

MEMOIRE DU STAGE DE MASTER 2
PARCOURS : PHARMACOVIGILANCE

**ÉVALUATION DE L'EVITABILITE DES EFFETS INDESIRABLES
MEDICAMENTEUX A PARTIR DES BASES DE DONNEES DE
PHARMACOVIGILANCE DE BORDEAUX ET DU VIETNAM
(PREVENT-ADRs)**

Lieu de stage : Centre régional de pharmacovigilance de
Bordeaux, INSERM U1219

Dates du stage : 1 Février 2017 - 30 Juin 2017

Nom et titre des co-directrices de stage : Dr Françoise HARAMBURU
Dr Ghada MIREMONT

Nom de l'étudiante : Khanh Linh DUONG

REMERCIEMENT

Je tiens à exprimer ici mes sincères remerciements à tous ce qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire et au bon déroulement de ce stage de fin d'études.

A Madame Françoise HARAMBURU

Pour avoir accepté de m'accueillir dans le service pour réaliser mon stage, m'avoir guidé et supporté durant mon travail, et pour toujours m'inspirer dans mes études avec dynamisme et humour,

A Madame Ghada MIREMONT-SALAME

Pour être toujours gentille et douce, pour vos réponses à toutes mes questions et pour être toujours à mes côtés lors de mes recherches,

J'ai l'honneur d'avoir pu bénéficier de votre bienveillance, en tant que mes co-directrices de stage en France.

A Monsieur Hoang Anh NGUYEN

Pour avoir accepté de m'accompagner dans les recherches depuis le début, de toujours me faire confiance, pour être toujours un grand professeur qui a pu partager son expérience dans mes projets et m'a donné d'importants conseils malgré la distance.

Je souhaiterais également remercier :

Madame Annie FOURRIER-REGLAT

Pour non seulement mon admission dans ce programme de Master, votre aide a permis de réaliser mon rêve de venir en France, mais aussi d'acquérir les connaissances et les compétences précieuses dans ce domaine. Je vous remercie de vous être toujours occupé de moi,

Monsieur Driss BERDAÏ

Pour votre soutien, votre amitié depuis que nous nous sommes rencontrés au Vietnam, pour les cours intéressants dans le programme de Master et pour votre intérêt de mon travail,

Madame Hélène THEOPHILE

Pour être une tutrice gentille qui m'a posé des questions remarquables sur mon étude afin de la compléter,

Les professeurs et le personnel du Centre Régional de Pharmacovigilance de Bordeaux et du Vietnam

Sans votre aide ni votre enthousiasme, je n'aurais pas pu valoriser mon étude. Et pour m'avoir permis d'acquérir un savoir-faire nécessaire dans ce domaine,

Je tiens aussi à remercier ma famille, particulièrement mes parents, pour votre soutien moral permanent, malgré notre séparation,

Ainsi que : mes camarades pharmaciens ayant partagé ces années d'études, mes collègues et mes amis, pour leur soutien tout au long de ces études, n'importe où ils sont.

Avec tout mon respect,

Khanh Linh DUONG

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	6
LISTE DES TABLEAUX	7
LISTE DES FIGURES	8
RESUME	9
ABSTRACT	11
SYNOPSIS	13
1. INTRODUCTION	15
2. METHODES	17
2.1. Schéma de l'étude et source de données	17
2.2. Objectifs	17
2.3. Population d'étude.....	17
2.4. Sélection des cas.....	17
2.5. Variables.....	18
2.5.1. Variables extraites des bases de données	18
2.5.2. Variables estimées.....	18
2.6. Recueil des données	19
2.7. Etude pilote	19
2.8. Modalités pratiques	19
2.9. Analyse statistique.....	19
2.10. Aspects réglementaires.....	20
2.11. Calendrier	20
3. RESULTATS	21
3.1. Caractéristiques des notifications.....	21
3.1.1. Caractéristiques générales des notifications.....	21
3.1.2. Caractéristiques des médicaments suspects	22
3.1.3. Caractéristiques des effets indésirables.....	24
3.2. Evitabilité des effets indésirables.....	26
3.3. Analyse de concordance de l'évitabilité.....	30
4. DISCUSSION	32
4.1. Evitabilité des effets indésirables médicamenteux.....	32
4.2. Méthode d'étude.....	35
5. CONCLUSION	38

6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... 39

ANNEXE

Annexe 1 - Prevention score for adverse drug reaction

Annexe 2 - Adverse reaction report translated form

Annexe 3 - Classes anatomiques et sous-groupes thérapeutiques/pharmacologiques les plus fréquents des médicaments suspects dans les notifications évaluées dans les bases de données de pharmacovigilance de Bordeaux et du Vietnam en 2015

Annexe 4 - Type d'effets indésirables graves dans des notifications évaluées dans les bases de données de pharmacovigilance de Bordeaux et du Vietnam en 2015

Annexe 5 – Répartition dans des items de l'échelle française d'évitabilité des cas évalués dans les bases de données de pharmacovigilance de Bordeaux et du Vietnam en 2015

Annexe 6 - Caractéristiques des cas évitables évalués dans les bases de données de pharmacovigilance à Bordeaux et au Vietnam en 2015

Annexe 7 - Caractéristiques principales des 50 notifications dans de l'évaluation croisée dans les bases de données de pharmacovigilance de Bordeaux et du Vietnam en 2015

Annexe 8 - Caractéristiques des 50 cas dans l'évaluation croisée dans les bases de données de pharmacovigilance de Bordeaux et du Vietnam en 2015

LISTE DES ABREVIATIONS

ADR	<i>Adverse drug reaction</i>
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATB	Antibiotiques
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i> (classification)
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Anti-vitamines K
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNPV	Centre national de Pharmacovigilance
CRPV	Centre régional de Pharmacovigilance
ICH	<i>International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons
IQ	Interquartile (Q1 ; Q3)
κ	Kappa – coefficient de concordance
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities</i>
NI	Niveau d'informativité
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SOC	<i>System Organ Class</i>

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I - Méthodes d'évitabilité des effets indésirables des médicaments	16
Tableau II - Caractéristiques des notifications évaluées dans les bases de données de pharmacovigilance de Bordeaux et du Vietnam en 2015.....	23
Tableau III – Evitabilité des effets indésirables graves évalués dans les bases de données de pharmacovigilance de Bordeaux et du Vietnam en 2015.....	26
Tableau IV – Caractéristiques des cas évitables évalués dans les bases de données de pharmacovigilance de Bordeaux et du Vietnam en 2015.....	28
Tableau V – Classes des médicaments des cas évitables évalués dans les bases de données de pharmacovigilance de Bordeaux et du Vietnam en 2015.....	29
Tableau VI – Classes de systèmes organes des effets indésirables évitables évalués dans les bases de données de pharmacovigilance de Bordeaux et du Vietnam en 2015	30
Tableau VII – Evaluation croisée de l'évitabilité des effets indésirables de médicament et concordance entre les experts des centres de pharmacovigilance de Bordeaux et du Vietnam	31

LISTE DES FIGURES

Figure 1 – Relation entre les termes liés à l'évitabilité des effets indésirables.....	15
Figure 2 - Sélection des notifications dans les bases de données de pharmacovigilance de Bordeaux et du Vietnam en 2015 pour l'évaluation	21
Figure 3 – Classes des médicaments suspects des notifications évaluées dans les bases de données de pharmacovigilance de Bordeaux et du Vietnam en 2015.....	24
Figure 4 – Classe de systèmes organes (SOC) des effets indésirables graves dans les notifications évaluées dans les bases de données de pharmacovigilance de Bordeaux et du Vietnam en 2015	25

RESUME

Introduction

Différentes méthodes ont été développées pour estimer l'évitabilité des effets indésirables médicamenteux ; néanmoins, l'évaluation de l'évitabilité n'est pas encore une activité de routine dans la gestion du risque en pharmacovigilance.

Objectifs

Evaluer l'évitabilité des effets indésirables des notifications spontanées de bases de données de deux pays différents, comparer les résultats en tenant compte des caractéristiques générales de ces notifications (objectif principal) ; évaluer la concordance de l'analyse d'évitabilité entre deux groupes d'experts, français et vietnamiens, sur un sous-échantillon de cas (objectif secondaire).

Méthodes

Étude descriptive et rétrospective, comparant les caractéristiques des notifications spontanées et l'évitabilité des effets indésirables graves enregistrés dans la base régionale de pharmacovigilance de Bordeaux et la base nationale de pharmacovigilance du Vietnam en 2015, sur un échantillon de 150 cas tirés au sort dans chaque base de données. L'évitabilité des cas évalués a été estimée en utilisant l'échelle française. Pour l'analyse de la concordance dans l'évaluation des experts, un sous-échantillon de 25 cas dans chaque base a été évalué de façon croisée pour estimer la fiabilité de cette méthode.

Résultats

Parmi les notifications évaluées dans chaque centre, 36 cas de Bordeaux (24,0 %) et 16 cas du Vietnam (10,6 %) ont été considérés comme évitables ; les médicaments suspects les plus fréquents dans les cas évitables bordelaises étaient ceux du Sang et organes hématopoïétiques ; alors que ceux dans les notifications vietnamiennes étaient les anti-infectieux généraux à usage systémique. Les affections gastro-intestinales et les affections de la peau et du tissu sous-cutané étaient les effets indésirables le plus fréquents dans chaque base, respectivement. Pour l'analyse de concordance, le niveau global d'accord entre deux groupes d'experts allait de 21,0 à 40,0 %.

Discussion

Cette première étude appliquant une méthode d'évitabilité en même temps par deux centres de pharmacovigilance, a montré une différence dans la proportion des cas évitables de deux bases

de données. Cette différence peut être due aux différences des caractéristiques de la population étudiée, de la pratique médicale et du processus de pharmacovigilance dans chaque centre. Différents problèmes d'utilisation de médicament en relation étroite avec les circonstances spécifiques à chaque pays ont été identifiés par l'échelle française.

Conclusion

L'évaluation de l'évitabilité des effets indésirables médicamenteux doit être considérée comme une première étape de la prévention des effets indésirables évitables. Il est possible d'appliquer l'échelle française de l'évitabilité sur différents systèmes de pharmacovigilance. Une optimisation de cette méthode est cependant nécessaire pour qu'elle puisse être utilisée en pratique et contribuer à améliorer la qualité de l'usage du médicament.

Mots-clés : évitabilité, effet indésirable médicamenteux

ABSTRACT

Introduction

Several methods of preventability assessment of adverse drug reactions (ADRs) have been developed. Nevertheless, ADR preventability is not taken into the account as a routine activity of pharmacovigilance systems.

Objectives

Our principal objective was to assess the preventability of ADRs in spontaneous reports and to compare these results between two pharmacovigilance centres concerning general characteristics of the case reports. The second objective was to estimate the concordance of a cross analysis between two expert groups, French and Vietnamese.

Methods

A retrospective and descriptive study assessing the characteristics of ADR reports and ADR preventability in the pharmacovigilance centres of Bordeaux and Vietnam in 2015 was implemented. The French scale of preventability was applied by an expert group of each centre on 150 serious ADR reports randomly selected in each database. Inter-rater reproducibility was determined by a cross-assessment on a subgroup of 25 reports randomly selected from each sample of the 2 databases to estimate the agreement in analysis of the expert group in each centre.

Results

Thirty-six cases of Bordeaux (24.0%) and 16 cases of Vietnam (10.6%) were considered as preventable. In these cases, the most frequent suspected drugs in the Bordeaux case reports were those of Blood and blood forming organs (B), while those in the Vietnamese notifications were the Anti-infectives for systemic use (J). Gastrointestinal and Skin and subcutaneous tissue disorders were the most commonly ADR in each database, respectively. Agreement between two groups of experts ran from 20 to 40%.

Discussion

This first study applying a method of ADR preventability assessment at the same time by two different pharmacovigilance systems, showed a different proportion of preventable cases between the samples of two databases. Differences in the characteristics of the involved population, in clinical patterns and in the pharmacovigilance process of each centre may

contribute to this difference. Specific problems of drug use related to medical conditions in each country were identified by the French scale. Despite its low level of agreement between expert judgments and the difficulties of its application in each database, this scale is applicable and has potential to be developed in the routine activities of pharmacovigilance.

Conclusion

The assessment of the adverse drug reaction preventability should be considered as a foundation for the adverse reaction prevention. It is possible to apply the French scale of preventability to different pharmacovigilance settings. Relevant actions to optimize and validate this method are needed to put this assessment into practice and improve the quality of drug use for patient.

