



HAL
open science

Bilan de l'activité du centre régional de pharmacovigilance de Grenoble (du 1er janvier 1985 au 30 juin 1988)

Isabelle Maniglier Gachet-Ponnaz

► **To cite this version:**

Isabelle Maniglier Gachet-Ponnaz. Bilan de l'activité du centre régional de pharmacovigilance de Grenoble (du 1er janvier 1985 au 30 juin 1988). Sciences pharmaceutiques. 1989. dumas-01647758

HAL Id: dumas-01647758

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01647758>

Submitted on 24 Nov 2017

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

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

2^e exemplaire

UNIVERSITE Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences Technologie Médecine
U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la merci - La Tronche

Année: 1989

N° d'ordre: 7029

BILAN DE L'ACTIVITE DU CENTRE REGIONAL
DE PHARMACOVIGILANCE DE GRENOBLE

(du 1^{er} janvier 1985 au 30 juin 1988)

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER GRENOBLE I
pour obtenir le grade de: DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Mme MANIGLIER Isabelle née GACHET-PONNAZ

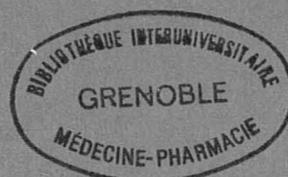
[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 7 juillet 1989 devant:

M. le Professeur ROCHAT J. Président du Jury
et

Mme VINCENT F. Biologiste des Hopitaux

M. MAULINI J.C. Pharmacien



UNIVERSITE Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences Technologie Médecine
U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la merci - La Tronche

Année: 1989

N° d'ordre:

BILAN DE L'ACTIVITE DU CENTRE REGIONAL
DE PHARMACOVIGILANCE DE GRENOBLE

(du 1^{er} Janvier 1985 au 30 Juin 1988)

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER GRENOBLE I
pour obtenir le grade de: DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Mme MANIGLIER Isabelle née GACHET-PONNAZ

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 7 juillet 1989 devant:

M. le Professeur ROCHAT J. Président du Jury
et

Mme VINCENT F. Biologiste des Hopitaux

M. MAULINI J.C. Pharmacien



A Jean Marc

A mes parents

A Annie

A mes amis

qui m'ont entourée et aidée au cours de
mes études, qu'ils en soient de tout
coeur remerciés

A mes beaux parents,

avec toute mon affection

A Monsieur le Pr. J.ROCHAT

Qui m'a fait l'honneur de présider
cette thèse qu'il trouve ici le
témoignage de ma reconnaissance et mes
sincères remerciements.

A Mme F. VINCENT

Vous m'avez fait l'honneur de me proposer mon sujet de thèse. Je vous témoigne ici ma reconnaissance et espère avoir été digne de votre confiance. Veuillez accepter mes sincères remerciements.

A Mme le Dr. C. BARJHOUX

Vous avez suivi toutes les étapes de cette étude. Vos conseils et votre disponibilité m'ont permis de mener à bien ce travail; je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance.

A Mme le Dr. M. GIRARDIER

Sans votre collaboration à l'étude informatique, ce travail n'aurait pu aboutir. Soyez en très vivement remerciée.

A Monsieur J.C. MAULINI

Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir siéger dans mon jury de thèse. Veuillez accepter mes sincères et respectueux remerciements pour votre précieuse collaboration et votre grande compréhension.

A Monsieur le Pr. M. GAVEND

Je vous remercie de m'avoir accueillie
dans votre service pour y effectuer ce travail.

A toutes les personnes qui ont participé à ce travail et plus particulièrement

Mme C. GIRAUD

Pour son aide précieuse et son réconfort dans les moments difficiles

Tout le personnel du centre de pharmacovigilance de Grenoble

PLAN GENERAL

PLAN

INTRODUCTION

1^{ère} partie:

GENERALITES

I LA PHARMACOVIGILANCE:

A. Définition	p: 17
B. Organisation générale en France	p: 18
a) La Commission Nationale de Pharmacovigilance	
b) Le Comité Technique.	
c) Le Centre Régional	

II LE CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE GRENOBLE

A. Définition.	p: 20
B. Rôles et objectifs.	p: 20
C. Composition et rôle de chaque membre	p: 22
D. Le fonctionnement	p: 25
E. La collecte des observations	p: 25
a) En ce qui concerne le C.H.U.	
b) En ce qui concerne les praticiens extérieurs au C.H.U	
F. Le dossier de Pharmacovigilance	p: 26
G L'imputabilité	p: 26

2^{ème} partie:

**BILAN DE L'ACTIVITE DU
CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE
DE GRENOBLE
(Janvier 85 - juin 88)**

I LA PROGRESSION DE L'ACTIVITE DU CENTRE	p: 35
II LES MODALITES DE NOTIFICATION D'EFFETS INDESIRABLES	
A. La qualité du déclarant	p: 37
B. Le lieu du déclarant	p: 39
C. Les moyens de notification	p: 39
III LE TYPE DE DOSSIER	p: 40
IV ETUDE DES EFFETS INDESIRABLES	
A. Protocole de travail	p: 41
B. La méthode	p: 41
a) Critères d'inclusion	
b) Critères d'exclusion	
C. Le recueil des données	p: 42
a) Le recueil manuel	
b) Etude informatisée	
c) Liste et codages des variables définies	
d) Regroupement de certaines variables	

D. Résultats généraux

a) Concernant les médicaments

- 1- Répartition et étude des médicaments impliqués
selon leur classe pharmacologique p: 54
- 2- Répartition et étude des voies d'administration
p: 59
- 3- Doses administrées p: 61
- 4- Répartition et étude des réadministrations p: 61
- 5- Répartition et étude des imputabilités intrinsèques
p: 63
- 6- Répartition et étude des imputabilités extrinsèques
p: 64
- 7- Croisement de l'imputabilité intrinsèque par
l'imputabilité extrinsèque p: 66
- 8- Relation de cause à effet entre le médicament et
l'effet indésirable p: 66

b) Concernant l'effet observé chez le malade

- 1- Répartition et étude des effets inattendus p: 68
- 2- Répartition et étude des délais entre la prise
médicamenteuse et l'apparition des symptômes p: 68
- 3- Répartition et étude des gravités p: 71
- 4- Répartition et étude des évolutions p: 72

E. Etude de la population observée

- a) Répartition de la population selon le sexe p: 74
- b) Répartition de la population selon l'âge p: 74
- c) Etude des paramètres liés à l'âge
 - 1- Croisement de l'âge par la classe pharmacologique p: 76
 - 2- Croisement de l'âge par l'effet indésirable p: 78
 - 3- Croisement de l'âge par la consommation médicamenteuse au moment de l'accident p: 80
 - 4- Croisement de l'âge par la gravité p: 82
 - 5- Croisement de l'âge par l'évolution p: 85

F. Etude des classes pharmacologiques provoquant ces effets indésirables

- a) Croisement de la classe par le type d'effet p: 87
- b) Croisement de la classe par l'imputabilité extrinsèque p: 92
- c) Croisement de la classe par la gravité p: 95

G. Etude du type d'effet indésirable enregistré

- a) Croisement du type d'effet par le délai d'apparition des symptômes p: 99
- b) Croisement du type d'effet par la gravité p: 101
- c) Croisement du type d'effet par l'évolution p: 104

V ETUDE DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

A. Tableau	p: 106
B. Commentaires	p: 107

VI ETUDE DES SEVRAGES

A. Tableau	p: 110
B. Commentaires	p: 111

VII ETUDE DES TERATOTOXICITES ET FOETOTOXICITES

A. Tableau	p: 113
B. Commentaires	p: 114

VIII CONCLUSIONS

IX BIBLIOGRAPHIE	p: 121
-------------------------	--------

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La pharmacovigilance, science qui se développe depuis une quinzaine d'années est actuellement de plus en plus reconnue par le corps médical. L'activité croissante du centre régional de pharmacovigilance de Grenoble (CRPVGR) est là pour en témoigner.

Il nous a donc paru intéressant de dresser un bilan de cette activité sur les quatre dernières années, plus particulièrement sur la période allant du 1er janvier 1985 au 30 juin 1988 (4).

Nous avons donc dans un premier temps défini la pharmacovigilance et rappelé son organisation sur le territoire Français.

Un bref chapitre a été rédigé à propos du CRPVG. Nous y exposons sa composition, son rôle et son fonctionnement. Nous détaillons également le dossier de pharmacovigilance et la méthode d'imputabilité que nous avons utilisée.

Dans un second temps, notre analyse a portée sur 640 dossiers établis et stockés par le CRPVGR. Après exclusion de ceux relatant les sevrages, les interactions médicamenteuses, les térato et foetotoxicités etc...) les 570 restant sont plus spécialement étudiés par des croisements informatiques.

Enfin une dernière partie a été consacrée aux dossiers exclus précédemment: sevrages; interactions médicamenteuses; térato et foetotoxicités déclarés.

1^{ère} partie
GENERALITES

I LA PHARMACOVIGILANCE

A. Définition

L'OMS (rapport technique n°498/1972) la définit comme suit: "Toute activité tendant à obtenir des indications systématiques sur les liens de causalité probable entre les médicaments (que l'on peut se procurer avec ou sans ordonnance) et les réactions adverses dans une population".

Il est bon de commenter le terme: "*réaction adverse*" qui signifie effet indésirable défini comme une manifestation nocive, non recherchée, survenant chez certains sujets, au cours d'un traitement médicamenteux. On parle aussi d'effet inattendu.

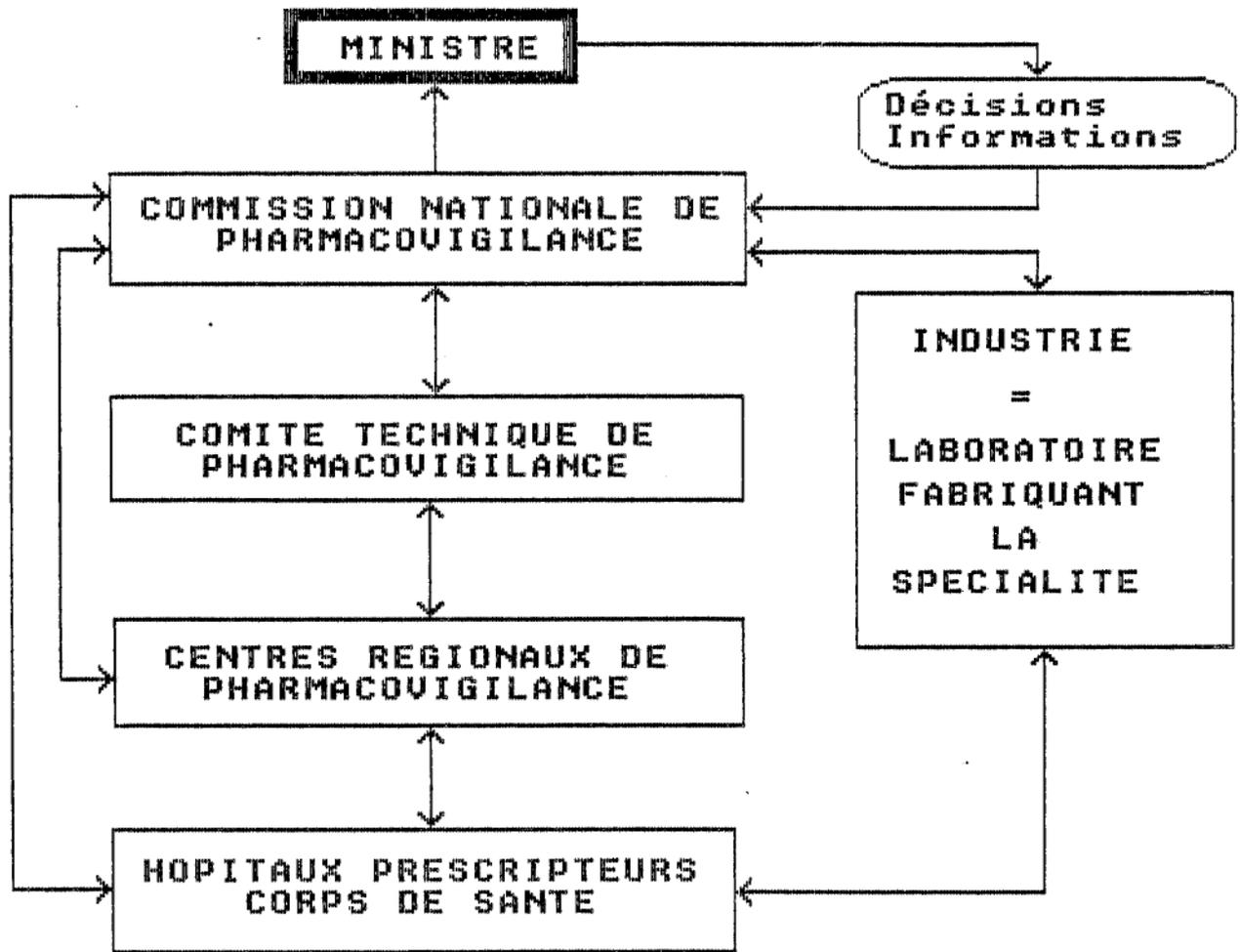
Plus clairement: La pharmacovigilance étudie les effets inattendus ou indésirables du médicament dans son utilisation normale. Ceci exclue:

- *les erreurs de prescription,
- *les intoxications aiguës,
- *les toxicomanies autre que médicamenteuses.

