

Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé

Iatrogenic risk in elderly patients

Zohra Chadli¹, Kamar Kasraoui¹, Ibtissem Hannachi¹, Amel Chaabane¹, Rim Klii², Haifa Ben Romdhane¹, Naceur A. Boughattas¹, Nadia Ben Fredj¹, Karim Aouam¹

1. Department of Pharmacology, University Hospital of Monastir, Faculty of Medicine, University of Monastir, Tunisia.

2. Internal Medicine Department, University Hospital of Monastir, Tunisia.

RÉSUMÉ

Introduction: Le risque iatrogénique chez les personnes âgées constitue un véritable problème de santé publique en raison de sa fréquence et de sa gravité.

Objectif: Analyser les aspects épidémiologiques, cliniques et chronologiques des effets indésirables médicamenteux survenus chez les sujets âgés et d'identifier les différents médicaments incriminés.

Méthodes: Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur toutes les observations d'effets indésirables médicamenteux chez les sujets âgés, notifiées au service de Pharmacologie Clinique de Monastir sur une période de 17 ans (2004 - 2020). Les tests cutanés médicamenteux ont été réalisés selon les recommandations de l'ENDA et l'imputabilité a été analysée par la méthode française de Bégau et al. Les médicaments ont été regroupés selon la classification ATC.

Résultats: Parmi 545 événements survenus chez les sujets âgés, la responsabilité médicamenteuse a été retenue chez 209 patients. Il s'agissait de 106 hommes et 103 femmes (genre-ratio=1,03). L'âge moyen des patients était 72,3±6 ans. Les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse représentaient 75% de l'ensemble des effets indésirables. La majorité de ces réactions était de type IV (retardée). La majorité des médicaments incriminés appartenaient aux classes suivantes : les anti-infectieux (47%), les médicaments du système musculo-squelettique (20%), les médicaments du système cardio-vasculaire (17%) et les médicaments du système nerveux central (5%).

Conclusion: A travers cette étude, nous avons relevé une prédominance de réactions d'hypersensibilité médicamenteuse retardée ainsi qu'une implication accrue des anti-infectieux et de l'allopurinol dans la survenue d'effets indésirables chez la population âgée.

Mots clés: Effets indésirables, Sujet âgé, Pharmaco-épidémiologie, Imputabilité médicamenteuse.

ABSTRACT

Introduction-Aim: The iatrogenic risk in the elderly is a real public health problem due to its frequency and seriousness. Our study aimed to analyze the epidemiological, clinical and chronological aspects of adverse drug reactions occurring in elderly subjects and to identify the incriminated drugs.

Methods: We carried out a retrospective study of all the observations of adverse drug reactions in elderly subjects, notified to the Clinical Pharmacology department of Monastir over a period of 17 years (2004 - 2020). Drug skin tests were performed according to ENDA recommendations and imputability was analyzed using the French method of Bégau et al. The drugs have been grouped according to the ATC classification.

Results: Among 545 events occurring in elderly subjects, drug responsibility was retained in 209 patients. They were 106 men and 103 women (gender-ratio=1.03). The average age of the patients was 72.3±6 years. Drug hypersensitivity reactions accounted for 75% of all adverse effects. The majority of these reactions were type IV (delayed). The incriminated drugs were: anti-infectives (47%), drugs for the musculoskeletal system (20%), drugs for the cardiovascular system (17%) and drugs for the central nervous system (5%).

Conclusion: Through this study, we noted a predominance of delayed drug hypersensitivity reactions as well as an increased involvement of anti-infectives and allopurinol in the occurrence of adverse effects in the elderly population.

Key words: Elderly, Adverse drug reactions, geriatrics, Pharmacoepidemiology

Correspondance

Zohra Chadli

Laboratory of Pharmacology, University Hospital of Monastir, Faculty of Medicine, University of Monastir, Tunisia

Email: zohrachadly@gmail.com

INTRODUCTION

Le vieillissement, correspond à l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme à partir de l'âge mûr. Il est donc la résultante des effets intriqués des facteurs génétiques et environnementaux auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie [1,2]. Plusieurs limites d'âge (de 55 à 70 ans) ont été proposées dans la littérature afin de définir le vieillissement [3,4]. L'organisation mondiale de la santé (OMS) retient le critère d'âge 65 ans et plus [5]. Ces dernières années, il y'a eu une augmentation importante de l'espérance de vie dans tous les pays du monde [6]. Selon les statistiques du Rapport sur l'état de la population mondiale, d'ici 2050, une personne sur six dans le monde aura plus de 65 ans (16%), contre une sur onze en 2019 (9%). D'ici 2050, une personne sur quatre vivant pourrait avoir 65 ans ou plus [6]. Parallèlement à l'allongement de l'espérance de vie, la prévalence des maladies chroniques augmente aussi régulièrement. En effet, avec l'avancée en âge, la présence simultanée de plusieurs maladies chroniques devient la règle [7,8]. De ce fait, la polymédication, chez le sujet âgé, est habituelle et même nécessaire. Toutefois elle expose les sujets âgés à un risque accru de survenue d'effets indésirables médicamenteux [8,9]. Plusieurs enquêtes ont montré que la iatrogénie médicamenteuse est deux fois plus fréquente après l'âge de 65 ans et que sa prévalence varie de 10 à 40 % selon les études [10,11]. Cette iatrogénie médicamenteuse a un coût humain et économique très élevé chez le sujet âgé [12]. En effet, 10 à 20 % des motifs d'hospitalisation des sujets âgés sont liés à des effets indésirables médicamenteux [13,14]. Plusieurs études récentes ont montré qu'environ un tiers des effets indésirables survenant chez le sujet âgé seraient évitables, c'est à dire qu'ils auraient pu être évités par une prescription appropriée [15]. De ce fait, l'identification des facteurs de risque ainsi que les médicaments incriminés dans la survenue d'effets indésirables chez cette population vulnérable représente une étape primordiale afin de minimiser le risque iatrogène.