Keywords: preventability, adverse drug reaction

SYNOPSIS

Titre de l'étude	Évaluation de l'évitabilité des effets indésirables médicamenteux à partir des bases de données de pharmacovigilance de Bordeaux et du Vietnam. PREVENT-ADRs
Equipe en charge du projet	1. Khanh Linh DUONG – duongkhanhlinh.hup92@gmail.com - Etudiante 2. Dr Françoise HARAMBURU - francoise.haramburu@u-bordeaux.fr – Centre régional de pharmacovigilance de Bordeaux 3. Dr Ghada MIREMONT - ghada.miremонт@u-bordeaux.fr - Responsable adjointe du Centre régional de pharmacovigilance de Bordeaux 4. Prof Assoc PhD Hoang Anh NGUYEN - anh90tk@yahoo.com - Responsable adjoint du Centre national de pharmacovigilance du Vietnam.
Contexte et justification	Différentes méthodes ont été développées pour estimer l'évitabilité des effets indésirables médicamenteux (1). D'après une revue de la littérature, 59 % des hospitalisations liées aux médicaments sont considérés comme évitables ; cette proportion varie selon des études (2). Les bases de données de notification spontanée des effets indésirables médicamenteux sont une source potentielle pour l'évaluation de l'évitabilité de ces effets ; néanmoins, l'évaluation de l'évitabilité n'est pas encore une activité de routine dans la gestion du risque en pharmacovigilance.
Objectif(s)	Évaluer l'évitabilité des effets indésirables à partir des caractéristiques générales des notifications spontanées dans deux bases de données.
Schéma d'étude - Source de données	Étude descriptive et rétrospective sur des cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance par le centre de pharmacovigilance de Bordeaux et la base nationale de pharmacovigilance du Vietnam en 2015.
Population d'étude	Critères d'inclusion : cas enregistrés dans chacun des centres de pharmacovigilance pendant la période du 01 janvier 2015 au 31 décembre 2015 et correspondant à des effets indésirables graves (classification de la gravité selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé, OMS).
Variables extraites des	Caractéristiques du patient (âge, genre, poids et nombre de médicaments pris au moment de l'effet), du médicament (type de médicament(s) et/ou

bases de données	de classe(s) de médicament (classification ATC) suspect(s) ou en interaction (codage OMS)) et de l'effet indésirable (classification MedDRA).
Variables estimées	L'imputabilité sera estimée avec la méthode française réactualisée d'imputabilité (3). L'évitabilité sera évaluée par le groupe d'experts à l'aide de l'échelle française (4). Le caractère attendu/ inattendu des effets indésirables sera évalué à l'aide de la Base de données publique sur le médicament et pour les médicaments vietnamiens non disponibles en France avec <i>Micromedex</i> ® ou <i>Martindale. The Complete Drug Reference</i> .
Recueil des données	Les données nécessaires pour évaluer les caractéristiques des cas et leur évitabilité seront recueillies à partir des documents originaux des notifications.
Nombre de sujets	Cent cinquante notifications de cas graves seront tirées au sort dans chaque base pour l'analyse.
Analyse statistique	L'analyse sera descriptive (caractéristiques des patients, effets indésirables et médicaments suspects ou en interaction dans chaque échantillon). Classification des effets indésirables selon l'évitabilité : analyse descriptive et de concordance de l'analyse entre des experts dans chaque centre.
Calendrier	- Collecte des données et analyse des notifications : Février - Avril 2017 - Traitement des données et rédaction du mémoire : Mai 2017 - Soutenance : Juin 2017
Références bibliothèques	1. Hakkarainen KM, Sundell KA, Petzold M, Hägg S. Methods for assessing the preventability of adverse drug events. <i>Drug Saf</i> 2012 ; 35 : 105-26. 2. Winterstein AG, Sauer BC, Hepler CD, Poole C. Preventable drug-related hospital admissions. <i>Ann Pharmacother</i> 2002 ; 36 : 1238-48. 3. Arimone Y, Bidault I, Dutertre JP, Gérardin M, Guy C, Haramburu F, <i>et al.</i> Updating the French method for the causality assessment of adverse drug reactions. <i>Thérapie</i> 2013 ; 68 : 69-76. 4. Olivier P, Caron J, Haramburu F, Imbs JL, Jonville-Béra AP, Lagier G, <i>et al.</i> Validation d'une échelle de mesure : exemple de l'échelle française d'évitabilité des effets indésirables médicamenteux. <i>Thérapie</i> . 2005 ; 60 : 39- 45.

1. INTRODUCTION

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), un effet indésirable médicamenteux est une réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament (1). C'est une cause importante d'hospitalisation, avec une proportion variant de 0,9 % à 7,9 % selon les études (2). Par ailleurs, d'après une revue de la littérature, 59 % des hospitalisations liées aux médicaments sont considérés comme évitables, avec des valeurs variant de 31,3 % à 85,7 % selon les études (3). Les effets indésirables peuvent entraîner non seulement des conséquences sur la santé publique et la pratique clinique mais également un coût important (4). L'évaluation de l'évitabilité des effets indésirables peut donc être un outil pragmatique pour l'amélioration du rapport bénéfices-risques des médicaments.

Il peut y avoir plusieurs approches pour l'évitabilité des effets indésirables des médicaments, en relation étroite avec les autres notions de sécurité du patient (*Figure 1*) (5,6). L'évaluation d'évitabilité se résume parfois aux erreurs médicamenteuses qui induisent (ou peuvent induire) des effets indésirables médicamenteux. Les bases de données de pharmacovigilance, qui comportent les notifications spontanées faites par les professionnels de santé et parfois par les patients sont donc une source potentielle pour l'évaluation de l'évitabilité des effets indésirables.

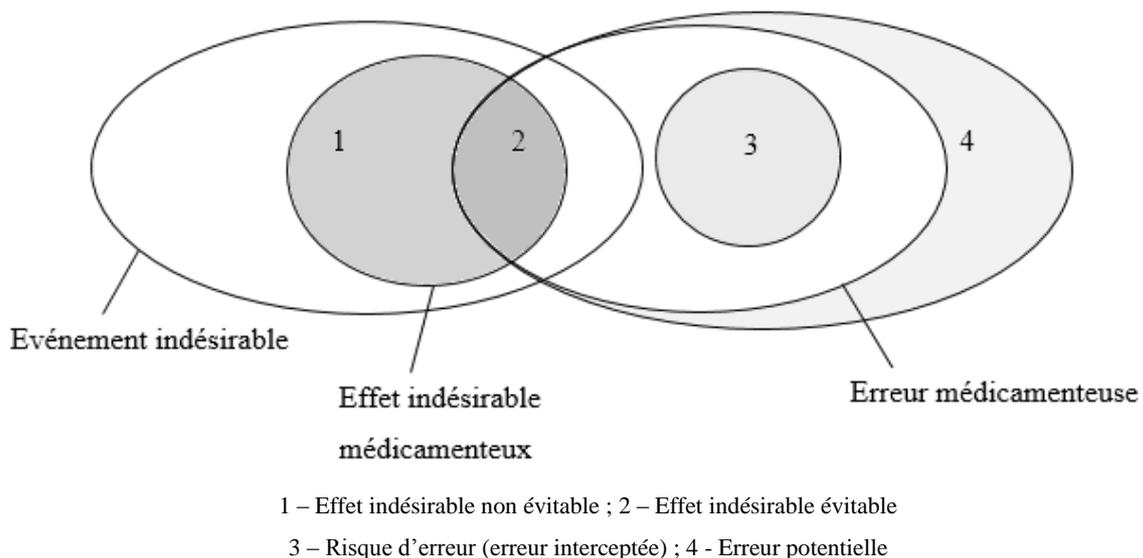


Figure 1 – Relation entre les termes liés à l'évitabilité des effets indésirables

Une des activités principales de la pharmacovigilance est la prévention du risque d'effet indésirable des médicaments. Depuis plusieurs années, des méthodes d'évaluation de l'évitabilité des effets indésirables ont été développées avec différentes approches (7). En

France, des études de l'évitabilité des effets indésirables ont déjà été mises en place pour valider l'échelle française d'évitabilité (8) et identifier les effets évitables dans des bases de données de pharmacovigilance ou hospitalières (9–13). En ce qui concerne la base de données de pharmacovigilance du Vietnam, une analyse des effets évitables à partir des erreurs médicamenteuses a été réalisée dans une étude en utilisant la méthode P (*Preventability*) recommandée par l'OMS (14). Néanmoins, l'évaluation de l'évitabilité n'est pas une activité de routine dans la gestion des risques en pharmacovigilance et l'application de ces méthodes a été limitée jusqu'ici à quelques études (*Tableau I*) (7,15).

Tableau I - Méthodes d'évitabilité des effets indésirables des médicaments

Année	Méthode	Caractéristiques
<i>Méthodes fondées sur la définition de l'évitabilité pour déterminer la catégorie d'évitabilité</i>		
1988	Dubois <i>et al.</i>	Appliquée par Bates <i>et al.</i> (1993, 1995) Implicite, sans échelle pour déterminer l'évitabilité
1989	Hiatt <i>et al.</i>	Appliquée par Wilson <i>et al.</i> (1995), Thomas <i>et al.</i> (2000), Davis <i>et al.</i> (2001) Kaushal <i>et al.</i> (2001) Implicite, avec une échelle pour déterminer la catégorie d'évitabilité
<i>Méthode avec des critères spécifiques pour chaque catégorie d'évitabilité</i>		
1990	Hallas <i>et al.</i>	Capable d'exercer dans le domaine de pharmacovigilance Plus explicite que les outils sans critère d'identifier
<i>Méthodes avec un algorithme pour déterminer la catégorie d'évitabilité</i>		
1992	Schumock & Thornton	Appliqué par Baena <i>et al.</i> (2002), Winterstein <i>et al.</i> (2002) et Lau <i>et al.</i> (2003) Explicite, algorithme sur les critères de 7 questions dans l'utilisation du médicament
1998 - 2005	Echelle française	Développée par Imbs <i>et al.</i> (1998), modifiée et validée par Olivier <i>et al.</i> (2005) Explicite, algorithme avec des items d'évaluation de liés aux caractéristiques du patient, du médicament et de la prescription.
2014	Méthode P – OMS	Explicite, algorithme sur les critères de 20 questions sur différentes erreurs dans le circuit et l'utilisation du médicament

Par ailleurs, à notre connaissance, aucune méthode n'a été appliquée en même temps à différents systèmes de pharmacovigilance pour estimer l'adaptation aux conditions pratiques qui peuvent être différentes selon le système de santé de chaque pays.

2. METHODES

2.1. Schéma de l'étude et source de données

Il s'agit d'une étude descriptive à partir de deux bases de données de pharmacovigilance. L'analyse a été réalisée de façon rétrospective et comparative sur des notifications spontanées de l'année 2015, tirées au sort dans la base de données du centre régional de pharmacovigilance de Bordeaux et celle du centre nationale de pharmacovigilance du Vietnam. La concordance de l'évaluation de l'évitabilité des effets indésirables médicamenteux entre les experts a été estimée.

2.2. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'évitabilité des effets indésirables des notifications spontanées des bases de pharmacovigilance dans deux pays différents et de comparer les résultats en tenant compte des caractéristiques générales de ces notifications (critère de gravité, caractère attendu ou inattendu et imputabilité).

L'objectif secondaire est d'évaluer la concordance de l'analyse d'évitabilité entre deux groupes d'experts, français et vietnamiens, sur un sous-échantillon de cas.

2.3. Population d'étude

Critères d'inclusion : cas d'effets indésirables graves enregistrés dans chacun des centres de pharmacovigilance pendant la période du 1 janvier 2015 au 31 décembre 2015.

La gravité des effets indésirables a été évaluée selon la définition de l'OMS : tout effet indésirable pouvant conduire à un décès, une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation, une incapacité ou une invalidité importante ou durable, une mise en jeu du pronostic vital ou une anomalie congénitale (1). Parmi les cas de Bordeaux, ceux correspondant au critère de gravité « Autre situation médicale grave » n'ont pas été inclus dans l'analyse, car ce critère ne figure pas parmi les critères de gravité de l'OMS de la base de pharmacovigilance vietnamienne.

2.4. Sélection des cas

Cent cinquante cas d'effets indésirables graves ont été tirés au sort dans chacune des bases de données pour l'analyse.

2.5. Variables

2.5.1. Variables extraites des bases de données

Les caractéristiques générales recueillies à partir des notifications incluses étaient les caractéristiques des patients (âge, sexe, poids et nombre total de médicaments pris au moment de l'effet), les médicaments (classes ATC - *Anatomical Therapeutic Chemical* (16)) codés en « suspect » ou « interaction » (code OMS) et le type d'effet indésirable (classification MedDRA (17)).

2.5.2. Variables estimées

Afin d'avoir une évaluation équivalente des données bordelaises et vietnamiennes, les caractéristiques des effets indésirables ont été évaluées, en fonction de l'imputabilité, du critère de gravité (le plus grave lorsque plusieurs étaient codés) et du caractère attendu ou inattendu de l'effet indésirable.

L'imputabilité des médicaments pour chaque cas a été estimée avec la méthode française réactualisée d'imputabilité par un groupe d'experts dans chaque centre, avec un score allant de I0 à I6 (18). L'évitabilité n'a pas été analysée pour les cas ayant un score d'imputabilité d'I0.

Un effet indésirable inattendu est « une réaction indésirable dont la nature ou la sévérité ne correspondent pas aux informations mentionnée dans le(s) document(s) source(s) pertinent(s) » (en pratique, le résumé des caractéristiques du produit - RCP) (19). Ce caractère attendu ou inattendu des effets indésirables a été identifié à l'aide de documents de référence : RCP disponible de chaque médicament (comme ceux dans la Base de données publique sur le médicament), les monographies de *Micromedex®2.0* ou *Martindale, The Complete Drug Reference* (20) si nécessaire.

L'évitabilité a été évaluée par les experts à l'aide de l'échelle française d'évitabilité (8) en utilisant un formulaire spécifique (*Annexe I*). Selon cette échelle, les cas d'effet indésirable liés à une erreur dans le circuit du médicament ont été directement classés comme *évitables*, sans besoin d'estimation plus précise. Le score d'évitabilité a été jugé *non applicable* pour les cas avec des effets indésirables inattendus ou sans recommandations disponibles sur l'utilisation du médicament suspecté.

Pour les autres cas, les items évalués étaient :

- le respect des recommandations d'utilisation du médicament par rapport aux documents de référence (RCP) et, si nécessaire, d'autres recommandations, par exemple de la Haute Autorité de Santé ou de sociétés savantes,
- d'autre(s) facteur(s) de risque identifié(s) chez le malade tel(s) que polymédication, âge, *etc.*,

- l'adaptation de la prescription aux conditions de vie et à l'environnement du patient,
 - le caractère pertinent et incontournable de la prescription (ou automédication) (le traitement était-il indispensable ou existait-il une alternative avec un meilleur rapport bénéfices-risques ?).
- En fonction du score final, chaque cas a été classé comme *évitable* (-13 à -8), *potentiellement évitable* (-7 à -3), *inévaluable* (-2 à +2) ou *inévitabile* (+3 à +8) (8).

Les cas *évitables* et *potentiellement évitables* ont été regroupés. La (ou les) cause(s) de chacun de ces cas a (ont) été également analysée(s), y compris les erreurs dans le circuit du médicament (prescription, transcription, problème d'observance, dispensation, administration, auto-prescription d'un médicament inscrit sur liste, *etc.*) ou dans l'utilisation du médicament (indication, posologie, mode d'administration, contre-indication, précautions d'emploi, *etc.*).