Une nouvelle orientation de la pharmacovigilance se fait vers la recherche "*d'effets désirables*" qui peuvent déboucher pour le médicament considéré vers une nouvelle indication.

B. Organisation générale de la pharmacovigilance en France.

Elle est illustrée par le schéma suivant:



a) La commission nationale de pharmacovigilance.

Elle est composée de représentants des autorités sanitaires et sociales de l'industrie pharmaceutique, de pharmacologues, de toxicologues, de médecins et de pharmaciens hospitaliers et libéraux. Elle représente l'instance décisionnelle en matière de pharmacovigilance.

C'est elle qui, après examen des données transmises par les centres régionaux et les laboratoires sera en mesure de conseiller le ministre pour les décisions à prendre en ce qui concerne:

- L'arrêt ou la poursuite de la commercialisation d'une spécialité.
- Le changement de tableau.
- La restriction des indications.Etc...

b) Le comité technique.

C'est un intermédiaire entre la commission nationale et les centres régionaux de pharmacovigilance. Son rôle est de coordonner le travail de base, étayer et sélectionner les dossiers qui seront présentés en commission nationale.(10).(2).

c) Les centres régionaux.

Il existe actuellement 31 centres régionaux de pharmacovigilance en France. Leur fonctionnement est semblable pour tous. (Cf "*Le centre de pharmacovigilance de Grenoble*").

II LE CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE GRENOBLE

Il représente un des 31 centres régionaux de pharmacovigilance français.

A. Définition:

Il s'agit d'une structure de santé publique créée par le ministre de la santé il y a environ quatorze ans (en novembre 1975)

Celle-ci est implantée dans le centre hospitalier universitaire de Grenoble (Hopital A.MICHALLON)

Son responsable est Monsieur le Pr M.Gavend.

Elle est reliée au ministère par une convention.

B. Rôles et objectifs du centre:

Comme tous les centres régionaux, celui de Grenoble doit:

- Etablir un recueil des effets indésirables qui sont signalés spontanément ou après demandes de renseignements par les services cliniques ou par les praticiens de ville.

- Valider les observations qui en découlent, c'est à dire faire des recherches bibliographiques puis imputer les différents médicaments.

- Répondre aux demandes de renseignements.

- Participer aux enquêtes émanant du centre lui-même ou proposées par les autres centres régionaux.

- Renforcer les relations avec les différents services cliniques du CHU et les hopitaux des environs ainsi qu'avec les praticiens de ville. Ces relations permettent de mieux faire connaitre aux medecins les objectifs et l'intérêt de la pharmacovigilance.

- Avoir une participation accrue aux opérations réalisées dans le CHU en vue de parfaire l'utilisation des médicaments.

- Prendre en charge les enquêtes demandées par le comité technique de pharmacovigilance .

- Réaliser des recherches donnant lieu à la publication d'articles et de mises au point sur certains sujets, dans des revues spécialisées.

- Développer l'information sur le médicament dans le cadre du CHU, en publiant des articles (Bulletin local de la Pharmacovigilance) et dans celui de la formation médicale continue (Enseignement post-universitaire).

- Organiser des séminaires et publier un bulletin local (Documentations bibliographiques).

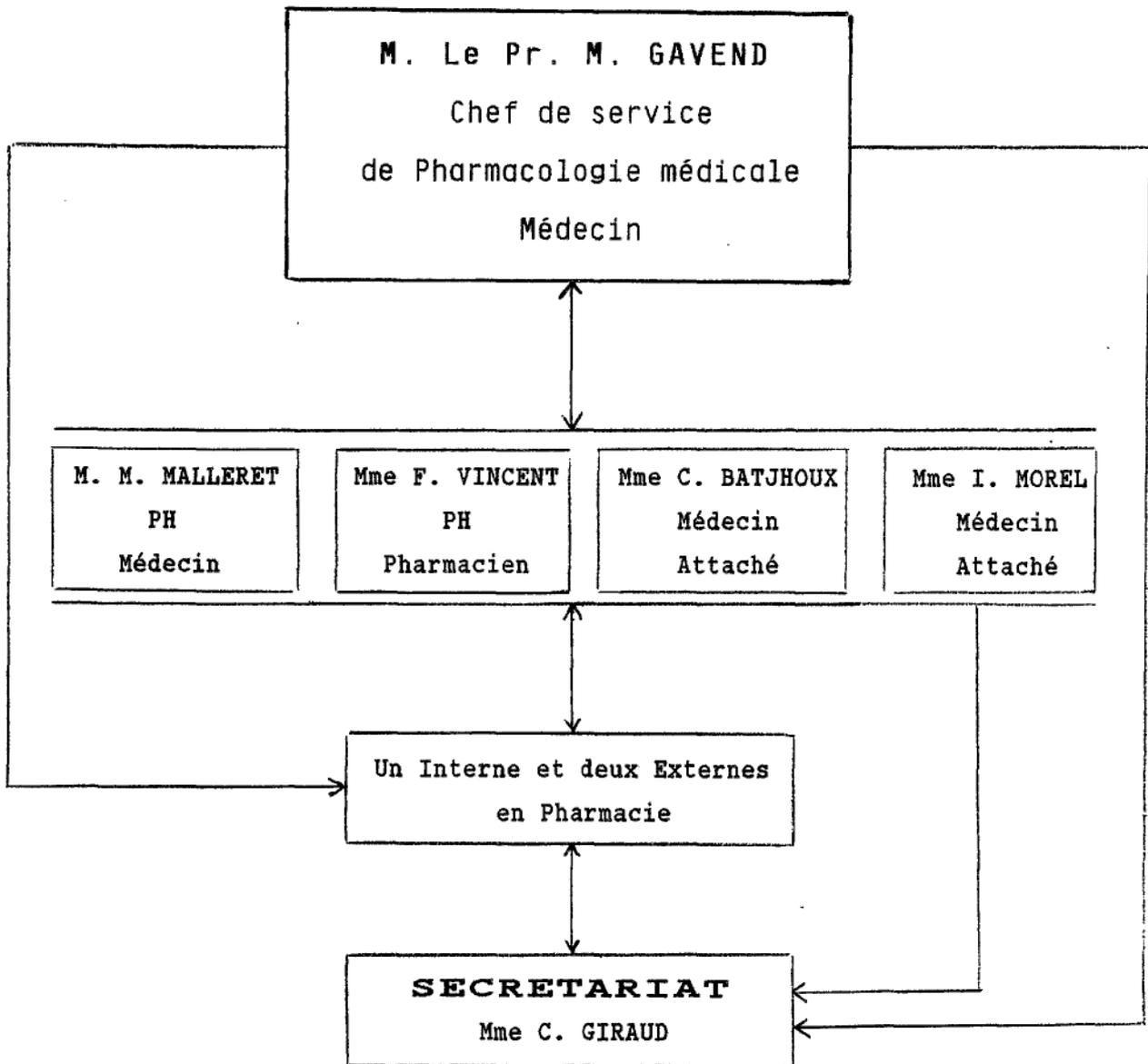
- Elaborer des travaux de recherche à partir des possibilités données par l'information du centre.

- Entretenir des relations avec les organismes locaux et nationaux (Réunions périodiques de l'association des centres de pharmacovigilance)

- Procéder à des études épidémiologiques et évaluer les coûts des pathologies iatrogènes.

C. Composition et rôles de chaque membre.

a) Composition:



PH: Praticien Hospitalier

b) Rôles de chaque membre:

1- M. le Pr. GAVEND

Medecin, Professeur biologiste, Chef de service

Activités:

- Réponses aux demandes de renseignements.
- Relation avec les services hospitaliers.
- Traitement des observations.
- Recherches bibliographiques.
- Relation avec les autres centres régionaux de pharmacovigilance.
- Participation aux enquêtes.
- Relation avec les autorités de tutelle.

2- M. M. MALLARET

Medecin, Praticien hospitalier.

Activités:

- Réponse aux demandes de renseignements.
- Relation avec les services hospitaliers.
- Traitement des observations.
- Recherches bibliographiques.
- Participation aux enquêtes.
- Etudes entreprises avec les services cliniques en rapport avec la pharmacovigilance.

3- Mmes C.BARJHOUX et I.MOREL

Toutes deux medecins attachés.

Activités:

- Recueil systématique des observations dans les services hospitaliers.
- Traitement des informations, saisie informatique des dossiers.

- Participation aux enquêtes et suivi du programme d'informatisation.

4- Mme F.VINCENT

Pharmacien, Maitrise en biologie humaine

Praticien hospitalier.

Activités:

- Réponse aux demandes de renseignements.
- Relation avec les services hospitaliers.
- Encadrement des étudiants stagiaires fréquentant le centre (internes, externes en pharmacie).
- Traitement des observations et saisie informatique des dossiers.
- Recherches bibliographiques.
- Participation aux enquêtes et suivi du programme d'informatisation.

5- Les étudiants hospitaliers:

Un interne (en stage pour six mois dans le centre) et deux externes en pharmacie (en stage pour quatre mois) travaillent ensemble et participent à la collecte des observations dans les services cliniques, à l'élaboration des réponses aux demandes de renseignements et donc aux recherches bibliographiques.

6- Mme C.GIRAUD

Secrétaire médicale.

Activités:

Assure tous les travaux de secrétariat propres au centre et participe à la gestion administrative des dossiers et au traitement informatique.

D. Le fonctionnement du centre

Le centre de pharmacovigilance de Grenoble, situé au quatrième étage de l'hôpital A.MICHALLON, dans le service de pharmacologie est ouvert tous les jours du lundi au vendredi de 9h00 à 18h00.

Pendant ces heures d'ouverture le centre répond :

- Aux appels téléphoniques ou messages laissés sur répondeur.

- Au courrier.

Pour les demandes de renseignements concernant un médicament, un problème de térato et foetotoxicité, le centre demande un délai de 24h00 au moins pour répondre efficacement.

Par ailleurs il collecte les observations, les traite et les stocke.

E. La collecte des observations

a) En ce qui concerne le CHU :

- Les services contactent le centre lorsqu'un problème concernant un médicament se pose. Ils le font :

- * Soit par téléphone

- * Soit par consultation directe au centre

Eventuellement le problème soulevé donnera lieu à une observation.

- Le personnel du centre se rend dans les services pour obtenir des observations qui n'auraient pas été déclarées ou pour avoir des renseignements sur tel ou tel dossiers en cours.

b) Concernant les praticiens extérieurs au CHU:

Ils transmettent leurs observations soit:

- * Par téléphone
- * Par visite au centre
- * Par courrier

Dans ce dernier cas, ils rempliront un imprimé spécial.

F. Le dossier de pharmacovigilance:

(voir pages 27-28)

Il est rédigé sur une fiche cartonnée particulière qui a valeur de dossier médical (donc soumis au secret professionnel).

Lorsque ce dossier est complet un des responsables du centre établit l'imputabilité des médicaments mis en cause.