Les objectifs de notre étude étaient d'analyser les aspects épidémiologiques, cliniques et chronologiques des effets indésirables médicamenteux survenus chez les sujets âgés et d'identifier les différents médicaments impliqués dans la survenue de ces effets indésirables.

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur toutes les observations d'événements indésirables médicamenteux survenus chez les sujets âgés, notifiées au service de Pharmacologie Clinique du CHU Fattouma Bourguiba de Monastir.

Population de l'étude

Le choix des patients a été fait à travers les observations cliniques de notifications d'événements indésirables

médicamenteux, répertoriées dans la base de données du service de Pharmacologie Clinique de Monastir.

Critères d'inclusion

- Age \geq 65 ans
- Patients ayant présenté au moins un effet indésirable médicamenteux.
- La responsabilité médicamenteuse dans la survenue de l'effet indésirable a été retenue après l'enquête de pharmacovigilance.

Critères de non inclusion

- L'enquête de pharmacovigilance n'a pas pu identifier le médicament responsable de la survenue de l'évènement indésirable (deux ou plusieurs médicaments incriminés).

Enquête de pharmacovigilance

L'imputabilité médicamenteuse a été analysée par la méthode française de Bégaud et al [16]. Les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse ont été classées selon la classification physiopathologique de "Gell et Coombs" [17]. Nous avons utilisé la classification de "Ring et Messmer modifiée" afin d'identifier le grade de sévérité des réactions d'hypersensibilité immédiate [18]. Les tests cutanés médicamenteux (patch test ou test intradermique (TID)) ont été réalisés selon les recommandations de l'ENDA [19]. Les tests de provocation orale ont été réalisés selon des protocoles spécifiques du type de l'évènement et du médicament incriminé. Ces tests ont été réalisés sous surveillance clinique médicale à la consultation externe de pharmacovigilance après avoir eu le consentement écrit du patient.

Tous les médicaments incriminés dans la survenue d'effets indésirables ont été classés selon le système de classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) qui a été proposé par l'OMS [20].

La polymédication, appelée aussi polypharmacie, est définie par OMS comme « l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou l'administration d'un nombre excessif de médicaments » [20].

Le terme de polyopathie est variablement défini et non consensuel. Selon Fortin, la définition la plus acceptée est « la co-occurrence de plusieurs maladies chroniques (au moins 2) chez le même individu sur la même période » [21].

Les différentes atteintes hépatiques ont été classées selon les dernières recommandations européennes « *European Association for the Study of the Liver 2019* » EASL [22].

Tableau 1. Critères de classification des atteintes hépatiques selon les recommandations européennes EASL 2019

Type de l'atteinte hépatique	Critères
Cytolytique	ALAT > 2 x LSN ou rapport ALAT/PA > 5
Cholestatique	PA > 2 x LSN ou ALAT/PA < 2
Mixte	ALAT/PA entre 2 et 5

ALAT : Alanine transaminase, ASAT : Aspartate transaminase, PA : Phosphatase alcaline, LSN : Limite supérieure de la normale

Analyse statistique

La collecte et l'analyse des données ont été effectuées par le logiciel Excel (Office 2007). Les variables qualitatives ont été exprimées en nombre et en pourcentage. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne, écart type et extrêmes.

RÉSULTATS

Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

Durant la période de 17 ans, 3848 notifications d'événements suspects être médicamenteux ont été recensées à partir de la base de données du service de Pharmacologie Clinique de Monastir. Cinq cent quarante-cinq événements sont survenus chez des sujets âgés (Figure 1).

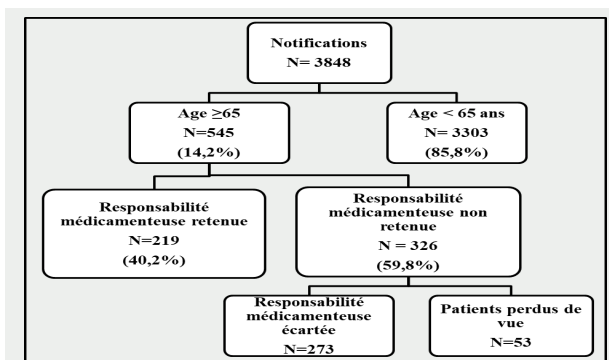


Figure 1. Diagramme d'inclusion

Parmi ces 545 notifications d'événements indésirables, la responsabilité médicamenteuse a été retenue dans 219 des cas. Ces événements sont survenus chez 209 patients différents. En effet, dix patients avaient présenté deux événements différents. Il s'agissait de 106 hommes et 103 femmes (genre-ratio = 1,03). L'âge moyen des patients était 72,3±6 ans. Plus que la moitié des patients (56,3%) avaient un diabète ou une hypertension artérielle (HTA). La notion d'atopie personnelle a été retrouvée chez 26 patients (12,4%). Cent soixante-deux patients (soit 77,6%) prenaient simultanément au moins deux médicaments, avec des extrêmes allant de 1 à 10. Seulement 22,4% de notre population d'étude prenait un seul médicament. Le tableau 2 résume les caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus dans notre étude.

Caractéristiques des effets indésirables

Les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse représentaient 75% de l'ensemble des effets indésirables survenus chez nos patients.