Enfin, deux sous-échantillons de 25 cas, tirés au sort parmi les cas évalués dans chaque centre de pharmacovigilance, ont été évalués de façon croisée : 25 cas vietnamiens ont été aussi analysés par les experts bordelais et 25 cas bordelais aussi par les experts vietnamiens. Les données disponibles de ces 50 cas ont été traduites en anglais pour faciliter l'analyse par les deux équipes (*Annexe 2*). La concordance des évaluations a été estimée pour l'analyse globale et pour chaque niveau d'évitabilité considéré comme une catégorie d'analyse. Il y a en effet 5 catégories : évitable, potentiellement évitable, inévaluable, inévitable et non applicable.

2.6. Recueil des données

Les données nécessaires pour évaluer les caractéristiques de tous les cas et leur évitabilité ont été recueillies à partir des documents originaux des notifications sur un formulaire de recueil en ligne en anglais pour les deux centres de pharmacovigilance.

2.7. Etude pilote

Une étude pilote sur un échantillon de 5 cas de l'année 2016 de chaque base de données a été faite avant le début de l'étude afin de tester et ajuster si besoin les formulaires de recueil.

2.8. Modalités pratiques

KL Duong s'est chargée de l'organisation pratique et a veillé au respect du calendrier. Elle faisait également le lien entre les 2 centres et répondait aux questions éventuelles des experts. Les experts du centre du Vietnam étaient : HA Nguyen, HA Nguyen¹, TN Tran ; les experts du centre de Bordeaux étaient KL Duong, F.Haramburu, G. Miremont.

2.9. Analyse statistique

¹ homonyme

L'analyse était descriptive. La fréquence et la proportion de chaque modalité ont été présentées pour les variables qualitatives. La médiane, les quartiles (IQ) et les extrêmes ont été utilisés pour la présentation des variables quantitatives.

Pour l'évitabilité, la répartition des scores a été présentée globalement dans chaque échantillon et en fonction des caractéristiques des cas d'effet indésirables (imputabilité, gravité, *etc.*).

La concordance de l'analyse faite par les experts de chaque centre a été estimée en utilisant le test de concordance avec le coefficient Kappa (κ) et son écart-type. Une valeur du κ d'au moins 0,60 a été considérée comme un bon niveau d'accord entre les experts (21). Toutes les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant le logiciel SAS® version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, Caroline du Nord, États-Unis).

2.10. Aspects réglementaires

La prévention des effets indésirables, pour laquelle l'évaluation de l'évitabilité joue un rôle important, est une des missions principales de la pharmacovigilance. Les bases de données de pharmacovigilance ont été développées conformément aux recommandations internationales de transmission et d'échange des données et ont été déclarées aux autorités compétentes, conformément à la réglementation dans chacun des pays. Les cas qui ont été soumis à une évaluation croisée ont été tous évalués de façon strictement anonyme, par des experts travaillant dans des centres de pharmacovigilance, dans le respect du secret médical et de la confidentialité des données.

2.11. Calendrier

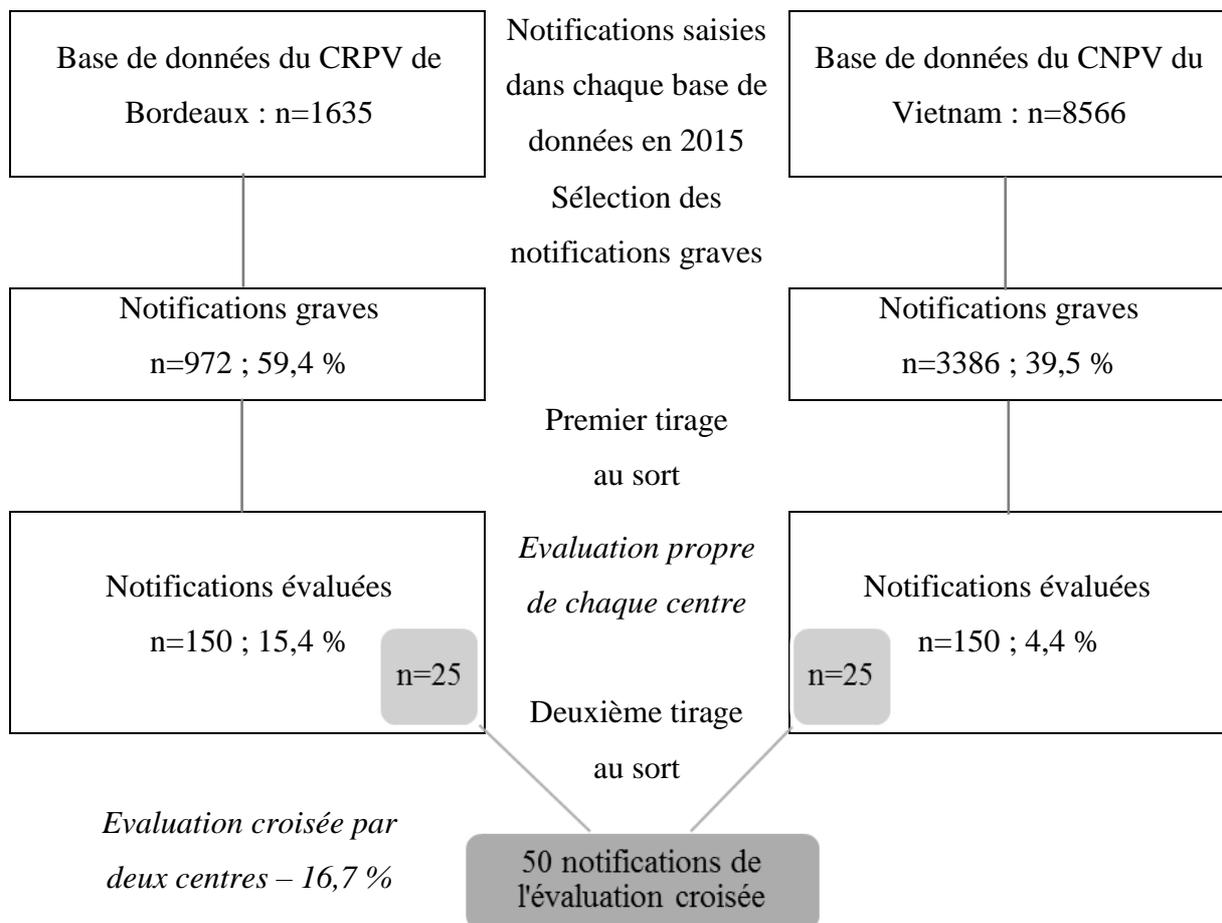
Tâches	Date
Etude pilote	06 – 14 mars 2017
Tirage au sort des cas, préparation du matériel d'étude et analyse des notifications	A partir du 14 mars 2017
Traduction et analyse croisée des notifications	A partir du 20 mars 2017
Traitement des données et rédaction du mémoire	Mai 2017
Soumission du mémoire écrit	19 juin 2017
Soutenance	29 juin 2017

3. RESULTATS

3.1. Caractéristiques des notifications

3.1.1. Caractéristiques générales des notifications

Cent cinquante observations d'effets indésirables graves enregistrés dans chacun centre de pharmacovigilance en 2015 ont été sélectionnées dans cette étude ; parmi eux, 25 cas ont fait l'objet d'une évaluation croisée entre les deux groupes d'experts de Bordeaux et du Vietnam (Figure 2).



Les pourcentages (%) ont été calculés sur le total des notifications de l'étape précédente

Figure 2 - Sélection des notifications dans les bases de données de pharmacovigilance de Bordeaux et du Vietnam en 2015 pour l'évaluation

Les principales données sont présentées dans le *Tableau II*. L'âge médian des sujets dans l'échantillon tiré au sort de Bordeaux était de 61,5 ans (IQ : 46,0 - 78,0 ; extrêmes : 0,1 - 107,0) ; il était de 44,0 ans (IQ : 28,0 - 57,0 ; extrêmes : 0,3 - 89,0) dans celui du Vietnam.

Environ la moitié des sujets dans chaque échantillon était des hommes (47,3 % pour Bordeaux et 54,7 % pour le Vietnam). Le poids des patients de Bordeaux variait dans une fourchette plus large que celui des patients du Vietnam (67,0 kg [59,0 - 81,0] vs. 50,0 kg [44,0 ; 58,0], respectivement). Le nombre médian de médicaments pris au moment de l'effet indésirable chez les patients de Bordeaux était de 5,5 médicaments (IQ : 2,0 - 9,0) vs. 2,0 médicaments chez les patients du Vietnam (IQ : 1,0 - 3,0).

3.1.2. Caractéristiques des médicaments suspects

Dans chacun des échantillons de 150 cas, il y avait 233 médicaments suspects à Bordeaux et 176 au Vietnam. Le nombre total de médicaments imputés avec un score d'imputabilité supérieur à I2 (correspondant donc à des scores I3 à I6 était respectivement de 130 médicaments (55,8 %) à Bordeaux et 146 médicaments (83,0 %) au Vietnam. Le niveau d'informativité (NI) pour les couples effets indésirables-médicaments était « NI2 » (c'est-à-dire le niveau maximum pour la chronologie de prise des médicaments) pour 82,4 % des cas à Bordeaux et 84,7 % des cas au Vietnam (*Tableau II*).

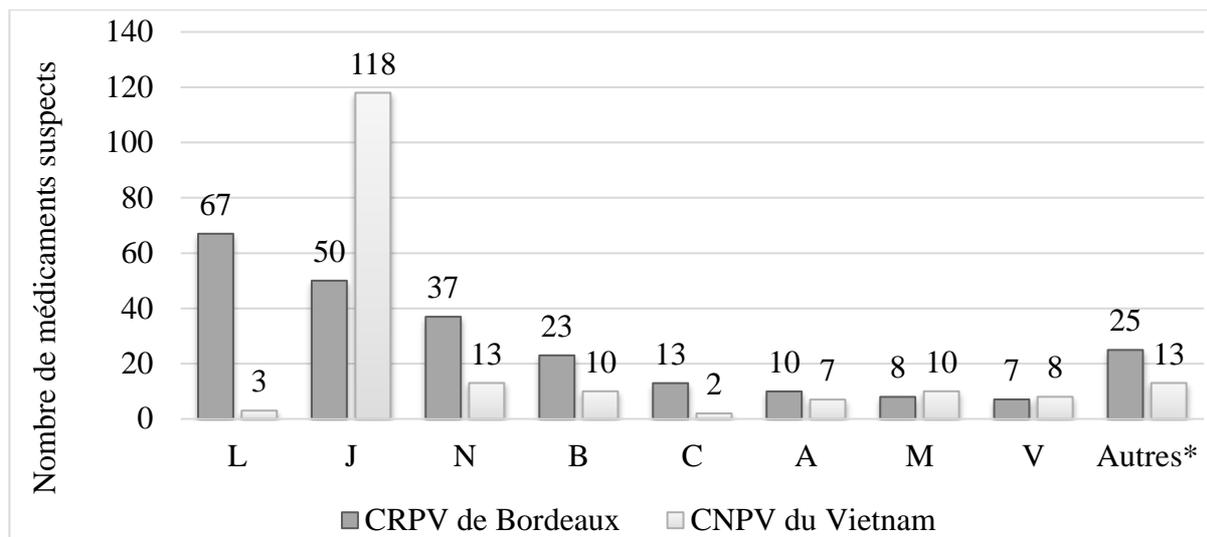
Les médicaments suspects dans les cas analysés des deux centres appartenaient à quasiment tous les groupes de la classification ATC, sauf celui des organes sensoriels.

Les médicaments suspects les plus fréquents dans les cas de Bordeaux étaient les Antinéoplasiques et immunomodulateurs (L) (n=67 médicaments, 28,8 %), y compris la catégorie Autres agents antinéoplasiques (L01X) (dérivés du platine, anticorps monoclonaux, inhibiteurs des protéines kinases et autres antinéoplasiques) et des Immunosuppresseurs (L04). En 2^{ème} position, arrivaient les Anti-infectieux à usage systémique (J01) (50 médicaments, 21,5 %), parmi lesquels les plus fréquents étaient les Antiviraux à usage systémique (J05 – 4,3 %) et les Autres bêta-lactamines (J01D – 3,9 %), c'est à dire les céphalosporines. Suivaient les médicaments du système nerveux (N – 15,9 %), du sang et des organes hématopoïétiques (B – 9,9 %) (avec notamment les anticoagulants), du système cardiovasculaire (C – 5,6 %) et des voies digestives et métabolisme (A – 4,3 %).

Les médicaments suspects les plus fréquents dans les cas du Vietnam étaient principalement les Anti-infectieux généraux à usage systémique (J01) (118 médicaments, 67,0 %), avec les antibactériens comme les Autres bêta-lactamines (J01D – 29,5 %), les pénicillines (J01C – 7,4 %) et les Aminosides (J01G - 4,0 %) ; les Antituberculeux (J04A) étaient également présents (n=23 ; 13,1 %) (*Annexe 3*). Les médicaments du système nerveux (N), incluant par exemple le paracétamol étaient peu représentés dans la base de données du Vietnam (*Figure 3*).

Tableau II - Caractéristiques des notifications évaluées dans les bases de données de pharmacovigilance de Bordeaux et du Vietnam en 2015

Caractéristiques (paramètres, unités)	CRPV de Bordeaux (n=150)	CNPV du Vietnam (n=150)
Caractéristiques du patient		
Age médian en années [quartiles] {extrêmes}	61,5 [46,0 ; 78,0] {0,1 ; 107,0}	44,0 [28,0 ; 57,0] {0,3 ; 89,0}
Homme (n, %)	71 (47,3)	82 (54,7)
Poids médian en kg [quartiles] {extrêmes}	67,0 [59,0 ; 81,0] {3,0 ; 130,0}	50,0 [44,0 ; 58,0] {6,0 ; 90,0}
Gravités des effets indésirables dans des notifications (n, %)		
Décès	9 (6,0)	2 (1,3)
Mise en jeu du pronostic vital	29 (19,3)	60 (40,0)
Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation	108 (72,0)	88 (58,7)
Incapacité ou invalidité	3 (2,0)	0 (0,0)
Malformation ou anomalie congénitale	1 (0,7)	0 (0,0)
Nombre total des médicaments pris au moment de l'effet par cas (médiane [quartiles] {extrêmes})	5,5 [2,0 ; 9,0] {1,0 ; 16,0}	2,0 [1,0 ; 3,0] {1,0 ; 11,0}
Nombre total de médicaments suspects (n)	233	176
Médicaments suspects avec niveau d'imputabilité > I2 (n, %)	130 (55,8)	146 (83,0)
Niveau d'informativité (NI) (n, %)		
NI0	1 (0,4)	2 (1,1)
NI1	40 (17,2)	25 (14,2)
NI2	192 (82,4)	149 (84,7)
Nombre total d'effets indésirables codés (n)	249	287
dont effets indésirables attendus (n, %)	206 (82,7)	200 (69,7)



A - Voies digestives et métabolisme ; B - Sang et organes hématopoïétiques ; C - Système cardiovasculaire ; J - Antiinfectieux généraux à usage systémique ; L - Antinéoplasiques et immunomodulateurs ; M - Muscle et squelette ; N - Système nerveux ; V - Divers ; *Autres classes de médicaments.