G) L'imputabilité

Définition

"c'est la responsabilité du médicament suspecté dans la survenue de l'effet indésirable constaté". (10)

L'imputabilité se définit selon deux aspects:

- * Imputabilité intrinsèque:

Celle ci regroupe:- l'imputabilité chronologique

- l'imputabilité sémiologique.

- * Imputabilité extrinsèque ou bibliographique:

La méthode utilisée pour imputer et celle de J.BEGAUD, J.C.EVREUX, J.JOUGLARD, G.LAGIER

(voir pages 30 à 33)

PHARMACOVIGILANCE

Correspondant Tél.

Service hospitalier

Hospitalisation } Code
 Consultation } Date

Autre :

ORIGINE

Observation relevée } par : Informations recueillies par :
 le : visite lettre téléphone

MALADE Nom : Prénom : Profession :

Adresse : Code postal Orig. géo. :

Date de naissance ou âge : Sexe : Poids : Taille : Morphologie :

Antécédents et terrain

.....

.....

.....

Grossesse : non oui Réactions : à :

Age ou date D.R. : Manifestation antérieure similaire liée à la même thérapeutique à une autre thérapeutique

Motif de l'hospitalisation ou de la consultation :

MÉDICAMENTS NOM - PRESENTATION	VOIE	DATE et DUREE	DOSE par :	R *	MOTIF(s) de la prescription
		début du traitement : dernière prise : date : heure :	prise : jour : semaine : mois : totale :	C <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/>	
		début du traitement : dernière prise : date : heure :	prise : jour : semaine : mois : totale :	C <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/>	
		début du traitement : dernière prise : date : heure :	prise : jour : semaine : mois : totale :	C <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/>	
		début du traitement : dernière prise : date : heure :	prise : jour : semaine : mois : totale :	C <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/>	
		début du traitement : dernière prise : date : heure :	prise : jour : semaine : mois : totale :	C <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/>	

* Relation de cause à effet estimée 1 : douteuse, 2 : plausible, ou 3 : vraisemblable, en fonction de critères C (chronologiques et évolutifs), S (sémiologiques - cliniques et paracliniques), B (bibliographiques)

Autres médicaments
(de responsabilité estimée nulle)

.....

.....

Les références bibliographiques utilisées par le centre sont les suivantes:

- Dictionnaire VIDAL
- MEYLER'S SIDE EFFECTS OF DRUGS.
10^{ème} Ed. MNG Dukes Elsevier 1987
- IATROGENIC DISEASES
3^{ème} Ed. PF D'Arcy JP Oxford Medical Publication
Griffin 1986
- TEXTBOOK OF ADVERSE DRUG REACTION
3^{ème} Ed. DM Davies Oxford Medical Publication 1985
- PHARMACOLOGIE CLINIQUE
base de la thérapeutique, JP Giroux G Mathé G
Meyniel 1979
- THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS
7^{ème} Ed. Macmilan Goodman and Gilman
- MARTINDALE
28^{ème} Ed. The extra pharmacopeia. The pharmaceutical
press
- Dossiers regroupant des photocopies d'articles
concernant les différentes classes médicamenteuses, les
différentes pathologies iatrogènes.
- Dossiers spécialisés: ex " Médicaments et
grossesse", " Médicaments et allaitement", etc..
- Dossiers de documentation par spécialités pharma-
ceutiques fournis par les laboratoires fabricants.
- Dossiers regroupant les fiches de transparence,
les lettres d'information des laboratoires pharma-
ceutiques et les bulletins publiés par le centre.
- Thèses et Revues disponibles dans le service.

Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments*

Actualisation de la méthode utilisée en France

B. BÉGAUD, J.C. EVREUX, J. JOUGLARD, G. LAGIER

Résumé. Cette actualisation de la méthode d'imputation des effets inattendus ou toxiques des médicaments utilisée par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance sur plusieurs milliers d'observations annuelles, respecte les principes fondamentaux de la méthode originelle (J. Dangoumau, J.C. Evreux, J. Jouglard. *Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. Thérapie* 1978; 33 : 373-81). Elle envisage séparément l'imputabilité intrinsèque concernant exclusivement la possibilité de relation de cause à effet de chaque médicament face à un événement clinique et/ou paraclinique déterminé et l'imputabilité extrinsèque, seulement basée sur les connaissances bibliographiques.

L'imputabilité intrinsèque repose sur sept critères répartis en deux groupes (critères chronologiques et sémiologiques). L'appréciation des données ressortant de l'analyse du cas est faite à la lumière des connaissances générales sur l'événement et éventuellement, dans la mesure où elles sont suffisamment spécifiques pour aider l'imputation, sur l'événement en tant qu'effet médicamenteux. Elle fait donc abstraction de notions bibliographiques sommaires (du type effet « connu » ou « inconnu » du médicament). Par convention, l'imputabilité intrinsèque doit être établie séparément pour chaque médicament, sans tenir compte du degré d'imputabilité des médicaments associés (qui devra cependant toujours être mentionnée dans les rapports concernant le cas). Le score d'imputabilité intrinsèque passe de trois à cinq niveaux (avec un niveau inférieur I_0 et niveau supérieur I_4). Ceci paraît de nature à faciliter certaines comparaisons internationales.

L'appréciation de l'imputabilité extrinsèque s'est orientée sur une cotation systématisée des données bibliographiques sur l'effet inattendu ou toxique soupçonné, avec trois niveaux standards (B_0 à B_2) établis grâce à l'analyse systématique d'ouvrages de base détenus par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Un niveau B_0 facultatif est attribué après une analyse bibliographique exhaustive négative.

Mots-clés : Effets indésirables médicamenteux (imputation); Médicaments; Pathologie iatrogène; Pharmacologie clinique (méthodologie); Toxicité médicamenteuse.

Unexpected or toxic drug reaction assessment (imputation). Actualization of the method used in France

B. BÉGAUD, J.C. EVREUX, J. JOUGLARD, G. LAGIER
Thérapie 1985; 40 : 111-8.

Summary. Voir page 115.

Depuis que la méthode utilisée en France pour imputer aux médicaments des effets inattendus ou toxiques a été publiée (1), l'expérience acquise par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (sur plusieurs milliers d'observations annuelles) a suggéré un certain nombre de changements de nature à réduire les distorsions d'interprétation par de nouveaux utilisateurs et faciliter les comparaisons internationales. Cette actualisation respecte le principe fondamental de la méthode originelle qui distingue une imputabilité intrinsèque (ne concernant que le cas clinique) et une imputabilité extrinsèque (ne concernant que les connaissances bibliographiques) appréciées séparément pour chaque médicament.

IMPUTABILITÉ INTRINSÈQUE

L'imputabilité intrinsèque concerne exclusivement la possibilité d'une relation de cause à effet, non obligatoirement exclusive, entre chaque médicament pris par un malade donné et la survenue d'un événement clinique ou paraclinique déterminé. Elle doit être établie de manière indépendante pour chaque médicament pris par le malade avant la survenue de l'événement et n'est pas influencée par le degré d'imputabilité des médicaments associés. Elle repose

* Une traduction anglaise de cet article est proposée dans ce même numéro, pages 115-8.

Sixièmes Journées Françaises de Pharmacovigilance, Clermont-Ferrand, 22 et 23 novembre 1984.

Groupe de Travail du Comité Technique de Pharmacovigilance, Direction de la Pharmacie et du Médicament.

Tirés à part : G. Lagier, Mission Scientifique, Direction de la Pharmacie et du Médicament, Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité Nationale, 1, place de Fontenoy, 75700 Paris Cedex 07.

sur sept critères répartis en deux groupes : critères chronologiques et sémiologiques. Les données ressortant de l'analyse du cas sont appréciées à la lumière des connaissances générales concernant l'événement (évolution habituelle, différentes causes possibles...) et le (ou les) médicament(s). Mais il est très important de considérer que les connaissances concernant le couple événement-médicament, c'est-à-dire l'événement en tant qu'effet possible du médicament, ne doivent être prises en compte que dans la mesure où elles sont validées, précises et surtout suffisamment spécifiques (modalités évolutives, degré et facteurs de risque, sémiologie clinique, examens complémentaires...) d'une étiologie médicamenteuse donnée pour pouvoir aider l'imputation.

L'établissement de l'imputabilité intrinsèque d'un médicament, ainsi définie, s'apparente donc très clairement à un diagnostic clinique médical normalisé, à la nuance près que *par convention*, le rôle causal possible des médicaments associés ne peut la diminuer.

Cette option particulière tend à favoriser les capacités de détection précoce d'effets médicamenteux inattendus ou toxiques quand plusieurs médicaments sont pris en même temps par le malade (éventualité très fréquente), donc la sensibilité aux dépens de la spécificité. Elle implique bien évidemment que l'imputabilité puisse être réappréciée ultérieurement de manière différente dans le cadre d'une enquête validant la possibilité d'un tel effet inattendu ou toxique chez les malades traités avec ce médicament. Ces différents points ne seront pas développés dans le cadre de cet exposé.

Critères chronologiques

Les critères chronologiques concernent l'administration, l'arrêt et la réadministration du médicament.

Administration du médicament

Le délai entre l'administration du médicament et la survenue de l'effet inattendu ou toxique présumé peut être :

- *très suggestif* : par exemple, choc anaphylactique survenant immédiatement après une injection parentérale ou 15 à 20 minutes après une prise orale; mais aussi malformation fœtale pour laquelle l'administration du médicament suspect chez la mère coïncide avec une période précise et limitée de formation de l'organe atteint.

- *incompatible* : par exemple, cancer ou cirrhose hépatique détectés quelque jours après la prise du médicament ou médicament manifestement pris après la survenue de l'événement, à moins que l'on envisage l'aggravation d'une maladie préexistante (ou une amélioration imprévue puisque cette méthode concerne les effets inattendus, donc éventuellement bénéfiques).

- *compatible* : autres cas.

Arrêt du médicament

L'évolution de l'effet inattendu ou toxique présumé après l'arrêt du médicament peut être :

- *suggestive* : régression de l'événement coïncidant bien avec cet arrêt.

- *non concluante* : régression paraissant au contraire plutôt spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles (par exemple : corticoïde appliqué sur un eczéma), ou évolution inconnue, ou recul insuffisant ou lésions de type irréversible (par exemple : insuffisance rénale par néphropathie interstitielle chronique), ou enfin, médicament non arrêté.

La survenue d'un décès est généralement, en dehors de la mort subite inexplicée, considérée comme une modalité évolutive de l'événement initial. Elle peut éventuellement gêner l'imputation de celui-ci, si elle est précoce, en empêchant de constater sa régression.

- *non suggestive*, allant à l'encontre du rôle du médicament : absence de régression de troubles de type réversible (mais aussi régression complète des troubles sans que le médicament ait été arrêté).

Réadministration du médicament

La séquence des événements après réadministration ou reprise (généralement fortuite) du médicament permet d'envisager la réadministration selon trois possibilités :

- R(+): *positive* : l'événement récidive quand le médicament est réadministré (ou bien une lésion irréversible mais initialement partielle s'aggrave);

- R(-): *négative* : l'événement ne récidive pas lorsque le médicament est réadministré;

- R(o): *non faite* ou absence de réadministration évaluable.

Cas particulier d'un syndrome de sevrage

Quand l'effet présumé paraît provoqué par le sevrage du médicament (pharmacodépendance), les termes ci-dessus doivent être modifiés mais les principes restent les mêmes : administration devient arrêt, arrêt devient réadministration et réadministration devient arrêt réitéré du médicament (voir aussi dans le *tableau I*).

Score chronologique

Conformément à une première table de décision (*tableau I*), les résultats de la combinaison de ces trois critères « chronologiques » constituent une imputation chronologique intermédiaire (C) avec quatre résultats possibles (C₃ : chronologie vraisemblable; C₂ : plausible; C₁ : douteuse; C₀ : incompatible).

TABLEAU I. - Table de décision combinant les critères chronologiques (C).
Chaque médicament pris par le malade doit être imputé successivement et de manière indépendante.

