicaments, contrairement aux anti-thrombotiques, ne sont que très peu suspectés pour les EIG survenus dans le cadre d'un mésusage.

Les antibiotiques systémiques étaient également fréquemment suspectés dans des affections cutanées et hématologiques, et peu dans des notifications d'EIG survenus dans des situations considérées comme correspondant à des situations de mésusages. La fréquence de données manquantes pour l'indication limite les possibilités d'interprétation et de conclusion concernant le mésusage pour l'ensemble des médicaments ; concernant les antibiotiques, elle l'empêche totalement en particulier pour les antibiotiques de ville reconnaissant des indications nombreuses. Parmi les notifications d'EIG concernant des antibiotiques systémiques, les médicaments les plus souvent suspectés étaient logiquement les pénicillines, médicaments de cette classe les plus fréquemment utilisés. En dehors des pénicillines, les classes d'antibiotiques incriminées variaient selon les classes d'âges : on retrouvait ainsi plus fréquemment des aminosides dans les notifications d'EIG concernant la population pédiatrique, et plus fréquemment des fluoroquinolones dans les notifications d'EIG concernant la population adulte. Ces résultats concordent avec les indications potentiellement très différentes des antibiotiques, dont certaines correspondent avec des pathologies spécifiques d'une classe d'âge. Les fluoroquinolones sont, par exemple, très utilisées pour les infections urinaires de la femme adulte.[6]

Au sein des EIG survenus dans le cadre d'un mésusage, en dehors des anti-thrombotiques, les médicaments du système nerveux, et en particulier les antalgiques et les psychotropes, étaient les médicaments les plus fréquemment rapportés. Les EIG rapportés, eux, consistaient principalement en des effets psychiatriques et neurologiques. Si ces médicaments constituent effectivement une source importante d'EIG par mésusage, la place qu'ils occupent au sein de ces notifications doit cependant être considérée avec une certaine précaution. Celle-ci pourrait être en partie liée à un enregistrement plus systématique des notifications en rapport avec des abus ou des surdosages volontaires en tant qu'EIG lié à un mésusage que des autres utilisations non conformes. En effet, ces médicaments sont fréquemment détournés de leur utilisation avec des abus en cas de situations de détresse psychologique ou pour un usage récréatif. Les EIG rapportés sont attendus avec leur utilisation car directement liés à leur mécanisme d'action pharmacologique.[7]

Parmi les médicaments ayant fait l'objet d'une investigation spécifique en raison d'un intérêt sociétal, peu d'EIG avaient été rapportés pour les vaccins sur la période 2007-2016, ce qui constituait un résultat rassurant. Parmi les cas notifiés, un certain nombre concernait des affections démyélinisantes rapportées avec des vaccins anti-hépatite B. L'observation de ces cas ne remet pas en cause les résultats des études pharmaco-épidémiologiques conduites sur ce sujet qui concluent que, dans le pire des cas, le vaccin augmenterait très légèrement le risque de présenter ce type d'affection.[8,9] Cette conclusion suppose en effet que l'on doit observer, chez les sujets vaccinés, un nombre de cas au moins égal, en proportion, à celui observable chez les non vaccinés.

Concernant Lévothyrox®, sur cette période qui précédait la commercialisation de la nouvelle formulation du Lévothyrox®, seules 48 EIG avaient été rapportés pour l'ensemble de la période et de la région. Ces EIG correspondaient en majorité à des affections cardiaques à type de troubles du rythme et des affections hématologiques à type de thrombocytopénies.

Enfin sur l'ensemble de la période, 24 cas concernant des expositions au valproate au cours de la grossesse ont été rapportés. Les anomalies congénitales rapportées étaient très variées, et comprenaient des anomalies morphologiques comme des troubles du développement. Avant 2016, les effets indésirables rapportés étaient principalement des anomalies morphologiques avec des dysmorphies, déformations du pied ou persistance d'un canal artériel, malformations bien connues.[10,11] Avant cette date toujours, seul un cas concernait des troubles du développement à type de troubles psychotique, troubles du spectre autistique ou troubles neurologiques du développement observé chez un patient ne présentant pas de syndrome malformatif ; l'indication du traitement chez la mère était une épilepsie. Par ailleurs, parmi les cas rapportant de nombreuses anomalies morphologiques, quatre présentaient des retards psychomoteurs associés. Les notifications concernant ces troubles neurologiques du développement étaient plus nombreuses en 2016, année pour laquelle quatre cas de difficultés d'apprentissage et deux cas de troubles du spectre autistique avaient été rapportés dans la région. Cette évolution concordait avec l'évolution des notifications constatées sur le plan national après la conférence de presse tenue par la Ministre de la Santé en Février 2016 concernant les malformations congénitales liées à l'utilisation du valproate au cours de la grossesse.

6. Conclusion

En conclusion, les EIG rapportés en Nouvelle-Aquitaine au cours des dix dernières années concernaient majoritairement des effets liés à l'utilisation des anticancéreux, des anti-infectieux et des anti-thrombotiques. Les effets en rapport avec les anticancéreux et avec les antibiotiques apparaissaient pour l'essentiel être survenus dans un contexte d'utilisation conforme aux recommandations. En dehors de recommandations concernant un usage toujours plus rationnel de ces médicaments, en particulier concernant les antibiotiques, l'essentiel de l'action pouvant être envisagée pour diminuer les conséquences de ces effets résiderait donc en des interventions de formation à l'identification précoce et à la bonne prise en charge de ces effets. A l'inverse, une part non négligeable des effets associés à la prise d'anti-thrombotiques étaient rattachées à des situations d'usage non conforme. Ses actions de prévention du mésusage seraient donc susceptibles de diminuer le nombre d'effets graves associés à ces médicaments. Enfin, au cours de la période d'étude, les évolutions retrouvées mettaient en évidence une augmentation des EIG rapportés avec les nouveaux anticoagulants oraux et les thérapies ciblées, pour lesquelles il conviendra de faire un suivi particulier dans les rapports réalisés dans les années à venir.

Références

1. ANSM. Pharmacovigilance [Internet]. Available from: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0)
2. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000 Oct 7;356(9237):1255–9.
3. ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance [Internet]. 2014. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Actualisation-du-rapport-sur-les-anticoagulants-en-France-Etat-des-lieux-en-2014-et-recommandations-de-surveillance-Point-d-information>
4. Andro M, Gentric A. Chutes et anticoagulation. *Réal Cardiol*. 2013 Sep;295:21–4.
5. Maura G, Billionnet C, Alla F, Gagne JJ, Pariente A. Comparison of Treatment Persistence with Dabigatran or Rivaroxaban versus Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients: A Competing Risk Analysis in the French National Health Care Databases. *Pharmacotherapy*. 2018 Jan;38(1):6–18.
6. ANSM. Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015 [Internet]. 2017. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-entre-2000-et-2015-Point-d-Information>
7. Cadet-Tairou A, Brisacier A-C. Médicaments psychotropes non opiacés. OFDT Ed Drogue Addict Données Essent [Internet]. 2013;(258–265). Available from: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/da13med.pdf>
8. Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY, Brara SM, Jacobsen SJ, Beaber BE, et al. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurol*. 2014 Dec;71(12):1506–13.
9. Mouchet J, Salvo F, Raschi E, Poluzzi E, Antonazzo IC, De Ponti F, et al. Hepatitis B vaccination and the putative risk of central demyelinating diseases - A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2018 Feb 14;
10. DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR, Curry CJ. The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet*. 1984 Nov;19(3):473–81.
11. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Feb;77(2):193–8.