Figure 3 – Classes des médicaments suspects des notifications évaluées dans les bases de données de pharmacovigilance de Bordeaux et du Vietnam en 2015

3.1.3. Caractéristiques des effets indésirables

Le nombre d'effets indésirables codés dans les 150 notifications était de 249 à Bordeaux et de 287 au Vietnam. Les effets indésirables analysés de Bordeaux ont conduit à un décès dans 6,0 % des cas de Bordeaux et 1,3 % de ceux du Vietnam. La plupart des cas correspondait à la mise en jeu du pronostic vital (19,3 % de cas à Bordeaux et 40 % au Vietnam) ou une hospitalisation (ou prolongation d') (72,0 % et 58,7 %, respectivement). Il y a eu seulement trois cas d'incapacité ou invalidité et un cas d'anomalie congénitale parmi les 150 cas de Bordeaux. Dans ces observations, 82,7 % des effets indésirables évalués à Bordeaux étaient attendus et 69,7 % au Vietnam (*Tableau II*).

Les effets indésirables des cas évalués de Bordeaux se distribuaient de façon assez similaire entre les différentes classes de systèmes-organes, alors que ceux du Vietnam n'appartenaient qu'à certaines classes. Les effets les plus fréquents dans les notifications de Bordeaux étaient les Affections de la peau et du tissu sous-cutané (30 effets). Ces effets étaient variés, allant de l'éruption simple (érythémateuse, maculeuse et maculo-papuleuse), à la pustulose exanthématique aiguë généralisée ou des cas de DRESS. Arrivaient ensuite les affections hématologiques et du système lymphatique (25 ; 10,0 %), du système nerveux (22 ; 8,8 %) et gastro-intestinales (21 ; 8,4 %). Les effets indésirables dans les cas du Vietnam étaient majoritairement des Affections de la peau et du tissu sous-cutané (93 ; 32,4 %) avec des

éruptions (42 ; 14,6 %), des cas de prurit (38 ; 13,2 %) et des affections du système immunitaire (52 ; 18,1 %) avec des réactions anaphylactiques (51 ; 17,7 %), suivis des Troubles généraux et anomalies au site d'administration (26 ; 9,1 %) et des Affections du système nerveux et du système respiratoire (23 effets pour chacun ; 8,0 %) (Figure 4 ; Annexe 4).



Figure 4 – Classe de systèmes organes (SOC) des effets indésirables graves dans les notifications évaluées dans les bases de données de pharmacovigilance de Bordeaux et du Vietnam en 2015

3.2. Évitabilité des effets indésirables

Dans un premier temps, les notifications ont été analysées par les experts de chaque centre eux-mêmes. Parmi les 150 cas de Bordeaux, 18 cas (12,0 %) ont été considérés comme évitables et autant de cas comme potentiellement évitables. Parmi les 150 cas du Vietnam, il y avait 8 cas (5,3 %) pour chacune de ces catégories, soit 10,6 %. L'échelle d'évitabilité était non applicable pour 10,0 % des cas de Bordeaux et 7,3 % des cas du Vietnam en raison d'un manque de données (*Tableau III*).

Tableau III – Évitabilité des effets indésirables graves évalués dans les bases de données de pharmacovigilance de Bordeaux et du Vietnam en 2015

Classification de l'évitabilité (n, %)	CRPV de Bordeaux (n=150)	CNPV du Vietnam (n=150)
<i>Évitable</i>	18 (12,0)	8 (5,3)
<i>Potentiellement évitable</i>	18 (12,0)	8 (5,3)
<i>Inévaluable</i>	24 (16,0)	11 (7,3)
<i>Inévitable</i>	75 (50,0)	112 (74,7)
<i>Non applicable</i>	15 (10,0)	11 (7,3)
<i>Cas « évitables »*</i>	36 (24,0)	16 (10,7)

*Total cas évitables et potentiellement évitables

Les cas « évitables », après regroupement des catégories *évitable* et *potentiellement évitable*, représentaient 24,0 % et 10,7 % des cas évalués par chaque centre. Les caractéristiques de ces notifications sont décrites dans le *Tableau IV*. L'âge médian des cas de Bordeaux et de ceux du Vietnam était respectivement de 80,0 ans et 48,0 ans, avec une proportion d'hommes de 55,6 % et 43,8 % respectivement. La proportion de décès parmi les cas évitables était de 11,1 % pour Bordeaux et 6,3 % pour le Vietnam ; celle de mise en jeu du pronostic vital était de 27,8 % pour Bordeaux et 18,8 % pour le Vietnam. Le nombre médian des médicaments pris au moment de l'effet indésirable était de 7,5 pour Bordeaux et 1,5 médicament pour le Vietnam.

En ce qui concerne l'évitabilité, la présence d'une erreur dans le circuit du médicament a été fréquemment retrouvée dans les cas du Vietnam (43,8 %) ; il s'agissait dans tous les cas d'automédication avec un médicament inscrit sur une liste de prescription médicale. Diverses erreurs de prescription, d'administration et d'observance ont été retrouvées dans les cas de Bordeaux. Différents problèmes d'utilisation des médicaments ont été notés : respectivement

66,7 % et 50,0 % des cas évitables bordelais et vietnamiens comportaient au moins une négligence des recommandations d'utilisation du médicament due au prescripteur ou au patient. Les problèmes les plus fréquents dans les cas de Bordeaux étaient le non-respect de la posologie (33,3 %) ou des précautions d'emploi (16,7 % de cas) (*Tableau IV*). Dans les cas vietnamiens, huit cas avec un problème de posologie, d'indication, de contre-indication et de méconnaissance d'un antécédent d'allergie par le professionnel de santé ont été également identifiés. Enfin, la présence de facteurs de risque (notamment l'âge, les maladies en cours et la polymédication) et une prescription non incontournable ont été souvent retrouvées dans les cas bordelais. Des informations plus précises sur l'évitabilité de ces cas sont présentées dans l'*Annexe 5* et l'*Annexe 6*.

Les médicaments le plus souvent impliqués dans les cas évitables de Bordeaux étaient ceux du Sang et organes hématopoïétiques (B) – en particulier les anti-thrombotiques (B01) (16 médicaments, 34,0 %), les médicaments du système nerveux (N) (n=13) et du système cardiovasculaire (C) (n=9). Les médicaments le plus souvent impliqués dans les cas évitables du Vietnam étaient les Anti-infectieux à usage systémique (J). Parmi 21 médicaments suspects, il y avait 5 cas avec des céphalosporines, 5 cas avec des pénicillines, 2 cas avec la lévofloxacine et 1 cas avec le chloramphénicol. Quatre cas avec des médicaments du système nerveux (N), dont 3 analgésiques (paracétamol) ont été considérés comme évitables (*Tableau V*).

Les effets indésirables les plus fréquents parmi les cas évitables de Bordeaux étaient des Affections gastro-intestinales (n=11 ; 17,7 %, dont la plupart étaient des hémorragies du tube digestif et une diarrhée) et du système nerveux (10 effets, 16,1 %, parmi lesquels 4 cas d'hémorragie). Les effets les plus fréquents parmi les cas évitables du Vietnam étaient les Affections de la peau et du tissu sous-cutané (17 cas, 53,1 %) (*Tableau VI*).

Tableau IV – Caractéristiques des cas évitables évalués dans les bases de données de pharmacovigilance de Bordeaux et du Vietnam en 2015

Caractéristiques	CRPV de Bordeaux (n=36)	CNPV du Vietnam (n=16)
Caractéristiques du patient		
Age médian en années [quartiles] {extrêmes}	80,0 [60,0 ; 86,5] {0,1 ; 107,0}	48,0 [26,0 ; 58,0] {0,5 ; 88,0}
Homme (n, %)	20 (55,6)	7 (43,8)
Poids médian en kg [quartiles] {extrêmes}	64,4 [57,0 ; 81,0] {3,0 ; 100,0}	50,0 [40,0 ; 58,0] {8,0 ; 60,0}
Gravités des effets indésirables notifiés (n, %)		
Décès	4 (11,1)	1 (6,3)
Mise en jeu du pronostic vital	10 (27,8)	3 (18,8)
Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation	22 (61,1)	12 (75,0)
Nombre total des médicaments pris au moment de l'effet (médiane [quartiles] {extrêmes})	7,5 [3,0 ; 9,0] {1,0 ; 16,0}	1,5 [1,0 ; 3,5] {1,0 ; 11,0}
Erreurs dans le circuit du médicament (n, %)		
Erreur de prescription	1 (2,8)	0 (0,0)
Erreur d'administration	1 (2,8)	0 (0,0)
Problème d'observance	1 (2,8)	0 (0,0)
Auto-prescription d'un médicament inscrit sur liste	0 (0,0)	7 (43,8)
Non-respect du RCP (item A) (n, %)		
Posologie	12 (33,3)	2 (12,5)
Non-respect des précautions d'emploi	6 (16,7)	0 (0,0)
Indication	4 (11,1)	2 (12,5)
Contre-indication	2 (5,6)	2 (12,5)
Mode d'administration	2 (5,6)	0 (0,0)
Méconnaissance d'un antécédent d'allergie	0 (0,0)	2 (12,5)
Facteurs de risque présents (item B) (n, %)		
Age	14 (38,9)	1 (6,3)
Maladies en cours	11 (30,6)	3 (18,8)

Polymédication	7 (19,4)	0 (0,0)
Autres facteurs de risque (alcool, antécédent d'allergie, <i>etc.</i>)	6 (16,7)	4 (25,0)
Prescription non incontournable (item D) (n, %)	26 (72,2)	3 (18,8)

Tableau V – Classes des médicaments des cas évitables évalués dans les bases de données de pharmacovigilance de Bordeaux et du Vietnam en 2015

Médicaments suspects (n, %)	CRPV de Bordeaux (n=47)	CNPV du Vietnam (n=21)
B - Sang et organes hématopoïétiques	16 (34,0)	0 (0,0)
N - Système nerveux	13 (27,7)	4 (19,0)
C - Système cardiovasculaire	9 (19,1)	0 (0,0)
M - Muscle et squelette	3 (6,4)	2 (9,5)
J – Anti-infectieux généraux à usage systémique	2 (4,3)	13 (61,9)
A - Voies digestives et métabolisme	2 (4,3)	2 (9,5)
L - Antinéoplasiques et immunomodulateurs	1 (2,1)	0 (0,0)
V – Divers	1 (2,1)	0 (0,0)

Tableau VI – Classes de systèmes organes des effets indésirables évitables évalués dans les bases de données de pharmacovigilance de Bordeaux et du Vietnam en 2015

Effets indésirables graves (n, %)	CRPV de Bordeaux (n=62)	CNPV du Vietnam (n=32)
Affections gastro-intestinales	11 (17,7)	1 (3,1)
Affections du système nerveux	10 (16,1)	2 (6,3)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	6 (9,7)	4 (12,5)
Affections hématologiques et du système lymphatique	5 (8,1)	0 (0,0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	5 (8,1)	0 (0,0)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	4 (6,5)	3 (9,4)
Affections psychiatriques	4 (6,5)	2 (6,3)
Affections vasculaires	4 (6,5)	0 (0,0)
Affections hépatobiliaires	3 (4,8)	0 (0,0)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	3 (4,8)	0 (0,0)
Affections cardiaques	2 (3,2)	0 (0,0)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	1 (1,6)	17 (53,1)
Affections congénitales, familiales et génétiques	1 (1,6)	0 (0,0)
Infections et infestations	1 (1,6)	0 (0,0)
Affections du rein et des voies urinaires	1 (1,6)	0 (0,0)
Affections des organes de reproduction et du sein	1 (1,6)	0 (0,0)
Affections oculaires	0 (0,0)	1 (3,1)
Affections du système immunitaire	0 (0,0)	1 (3,1)
Investigations	0 (0,0)	1 (3,1)

3.3. Analyse de concordance de l'évitabilité

Les caractéristiques principales des cas de l'évaluation croisée sont présentées dans l'*Annexe 7* et l'*Annexe 8*. Les cas tirés au sort avaient un profil peu différent de celui de l'échantillon initial. La fiabilité de la méthode française d'évitabilité a été analysée sur les 50 cas des deux centres en estimant l'accord entre les 2 groupes d'experts avec le coefficient de concordance Kappa

(κ). Ce paramètre a été calculé pour l'ensemble des cas et pour les cas de chaque centre. Au niveau global, pour les 50 cas, l'accord entre les deux groupes d'experts est de 0,30 ; il est de 0,36 pour les cas vietnamiens et de 0,24 pour les cas bordelais. Les catégories ayant la meilleure concordance sont les catégories « évitable » (1,00) et « potentiellement évitable » (0,65) pour les cas du Vietnam et « non applicable » (0,65) pour les cas de Bordeaux. Les catégories avec la discordance la plus élevée sont la catégorie « inévaluable » pour l'ensemble des cas et la catégorie « non applicable » des cas du Vietnam (Kappa < 0, écart-type : 0,20) (*Tableau VII*).