ADMINISTRATION du médicament :	Délai d'apparition de l'événement						
	très suggestif			compatible		incompatible	
ARRÊT du médicament	READMINISTRATION du médicament (R)						
	R ₍₊₎	R ₍₀₎	R ₍₋₎	R ₍₊₎	R ₍₀₎	R ₍₋₎	
Evolution suggestive : régression de l'événement coïncidant bien avec cet arrêt	C ₃	C ₃	C ₁	C ₃	C ₂	C ₁	C ₀
Evolution non concluante : régression paraissant au contraire plutôt spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles, ou évolution inconnue, ou recul insuffisant ou lésions de type irréversible (ou médicament non arrêté)	C ₃	C ₂	C ₁	C ₃	C ₁	C ₁	C ₀
Evolution non suggestive : absence de régression d'un événement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament)	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₀

R₍₊₎ : positive, l'événement récidive; R₍₀₎ : non faite ou non évaluable; R₍₋₎ : négative, l'événement ne récidive pas.
C₃ : chronologie vraisemblable; C₂ : plausible; C₁ : douteuse; C₀ : paraissant exclure le rôle du médicament.

;

TABLEAU II. - Table de décision combinant les critères sémiologiques (S).
Chaque médicament pris par le malade doit être imputé successivement et de manière indépendante.

SEMILOGIE (clinique ou paraclinique) :	Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)			Autres éventualités sémiologiques		
	AUTRE EXPLICATION NON MÉDICAMENTEUSE	EXAMEN COMPLÉMENTAIRE SPÉCIFIQUE FIABLE (L)				
L ₍₊₎		L ₍₀₎	L ₍₋₎	L ₍₊₎	L ₍₀₎	L ₍₋₎
absente (après bilan approprié)	S ₃	S ₃	S ₁	S ₃	S ₂	S ₁
possible (non recherchée ou présente)	S ₃	S ₂	S ₁	S ₃	S ₁	S ₁

L₍₊₎ : test de laboratoire positif; L₍₀₎ : test non disponible pour le couple événement-médicament considéré; L₍₋₎ : test négatif (ceci impose qu'il soit sensible).

S₃ : sémiologie vraisemblable; S₂ : plausible; S₁ : douteuse.

TABLEAU III. - Table de décision de l'imputabilité intrinsèque (I).
Cette imputabilité est établie par croisement des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S) obtenus à partir des tableaux I et II.

Chronologie	Sémiologie		
	S ₁	S ₂	S ₃
C ₀	I ₀	I ₀	I ₀
C ₁	I ₁	I ₁	I ₂
C ₂	I ₁	I ₂	I ₃
C ₃	I ₃	I ₃	I ₄

I₄ : imputabilité intrinsèque très vraisemblable; I₃ : vraisemblable; I₂ : plausible; I₁ : douteuse; I₀ : paraissant exclue.

Critères sémiologiques

Les critères « sémiologiques » concernent la sémiologie proprement dite, les facteurs favorisant éventuels, une autre explication non médicamenteuse possible et les examens complémentaires spécifiques.

Sémiologie proprement dite

- Deux possibilités :
- évocatrice : (clinique ou paraclinique) du rôle de ce médicament,
 - autres éventualités sémiologiques.

Facteur favorisant

Un facteur très favorisant et bien validé (qu'il s'agisse d'une maladie ou d'un état physiologique sous-jacent ou d'une interaction médicamenteuse

Très significative) peut augmenter l'imputabilité du médicament dont l'activité ou la toxicité est fortement majorée (il faut bien remarquer que c'est le seul cas où un médicament associé peut influencer l'imputabilité).

Autre explication (non médicamenteuse)

- Deux choix :
- Absente : après bilan approprié;
- Possible : non recherchée ou présente.

Examen complémentaire spécifique fiable en faveur du rôle causal du médicament dans la survenue de cet événement. Trois possibilités :

- L (+) : positif;
- L (-) : négatif (ceci impose que le test soit sensible);
- L(0) : non disponible : test non effectué ou n'existant pas pour ce couple médicament-effet indésirable considéré (ou encore test négatif mais insuffisamment sensible).

Score sémiologique

Conformément à une seconde table de décision (tableau II), les résultats de la combinaison de ces quatre critères « sémiologiques » constituent également une imputation intermédiaire dite « sémiologique » avec seulement trois résultats possibles (S₃ : sémiologie vraisemblable; S₂ : plausible; S₁ : douteuse).

L'éventualité d'une sémiologie S₀ (par analogie avec C₀) n'a pas été retenue dans le cadre de cette méthode orientée sur la détection. Le médicament peut en effet, provoquer n'importe quel effet ou trouble (*a fortiori* si l'on envisage une erreur possible de fabrication ou de conditionnement).

Score d'imputabilité intrinsèque

Les résultats des deux tables de décision précédentes (tableaux I et II) servent d'entrée à une troisième table finale qui donne l'imputabilité intrinsèque avec cinq scores possibles de I₀ à I₄ (tableau III).

Le caractère en quelque sorte *absolu* de l'imputabilité intrinsèque ainsi définie, puisqu'elle est faite indépendamment pour chaque médicament sans être influencée par l'imputabilité des médicaments éventuellement associés, impose de l'établir pour *tous* les médicaments pris par le malade avant le début de l'événement analysé et de l'indiquer pour chacun d'entre eux quand le cas est rapporté. Ceci explique que dans certaines circonstances, plusieurs médicaments puissent avoir la même imputabilité de haut niveau avec cette méthode.

Comparée à la version originelle de la méthode (1), cette actualisation offre deux possibilités nouvelles :

- la possibilité d'une appréciation « négative » de la chronologie (C₀) entraînant une imputabilité finale paraissant à exclure (I₀), a été imposée par la nécessité d'étudier et d'imputer tous les médicaments pris par le malade. Le score I₀ permet donc d'exclure,

souvent *a posteriori*, le rôle de certains médicaments associés à ceux suspectés tout en les signalant;

- l'addition d'une imputabilité I₄ est en quelque sorte purement formelle, puisqu'elle est très proche de I₃, mais elle permet de comparer plus facilement les résultats obtenus avec d'autres méthodes d'imputation, la plupart d'entre elles (c'est aussi le cas de l'échelle d'imputabilité de l'O.M.S.) ayant quatre ou cinq degrés.

COTATION DE LA BIBLIOGRAPHIE

Le concept initialement proposé d'*imputabilité extrinsèque* (indépendante de l'imputabilité intrinsèque) a évolué vers une cotation systématisée des données bibliographiques concernant l'événement en tant qu'effet éventuel du médicament. Cette cotation, en quatre degrés, est très utile pour qualifier le degré de nouveauté de l'effet inattendu ou toxique médicamenteux au moment de sa constatation (puis éventuellement par la suite).

- B₃ : effet notoire de ce médicament, bien décrit dans la dernière édition d'au moins un des livres usuels suivants : Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques françaises (type Vidal, O.V.P. éd.) pour ce qui concerne les monographies dont l'information est validée par le Ministère (étoile ou Autorisation de Mise sur le Marché postérieure à 1978); Martindale : The Extra Pharmacopoeia (Reynolds J. E.F., Pharmaceutical Press ed.); Meyler's Side Effects of Drugs (Duke M.N.G., Elsevier ed.); Side Effects of Drugs Annual (Duke M.N.G., Elsevier ed.); Risques et maladies liés aux médicaments (Heusghem C., Lagier G., Lechat P., Masson éd.);

- B₂ : effet non notoire de ce médicament, publié seulement une ou deux fois, avec une sémiologie relativement différente (signes cliniques ou paracliniques, évolution, gravité, facteurs de risques, etc.) ou seulement rapporté avec un médicament très voisin, ou données purement expérimentales (à la lecture des ouvrages précédents ou en s'aidant de toute autre source d'information);

- B₁ : effet non décrit conformément aux définitions de B₃ ou de B₂ dans les ouvrages nommément désignés ci-dessus pour qualifier B₁;

- B₀ : effet paraissant tout à fait nouveau et « jamais publié », après une recherche bibliographique exhaustive incluant les banques de données bibliographiques informatisées : par exemple Pascal/Pascal en Conversationnel; Medlars/Medline; Reactions (Adis Press ed.), bibliothèques universitaires, documentation des laboratoires fabricants, etc. Ce score B₀ doit être exceptionnel et employé seulement quand la réaction médicamenteuse présumée paraît réellement nouvelle et devrait faire l'objet d'une publication.

Référence

1. DANGOUMAU J, EVREUX JC, JOUGLARD J. Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. Therapie 1978; 33 : 373-81.

2ème partie

ENLAIN DE L'ACTIVITE
DU CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE
DE GRENOBLE

I LA PROGRESSION DE L'ACTIVITE DU CENTRE

Schéma 1

D'une façon générale, l'activité du centre n'a cessé d'augmenter au cours de ces quatre dernières années.

L'accroissement faible, amorcé entre 1985 et 1986 s'affirme nettement dès 1987; le centre voit en effet une augmentation de 60% de son activité durant cette seule année. Ceci s'explique en partie par un travail systématique effectué dans le service des Urgences de M. le Pr. M. GUIGNIER qui a débouché sur une thèse: *"Etude des accidents thérapeutiques médicamenteux. Elaboration d'un programme de prévention."* (8).

En 1988 l'activité est restée élevée (le total des dossiers est de 265 pour cette année entière). Seuls les cent premiers dossiers ont été inclus dans la suite de notre étude. (5). (7).

Evolution de l'activité sur les quatre dernières années

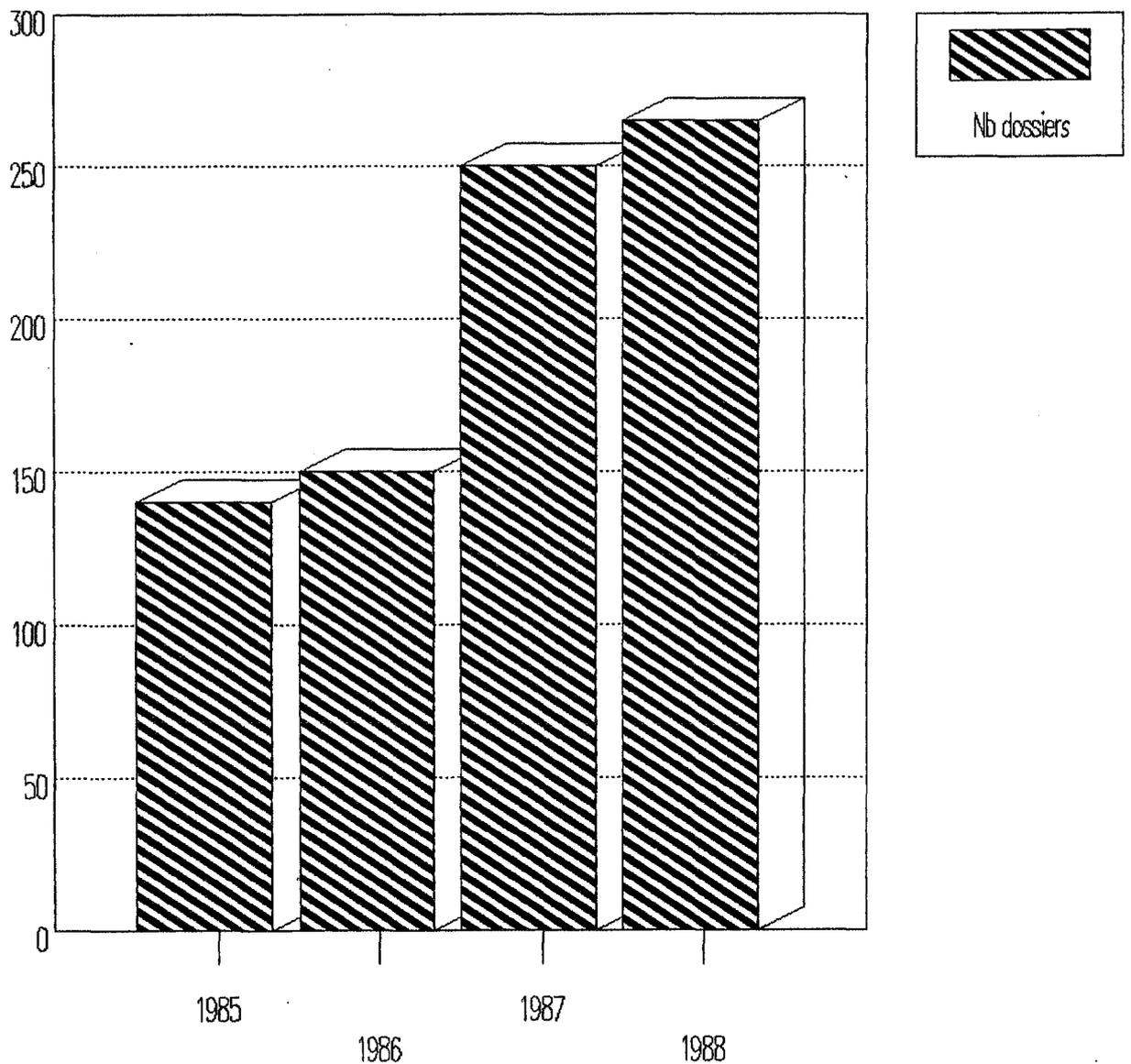


Schéma 1

II LES MODALITES DE NOTIFICATION D'EFFETS INDESIRABLES

A. La qualité du déclarant

Schéma 2

- Les spécialistes: Médecins hospitaliers

Travaillant essentiellement au CHU, ces praticiens représentent à eux seuls 80% du total des déclarants .