Les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse

Selon la classification de "Gell et Coombs", les réactions d'hypersensibilité retardée (Type IV) étaient prédominantes (N=131 ; 80%). Le pourcentage des réactions d'hypersensibilité immédiate (Type I) était 20% (N=33).

Tableau 2. Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients ayant présenté des effets indésirables

Caractéristiques démographiques	Moyenne±écart-type (extrêmes)* (N= 209)
Age (ans)	72,3±6 (65-98)*
Poids (Kg)	65,9±10,4 (50-85)*
Genre-ratio (H/F)	1,03 (106/103)
Antécédents pathologiques	
	n (pourcentage)
Diabète	62 (30%)
HTA	55 (26,3%)
Dyslipidémie	19 (9%)
Cardiaques (ACFA et SCA)	18 (8,6%)
Goutte	8 (3,8%)
BPCO	7 (3,3%)
Arthrose	5 (2,4%)
Autres (neurologiques, rénaux, hypothyroïdie, cirrhose hépatique et tuberculose pulmonaire)	16 (7,6%)
Caractéristiques cliniques	
	n (pourcentage)
Atopie personnelle	26 (12,4%)
Antécédent d'intolérance médicamenteuse	27 (13%)
Polymédication mineure (2 à 4 médicaments)	103 (49,3%)
Polymédication majeure (≥5 médicaments)	59 (28,3%)
Habitudes de vie	
	n (pourcentage)
Tabac	31 (15%)
Alcool	3 (1,5%)

HTA : hypertension artérielle, ACFA : arythmie complète par fibrillation auriculaire, SCA : syndrome coronarien aigu, BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive.

Les réactions d'hypersensibilité immédiate (Type I)

Selon la classification de "Ring et Messmer modifiée" la majorité des réactions d'hypersensibilité immédiate étaient de grade I (73%).

La figure 2 représente la répartition selon le grade des réactions d'hypersensibilité immédiate.

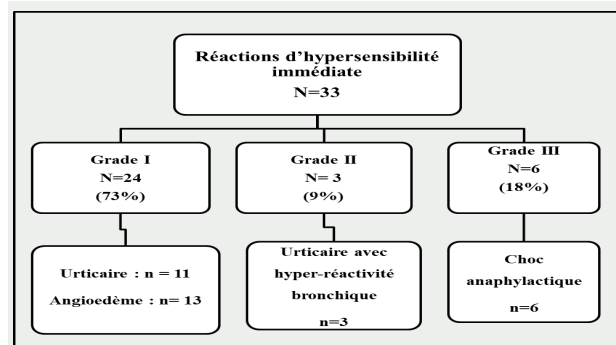


Figure 2. Répartition des réactions d'hypersensibilité immédiate selon la classification de Ring et Meissner modifiée (18)

Les réactions d'hypersensibilité retardée (Type IV)

La majorité des réactions d'hypersensibilité retardée était à type d'éruption maculo-papuleuse (EMP) (52%), suivie par le DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) (22%), la vascularite (6%), l'érythème pigmenté fixe (EPF) (5%), les réactions de photosensibilité (5%), la PEAG (Pustulose Exanthématique Aigue Généralisée) (4%), l'eczéma, les éruptions bulleuses et les éruptions lichénoïdes (2% chacun).

La majorité des réactions d'hypersensibilité retardée était bénigne (71,8%). Les formes sévères de réactions

d'hypersensibilité retardée incluant le DRESS syndrome, la PEAG et les éruptions bulleuses représentaient 28,2% de l'ensemble des réactions.

Les autres effets indésirables

Les autres effets indésirables survenus chez nos patients étaient essentiellement de type : hépatique (n=22), hématologique (n=12) et rénal (n=7).

Le tableau 3 représente la répartition des autres effets indésirables, en dehors des réactions d'hypersensibilité, survenus chez notre population d'étude. L'atteinte hépatique était cytolytique chez 8 patients, cholestatique chez 6. Six patients avaient présenté une insuffisance hépatocellulaire. Une augmentation isolée des taux de gamma glutamyl-transpeptidase (GGT) a été notée chez un seul patient. Les atteintes hématologiques étaient : une bicytopenie chez cinq patients, une leucopénie chez trois, une pancytopenie chez trois, une thrombopénie chez un.

Tableau 3. Les autres effets indésirables survenus chez notre population d'étude en dehors des réactions d'hypersensibilité

Types des effets indésirables	N (%)
Atteinte hépatique	22 (40%)
Atteinte hématologique	12 (22%)
Atteinte rénale	7 (13%)
Atteinte neurologique	6 (11%)
Intolérance digestive	4 (7%)
Syndrome malin des neuroleptiques	2 (3,5%)
Stibio-intoxication	2 (3,5%)

N : Effectif, % : Pourcentage

Chronologie des effets indésirables

Le délai entre le début d'administration des médicaments incriminés et la survenue des effets indésirables a varié de 5 minutes à 7 ans.

Quarante-huit effets indésirables ont nécessité l'hospitalisation des patients (22%). L'évolution était favorable dans la majorité des cas (N=208 ; 95%) après l'interruption de la prise du médicament incriminé. Quatre patients sont décédés (1 patient avait présenté un syndrome de Lyell et 3 avaient une insuffisance hépatocellulaire). Le taux de mortalité globale chez notre population d'étude était de 2%.