Tableau VII– Evaluation croisée de l'évitabilité des effets indésirables de médicament et concordance entre les experts des centres de pharmacovigilance de Bordeaux et du Vietnam

Classification d'évitabilité	25 cas de Bordeaux		25 cas du Vietnam		Ensemble de 50 cas	
	κ	Ecart-type	κ	Ecart-type	κ	Ecart-type
Évitable	0,33	0,20	1,00	0,20	0,63	0,14
Potentiellement évitable	0,24	0,20	0,65	0,20	0,39	0,14
Inévaluable	-0,11	0,20	-0,06	0,20	-0,09	0,14
Inévitable	0,24	0,20	0,27	0,20	0,26	0,14
Non applicable	0,65	0,20	-0,06	0,20	0,29	0,14
Kappa moyen	0,24	0,12	0,36	0,12	0,30	0,08

4. DISCUSSION

En utilisant l'échelle française de l'évitabilité, 24 % des cas d'effet indésirable médicamenteux évalués dans la base nationale de pharmacovigilance enregistrés par le centre de pharmacovigilance de Bordeaux, *versus* 10,7 % de ceux du centre national du Vietnam ont été identifiés comme évitables ou potentiellement évitables.

4.1. Evitabilité des effets indésirables médicamenteux

A notre connaissance, il s'agit de la première étude appliquant une échelle d'évitabilité en même temps sur deux bases de données de pharmacovigilance. Parmi des cas sélectionnés au hasard dans les deux bases en 2015, la proportion des cas évitables de Bordeaux était plus de deux fois plus élevée que celle des cas du Vietnam.

Certains facteurs peuvent influencer la survenue et l'évitabilité des effets indésirables des médicaments. D'après une revue systématique de différentes études de l'évitabilité, le pourcentage d'effets indésirables évitables n'était pas différent entre les régions d'étude (l'Europe *vs.* l'Asie), mais l'âge de patients a été considéré comme un des facteurs de l'hétérogénéité entre les études (11). Une autre étude sur les observations du centre pharmacovigilance de Bordeaux en 2011-2012 a également montré que les patients étaient plus âgés dans les cas évitables que ceux dans les cas inévitables (22). Il est évident que plus le patient est âgé, plus le risque de comorbidité (particulièrement des maladies chroniques) et de polymédication est élevé, avec des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (23). La polymédication peut augmenter le risque d'effet indésirable, le risque d'interaction médicamenteuse et être à l'origine d'erreur dans l'utilisation des médicaments (13,23). L'âge et la polymédication sont par conséquent des causes potentielles d'utilisation inappropriée des médicaments (24). Dans notre étude, les patients dans les cas de Bordeaux étaient plus âgés et avaient un poids plus élevé que ceux du Vietnam. Le nombre de médicaments pris par un patient au moment de la survenue de l'effet était également plus important dans l'échantillon bordelais. En effet, dans le calcul du score d'évitabilité, l'âge et la polymédication étaient les facteurs de risque les plus fréquents dans les cas de Bordeaux. Les facteurs de risque enregistrés dans les cas évalués dans les deux bases de données varient selon les caractéristiques de la population française et vietnamienne ; par ailleurs, les données disponibles sur ces facteurs de risque dépendent du niveau d'information des notifications. En ce qui concerne la qualité des données dans les déclarations, le niveau d'informativité des déclarations était comparable entre les deux bases de données, mais ce score porte uniquement sur la chronologie de prise du (des) médicament(s) suspect(s). Néanmoins, d'après l'estimation du score d'évitabilité (*Annexe 5*),

davantage de cas du Vietnam étaient « inévaluable » en raison de manque d'information, notamment pour les facteurs de risque. De plus, le manque d'information dans les notifications, par exemple sur les antécédents de patient, la posologie et le mode d'administration (par exemple, la vitesse de perfusion) des médicaments suspectés, *etc.* a pu diminuer le vrai pourcentage de l'évitabilité. Par ailleurs, le nombre de médicaments pris au moment de l'effet a pu être sous-estimé dans les notifications spontanées du Vietnam. Il faut tenir compte du fait que le centre du Vietnam est un centre national, alors que celui de Bordeaux est centre régional. Les processus de notification et traitement des déclarations ne sont pas similaires dans les deux centres. L'implantation du centre de pharmacovigilance de Bordeaux dans le centre hospitalier universitaire (CHU) avec la possibilité d'accès aux dossiers médicaux des patients hospitalisés dans les services de CHU permet d'obtenir, la plupart du temps, des données de bonne qualité. Le niveau d'information dans les notifications du Vietnam est un aspect nécessitant d'être amélioré, pour l'analyse de l'évitabilité en particulier et pour les activités de pharmacovigilance en général.

L'échelle française d'évitabilité a été utilisée dans plusieurs études en France (10–12,22). La proportion des cas évitables en France est différente entre les études, menées sur différentes populations ou régions. Une étude prospective sur les cas d'hospitalisation liés aux effets indésirables médicamenteux avait estimé qu'un tiers des cas étaient évitables et 16,5 % potentiellement évitables (12). L'écart de la proportion entre ces études peut être expliqué par la différence dans le type d'étude, prospective versus rétrospective. Les sources de données à évaluer étaient aussi différentes, celle de l'étude prospective était les dossiers médicaux et celle de la nôtre étaient les notifications (25). L'étude rétrospective de Cazacu *et al.* sur les cas notifiés au centre de Bordeaux avec les analgésiques ou autres médicaments de l'indication analgésique a également montré un pourcentage plus élevé des cas évitables (51,5 %) (22), tandis que l'étude de Egron *et al.* a estimé une plus faible proportion (0,4 % évitable et 1,1 % potentiellement évitable) sur une nouvelle classe d'antinéoplasiques (10). Il faut considérer qu'il y a des classes de médicaments plus à risque d'utilisation inappropriée que d'autres et que dans les études focalisées sur une ou certaines classes de médicament (comme les analgésiques) ou encore sur des groupes de sujets vulnérables, la proportion des cas évitables peut augmenter, quelle que soit la méthode utilisée (22). Au Vietnam, Doan *et al.*, dans l'étude rétrospective sur 763 notifications spontanées d'effets indésirables médicamenteux utilisant la méthode P, ont détecté 152 cas (19,9 %) ayant au moins une (probable) erreur médicamenteuse et 85 cas (11,1 %) évitables (26). Ce pourcentage est proche de celui dans notre étude, malgré l'utilisation de

méthodes d'évitabilité différentes. Une autre étude dans deux hôpitaux vietnamiens, a observé 37,7 % de cas avec erreur dans la préparation et l'administration de médicament (27).

Les classes de médicaments en cause dans les notifications d'effets indésirables à un centre de pharmacovigilance sont en général variées et dépendent de plusieurs facteurs, du système de santé, de l'épidémiologie des maladies dans la région ou le pays, des habitudes de prescription et de notification, du profil de sécurité des médicaments, *etc.* Avec une prévalence élevée des cancers qui sont un des premières causes de décès en France (28), les Antinéoplasiques et immunomodulateurs étaient les médicaments suspects les plus fréquents dans les cas de Bordeaux. Pour les cas du Vietnam, un pays asiatique avec une morbidité élevée de maladies infectieuses, notamment la tuberculose en particulier multi-résistante (29), les anti-infectieux à usage systémique, notamment les antibactériens à usage systémique et les antituberculeux (dont les effets indésirables sont notifiés, pour la plupart, dans le cadre du Programme national de lutte contre la tuberculose du Vietnam) avaient une fréquence importante parmi les cas du Vietnam.

Cependant, les médicaments les plus fréquents dans les notifications à un centre de pharmacovigilance ne sont pas forcément retrouvés dans les cas évitables. La répartition des médicaments dans les cas évitables peut être liée à des problèmes de pratique clinique. En fait, les médicaments le plus fréquents dans les cas évitables de Bordeaux étaient les anti-thrombotiques, les médicaments du système nerveux et cardiovasculaire. Les effets indésirables survenant le plus souvent dans ces cas-là étaient des effets hémorragiques sur différents systèmes organes (gastro-intestinal, système nerveux, *etc.*). Les problèmes avec l'utilisation des médicaments dans les cas considérés évitables étaient variables, certains étaient liés à une négligence des recommandations pour la posologie (surdosage), l'indication et les contre-indications du médicament. Les facteurs de risque enregistrés les plus fréquents étaient l'âge du patient, les maladies en cours (qui peuvent augmenter le risque de saignement, d'hématome ou de surdosage du médicament) et la polymédication. Une étude sur les effets indésirables et leur évitabilité chez des sujets de plus de 65 ans, en France en 2015, a également montré que les anti-thrombotiques étaient les médicaments les plus souvent suspectés (31,4 %) et les effets hémorragiques étaient les plus fréquents parmi les cas graves (36 %), survenaient surtout chez les sujets les plus âgés (13). Dans cette étude, le surdosage et les interactions médicamenteuses étaient identifiés comme les causes principales des effets indésirables évitables (13). Les résultats convergents de ces études confirment que ce signal sur le traitement par anti-thrombotiques chez les sujets âgés en France, identifié depuis de nombreuses années, n'a toujours pas diminué malgré les actions menées (schéma commun de RCP pour les anti-

vitamines K, carnet de surveillance, lettres aux prescripteurs pour les anti-vitamines K et les anticoagulants oraux directs, *etc.*). En ce qui concerne les erreurs médicamenteuses, une erreur de prescription avec prise de méthotrexate chaque jour au lieu d'une prise par semaine a été observée dans notre étude. Ce type d'erreur peut entraîner des effets graves, voire fatals dus au surdosage du méthotrexate et a fait l'objet d'une modification du RCP et de recommandations par l'ANSM en 2016 (30).

Si les effets évitables évalués dans la base de données de Bordeaux étaient pour la plupart des effets liés aux propriétés pharmacologiques du médicament (et donc à la posologie), les effets indésirables évitables les plus courants au centre du Vietnam étaient l'hypersensibilité comme les Affections de la peau et du tissu sous-cutané ou du système immunitaire. Les antibiotiques à usage systémique (J01) étaient le plus souvent impliqués. Des résultats similaires ont été observés dans l'étude précédente du Vietnam. Dans l'étude de Doan *et al.*, 5 classes sur 6 de médicaments le plus souvent impliqués étaient des antibiotiques à usage systémique (J01) (26). Dans l'étude de Nguyen *et al.*, la proportion d'erreur de préparation et d'administration était également plus élevée pour les anti-infectieux que pour toutes les autres classes de médicaments (77,8 % contre 28,9 %) (27). Pour ce type d'effet indésirable, les antécédents allergiques du patient, notamment d'allergie médicamenteuse sont importants (31). En effet, des cas avec négligence d'un antécédent d'allergie induisant des effets indésirables graves ont été observés. Un problème important au Vietnam est celui de l'automédication avec des antibiotiques (utilisation sans ordonnance) pour des symptômes mineurs tels que toux, maux de gorge, gastro-entérite et diarrhée (32). Le pourcentage de l'auto-prescription du Vietnam, particulièrement des antibiotiques est nettement plus élevé que celui des autres pays (33). L'allergie à des antibiotiques en auto-prescription était l'erreur la plus fréquente identifiée sur la base de données du Vietnam dans notre étude et dans celle de Doan *et al.* (26). L'automédication augmente évidemment le risque d'utilisation inappropriée pour tous les médicaments. Il s'agit d'un problème de l'utilisation des médicaments au Vietnam qui nécessite des actions de prévention, d'information et d'éducation à la santé.

4.2. Méthode d'étude

L'échelle française d'évitabilité a été appliquée de façon croisée sur cinquante notifications provenant des deux centres. La concordance globale entre l'évaluation des deux groupes d'experts demeure médiocre (ou faible, avec une étendue de 0,21 à 0,4) (34) pour l'ensemble des cas et pour chaque sous-échantillon de 25 cas de chaque centre. Les valeurs de Kappa dans cette étude sont plus élevées que celles dans l'étude d'Olivier *et al.* (21), dans laquelle les

désaccords dans le jugement des experts ont été expliqués par la différence dans la compréhension des items à évaluer et le manque d'informativité des notifications (21). En outre, dans notre étude, les différences de profession des deux groupes d'experts (au Vietnam, les experts étaient des pharmaciens et pharmacologues, alors que ceux de Bordeaux étaient des médecins pharmacologues et une pharmacienne) et les différences dans la pratique de pharmacovigilance doivent également être prises en compte. Pendant l'évaluation croisée, il a été noté que certains médicaments utilisés souvent en France n'étaient pas commercialisés au Vietnam (comme certains antinéoplasiques) ; en revanche, certains médicaments utilisés au Vietnam ne sont plus (ou presque pas) commercialisés ou indiqués en France (par exemple le chloramphénicol, le protionamide, etc.). Pour chaque catégorie d'analyse, seulement les catégories « évitable » et « potentiellement évitable » des cas vietnamiens avaient un excellent et bon accord. Ce résultat pourrait être expliqué par le caractère succinct des notifications vietnamiennes dans lesquelles, quand il existe des problèmes de l'utilisation des médicaments, ces problèmes sont faciles à identifier.

L'échelle française d'évitabilité est une méthode appropriée à l'étude des effets indésirables évitables dans une base de données de pharmacovigilance. Cette méthode ne s'intéresse pas seulement aux erreurs médicamenteuses ou aux négligences des recommandations mais également à l'optimisation thérapeutique chez les patients. Par exemple, avec un cas sans erreur médicamenteuse d'un patient ayant de multiples facteurs de risque (comme un sujet âgé avec polymédication) et une prescription qui n'est probablement pas incontournable (un médicament qui ne doit pas être utilisé en 1^{ère} intention par exemple), l'effet indésirable peut être évité par le choix d'un autre médicament plus adapté. En comparaison avec la méthode P de l'OMS qui comporte un algorithme de 20 critères, dont certains souvent inévaluables dans les notifications, l'échelle française d'évitabilité est plus simple et peut donc nécessiter moins de temps pour une analyse en routine des déclarations des effets indésirables. Comme les autres méthodes explicites, l'échelle française d'évitabilité comporte un algorithme avec des critères clairement exprimés (7).