Ceci s'explique par:

- * La proximité du centre
- * Une meilleure connaissance du CRPVGR.
- * Une sensibilisation de plus en plus grande

- Les généralistes: Praticiens libéraux

Sont comptés ici les spécialistes et généralistes exerçant en ville. Ils sont peu représentés (13%), car:

- * Moins sensibilisés
- * Souvent éloignés du centre
- * Peu disponibles pour se consacrer à des démarches administratives supplémentaires (courrier ...), bien que, rappelons-le, les déclarations d'effets indésirables soient obligatoires pour tous les prescripteurs.

- Les pharmaciens:

Sont très peu représentés (4%). Ils n'ont connaissance, et ne transmettent par conséquent au centre que les effets mineurs, ne nécessitant pas de prise en charge médicale.

Dans les cas plus graves, le pharmacien orientera le patient vers un médecin; c'est à ce dernier qu'incombera de déclarer le cas au centre.

Qualité du déclarant

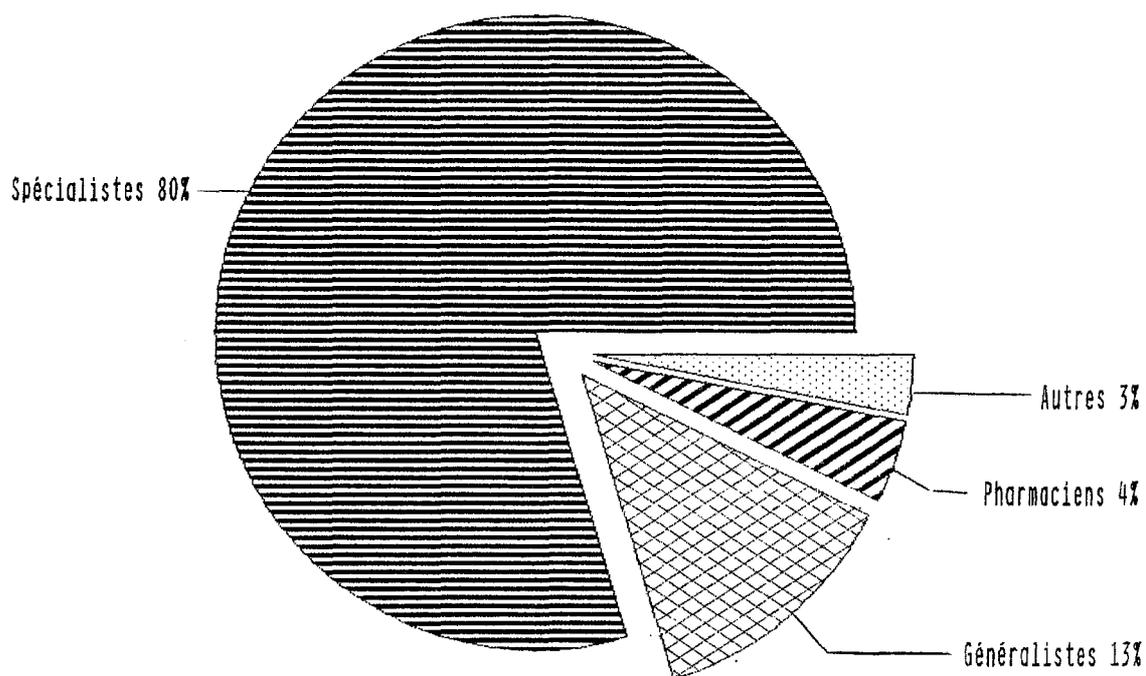


Schéma 2

Lieu du déclarant

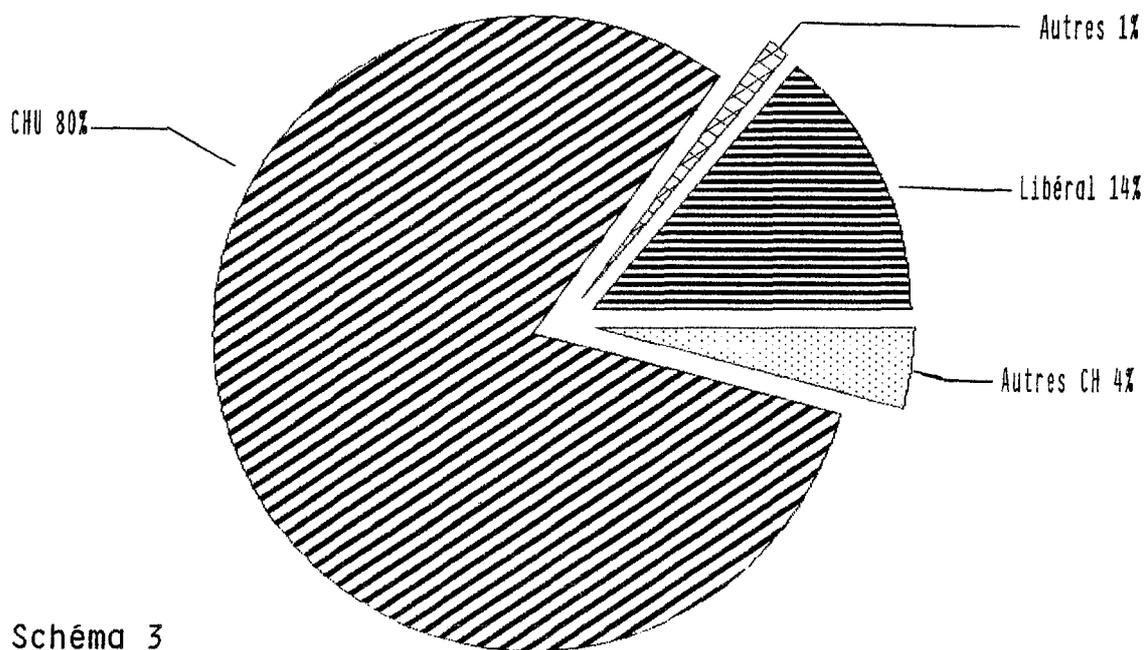


Schéma 3

B. Le lieu du déclarant

Schéma 3

Comme nous l'avons déjà mentionné dans le paragraphe précédant, c'est le CHU qui déclare le plus de cas (80%). Les libéraux représentent 14%. Enfin, très loin derrière nous trouvons les autres CH (4%).

C. Les moyens de notification

Recueils systématiques: 475

Courrier : 76

Téléphone : 74

Le recueil systématique arrive largement en tête (76%). Notons là encore la forte participation du CHU.

En ce qui concerne les appels par téléphone et ceux reçus par courrier, ils sont équivalents et faiblement représentés.

III LE TYPE DE DOSSIER

Les dossiers sont répartis en quatre catégories:

- * Les effets indésirables
- * Les interactions médicamenteuses
- * Les térato et foetotoxicités
- * Les sevrages.

Dans notre étude, la répartition est la suivante:

Type de dossier	Nombre de dossiers
Effets indésirables	599 (96%)
Sevrages	10 (1,5%)
Interactions médicamenteuses	9 (1,5%)
Térato et foetotoxicités	7 (1%)

Nous constatons une forte majorité d'effets indésirables (96%). En effet, ceux-ci sont difficilement évitables car le plus souvent inattendus.

Les interactions sont peu fréquentes. Médecins et pharmaciens s'efforcent de les détecter et de les éviter.

Les térato et foetotoxicités sont heureusement peu représentées au niveau de la constatation de cas concrets. Cependant, il faut savoir qu'au centre, 20% des demandes de renseignements concernent ces problèmes.

Les sevrages comptabilisent également un faible pourcentage. Les patients connaissent généralement bien leur pathologie et leur traitement. Là encore, médecins et pharmaciens font tout leur possible pour expliquer les dangers consécutifs à l'arrêt brutal d'un traitement.

IV ETUDE DES EFFETS INDESIRABLES

A. Protocole de travail

Ce travail a été effectué à partir des dossiers archivés au CRPVGR.

Les dossiers étudiés concernent les observations relevées pendant la période allant du 1^{er} janvier 1985 au 30 Juin 1988.

Ainsi, un bilan d'activité de trois ans et demi a pu être dressé.

B. La méthode:

a) Critères d'exclusion

Il est évident que tous les dossiers étudiés ne pouvaient l'être en une seule et même partie et de la même manière. Aussi, ceux concernant les interactions médicamenteuses les sevrages et les problèmes de térato et foetotoxicités seront vus en dernière partie.

Ces différents cas méritaient d'être signalés et étudiés à l'écart du reste des autres effets indésirables.

D'autre part, lorsqu'un dossier contenait plus de trois médicaments imputés; un choix a été effectué, à savoir:

- Ont été supprimés, tous les médicaments faisant intervenir une imputabilité intrinsèque "I1" (seulement dans le cas où "I1" correspond à un critère chronologique "C1" ET à un critère sémiologique "S1") ET une imputabilité extrinsèque "B1" (effet non décrit).

- Dans le cas où plusieurs médicaments avait cette même imputabilité ("I1"- "B1" et les critères sémiologiques "S1" et chronologiques "C1"). Nous avons gardé le médicament le plus en rapport avec l'effet indésirable.

Ce choix est intéressant, pour diminuer le nombre de médicament par dossier et le rapporter à un maximum de trois.

Les dossiers pour lesquels, malgré cette restriction, le nombre de médicaments n'a pu être ramené à un nombre inférieur ou égal à trois ont été supprimés (29 dossiers)

b) Critères d'inclusion

L'étude porte donc sur tous les dossiers de pharmacovigilance répertoriés pendant la période citée, à l'exception de ceux mentionnés dans le paragraphe précédent.

C. Le recueil des données

a) Le recueil manuel

Dans un premier temps, pour chaque dossier, différents paramètres ont été relevés selon le tableau page suivante:

N° du dossier	Ex: GR85001 GR = Grenoble 85 = Année de constitution du dossier 001= N° d'ordre dans l'année
---------------	---

Classe de médicament	Classe pharmacologique du médicament Ex: Antiagrégants (3)
----------------------	---

Médicament	Nom de spécialité et DCI Ex: TICLID ^R Ticlopidine
------------	---

Voie d'administration	IV= Intra veineuse VO= Orale IM= Intra musculaire PC= Percutanée SC= Sous cutanée A = Autre
-----------------------	--

Suspect Autre	Relation de cause à effet entre le médicament et l'effet indésirable
------------------	--

Réintroduction du même Médicament à la même dose	R= 0: Non réintroduit R= +: Réintroduit- Mêmes symptômes R= -: Réintroduit- Pas de symptômes R= NA: Médicament non arrêté
--	--

Nb total de médicaments	De 1 à n Pris au moment de l'incident
-------------------------	--

Effet indésirable	Ecrit en toutes lettres
-------------------	-------------------------

Sexe	M ou F
------	--------

Age	En mois ou années
-----	-------------------

Délai d'apparition de l'effet	H= En heures J= En Jours M= En mois A= En années O= Effet immédiat
-------------------------------------	--

Evolution	A= Favorable B= Favorable avec séquelles F= Sujet non rétabli D= Décès
-----------	---

Gravité	1= Sans Ttt ou Ttt mineur 2= Ttt conséquent sans hospitalisation 3= Ttt conséquent Hospitalisation sans séquelle 4= Hospitalisation avec séquelles 5= Décès
---------	--

Imputabilité Intrinsèque	Une par médicament I1 - I2 - I3 - I4 (Cf page 30)
-----------------------------	---

Imputabilité Extrinsèque	Une par médicament B1 - B2 - B3 (Cf page 33)
-----------------------------	--

Facteurs favorisants	Figurent lorsqu'ils existent
-------------------------	------------------------------

L' étude manuelle de tous ces dossiers s'avérant ardue, il nous a paru plus aisé de l'informatiser.

b) Etude informatisée

Cette étude a été réalisée au centre informatique médical de l'hôpital A. MICHALLON sur "VICTOR PC" à l'aide du logiciel de dépouillement d'enquête "ALED 2".