Explorations allergologiques

Les tests cutanés médicamenteux (patch test ou IDT) ont été réalisés chez 47 patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité. Ces tests étaient positifs chez 15 patients (32% des cas) (10 bêta-lactamines, 1 spiramycine, 1 iopromide, 1 cimétidine, 1 paracétamol et 1 captopril). Dans le cadre de l'étude de la réactivité croisée entre les pénicillines, 4 patients ayant présentés une réaction d'hypersensibilité à la benzylpénicilline, ont bénéficié d'un test de provocation orale à l'amoxicilline. Tous ces patients avaient un IDT négatif à l'amoxicilline. Le test de provocation orale a été réalisé à la consultation externe de pharmacovigilance en administrant l'amoxicilline à des doses progressives par pallier de 30 mn sous surveillance clinique rapprochée. Le test de provocation orale était

négatif chez les 4 patients.

Imputabilité médicamenteuse

La responsabilité médicamenteuse a été retenue sur des critères chronologiques, sémiologiques et bibliographiques (score de Bégau). Le tableau 4 représente la répartition du score de Bégau pour les événements inclus dans notre étude. Chez 22 patients la responsabilité médicamenteuse a été retenue malgré une imputabilité douteuse.

Tableau 4. Scores intrinsèques d'imputabilité médicamenteuse

Imputabilité intrinsèque	Effectif	Pourcentage (%)
Douteuse	22	10%
Plausible	92	42%
Vraisemblable	89	41%
Très vraisemblable	16	7%

Médicaments incriminés

La majorité des médicaments incriminés appartenait aux classes suivantes : les anti-infectieux (47%), les médicaments du système musculo-squelettique (20%), les médicaments du système cardio-vasculaire (17%) et les médicaments du système nerveux central (5%). Le tableau 4 présente la répartition des médicaments incriminés dans la survenue des effets indésirables selon la classification ATC.

Les anti-infectieux

Les pénicillines et les antituberculeux étaient prédominants avec des fréquences respectives de 41 et 17% (Tableau 4).

Les médicaments du système musculo-squelettique

L'allopurinol (81%), suivi par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), représentaient les seuls médicaments appartenant à ce système de la classification ATC.

Système cardiovasculaire

La majorité des médicaments incriminés du système cardio-vasculaire appartenait à la classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (N=11), suivie par les hypolipémiants (N=8), les diurétiques (N=7), les anti-arythmiques (N=6), les inhibiteurs calciques (N=4), et les bêta-bloquants (N=1) (Tableau 4).

Médicaments du système nerveux

Les médicaments appartenant au système nerveux étaient répartis comme suit : les antiépileptiques (N=6), les antalgiques (N=2), les produits anesthésiques (N=2) et neuroleptique (N=1) (Tableau 5).

Les autres médicaments incriminés

Le tableau III représente les médicaments appartenant aux systèmes ATC suivants : digestif et métabolisme (N=6), sang et organes hématopoïétiques (N=3), hormones systémiques (N=1), antinéoplasiques et agents immunomodulateurs (N=6), antiparasitaires (N=4) et divers (N=4).

Tableau 5. Répartition des médicaments responsables de la survenue des effets indésirables chez notre population d'étude

Classe thérapeutique (Total=219)	Médicaments	N (%)
J- Anti-infectieux à usage systémique : 105 (48%)	Pénicillines	41 (39%)
	Antituberculeux	18 (17,1%)
	Fluoroquinolones	15 (14,4%)
	Macrolides	11 (10,5%)
	Céphalosporines	8 (7,6%)
	Aminosides	4 (3,8%)
	Antifongiques	3 (2,8%)
	Antiviraux	2 (1,9%)
	Sulfamides	2 (1,9%)
	Immunoglobulines1	1 (1%)
M - Système musculo squelettique : 43 (19,6%)	humaine	
	Allopurinol	35 (81%)
C- Système cardio-vasculaire : 37 (17%)	AINS	8 (19%)
	Captopril	7 (19%)
	Amiodarone	6 (16%)
	Furosémide	4 (11%)
	Fenofibrate	4 (11%)
	Atorvastatine	4 (11%)
	Périndopril	4 (11%)
	Hydrochlorothiazide	3 (8%)
	Nifédipine	2 (5%)
	Amlodipine	2 (5%)
N- Système nerveux : 11 (5%)	Aténolol	1 (3%)
	Carbamazépine	5
	Paracétamol	1
	Morphine	1
	Halothane	1
	Gabapentine	1
	Lidocaïne	1
L- Agents antinéoplasiques et agents immunomodulateurs : 6 (2,7%)	Chimiothérapie	4
	Azathioprine	2
A – Système digestif et métabolisme : 6 (2,7%)	Sulfasalazine	2
	Metformine	1
	Mésalazine	1
	Oméprazole	1
	Cimétidine	1
P – Antiparasitaires : 5 (2,3%)	Antipaludéens de synthèse	3
	Antimoniote de méglumine	2
	Clopidogrel	2
B - Sang et organes hématopoiétiques : 2 (0,9%)		
V- Autres : 4 (1,8%)	Produits de contraste iodés	4

N : Effectif, % : Pourcentage

Pour les réactions d'hypersensibilité immédiates sévères, les médicaments incriminés étaient les anti-infectieux (89%) et les médicaments du système musculo-squelettique (11%).

Pour les réactions d'hypersensibilité retardées sévères, les médicaments incriminés étaient les anti-infectieux (46%), l'allopurinol (37,8%), la carbamazépine (8,1%), le célécoxib la metformine et la sulfasalazine 2,7% chacun.