A côté de ces points forts, cette échelle possède certaines limites, y compris un taux élevé de désaccord entre les jugements des experts. Pour être appliquée à un niveau plus large, cette échelle doit être mieux adaptée à une base de données de notification spontanée, avec une définition précise de chaque item. Comme les autres méthodes d'évaluation de l'évitabilité, elle nécessite des notifications de bonne qualité, des évaluateurs qualifiés et expérimentés, des données de référence sur les médicaments et les recommandations éventuelles. Par ailleurs, pour les effets indésirables évitables à partir de la détection des erreurs médicamenteuses, la

méthode P permet de détecter aussi les erreurs non liées aux effets indésirables notifiés, qui ont conduit ou pas encore à des conséquences chez les patients. Il s'agit des risques d'erreur (ou *erreur interceptée*) ou des erreurs potentielles médicamenteuses (*Figure 1*) qui sont également une source des risques liés à l'utilisation de médicament (15).

Un autre obstacle dans l'évaluation de l'évitabilité pour le Vietnam en particulier est le manque de références standardisées au niveau national avec des informations cohérentes sur les médicaments mis sur le marché dans le pays. Certains médicaments, notamment des plantes et des produits naturels, n'ont pas de document de référence ; cela entraîne des difficultés pour l'évaluation de l'évitabilité. Enfin, certains critères comme la durée d'utilisation du médicament, les conséquences des effets indésirables, où et par qui des erreurs ont été faites (dans l'établissement de santé ou à domicile, par les professionnels de santé ou les patients), *etc.* n'ont pas été analysés dans notre étude.

L'objectif de notre étude n'était pas de mettre en évidence une différence entre deux bases de données. Notre perspective était de tester la possibilité d'utiliser une méthode d'évaluation de l'évitabilité des effets indésirables dans des contextes différents. Effectivement, les experts n'ont pas seulement évalué des cas « en routine » de leur centre pour identifier et confirmer les problèmes connus mais ils ont aussi appliqué l'échelle française d'évitabilité sur des cas moins connus (d'un autre centre d'un autre pays), ce qui permet de découvrir les nouveaux problèmes en partageant leurs avis sur ces cas. Au-delà de cette étude, notre ambition est d'appliquer cette échelle d'évitabilité dans différents contextes de la pratique de pharmacovigilance. Nous avons limité notre étude aux cas graves car ils sont généralement plus documentés (35), afin d'avoir des données de meilleure qualité. En outre, les effets indésirables évitables sont souvent plus graves que les effets non évitables (36) et la prévention des effets graves est bien sûr la priorité. Notre étude peut être considérée comme une expérimentation de l'application en routine de l'analyse d'évitabilité. L'évaluation de chaque observation dans notre étude a été réalisée avec toutes les étapes principales du traitement d'une déclaration, y compris : classification du signalement, codage de(s) médicament(s) suspect(s) et de(s) effet(s) indésirable(s), évaluation de la gravité, du caractère attendu/inattendu de l'effet indésirable, de l'imputabilité et à la fin, de l'évitabilité comme une nouvelle étape supplémentaire. Pour que cette évaluation soit applicable et faisable, elle doit être adaptée et intégrée de manière harmonieuse au processus de traitement des notifications d'effets indésirables. Enfin, une préparation et une formation adéquates sur l'utilisation de cette échelle d'évitabilité et sur le processus d'évaluation sont indispensables afin que les personnels des centres de pharmacovigilance puissent maîtriser les critères d'évaluation et utiliser cette échelle d'évitabilité en pratique.

5. CONCLUSION

En conclusion, si les notifications des effets indésirables médicamenteux constituent un pilier de la pharmacovigilance (37), l'évaluation de leur évitabilité doit être considérée comme la base de la prévention des effets indésirables évitables. Notre étude a montré la possibilité d'application d'une méthode d'évitabilité dans des systèmes de pharmacovigilance de deux pays différents. Les signaux identifiés par cette évaluation pourront faire l'objet d'action de prévention, comme les signaux issus de l'analyse des effets indésirables. Une amélioration de cette méthode est cependant nécessaire pour qu'elle puisse être utilisée en pratique et contribuer à améliorer le bon usage du médicament.

6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. UMC | Glossary [Internet]. [accès : 13 févr 2017]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/global-pharmacovigilance/glossary/>
2. Olivier P, Boulbés O, Tubery M, Lauque D, Montastruc JL, Lapeyre Mestre M. Assessing the Feasibility of Using an Adverse Drug Reaction Preventability Scale in Clinical Practice. *Drug Saf* 2002 ; 25 : 1035 - 44.
3. Winterstein AG, Sauer BC, Hepler CD, Poole C. Preventable Drug-Related Hospital Admissions. *Ann Pharmacother* 2002 ; 36 : 1238 - 48.
4. Choi I, Lee SM, Flynn L, Kim C, Lee S, Kim NK, *et al.* Incidence and treatment costs attributable to medication errors in hospitalized patients. *Res Soc Adm Pharm* 2016 ; 12 : 428 - 37.
5. Bates DW, Boyle DL, Vliet MBV, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med* 1995 ; 10 : 199 - 205.
6. European Medicine Agency. Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors [Internet]. 2015. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/11/WC500196979.pdf
7. Hakkarainen KM, Sundell KA, Petzold M, Hägg S. Methods for Assessing the Preventability of Adverse Drug Events. *Drug Saf* 2012 ; 35 : 105 - 26.
8. Olivier P, Caron J, Haramburu F, Imbs JL, Jonville Béra AP, Lagier G, *et al.* Validation d'une échelle de mesure : exemple de l'échelle française d'évitabilité des effets indésirables médicamenteux. *Thérapie* 2005 ; 60 : 39 - 45.
9. Cazacu I, Miremont Salamé G, Mogosan C, Fourrier Réglat A, Loghin F, Haramburu F. Preventability of adverse effects of analgesics: analysis of spontaneous reports. *Eur J Clin Pharmacol* 2015 ; 71 : 625 - 9.
10. Egron A, Olivier Abbal P, Gouraud A, Babai S, Combret S, Montastruc JL, *et al.* Preventable and potentially preventable serious adverse reactions induced by oral protein kinase inhibitors through a database of adverse drug reaction reports. *Target Oncol* 2015 ; 10 : 229 - 34.
11. Patel NS, Patel TK, Patel PB, Naik VN, Tripathi CB. Hospitalizations due to preventable adverse reactions—a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2017 ; 73 : 385 - 98.
12. Bénard-Larivière A, Miremont-Salamé G, Péroul-Pochat M-C, Noize P, Haramburu F, EMIR Study Group on behalf of the French network of pharmacovigilance centres. Incidence

of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundam Clin Pharmacol* 2015 ; 29 : 106 - 11.

13. Kanagaratnam L, Taam MA, Heng M, Boissieu PD, Roux M-P, Trenque T. Les effets indésirables médicamenteux graves et leur évitabilité chez des sujets âgés de plus de 65 ans. *Thérapie* 2015 ; 70 : 477 - 84.

14. Doan TPT, Tran TT, Vu DH, Nguyen HA. Identification of preventable adverse drug reaction in Vietnamese Pharmacovigilance Database: A retrospective analysis. In: The First International Conference on Pharmacy Education and Research Network of ASEAN [Internet]. Bangkok, Thailand; 2015. Disponible sur: [http://canhgiacduoc.org.vn/SiteData/3/UserFiles/Poster%20Thao%20\(1\).pdf](http://canhgiacduoc.org.vn/SiteData/3/UserFiles/Poster%20Thao%20(1).pdf)

15. World Health Organization. WHO | Reporting and learning systems for medication errors: the role of pharmacovigilance centres [Internet]. WHO. 2014 [accès : 1 mars 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/emp_mes/en/

16. Methodology WCC for DS. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. 16^e éd. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Oslo ; 2012.

17. Brown EG, Wood L, Wood S. The Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). *Drug Saf* 1999 ; 20 : 109 - 17.

18. Arimone Y, Bidault I, Dutertre JP, Gérardin M, Guy C, Haramburu F, *et al.* Updating the French Method for the Causality Assessment of Adverse Drug Reactions. *Thérapie* 2013 ; 68 : 69 - 76.

19. ICH Commitee. ICH E2B(R3) ICSR Implementation Guide released for consultation : ICH [Internet]. 2011 [accès : 6 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.ich.org/ichnews/newsroom/read/article/ich-e2br3-icsr-implementation-guide-released-for-consultation.html>

20. MICROMEDEX® [Internet]. [accès : 16 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>

21. Olivier P, Caron J, Haramburu F, Imbs J-L, Jonville-Béra A-P, Lagier G, *et al.* Validation d'une échelle de mesure: exemple de l'échelle française d'évitabilité des effets indésirables médicamenteux. *Thérapie* 2005 ; 60 : 39 - 45.

22. Cazacu I, Miremont-Salamé G, Mogosan C, Fourrier-Réglat A, Loghin F, Haramburu F. Preventability of adverse effects of analgesics: analysis of spontaneous reports. *Eur J Clin Pharmacol* 2015 ; 71 : 625 - 9.

23. Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Curr Med Chem* 2010 ; 17 : 571 - 84.

24. Goedecke T, Ord K, Newbould V, Brosch S, Arlett P. Medication Errors: New EU Good Practice Guide on Risk Minimisation and Error Prevention. *Drug Saf* 2016 ; 39 : 491 - 500.
25. Mittmann N, Knowles SR, Gomez M, Fish JS, Cartotto R, Shear NH. Evaluation of the Extent of Under-Reporting of Serious Adverse Drug Reactions. *Drug Saf* 2004 ; 27 : 477 - 87.
26. DOAN TP., TRAN T., VU D., NGUYEN H. Identification of Preventable Adverse Drug Reaction in Vietnamese Pharmacovigilance Database: A Retrospective Analysis [Internet]. Bangkok, Thailand: the First International Conference on Pharmacy Education and Research Network of ASEAN (ASEAN PharmNET I); 2015 déc [accès : 31 déc 2016]. (University of Pharmacy of Hanoi). Disponible sur: [http://canhgiacduoc.org.vn/SiteData/3/UserFiles/Poster%20Thao%20\(1\).pdf](http://canhgiacduoc.org.vn/SiteData/3/UserFiles/Poster%20Thao%20(1).pdf)
27. Nguyen HT, Nguyen TD, Heuvel E van den, Haaijer-Ruskamp FM, Taxis K. GRP-057 Errors in Medicines Preparation and Administration in Vietnamese Hospitals. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract* 2013 ; 20 : A21.
28. Troisième rapport au président de la République - Plan cancer 2014-2019 : priorités et objectifs | Institut National Du Cancer [Internet]. [accès : 18 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs/Troisieme-rapport-au-president-de-la-Republique>
29. Organization WH, others. Global tuberculosis report 2016. 2016 ; Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf>
30. Erreur de rythme d'administration du méthotrexate par voie orale (hors oncologie) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [accès : 17 juin 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Erreur-de-rythme-d-administration-du-methotrexate-par-voie-orale-hors-cancerologie/\(offset\)/4](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Erreur-de-rythme-d-administration-du-methotrexate-par-voie-orale-hors-cancerologie/(offset)/4)
31. Bandekar MS, Anwikar SR, Kshirsagar NA. Quality check of spontaneous adverse drug reaction reporting forms of different countries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010 ; 19 : 1181 - 5.
32. Van Duong D, Binns CW, Van Le T. Availability of antibiotics as over-the-counter drugs in pharmacies: a threat to public health in Vietnam. *Trop Med Int Health TM IH* 1997 ; 2 : 1133 - 9.
33. Nga DTT, Chuc NTK, Hoa NP, Hoa NQ, Nguyen NTT, Loan HT, *et al.* Antibiotic sales in rural and urban pharmacies in northern Vietnam: an observational study. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014 ; 15 : 6.

34. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics* 1977 ; 33 : 159 - 74.
35. Moulis G, Sommet A, Durrieu G, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J-L, *et al.* Trends of reporting of 'serious' vs. 'non-serious' adverse drug reactions over time: a study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Clin Pharmacol* 2012 ; 74 : 201 - 4.
36. Gholami K, Shalviri G. Factors Associated with Preventability, Predictability, and Severity of Adverse Drug Reactions. *Ann Pharmacother* 1999 ; 33 :236 - 40.
37. Laporte J-R. Connaissance des effets indésirables des médicaments: pour une pharmacovigilance plus ambitieuse. *Pilule Prescrire* [Internet]. 2010; Disponible sur: <http://english.prescrire.org/Docu/Archive/docus/ConfPharmacovigPiluleOrPrescrire.pdf>

Annexe 1 - Prevention score for adverse drug reaction

Study: PREVENT-ADRs

Case number	Adverse reaction	Drug(s)	Imputability score			
			C	S	B	NI

Known ADR? → No: score not attributable

↓ Yes

Error in the circuit of the medicine which may explain directly the adverse effect

(check 1 or more items)

→ Yes: avoidable

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Manufacture | <input type="checkbox"/> Dispensation | <input type="checkbox"/> Prescription |
| <input type="checkbox"/> Administration | <input type="checkbox"/> Transcription | <input type="checkbox"/> Self-prescription of listed drug |
| <input type="checkbox"/> Compliance problem | | |

↓ No

Recommendations accessible at the date of the last prescription or last utilization

(From.....) → No: score not attributable

↓ Yes

THE DRUG		Score
A - Respect of recommendations (choose a, b or c)		
a - Recommendation(s) complied with, or absence of precaution had no effect in this instance		+3
b - Item cannot be assessed		0
c - Failure to comply with recommendation(s) by prescriber or patient		-5
THE PATIENT		
B - Other risk factor(s) identified in this patient (choose a, b, c or d)		
a - Present(s), easy to detect (concomitant diseases or adverse drug reactions, association with other drugs at risk)		-3
b - Present(s), difficult to detect (concomitant diseases or adverse drug reactions, association with other drugs at risk)		-1

c - Absent(s)	+2
d - Not assessable (lack of information)	0
C - Adaptation of the prescription to life conditions; and patient's environment (choose a, b or c)	
a – Correct	+1
b – Not assessable (no information)	0
c – Unsuited	-1
THE PRESCRIPTION	
D - Prescription (or self-medication) probably inescapable for the patient (choose a, b or c)	
a – Yes	+2
b – Not assessable	0
c - No (off-label use)	-4
Comments:	
Total	