Les paramètres ont été codés, certains regroupés, amenant à l'élaboration d'un nouveau tableau.

c) liste et codages des variables définies

NMB	nombre de médicament	de 1 à 9
EFF	effet adverse	de 1 à 10
TXT	nom du produit	T
SX	sexe	M ou F
AG	âge	de 0 à 99
DELH	délai heure	de 0 à 24
DELJ	délai jour	de 0 à 31
DELM	délai mois	de 1 à 12
DELA	délai an	de 1 à 5
EVO	évolution	A B F D
GRAV	gravité	de 1 à 5
CLn	classe n	variable modale
FAMn	famille n	variable modale
VOIn	voie n	IV VO IM PC SC A
CERn	relation de cause à effet	SU AU
REAn	réadministration	ZE PL MO NA
IIn	imputabilité intrinsèque n	I1 I2 I3 I4
IEn	imputabilité extrinsèque n	B1 B2 B3

Remarque :

SU=suspect

AU=autre

ZE=pas de réadministration

PL=réadministration +

MO=réadministration -

NA= méd. non arrêté

n = n° d'ordre du médicament retenu dans chaque dossier (1 - 2 ou 3)

d)Regroupement de certaines variables

Code	Regroupement
NMB	9 correspond à 9 ou plus
EFF	1 effet dermatologique 6 effet pneumologique 2 " cardiologique 7 " hématologique 3 allergie autre 8 " uro-néphrologique 4 effet digestif 9 " métabolique 5 " neurologique 10 " autre
TXT	effet indésirable (voir page 48)
AG	99 regroupe 99 ans et plus
CLn	NPC=neuropsychotrope ANM=antimitotique CVD=cardiovasculaire ATH=anesthésique ANI=antiinflammatoire HOR=hormone AIF=antiinfectieux RTI=régulateur du transit ANC=anticoagulant ANU=antiulcéreux AND=antidiabétique IMR=immunorégulateur AAA=antalgique AUT=autre RES=à visée respiratoire

FAM	1=anxiolytique	25=antiseptique
	2=neuroleptique	26=antifongique
	3=antidépresseur	27=antipaludéen
	4=antiépileptique	28=autre antiinfectieux
	5=hypnotique	29=héparine
	6=antiparkinsonien	30=AVK
	7=autre neuropsychotrope	31=thrombolytique
	8=diurétique	32=autre anticoagulant
	9=digitalique	33=antidiabétique oral
	10=antiHTA pur	34=insuline
	11=der. nitré	35=antalgique
	12=béta bloquant	36=théophylline
	13=cordarone	37=mucolytique
	14=calcium bloquant	38=bronchodilatateur
	15=antiarytmique	39=antitussif
	16=oxygénateur cérébral	40=décongestionnant
	17=veinotonique	41=autre respiratoire
	18=antimigraineux	42=antimitotique
	19=autre cardiovasculaire	43=anesthésique
	20=AINS	44=hormone
	21=aspirine	45=régulateur du transit
	22=corticoïde	46=antiulcéreux
	23=autre antiinflam.	47=immunorégulateur
	24=antibiotique	48=autre

Effets dermatologiques :

Acnée + prurit	Erythrodermie
Aphtes + éruption	Erythrose
Bulles + photosensibilisation	Erythème + prurit
Bulles + prurit	Exanthème + prurit
Eczéma	Hypodermie nodulaire
Eczéma + urticaire	Lupus
Epidermolyse	Lyell
Eruption fébrile	Nécrose cutanée
Eruption maculaire	Plaques rouges
Eruption maculopapulaire	Purpura + photosens.
Eruption maculaire + photosens.	Rash cutané + prurit
Eruption maculopap. + prurit	Toxidermie
Eruption + prurit	Toxidermie bulleuse
Eruption non prurigineuse	Ulcération buccale
Erythème	Ulcération linguale
Erythème + papule + prurit	Urticaire
Erythème + photosens.	Urticaire + prurit
Erythème polymorphe	

Effets cardiovasculaires :

Angor	Hypotension orthostatique
Arrêt cardio vasculaire	Hypotension + P C
Arythmie	Hypotension + tachycardie
Bloc auriculoventriculaire	Infarctus
Bradycardie	Ischémie aigüe du mb. inf.
Extrasystoles	Malaise
FA + arrêt cardiaque	Pericardite

FA + tachycardie	P C
Hypersens. aux digitaliques	P C + chute
Hypertension	Phlébite
Hypertension + palpitation	Tachycardie
Hypertension sévère	Thrombose
Hypertension + tachycardie	Thrombose + embolie pulm.
Hypotension	Thrombose + ischémie aigüe
Hypotension + P C	Torsade de pointe
Hypotension + Bradycardie	Vertiges

Allergies autres :

Bouffées de chaleur	Oedème + érythrodermie
Choc anaphylactique	Oedème + fièvre
Choc anaphylactique + oedème de Quincke	Oedème + hypo TA + IRA Oedème + prurit
Oedème de Quincke	Oedème + urticaire
Oedème de Quincke + déshydratation	Rash + hépatite Réaction cutanée + thrombopénie

Effets Digestifs :

Augm. gamma GT	Hépatite mixte
Augm. transaminases + ictère	Ictère
Augm. transaminases + nausées	Ictère + nausées
Cholestase	Moeléna
Colite pseudomembraneuse	Nausées
Diarrhées	Pancréatite aigüe
Douleur abdominale	Sigmoïdite Fécalome
Troubles digestifs	

Fécalome + occlusion	Ulcère
Gastralgies	Ulcère duodénal
Gastrite hémorragique	Ulcère + hématomèse
Hématémèse	Ulcère + hémorragie
Hépatite cholestatique	Ulcère perforé
Hépatite cytolytique	Vomissements
Hépatite fulminante	Vomissements + Diarrhées

Effets neurologiques:

Aggravation de confusion	Dyskinésies
Aggravation de dyskinésie	Dystonie
Aggravation de migraines	Epilepsie
Agitation	Hallucinations
Agitation + Tbles de conscience	Hypersomnie
Amnésie	Insomnie
Anorexie + amaigrissement	Myoclonies
Anxiété	Neuro-myopathie
A V C	Neuropapillite
Coma	Ataxie + confusion
Confusion	Neuropathie
Confusion + délire	Neuropathie périph.
Confusion + malaise	Obnubilation
Confusion + myoclonies	Paresthésies
Confusion + tremblements	Polynévrite
Convulsions	Réaction méningée
Convulsions + T S	somnolence + céphalées
Crampes	Sd extrapyramidal
Délire	

Délire + Hallucinations	Sd extra pyramidal
Dépression	+ confusion
Désorientation	Sd malin des N L
Désorientation temporo spaciale	Tétraparésie
D T S + confusion	Tremblements
D T S + chute	Torticoli
	Xérostomie

Effets pneumologiques:

Asthme	Méthémoglobinémie
Bronchospasme	Pneumopathie
Bronchospasme + toux	Suffocation
Infiltrat pulmonaire	Toux

Effets hématologiques:

Aggravation hémolyse	Hématome sous dural
Agranulocytose	Hémolyse
Anémie	Hémorragie
Anémie + Hémorragie digestive	Hémorragie digestive
Anémie arégénérative	Hémorragie interne
Anémie microcytaire	Hémorragie opératoire
Anémie + thrombocytose	Leuco-neutropénie
Anémie + thrombopénie	Leucopénie
Anomalie de la coagulation	Pancytopénie
C I V D	Purpura + ecchymoses
Ecchymoses	Purpura mb. inf.
Epistaxis	Rectorragie
Hématome	Thrombocytopénie
Hématome compressif	Thrombopénie
Hématome + hématurie	Thrombopénie + E P

Effets uro-néphrologiques :

Coloration des urines	Insuffisance rénale
Cystite hémorragique	+ tubulopathie
Glomérulonéphrite	Néphropathie interstitielle
Hématurie	Protéinurie
Insuffisance rénale	Rétention urinaire
Insuffisance rénale aiguë	Tubulopathie
Insuffisance rénale	Vessie paresseuse
+ Hématurie	

Effets métaboliques :

Aggravation d'hyperkaliémie	Hyperkaliémie
Amaigrissement	+ hyponatrémie
Asthénie + anorexie	Hypocalcémie
Diabète	Hypochlorémie + natrémie
Goutte	+ Kaliémie
Hyperamoniémie	Hypoglycémie
Hypercalcémie	Hypokaliémie
Hyperkaliémie	Hypokaliémie + bigeminisme
+ hyperlactatémie	

Effets autres :

Arthralgies

Baisse d'acuité visuelle

--- Baisse d'acuité visuelle
+ acouphènes

Coloration du lait

Désinhibition sexuelle

Diplopie

Douleurs musculaires

Dysphonie

Ejaculation spontanée

Gynécomastie

Hypothyroïdie

Oedème des bourses

Ostéonécrose

Ostéoporose

Priapisme douloureux

Rétinopathie

Rhinorrhée

Surdité

Sd de Cushing

Troubles oculaires

Troubles sexuels

Thyrotoxicose

Toxicité vraie

Toxicomanie

D. Résultats généraux

a) Concernant les médicaments

1- Répartition des médicaments impliqués selon leur classe pharmacologique.

Schéma 4 (les abréviations sont celles utilisées page 46)

Parmi les 570 observations étudiées, 892 médicaments ont été retenus comme pouvant être impliqués dans la survenue d'effets inattendus.

Ils sont ici répartis en 15 classes pharmacologiques. Certaines sont subdivisées en sous classes (Schémas 5 6 7 8 & 9).

Les substances cardiovasculaires sont les plus représentées (22%). Elles devancent les neuropsychotropes (18,5%), les antiinfectieux (16,5%), les anti-inflammatoires (11,5%), les anticoagulants (10,5%).

A elles seules, ces cinq classes contiennent 78% des 892 médicaments impliqués. Ce sont d'ailleurs elles que nous commenterons dans la suite de notre analyse.

Ces cinq classes regroupent, en effet, les spécialités les plus fréquemment prescrites. La littérature les décrit comme étant à l'origine d'un grand nombre d'effets inattendus. (8).(9).

Les neuf dernières classes sont moins représentées . A cela plusieurs explications:

Elles regroupent un faible nombre de familles de médicaments, comparativement par exemple aux neuropsychotropes et aux médicaments à visée cardiovasculaire.