DISCUSSION

A travers cette étude, nous avons relevé une prédominance de réactions d'hypersensibilité médicamenteuse retardée ainsi qu'une implication accrue des anti-infectieux et de l'allopurinol dans la survenue d'effets indésirables chez la population âgée. Durant la période de 17 ans, 219 notifications d'effets indésirables survenus chez les sujets âgés ont été recensées à partir de la base de données du service de Pharmacologie Clinique de Monastir. Ces événements ont été survenus chez 209 patients différents. En effet, dix patients avaient présenté deux effets indésirables différents. L'âge moyen de nos patients était 72,3 ans avec des extrêmes allant de 65 à 98 ans. Nos résultats rejoignent ceux d'une étude Tunisienne réalisée par Jouini et al. ayant inclus 28 sujets âgés présentant des effets indésirables médicamenteux, qui a montré que l'âge moyen des patients était de 74±7ans [23]. Dans une autre étude Tunisienne, incluant 688 sujets âgés ayant présenté des effets indésirables médicamenteux, Charfi et al. avaient montré que l'âge des patients était de 71,5±5,48 ans [24]. Les mêmes résultats ont été retrouvés dans les études qui ont été réalisées chez les autres populations. Par exemple, dans l'étude de Hallas et al., l'âge moyen des patients ayant présenté des effets indésirables était de 76,6 ans avec des extrêmes allant de 66 à 90 ans [25]. Pareil, dans l'étude de De Paepe et al., ayant inclus 80 sujets âgés présentant des effets indésirables médicamenteux, l'âge moyen des patients était de 76 ans avec des extrêmes allant de 65 à 84 ans [26]. Par contre, dans une étude réalisée par Tangiisurum et al., ayant inclus 74 sujets âgés ayant présenté des effets indésirables, l'âge moyen était de 87,1 ans [27]. Toutefois, les auteurs de cette étude n'ont pas pris en considération la limite d'âge de 65 ans qui a été proposée par l'OMS pour définir un sujet âgé [5]. Dans notre population d'étude le genre-ratio (H/F) était égal à 1,03. La même absence de genre prédominant chez les sujets âgés ayant présenté des effets indésirables médicamenteux a été retrouvée dans d'autres études, à l'image de celle réalisée par Tangiisurum et al., qui a trouvé un genre ratio de 1,05 [27]. Toutefois, dans la littérature il existe une grande controverse en ce qui concerne le genre prédominant dans la survenue d'effets indésirables chez les sujets âgés. En effet, certaines études rapportent la prédominance masculine chez les sujets âgés ayant présenté des effets indésirables à l'image des celles réalisées par Cveehof et al. [28] et Cristina et al. [29], qui ont rapporté des genre-ratio (H/F) respectifs de 1,6 et 2. Par contre, plusieurs autres études épidémiologiques rapportent la prédominance féminine chez les sujets âgés ayant présenté des effets indésirables. Par exemple, l'étude de Charfi et al. [24], a trouvé un genre-ratio (F/H) égal à 1,2. Les résultats des études de Hallas et al. [24] et de De Paepe et al. [26], confirment cette prédominance féminine et rapportent des genre-ratio (H/F) respectifs de 0,7 et 0,85. D'autres facteurs de risque ont été discutés dans la littérature, tels que les antécédents pathologiques. Dans notre étude, plus que la moitié des patients avaient un diabète ou une HTA et

seulement 12,4% avaient des antécédents cardiaques ou pulmonaires. L'étude de Veehof et al. [28], incluant 195 sujets âgés de plus de 65 ans ayant présenté des effets indésirables, a montré que les principaux antécédents pathologiques associés à la survenue d'effets indésirables étaient : les pathologies cardiaques, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et l'HTA avec des Odds-ratio (OR) respectifs de 1,8 ; 1,6 et 1,3. Par contre, le diabète n'était pas significativement associé à la survenue d'effets indésirables chez ces patients (OR=0,8 et IC [0,5-2,5]). Dans la littérature, plusieurs études ont montré une association significative entre la polymédication et la survenue d'effets indésirables chez la population âgée [30,31]. La polymédication, appelée aussi polypharmacie, est définie par l'OMS comme « l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou l'administration d'un nombre excessif de médicaments » (WHO, 2004). Habituelle et souvent légitime chez le sujet âgé, elle est dite appropriée quand elle est justifiée par la polyopathie ou une situation médicale complexe et lorsque les traitements prescrits respectent les recommandations. A l'inverse, elle est problématique lorsqu'un ou des médicaments sont prescrits de manière inappropriée ou que leur bénéfice attendu n'est pas obtenu. L'excès de médicaments fait peser des risques importants sur la santé, en particulier des personnes âgées. Il existe en effet une association significative entre la polymédication et la survenue d'effets indésirables, d'interactions médicamenteuses, voire une augmentation de la mortalité [8,9]. Certains auteurs caractérisent la polymédication selon le nombre de médicaments administrés. Ils qualifient ainsi de "polymédication mineure" l'administration de 2 à 4 médicaments et de "polymédication majeure" l'utilisation de 5 médicaments et plus. Plus récemment, le terme "d'hyperpolypharmacie" ou de "polymédication excessive" sont apparus pour désigner une consommation de 10 médicaments ou plus. Dans notre étude, environ la moitié des patients (49,3%) était sujet à une polymédication mineure, et le tiers était sujet à une polymédication excessive (28,3%). Seulement le quart de nos patients prenaient un seul médicament. Nos résultats rejoignent ceux d'une étude danoise, qui a montré que les deux tiers des personnes âgées ayant présenté des effets indésirables prenaient simultanément plus que deux médicaments [31]. Dans une autre, Passerelli et al. ont comparé la consommation moyenne de médicaments entre deux groupes de sujets âgés de plus de 65 ans [32]. Ils ont démontré que chez le groupe de 115 sujets âgés ayant présenté des effets indésirables le nombre moyen de médicaments utilisés était significativement plus élevé que celui du groupe de sujets âgés n'ayant pas présenté d'effets indésirables ($p < 10^{-3}$). Ces résultats ont été corroborés par une revue de la littérature récente, réalisée par Alhawassi et al. qui avait comme objectif la détermination des facteurs de risque associés à la survenue d'effets indésirables chez les sujets âgés [13]. Quatorze études étaient incluses dans cette revue. En effet, les auteurs avaient exclu toutes les études qui n'ont pas utilisé la limite d'âge de 65 ans fixée par l'OMS. Cette revue confirme l'hypothèse que la