Annexe 2 - Adverse reaction report translated form

Study: PREVENT-ADRs

I. PATIENT'S INFORMATION

I.1. Case number	I.2. Center	I.3. Age	I.4. Sex	I.5. Relevant medical history (e.g. diagnostics, allergies, pregnancy with last month of period, <i>etc.</i>)	I.6. Other information (weight, height, <i>etc.</i>)
			- Male - Female		

II. REACTION INFORMATION

II.1. Reaction onset (date) _/_/____ Time to onset (after the last use of suspect/interacting drug(s)): _____ (unite) _____	II.3. Seriousness	II.4. Evolution after stopping/ reducing dose of drug (dechallenge)	II.5. Reaction reappear after reintroduction (rechallenge)
II.2. Reaction's description	- Death - Hospitalization/ prolonged inpatient hospitalization - Persistence or significant disability or incapacity - Life-threatening - Congenital anomalies	- Yes - No - NA (no stopping/ reducing dose) - No information	- Yes - No - NA (no reintroduction) - No information
II.6. Reaction treatment		II.7. Evolution of the ADR - Fatal - Not recovered - Fully recovered	

	<ul style="list-style-type: none"> - Recovering - Recovered with sequelae - Unknown
--	--

III. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION

III.1 Suspect/ interacting drug(s) (Name, active substance(s), pharmaceutical form, dosage)	III.2. Administration route	III.3. Dose (quantity / time)	III.4. Indication/ Reason of use	III.5. Therapy dates (from/to)/ Therapy duration	III.6. Manufacturer information

IV. CONCOMITANT DRUG(S) (Exclude those used to treat reaction)

--

V. OTHER NOTES

--

Annexe 3 - Classes anatomiques et sous-groupes thérapeutiques/pharmacologiques les plus fréquents des médicaments suspects dans les notifications évaluées dans les bases de données de pharmacovigilance de Bordeaux et du Vietnam en 2015

Médicaments suspects (n, %)	CRPV de Bordeaux (n=233)	CNPV du Vietnam (n=176)
L - Antinéoplasiques et immunomodulateurs	67 (28,8)	3 (1,7)
L01X – Autres antinéoplasiques*	23 (9,9)	-
L04A – Immunosuppresseurs	15 (6,4)	-
J – Anti-infectieux généraux à usage systémique	50 (21,5)	118 (67,0)
J05A – Antiviraux à usage systémique	10 (4,3)	
J01D – Autres antibactériens bêta-lactamines†	9 (3,9)	52 (29,5)
J04A - Antituberculeux	-	23 (13,1)
J01C – Antibactériens bêta-lactamines, pénicillines	-	13 (7,4)
J01G – Aminosides antibactériens	-	7 (4,0)
N - Système nerveux	37 (15,9)	13 (7,4)
N02B – Autres analgésique et antipyrétiques‡	-	6 (3,4)
N05A – Psycholeptiques	8 (3,4)	-
B - Sang et organes hématopoïétiques	23 (9,9)	10 (5,7)
B01A – Anti-thrombotiques	23 (9,9)	-
C - Système cardiovasculaire	13 (5,6)	2 (1,1)
A - Voies digestives et métabolisme	10 (4,3)	7 (4,0)
H - Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues hormones sexuelles et insulines	8 (3,4)	0 (0,0)
H02A – Corticoïdes à usage systémique non associé	8 (3,4)	-
M - Muscle et squelette	8 (3,4)	10 (5,7)
M01A – Anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens	-	6 (3,4)
V - Divers	7 (3,0)	8 (4,5)
V08A – Produits de contraste iodés	-	6 (3,4)
G - Système génito-urinaire et hormones sexuelles	6 (2,6)	1 (0,6)
D - Médicaments dermatologiques	2 (0,9)	1 (0,6)
P - Antiparasitaires, insecticides et répulsifs	1 (0,4)	0 (0,0)

R - Système respiratoire

1 (0,4)

3 (1,7)

*Autres antinéoplasiques : dérivés du platine, anticorps monoclonaux, inhibiteurs des protéines kinases et autres antinéoplasiques.

†Autres bêta-lactamines : céphalosporines (première, deuxième, troisième et quatrième générations) et carbapénèmes.

‡Autres analgésique et antipyrétiques : paracétamol

Annexe 4 - Type d'effets indésirables graves dans des notifications évaluées dans les bases de données de pharmacovigilance de Bordeaux et du Vietnam en 2015

Effets indésirables graves (n, %)	CRPV de Bordeaux (n=249)	CNPV du Vietnam (n=287)
Affections de la peau et du tissu sous cutané	30 (12,0)	93 (32,4)
Affections hématologiques et du système lymphatique	25 (10,0)	1 (0,3)
Affections du système nerveux	22 (8,8)	23 (8,0)
Affections gastro-intestinales	21 (8,4)	21 (7,3)
Affections psychiatriques	19 (7,6)	7 (2,4)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	18 (7,2)	26 (9,1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	17 (6,8)	2 (0,7)
Affections cardiaques	15 (6,0)	5 (1,7)
Affections hépatobiliaires	14 (5,6)	6 (2,1)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	11 (4,4)	23 (8,0)
Affections vasculaires	11 (4,4)	8 (2,8)
Infections et infestations	8 (3,2)	4 (1,4)
Affections congénitales, familiales et génétiques	7 (2,8)	0 (0,0)
Affections du rein et des voies urinaires	7 (2,8)	0 (0,0)
Affections du système immunitaire	6 (2,4)	52 (18,1)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	6 (2,4)	0 (0,0)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	4 (1,6)	2 (0,7)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	4 (1,6)	0 (0,0)
Investigations	2 (0,8)	4 (1,4)
Affections oculaires	1 (0,4)	7 (2,4)
Affections des organes de reproduction et du sein	1 (0,4)	1 (0,3)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	0 (0,0)	2 (0,7)

Annexe 5 – Répartition dans des items de l'échelle française d'évitabilité des cas évalués dans les bases de données de pharmacovigilance de Bordeaux et du Vietnam en 2015

Item de l'évitabilité	Score	CRPV de Bordeaux (n=132)*		CNPV du Vietnam (n=132)*	
		n	%	n	%
		A- Respect des recommandations du médicament*			
a- Recommandation(s) respectée(s) ; ou : l'absence de prise de précaution n'a joué aucun rôle dans ce cas	+3	86	65,2	82	62,1
b- Item inévaluable (absence d'information)	0	20	15,2	42	31,8
c- Négligence de(s) recommandation(s) par le prescripteur ou le patient	-5	26	19,7	8	6,1
B- Autre(s) facteur(s) de risque identifié(s) chez ce malade					
a- Présent(s), facile(s) à détecter	-3	42	31,8	6	4,5
b- Présent(s), difficile(s) à détecter	-1	6	4,5	2	1,5
c- Absent(s)	+2	76	57,6	72	54,5
d- Item inévaluable (absence d'information)	0	8	6,1	52	39,4
C- Adaptation de la prescription aux conditions de vie et à l'environnement du patient					
a- Correcte	+1	119	90,2	123	93,2
b- Item inévaluable (absence d'information)	0	11	8,3	9	6,8
c- Inadaptée	-1	2	1,5	0	0,0
D- Prescription (ou automédication) probablement incontournable pour le patient					
a- Oui	+2	70	53,0	98	74,2
b- Item inévaluable (absence d'information)	0	23	17,4	31	23,5
c- Non	-4	39	29,5	3	2,3

*Nombre des cas pour lesquels le score d'évitabilité était applicable

Annexe 6 - Caractéristiques des cas évitables évalués dans les bases de données de pharmacovigilance à Bordeaux et au Vietnam en 2015

Sexe*	Age (ans)	Effet(s) indésirable(s)– Gravité†	Médicament(s) suspect(s) - Score d'imputabilité	Score d'évitabilité	Erreur dans le circuit du médicament	Non-respect du RCP (item A)	Facteurs de risque présents (item B)	Prescription non incontournable (item D)
Base de données de Bordeaux - Notifications évitables								
H	60	Anémie, méléna - 2	rivaroxaban – I3, acide acétylsalicylique – I3	-9	Non	Contre-indication : ulcère gastrique un an auparavant, non traité	maladies en cours, polymédication, consommation d'alcool	-
H	85	Hépatite – 3	paracétamol – I2	-11	Non	Posologie inappropriée du médicament: dose journalière du médicament élevée	maladies en cours (insuffisance rénale, malnutrition), alcoolisme	Oui
F	60	Pustulose exanthématique aiguë généralisée - 3	hydroxyzine – I5, ondansétron – I5	-11	Non	Contre-indication : hypersensibilité à la substance active	antécédent d'allergie du médicament (3ème épisode d'une même réaction)	Oui

H	0,1	Bradycardie - 2	kétamine – I5	-	Erreur	-	-	-
					d'administration : injection de kétamine 50 mg, au lieu de 10 mg, chez un enfant intubé, ventilé			
H	80	Diarrhée, déshydratation, malaise - 3	olmésartan – I3	-8	Non	Négligence de précaution d'emploi: il n'y a pas d'arrêt de l'olmésartan dès la survenue de la diarrhée	-	Oui
F	87	Hypotension orthostatique, trouble de l'équilibre, chute – 3	rispéridone – I5	-11	Non	Indication et posologie inappropriée du médicament	âge, maladie en cours (Alzheimer)	Oui
H	81	Douleurs viscérales, nausée - 3	digoxine – I5	-12	Non	Posologie inappropriée du médicament :	maladies en cours (insuffisance rénale)	Oui

						surdosage de digoxine		
F	82	Aplasia, choc septique, syndrome de défaillance multiviscérale – 1	méthotrexate – I5	-	Erreur de prescription : prescription de méthotrexate 2,5mg, 4/jour au lieu de 4/semaine	-	-	-
H	43	Syndrome de détresse respiratoire aiguë, somnolence, pneumopathie d'inhalation – 2	oxazépam – I5	-11	Non	Posologie inappropriée du médicament : surdosage	maladies en cours	Oui: utilisation hors AMM
H	56	Douleur abdominale – 3	lévodopa et inhibiteur de la décarboxylase – I2	-	Problème d'observance: augmentation de la dose par le patient sans avis	-	-	-

de professionnel
de santé

F	96	Œdème pulmonaire aigu, cholestase – 2	Association d'acides aminés, hydrates de carbone, minéraux et vitamines – I3	-11	Non	Posologie inappropriée du médicament : excès d'apport (3-4 litres par jour)	âge, poids <70 kg	Oui
H	83	Hématome sous-dural, épistaxis – 3	rivaroxaban – I5	-11	Non	Posologie inappropriée du médicament : surdosage	âge, polymédication (médicament avec risque de chute : zopiclone, oxazépan)	Oui
H	72	Accident vasculaire cérébral	acide acétylsalicylique – I2	-8	Non	Indication inappropriée du médicament	-	Oui

		hémorragique – 3						
F	71	Hématome intracrânien – 2	dabigatran – I5	-12	Non	Posologie inappropriée du médicament	âge, maladies en cours (insuffisance rénale)	Oui
F	95	Hémorragie génitale - 3	warfarine – I5, acide acétylsalicylique – I5	-11	Non	Posologie inappropriée du médicament	âge, polymédication	Oui
H	18	Dyskinésie, dystonie – 3	palipéridone – I5	-11	Non	Négligence de précaution d'emploi: ne pas arrêter médicament immédiatement après la survenue de la réaction	antécédent d'avoir de réaction similaire avec autre médicament (risperidol)	Oui
H	88	Diarrhée, déshydratation, lymphopénie - 1	colchicine – I2	-11	Non	Posologie inappropriée du médicament: dose élevée	âge	Oui

F	107	Hallucination auditive, Hallucination visuelle - 3	sotalol – I2, rilménidine – I2, furosémide – I2, lormétazépam – I2, oxazépam – I2	-11	Non	Indication inappropriée du médicament	âge, polymédication	Oui
Base de données de Bordeaux - Notifications potentiellement évitables								
F	74	Hémorragie alvéolaire, purpura thrombotique thrombocytopé nique - 1	tenecteplase – I1, clopidogrel – I1	-6	Non	Automédication de l'AINS pour le traitement d'une gonalgie pendant le traitement thrombolytique par Métalyse® pour suspicion d'AVC ischémique	-	Oui
H	78	Coma – 2	Scopolamine – I6	-6	Non	Posologie inappropriée du médicament : surdosage		Oui

H	85	Hématome - 3	warfarine – I5, acide acétylsalicylique – I3	-6	Non	-	âge, polymédication (association AVK- aspirine)	Oui
H	88	Surdosage - 3	digoxine – I5	-5	Non	-	-	Oui
H	57	Diarrhée, entérocolite, insuffisance rénale aiguë - 2	olmésartan / amlodipine – I5	-7	Non	Négligence de précaution d'emploi : ne pas arrêter médicament immédiatement après la survenue de la réaction	-	Oui
H	80	Accident vasculaire cérébral hémorragique - 1	dabigatran – I4	-3	Non	-	-	Oui
F	81	Hématémèse, méléna – 3	apixaban – I5	-3	Non	Non	âge, maladies en cours (terrain de l'AVC ischémique)	Oui

F	80	Hépatite - 3	quétiapine – I2	-7	Non	Mode d'administration et posologie inappropriée du médicament : surdosage et augmente trop rapidement la dose chez un sujet âgé	-	Oui
F	89	Hématome - 3	fluindione – I5	-3	Non	-	âge, poids < 45 kg	-
H	80	Déshydratation, hypernatrémie, accident cérébrovasculaire - 2	furosémide – I3	-7	Non	Négligence de précaution d'emploi : omission de surveiller suffisamment de natrémie en augmentation de la dose du furosémide	âge	-
F	86	Hématome - 3	dabigatran étexilate – I5	-3	Non	Non	âge, maladies en cours (polyglobulie)	Oui

F	72	Hématome au site d'injection, anémie - 3	fondaparinux - I3, ceftriaxone - I5	-7	Non	Mode d'administration inappropriée du médicament : injection intramusculaire de fondaparinux	-	Oui
F	52	Convulsion - 3	disulfiram - I2	-3	Non	Non	alcool	Oui
H	95	État confusionnel, désorientation - 3	pipéracilline - I1	-5	Non	Posologie inappropriée du médicament: dose élevée (12g/ jour)	âge, maladies en cours (insuffisance rénale clairance de créatinine: 20 mL/min)	Non
H	88	Hypocalcémie, fibrillation auriculaire - 2	dénosumab - I2	-7	Non	Négligence de précaution d'emploi : non utilisation de calcium supplémentaire	âge, polymédication	-
F	59	Arrêt respiratoire - 2	fentanyl - I5	-3	Non	-	maladies en cours (COPD)	-