Répartition des 892 médicaments en 15 classes

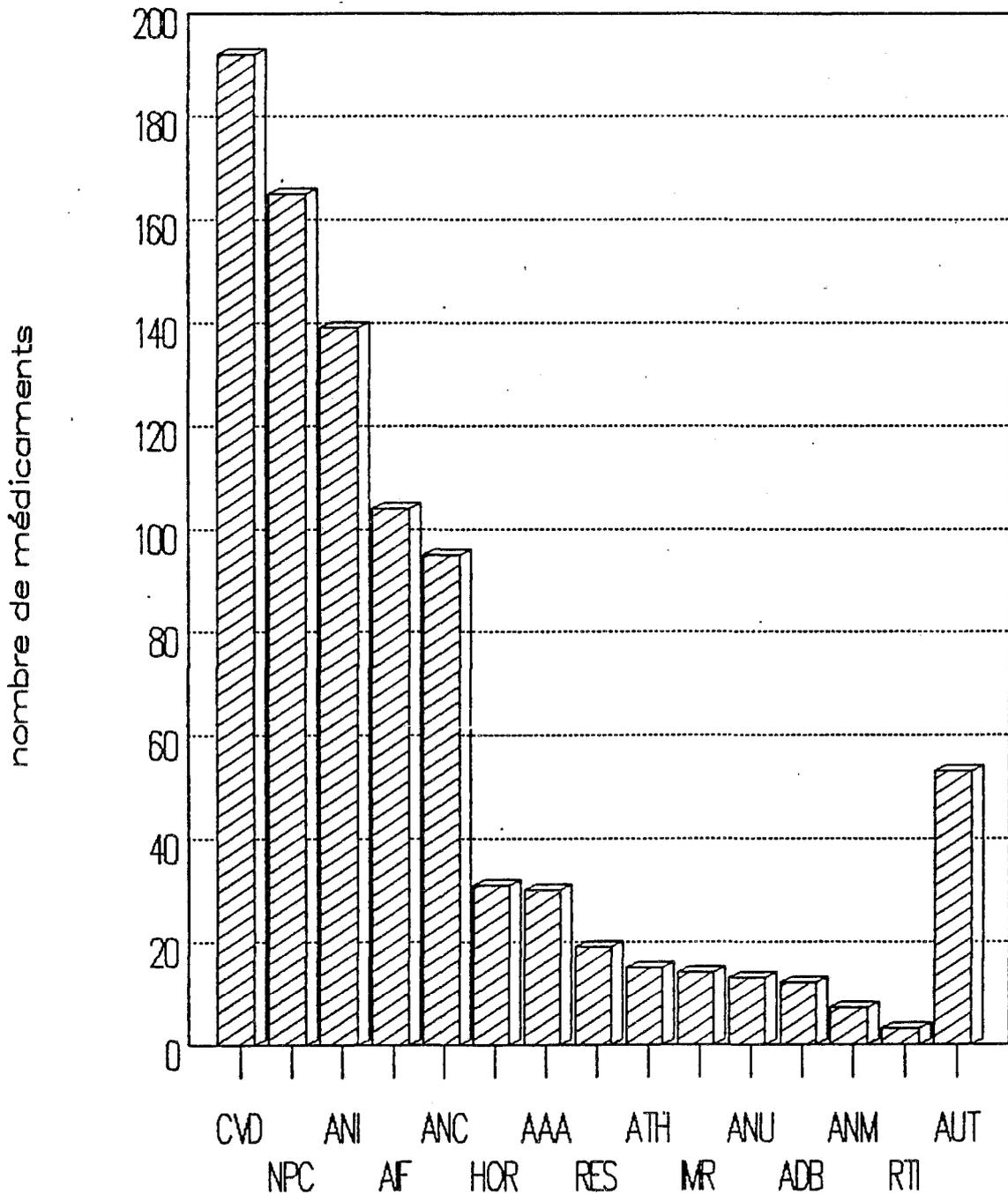


Schéma 4

Elles sont moins prescrites. Leurs effets indésirables sont donc plus rares.

Pour des classes très restreintes (ex: Antimitotiques), les effets indésirables sont pharmacologiquement bien définis, la plupart du temps attendus et donc très fréquents. Cependant, le rapport bénéfice risque est jugé malgré tout satisfaisant, compte tenu de la gravité de la pathologie traitée. Ces cas sont en général très mal notifiés au centre.

Remarque: Pour les schémas 5 6 7 8 & 9, la taille des cercles est proportionnelle au nombre de médicaments dans chaque classe.

Répartition des médicaments cardio-vasculaires

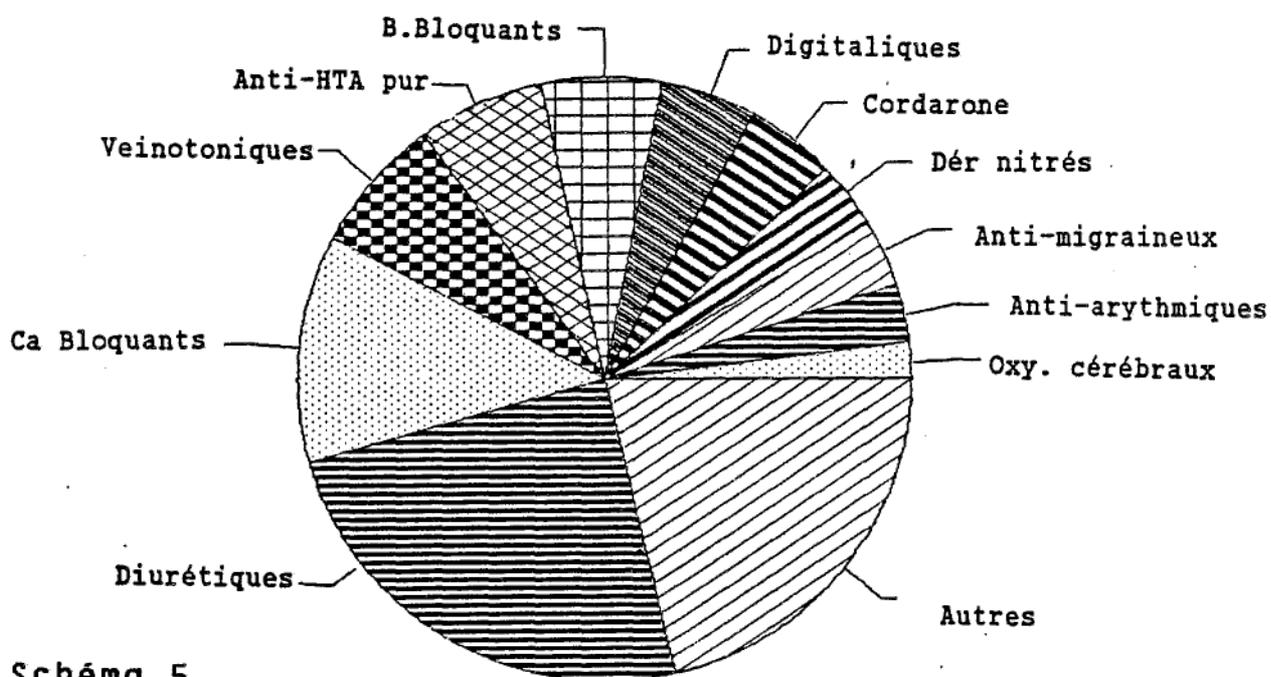


Schéma 5

Répartition des médicaments neuro psychotropes

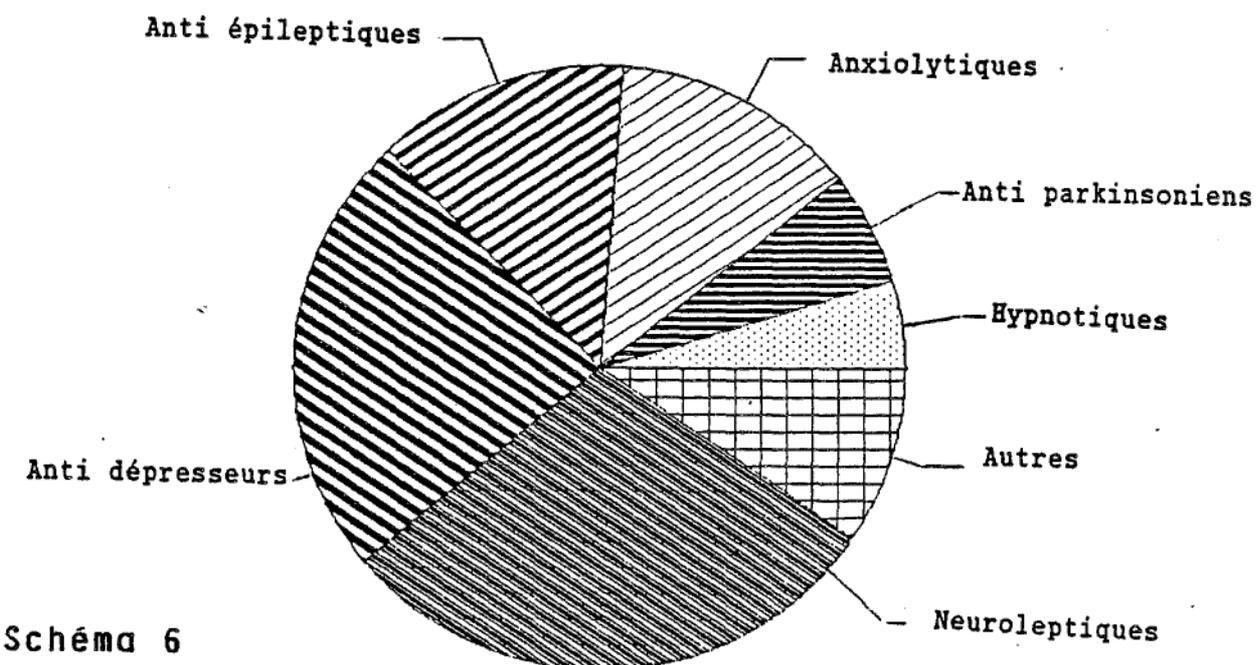


Schéma 6

Répartition des médicaments anti-infectieux

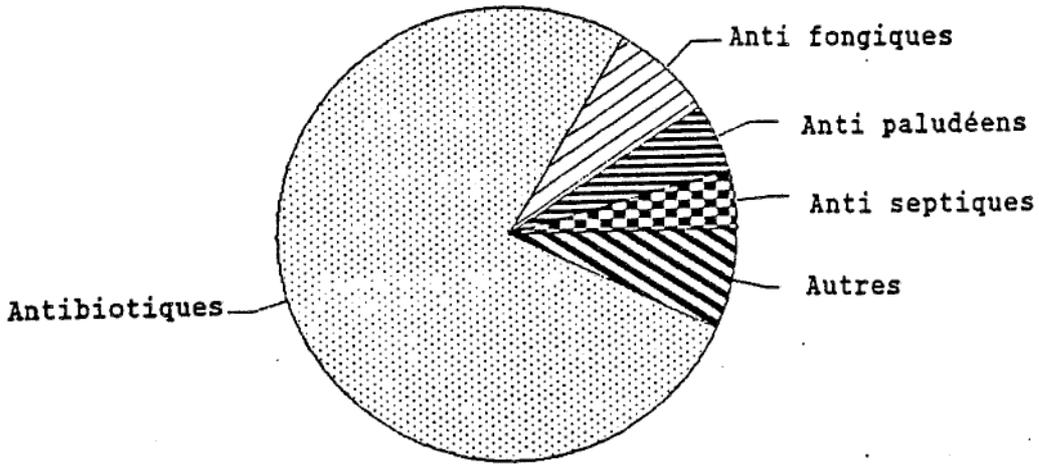


Schéma 7

Répartition des médicaments anti-inflammatoires

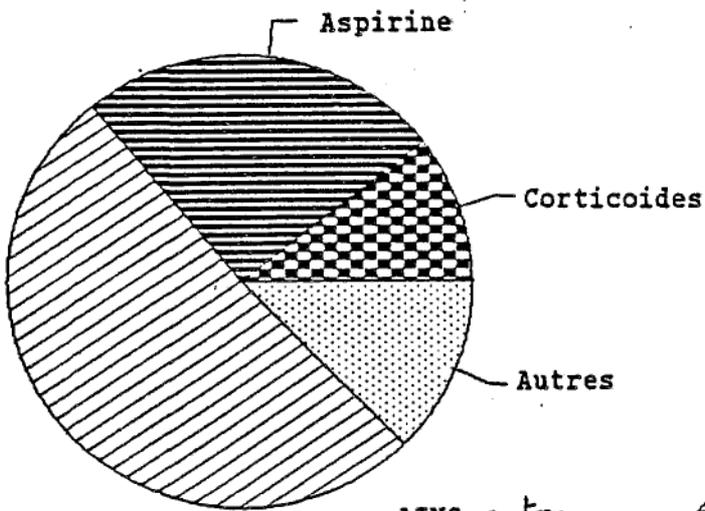


Schéma 8

AINS autres que l'Aspirine

Répartition des médicaments anti-coagulants

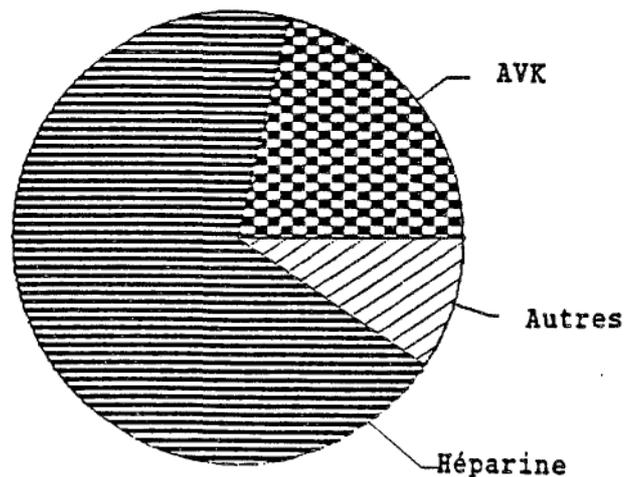


Schéma 9

2- Répartition des voies d'administration

VO	673	75,5%	VR	11	1,5%
IV	99	11%	PC	10	1%
IM	53	6%	A	7	0,5%
SC	39	4,5%			

Schéma 10

Nous notons une forte proportion de médicaments administrés par voie orale. Ce mode d'administration est communément rencontré. En effet, la facilité d'emploi, la bonne conservation des spécialités, leurs confèrent une large prescription.