polymédication représente un facteur de risque important de la survenue d'effets indésirables chez les sujets âgés. Dans notre étude, l'effet indésirable le plus fréquent était les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse de type IV. La classification de Gell et Coombs répartit les réactions d'hypersensibilité immunologiques en 4 catégories en fonction du délai d'apparition des symptômes et du type de cellules impliquées. Les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse sont généralement de Type I ou IV. Les réactions immédiates (Type I), qui représentaient dans notre étude 20% de l'ensemble des réactions d'hypersensibilité, surviennent le plus souvent quelques minutes à moins d'une heure après la prise du médicament. Elles peuvent se manifester par un érythème, de l'urticaire, des angioedèmes ou encore par un choc anaphylactique. Dans notre étude, 33 patients avaient présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate (20%). Les deux tiers de ces réactions étaient bénignes (grade I) à type d'urticaire ou d'angioedème. Seulement 9 patients (27%) avaient présenté de réactions d'hypersensibilité sévère (grades II et III). En effet six patients avaient présenté un choc anaphylactique (3%) et trois une urticaire associée à une hyper-réactivité bronchique (1,5%). Les médicaments incriminés étaient les anti-infectieux (89%) et les médicaments du système musculo-squelettique (11%). Dans la littérature, les données s'intéressant à l'étude de la prévalence des réactions d'hypersensibilité immédiate chez les sujets âgés sont rares. Une seule étude, réalisée par Chisaki et al. incluant 7301 cas d'effets indésirables survenus chez des sujets âgés, a montré que la fréquence de choc anaphylactique était de 4,5% [33]. Ce résultat est proche de celui retrouvé dans notre étude vu que 3% de nos patients ont présentés un choc anaphylactique. La majorité de notre population d'étude (80%) avait présenté une réaction d'hypersensibilité retardée (type IV). De même que les réactions immédiates, la majorité des réactions d'hypersensibilité retardée était bénigne (71,8%). L'exanthème maculo-papuleux représentait la moitié de ces réactions d'hypersensibilité. Pareil, cette éruption cutanée était prédominante dans la majorité des études réalisées chez les sujets âgés. Les formes sévères de réactions retardées représentaient le tiers de l'ensemble de réactions d'hypersensibilité. Ces réactions sont graves car elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital des patients ou engendrer des graves séquelles. Elles regroupent essentiellement, le DRESS syndrome, la PEAG et les toxidermies bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell). En raison de leur pronostic, ces toxidermies doivent être rapidement identifiées afin d'orienter la prise en charge. Les médicaments les plus incriminés étaient les anti-infectieux (46%) et l'allopurinol (37,8%). Pareil dans l'étude de Charfi et al. réalisée dans la population Tunisienne, les anti-infectieux étaient les plus incriminés dans la survenue des réactions sévères (34%) [34]. L'allopurinol a été incriminé dans 12% des cas [34]. Dans notre étude le délai entre le début d'administration des médicaments et la survenue d'effets indésirables variait de 5 minutes à 7 ans. Il est aujourd'hui admis que le délai

de survenue d'un effet indésirable dépend de son mécanisme physiopathologique. En effet les réactions d'hypersensibilité immédiate qui sont liées à une production excessive d'immunoglobulines E (IgE-médiées), surviennent généralement quelques minutes à une heure après la prise médicamenteuse. Alors que pour les réactions retardées (médiées par les lymphocytes T), le tableau clinique débute typiquement entre une à six semaines après l'initiation du médicament en cause. Par contre les effets indésirables dose-dépendants (toxiques), tels que les atteintes hépatiques et hématologiques, peuvent se développer des mois, voire des années, après le début du traitement. De ce fait, la diversité des effets indésirables qui ont été inclus dans notre étude, peut expliquer la grande variabilité du délai entre la prise médicamenteuse et le début des symptômes qui a été relevée chez nos patients. Dans notre étude l'évolution était favorable dans la majorité des cas (95%) après l'arrêt du médicament responsable. Dans la littérature, l'évolution des cas d'effets indésirables survenus chez les sujets âgés était favorable dans la majorité des études. Quarante-huit effets indésirables ont nécessité l'hospitalisation (soit 22%). Dans l'étude de Passerelli et al., 11,3% des sujets âgés ont été hospitalisés pour un effet indésirable [33]. Le taux de mortalité global dans notre série était de 2%. Un patient avait un syndrome de Lyell et trois avaient une insuffisance hépatocellulaire. Nos résultats rejoignent ceux de l'étude de Charfi et al., qui ont rapporté un taux de mortalité global de 4% parmi les sujets âgés ayant présentés un effet indésirable sévère [34]. Les tests cutanés médicamenteux, constituent un véritable outil d'investigation des réactions d'hypersensibilité médicamenteuse. En effet, ils permettent souvent d'identifier d'une façon formelle le médicament responsable et de proposer des alternatives thérapeutiques. Dans notre étude, les tests cutanés médicamenteux ont été réalisés chez 22,5% de nos patients selon les recommandations de l'ENDA. Ces tests se révélaient positifs dans le tiers des cas. Ainsi, les tests cutanés nous ont permis de confirmer la responsabilité du médicament incriminé chez 15 patients (32%). Pour certains médicaments tels que l'allopurinol et la sulfasalazine, la responsabilité médicamenteuse a été retenue malgré la négativité des tests cutanés (68%). En effet, la sensibilité et la spécificité des tests cutanés vis à vis de ces deux médicaments sont médiocres. Lorsque les tests cutanés sont négatifs, le diagnostic repose sur les tests de provocation (orale ou injectable). Ces derniers doivent être effectués en milieu hospitalier, sous surveillance clinique étroite. Dans ce cas le test de provocation a pour objectif d'écarter d'une façon formelle la responsabilité du médicament incriminé. Les tests de provocation peuvent aussi avoir comme objectif la recherche d'une alternative thérapeutique chez le patient. Dans notre étude, le TPO a été réalisé chez 4 patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité à la benzylpénicilline, dans le but de trouver une alternative thérapeutique au sein des pénicillines. Tous ces patients ont bien toléré le TPO à l'amoxicilline. Nous avons adopté la classification "ATC" recommandée par l'OMS, pour grouper les médicaments qui ont été pris par notre