F	59	Hémorragie gastro-intestinale, anémie - 3	kétoprofène – I3	-7	Non	Négligence de précaution d'emploi : risque de contre-indication (problème gastro-intestinal)	antécédent de trouble digestif (hernie hiatale, utilisation en cours de l'IPP – Inexium)	-
H	60	Pancréatite aiguë - 3	pravastatine - I2, metformine – I1	-3	Non	Non	maladies en cours (tumeur de pancréas)	Oui
Base de données du Vietnam - Notifications évitables								
F	53	Choc anaphylactique - 1	céfalexine – I2, oméprazole – I2	-	Auto-prescription d'un médicament inscrit sur liste (ATB)	-	-	-
F	20	Prurit, rash érythémateux - 3	amoxicilline – I2, paracétamol – I2	-	Auto-prescription d'un médicament inscrit sur liste (ATB)	-	-	-
F	32	Prurit, urticaire - 3	chloramphénicol – I2	-	Auto-prescription d'un médicament	-	-	-

					inscrit sur liste (ATB)			
H	58	Dyspnée, prurit, rash érythémateux - 2	amoxicilline – I6, paracétamol – I6	-	Auto-prescription d'un médicament inscrit sur liste (ATB)	-	-	-
F	19	Dyspnée, oedème de la face, oedème périorbitaire - 3	ibuprofène – I4	-	Auto-prescription d'un médicament inscrit sur liste (AINS)	-	-	-
H	88	Frissons, fièvre - 3	piracétam – I3	-8	Non	Indication inappropriée du médicament : piracétam a été utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque et l'hypertension	-	Oui
F	47	Rash érythémateux,	céfalexine – I4	-	Auto-prescription d'un médicament	-	-	-

		prurit, urticaire - 3			inscrit sur liste (ATB)			
F	58	Rash érythémateux, prurit - 3	benzylpénicilline - I4	-	Auto-prescription d'un médicament inscrit sur liste (ATB)	-	-	-

Base de données du Vietnam - Notifications potentiellement évitables

F	58	Rash - 3	paracétamol – I5	-5	Non	Méconnaissance d'un antécédent d'allergie par le professionnel de santé	antécédent d'allergie	Non
F	81	Trouble psychotique - 3	ertapénème – I5, lévofloxacine – I5	-3	Non	Posologie inappropriée du médicament	âge, maladies en cours	Non
H	49	Prurit, rash érythémateux - 3	ampicilline – I6	-5	Non	Contre-indication : hypersensibilité à la substance active	antécédent d'allergie du médicament	-
H	0,5	Test allergique positif, dyspnée, prurit - 3	céfotaxime – I5	-5	Non	Contre-indication : hypersensibilité à la substance active	antécédent d'allergie du médicament	Non

H	37	Convulsion, trouble de la parole, agitation - 2	ertapénème – I4, lévofloxacine – I4	-3	Non	Non	maladies en cours (fonction rénale réduite)	Oui
H	65	Diarrhée – 3	colchicine – I1	-5	Non	Posologie inappropriée du médicament: dose élevée	maladies en cours (troubles digestifs)	Non
F	0,8	Rash érythémateux – 3	amoxicilline – I4	-7	Non	Indication inappropriée du médicament : fièvre	-	Oui
H	40	Dyspnée, rash érythémateux - 2	oméprazole – I4	-7	Non	Méconnaissance d'un antécédent d'allergie par le professionnel de santé	antécédent d'allergie du médicament	-

*Sexe : F Femme, H Homme ; †Gravité: 1 Décès, 2 Mise en jeu du pronostic vital, 3 Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, 4 Incapacité ou invalidité, 5 Malformation ou anomalie congénitale ; (-) Inévaluable.

Annexe 7 - Caractéristiques principales des 50 notifications dans de l'évaluation croisée dans les bases de données de pharmacovigilance de Bordeaux et du Vietnam en 2015

Caractéristiques	CRPV de Bordeaux (n=25)	CNPV du Vietnam (n=25)
Caractéristiques de patient		
Age médian en années [quartiles] {extrêmes}	73,0 [49,0 ; 82,0] {0,1 ; 88,0}	49,0 [34,0 ; 55,0] {0,4 ; 66,0}
Homme (n, %)	15 (60,0)	13 (52,0)
Poids médian en kg [quartiles] {extrêmes}	70,0 [63,0 ; 78,0] {3,0 ; 98,0}	45,0 [40,0 ; 57,0] {8,0 ; 71,0}
Gravité (n, %)		
Mise en jeu du pronostic de vie	7 (28,0)	11 (44,0)
Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation	17 (68,0)	14 (56,0)
Incapacité ou invalidité	1 (4,0)	0 (0,0)
Nombre total des médicaments pris au moment de l'effet par cas (médiane [quartiles] {extrêmes})	6,0 [2,0 ; 8,0] {1,0 ; 16,0}	2,0 [1,0 ; 4,0] {1,0 ; 7,0}
Nombre des médicaments suspects	31	28
Classes de systèmes organes les plus fréquentes (n, %)		
L - Antinéoplasiques et immunomodulateurs	11 (35,5)	0 (0,0)
B - Sang et organes hématopoïétiques	6 (19,4)	2 (7,1)
N - Système nerveux	4 (12,9)	2 (7,1)
J – Anti-infectieux généraux à usage systémique	3 (9,7)	20 (71,4)
Nombre d'effets indésirables	43	54
Classes d'effets indésirables les plus fréquentes (n, %)		
Affections gastro-intestinales	6 (14,0)	6 (11,1)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	5 (11,6)	5 (9,3)
Affections vasculaires	5 (11,6)	2 (3,7)

Troubles du métabolisme et de la nutrition	5 (11,6)	1 (1,9)
Affections de la peau et du tissu sous cutané	4 (9,3)	17 (31,5)
Affections du système immunitaire	0 (0,0)	9 (16,7)

Les cas tirés au sort avaient un profil peu différent de celui de l'échantillon initial. L'âge médian des patients était un peu plus élevé que celui des patients des 150 cas de chacun des deux centres. Le pourcentage d'hommes était de 60,0 % à Bordeaux et 52,0 % au Vietnam. Le poids médian des patients de Bordeaux (70,0 kg) était plus élevé que celui des patients au Vietnam (45,0 kg) avec une plus grande étendue (3,0 - 98,0 vs. 8,0 - 71,0, respectivement). Le nombre médian de médicaments pris au moment de l'effet indésirables était de 6 (IQ : 2 - 8) pour les cas de Bordeaux et de 2 médicaments (IQ : 1 - 4) pour les cas du Vietnam. Pour les 25 cas de Bordeaux, il y avait 31 médicaments suspects et 28 pour les 25 cas du Vietnam. Les classes des médicaments les plus fréquentes de ces deux sous-échantillons de 25 cas étaient semblables à celles de l'ensemble des cas. La plupart des médicaments suspects de Bordeaux était les antinéoplasiques et immunomodulateurs (L, 35,5 %), les médicaments du sang et organes hématopoiétiques (B, 19,4 %) et les médicaments du système nerveux (N, 12,9 %), tandis que pour les notifications du Vietnam, c'étaient les anti-infectieux à usage systémique (J, 71,0 %). Parmi 43 effets indésirables codés dans les 25 cas de Bordeaux, 6 effets étaient des Affections gastro-intestinales (14,0 %), suivis des Troubles généraux et anomalies au site d'administration, des Affections vasculaires et des Troubles du métabolisme et de la nutrition ; 5 effets – 11,6 % pour chacun). Pour les cas du Vietnam, les effets indésirables étaient surtout des Affections de la peau et du tissu sous-cutané (31,5 %) et des Affections du système immunitaire (16,7 %).

Annexe 8 - Caractéristiques des 50 cas dans l'évaluation croisée dans les bases de données de pharmacovigilance de Bordeaux et du Vietnam en 2015

Age (ans)	Sexe *	Gravité †	Effets indésirables graves	Médicaments suspects	Imputabilité (I)		Évitabilité‡	
					CRPV de Bordeaux	CNPV du Vietnam	CRPV de Bordeaux	CNPV du Vietnam
Base de données de Bordeaux								
85	H	3	Hépatite § Hépatite cholestatique II	paracétamol	2	5	1	4
23 jours	H	2	Bradycardie § Hypertension pulmonaire II	kétamine	5	1	1	1
78	H	2	Coma Mydriase, coma, tachycardie II	scopolamine	6	5	2	2
85	H	3	Hématome	warfarine acide acétylsalicylique	5 3	3 3	2	3
43	F	3	Vomissement, nausée, rash maculeux	co-trimoxazole	2	3	4	4
41	H	4	Arthrite, goutte	pembrolizumab	2	4	4	4
78	F	2	Thrombose veineuse profonde, douleur thoracique, électrocardiogramme anormal	fluorouracile irinotécan	2 2	3 2	4	4
63	H	3	Hyponatrémie, hypokaliémie, hypocalcémie	candésartan/ hydrochlorothiazide	3	3	3	4

29	F	3	Méningite	ipilimumab	2	5	4	4
49	H	3	Réaction médicamenteuse avec éosinophile et symptôme systémique, hépatite, rash maculo-papuleux § Hypersensibilité médicamenteuse II	sulfaméthoxazole/ triméthoprime	2	3	3	4
50	F	2	Méningiome	nomégestrol	1	2	5	5
73	F	3	Pancréatite	lévétiracétam	2	3	4	1
81	F	3	Hématémèse, méléna	apixaban	5	3	2	3
65	H	3	Fièvre, hypertension, tachycardie	immunoglobulines humaines polyvalentes	4	4	4	4
41	F	2	Aplasie, fièvre § Asthénie, fièvre, leucopénie, anémie, thrombopénie II	cisplatine doxorubicine étoposide cyclophosphamide	6 6 6 6	4 4 4 4	4 4 4 4	4 4 4 4
86	F	3	Hématome	dabigatran	5	5	2	4
86	F	3	Macroglossie, angioedème	ramipril	2	3	4	4
34	F	3	Anémie hémolytique à test Coombs négatif, fièvre § Anémie hémolytique II	misoprostol	3	5	5	4
81	H	3	Accident ischémique cérébral § Ischémie II	lénalidomide dexaméthasone	2 2	6	4	4

60	H	3	Pneumopathie interstitielle diffuse § Pneumopathie inflammatoire II	amiodarone	2	6	4	4
82	H	3	Hémorragie gastro-intestinale haute Ulcère § Ulcère gastroduodéal peptique II	clopidogrel/ acide acétylsalicylique	3	3	4	3
81	H	2	Hépatite fulminante § Hépatite II	nivolumab	3	6	4	4
88	H	2	Hypocalcémie, fibrillation auriculaire	dénosumab	2	6	2	4
82	H	3	Hépatite	ipilimumab	2	6	4	4
70	H	3	Thrombopénie induite par héparine, thrombose veineuse profonde	héparine	5	5	4	1
Base de données du Vietnam								
45	F	2	Rash érythémateux, hypertension	iobitridol	5	5	4	4
55	H	2	Réaction en relation avec la perfusion, malaise § Réaction anaphylactique II	chlorure de sodium	2	4	5	4
46	H	2	Choc anaphylactique	chymotrypsine	5	6	2	4
				céfotaxime	5	6		
				métronidazole	5	6		
32	H	3	Prurit, urticaire	chloramphénicol	3	2	1	1

49	F	2	Nervosité, dyspnée, palpitations, paresthésie, hyperhidrose	céfotaxime	5	6	4	4
41	H	3	Rash érythémateux, fatigue, prurit	rifampicine	6	6	4	4
57	F	3	Appétit diminué, fatigue	rifampicine	3	5	4	4
51	F	3	Œdème de la face, œdème périorbitaire, prurit, rash	isoniazide	6	5	4	4
61	F	3	Douleur abdominale, dyspepsie, vomissement	diclofénac	3	3	4	4
6	H	2	Réaction anaphylactique	propofol	5	5	4	4
5	F	2	Choc anaphylactique	amikacine	2	4	4	4
49	H	3	Prurit, rash érythémateux	ampicilline	5	6	2	2
49	H	3	Hépatite	prothionamide	2	6	4	4
				lévofloxacine	1			
				pyrazinamide	1			
50	F	3	Arthralgie, sensation vertigineuse, dyspnée, fièvre, nausée, céphalée	éthambutol	4	3	4	4
63	F	3	Rash, prurit	pyrazinamide	2	3	4	4
6	H	2	Choc anaphylactique	céfuroxime	4	5	4	4
			mois					
36	F	2	Choc anaphylactique	céfotaxime	5	5	4	4

12	H	2	Choc anaphylactique	ampicilline/ sulbactam	2	6	3	4
mois								
53	H	3	Prurit, hyperhidrose	diclofénac	4	5	4	4
20	F	3	Prurit, rash érythémateux	amoxicilline	4	2	1	1
				paracétamol	4	2		
63	H	3	Sensation vertigineuse, acouphène, douleur auriculaire	streptomycine	5	5	3	4
58	H	3	Douleur thoracique, nausée, vomissement, prurit	rifampicine/ isoniazide/ pyrazinamide/ éthambutol	2	1	4	3
66	H	3	Dyspnée, hypertension, Réaction anaphylactique	céfopérazone/ sulbactam	4	2	4	5
34	F	2	Choc anaphylactique	céfopérazone	5	6	4	4
54	H	2	Choc anaphylactique	technetium	5	5	4	5

*Sexe : F Femme; H Homme

†Gravité: 1 Décès; 2 Mise en jeu du pronostic vital ; 3 Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation; 4 Incapacité ou invalidité ; 5 Malformation ou anomalie congénitale

‡Évitabilité: 1: évitable, 2: potentiellement évitable, 3: inévaluable; 4: inévitable, 5: NA

§ Codé par CRPV de Bordeaux ; II Codé par CNPV du Vietnam.