population d'étude [16]. Cette classification permet la standardisation des groupes de médicaments. Dans notre étude la classe médicamenteuse la plus impliquée dans la survenue d'effets indésirables était celle des anti-infectieux, suivis par les médicaments du système musculo-squelettique et les médicaments du système cardiovasculaire avec des fréquences respectives de 47 ; 20 et 17%. Nos données rejoignent celles retrouvées dans l'étude de Veehof et al. [28], qui a montré que les médicaments les plus incriminés dans la survenue d'effets indésirables chez les sujets âgés étaient les anti-infectieux (15%), suivis par les médicaments des systèmes cardiovasculaires et musculo-squelettique avec des fréquences respectives de 13 et 8%. Pareil, dans l'étude réalisée par Charfi et al., les médicaments les plus incriminés étaient les anti-infectieux (33%), suivis par les médicaments des systèmes cardiovasculaires (23%) [24]. Par contre, dans la majorité des autres études les médicaments du système cardio-vasculaire représentent la classe médicamenteuse la plus pourvoyeuse d'effets indésirables chez les sujets âgés. Par exemple, dans les études réalisées par Jouini et al., De Paepe et al. et Tangisuram et al. cette classe médicamenteuse était prédominante avec des fréquences respectives de 96,6 ; 51 et 34% [23,26,27]. La discordance de ces résultats avec ceux de notre étude peut être expliquée par le fait que le choix des sujets âgés qui ont été inclus dans ces trois dernières études a été fait parmi les patients qui ont consulté aux urgences. Ce choix peut être responsable d'un biais de sélection. Les sujets âgés qui consultent aux urgences ne constituent pas un groupe représentatif de la population âgée. Au sein des anti-infectieux, les médicaments les plus responsables de la survenue d'effets indésirables étaient les bêta-lactamines. Nos résultats sont concordants avec la majorité des autres études mêmes celles réalisées chez les sujets adultes et les enfants [24,35]. Notre étude a aussi montré que les médicaments du système musculo-squelettique, et notamment l'allopurinol, étaient fréquemment impliqués dans la survenue d'effets indésirables médicamenteux chez les sujets âgés. En effet, dans la littérature, l'allopurinol a été fréquemment impliqué dans la survenue de réactions d'hypersensibilité médicamenteuse retardée chez les personnes âgées et notamment de toxidermies sévères. Plusieurs cas de DRESS et de syndrome de Lyell induits par la prise de l'allopurinol ont été rapportés dans la littérature [35-37]. A travers cette étude, nous insistons sur l'importance de l'enquête de pharmacovigilance dans la prise en charge des sujets âgés présentant des événements indésirables suspects être d'origine médicamenteuse. Les tests cutanés médicamenteux ont un intérêt indéniable dans l'identification du médicament incriminé surtout en cas de polymédication.

Au terme de cette analyse, nous confirmons les hypothèses couramment admises suggérant que la polymédication, les anti-infectieux et l'allopurinol sont fréquemment associée à la survenue d'effets indésirables chez les sujets âgés. Néanmoins, ce travail présente certaines limites qui sont liées à l'absence de certaines données dans les observations cliniques des patients,

vu le caractère rétrospectif de cette étude. De ce fait, nous pensons que l'élargissement de l'échantillon de notre population en réalisant une étude multicentrique, pourrait donner une meilleure évaluation des facteurs de risque associés à la survenue d'effets indésirables médicamenteux chez les sujets âgés Tunisiens.

CONCLUSION

A travers cette étude, nous avons relevé une prédominance de réactions d'hypersensibilité médicamenteuse retardée bénignes ainsi qu'une implication accrue des anti-infectieux et de l'allopurinol dans la survenue d'effets indésirables chez la population âgée. Devant la vulnérabilité de cette population, nous insistons sur le fait que le diagnostic d'effets indésirables médicamenteux doit être systématiquement évoqué face à un ou plusieurs symptômes qui apparaissent après l'introduction d'un médicament et non expliqués par l'évolution de la maladie.

RÉFÉRENCES

1. J. Crooksl. H. Stevenson. *Drugs and the Elderly*. Crooks J, Stevenson IH, editors. Oxford, The Macmillan Press. Palgrave Macmillan UK; 1979. 147 p.
2. Koch-Weser J, Greenblatt DJ, Sellers EM, Shader RI. Drug Disposition in Old Age. *N Engl J Med*. 1982;306:1081-8.
3. Trinh-Duc A, Doucet J, Bannwarth B, Trombert-Pavot B, Carpentier F, Bouget J, et al. Admissions des sujets âgés aux Services d'Accueil des Urgences pour effets indésirables médicamenteux. *Therapies*. 2007 Sep 1;62(5):437-41.
4. Shah RR. Drug development and use in the elderly: Search for the right dose and dosing regimen. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58(5):452-69.
5. Organisation Mondiale de la Santé. *Rapport mondial sur le vieillissement et la santé*. 2016;
6. United N. *World population prospects 2019*. Department of Economic and Social Affairs. 2019.
7. Christine Arenson, Jan Busby-Whitehead, Kenneth Brummel-Smith, James G. O'Brien, Mary H. Palmer WR. *Reichel's Care of the Elderly: Clinical Aspects of Aging*. 2009.
8. Carbonin, P. U., Antonelli-Incalzi, R., & Bernabei R. Clinical pharmacology and geriatrics. *Lancet*. 1987;329(8535), 747.
9. Everitt DE AJ. Drug Prescribing for the Elderly. *Arch Intern Med*. 1986 Dec 1;146(12):2393-6.
10. Physicians R of the RC of. Medication for the elderly. *JR Coll Physicians Lond*, 18, 7. 1984;18,7.
11. Lamy PP. New dimensions and opportunities. *Drug Intell Clin Pharm*. 1985;19(5):399-402.
12. Melmon KL. Preventable Drug Reactions — Causes and Cures. *N Engl J Med*. 1971 Jan 14;284(24):1361-8.
13. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek B, Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging*. 2014;9:2079-86.
14. Mannesse CK, Derkx FHM, De Ridder MAJ, Man In 'T Veld AJ, Van Der Cammen TJM. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing*. 2000 Jan 1;29(1):35-9.
15. Michel, P., Quenon, J. L., & Djihoud A. Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé: premiers résultats d'une étude nationale. *Études et résultats*, (398). 2005;
16. Bégau, B., Evreux, J. C., Jouglard, J., & Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments: actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie (Paris)*. 1985;40(2):111-8.
17. Gell, P. G. H., & Coombs RRA. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. *Clin Asp Immunol*. 1975;2.
18. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*. 1977 Feb 26;309(8009):466-9.
19. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs-an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. 2013;
20. World Health Organization. *The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/DDD)*. 2009.
21. Fortin M, Stewart M, Poitras M-E, Almirall J, Maddocks H. A Systematic Review of Prevalence Studies on Multimorbidity: Toward a More Uniform Methodology. *Ann Fam Med* 2012; 10:142-151
22. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019 Jun 1;70(6):1222-61.
23. Jouini S, Djebbi O, Souissi S, & Bouhajja B. Part de la iatrogénie médicamenteuse dans le recours des personnes âgées aux urgences: Etude épidémiologique observationnelle prospective. *Tun Med*, 91, 2013.
24. Charfi R, El Aidli S, Zaïem A, Kastalli S, Sraïri S, Daghfous R, Lakhali M. Adverse drug reactions in older adults: a retrospective study from pharmacovigilance. *Thérapie*. 2012 Sep-Oct;67(5):471-6. doi: 10.2515/therapie/2012059. Epub 2012 Dec 18. PMID: 23241257.
25. Hallah J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Brosen K, Haghfelt T, et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med*. 1990 Aug 1;228(2):83-90.
26. De Paepe P, Petrovic M, Outtier L, Van Maele G, Buylaert W. Drug interactions and adverse drug reactions in the older patients admitted to the emergency department. *Acta Clin Belg*. 2013;68(1):15-21.
27. Tangiisuran B, Kinyenje E, Tangiisuran B, Davies J, Rajkumar C. Adverse drug reactions in older people. *Rev Clin Gerontol*. 2010;1-4.
28. Veehof LJG, Stewart RE, Meyboom-De Jong B, Haaijer-Ruskamp FM. Adverse drug reactions and polypharmacy in the elderly in general practice. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;55:533-6.
29. Rodrigues MCS, De Oliveira C. Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2016;24.
30. Frazier SC. Health Outcomes and Polypharmacy in Elderly Individuals. *J Gerontol Nurs*. 2005 Sep;31(9):4-9.
31. Vass M, Hendriksen C, Vass MDM, Carsten Hendriksen MD. Medication for older people. *Zeitschrift für Gerontol und Geriatr* 2005 383. 2005 Jun;38(3):190-5.
32. Passarelli MCG, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse Drug Reactions in an Elderly Hospitalised Population. *Drugs Aging* 2005 229. 2012 Sep 11;22(9):767-77.
33. Chisaki Y, Aoji S, Yano Y. Analysis of Adverse Drug Reaction Risk in Elderly Patients Using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) Database. *Biol Pharm Bull*. 2017;40(6):824-9.
34. Charfi R, El Aidli S, Zaïem A, Kastalli S, Sraïri S, Daghfous R, Lakhali M. Serious adverse drug reactions in older adults notified to pharmacovigilance. *Thérapie*. 2012 Sep-Oct;67(5):465-70. doi: 10.2515/therapie/2012060. Epub 2012 Dec 18. PMID: 23241256.
35. Bjorkman A, Phillips-Howard PA. Adverse reactions to sulfa drugs: implications for malaria chemotherapy. *Bull World Health Organ*. 1991;69(3):297.
36. Hernandez-Salazar A, de Leon-Rosales SP, Rangel-Frausto S, Criollo E, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Epidemiology of Adverse Cutaneous Drug Reactions. A Prospective Study in Hospitalized Patients. *Arch Med Res*. 2006 Oct 1;37(7):899-902.
37. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(2):121-6.