Pour les formes injectables, la voie intra-veineuse est la plus représentée (11%): C'est la voie de l'urgence, très utilisée lorsque le médicament doit agir rapidement.

Remarquons que le clivage entre voies per os et injectables est de trois quarts - un quart.

A noter également que ces dernières formes galéniques nécessitent un geste médical, ce qui réserve leur utilisation à l'hôpital, au cabinet médical et demande la contribution d'une infirmière au domicile (exception faite des injections d'insuline chez le diabétique insulino-dépendant éduqué).

Répartition des voies d'administration

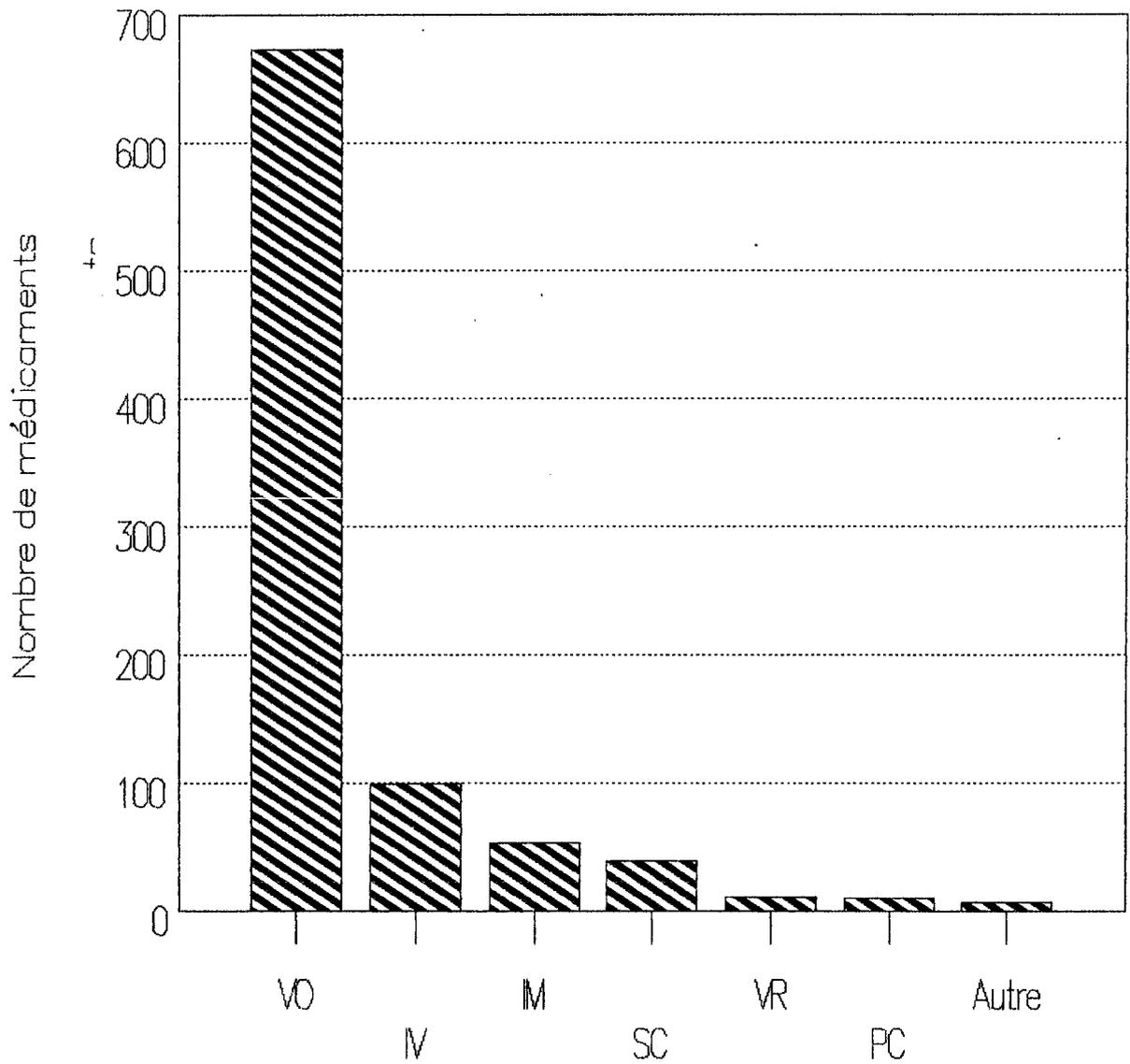


Schéma 10

3- Les doses administrées

Elles n'ont pas été analysées car dans la grande majorité des cas, le médicament est employé à une dose thérapeutique usuelle.

Les quelques problèmes de surdosages relatifs (2 cas avec les digitaliques) sont dus à des insuffisances rénales ou à des interactions médicamenteuses.

4- Répartition des réadministrations

R0	696	78%
R+	48	5,5%
R-	15	2%
NA	54	6%
NC	79	8,5%

NC= Non connu

Schéma 11

78% des médicaments produisant un effet indésirable ne sont pas réadministrés au malade (Problèmes d'éthique, en effet la gravité de cet effet indésirable peut être majorée lors de cette seconde prise, elle peut même être fatale).

Cependant dans 7,5% de nos observations les médicaments sont réintroduits, le plus souvent fortuitement et dans 5,5% des cas, le même effet inattendu est reproduit. Pour les 2% restant, cette réadministration ne recrée pas l'effet initialement décrit.

Le même effet indésirable est donc retrouvé dans environ 8 cas sur 10.

Ceci pèsera beaucoup dans l'évaluation de l'imputabilité intrinsèque.

Répartition des réadministrations

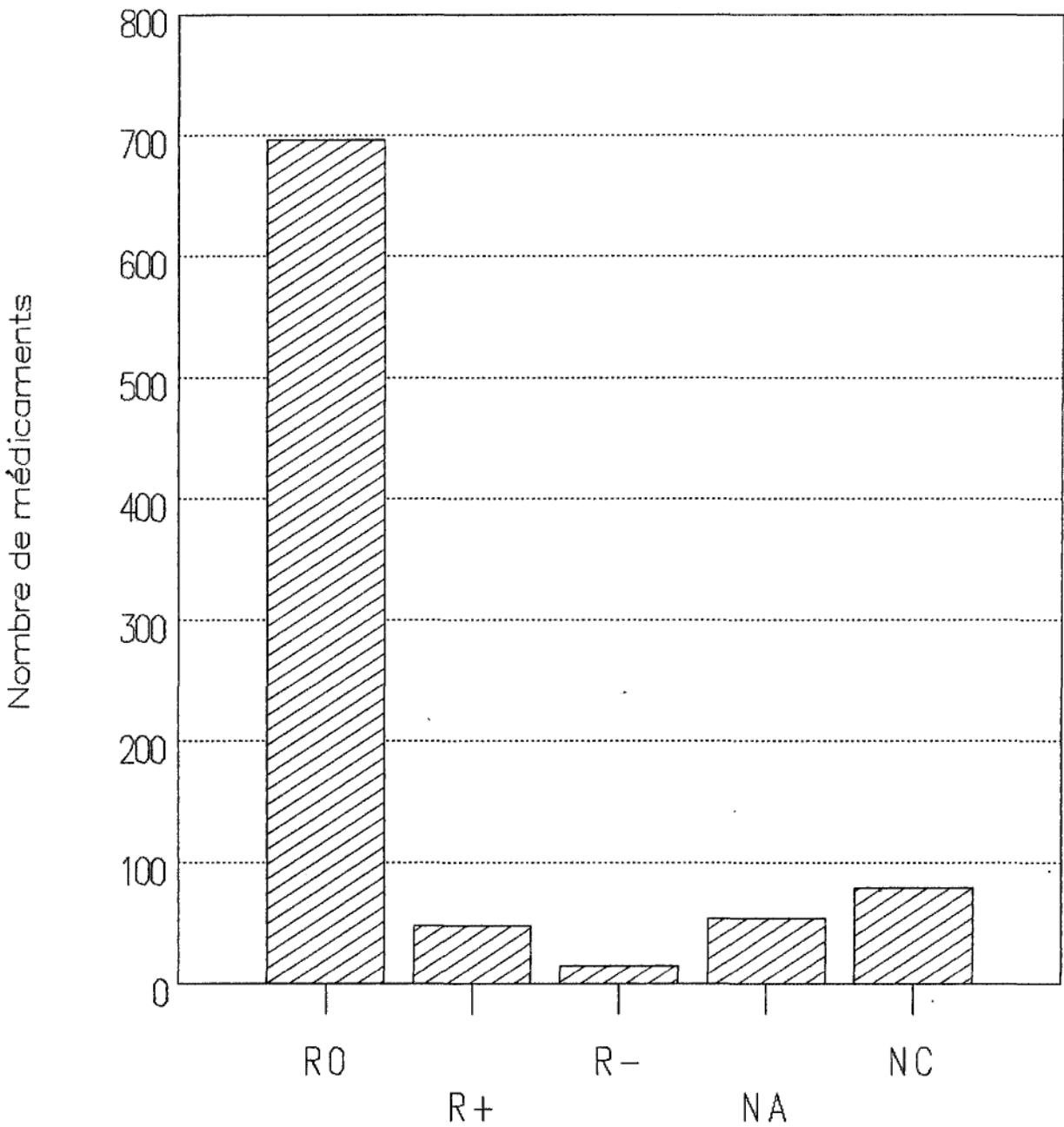


Schéma 11

Enfin dans 6% des cas, les médicaments ne sont pas arrêtés car l'effet inattendu est jugé bénin et supportable; ou ne peuvent être arrêtés car l'interruption de la thérapeutique engagerait le pronostic vital. L'imputabilité intrinsèque devient alors automatiquement douteuse.

4- Répartition des imputabilités intrinsèques

Schéma 12

Les critères qui permettent d'établir l'imputabilité intrinsèque, essentiellement chronologiques et sémiologiques (cf p.30), sont sévères et nécessitent un certain nombre de renseignements concernant le ou les médicaments ayant provoqué l'effet relaté. Ainsi lors de la constitution du dossier au centre, des informations font parfois défaut.

Il n'est pas toujours aisé de connaître précisément:

- La date du début du traitement,
- Le délai entre la prise médicamenteuse et l'apparition des symptômes,
- La date ou l'heure exacte de survenue de ces derniers.

Les examens biologiques (dosage sanguin du médicament numération de formule..) n'ont pas toujours été réalisés, surtout si l'effet indésirable a été jugé bénin.

Le manque d'informativité ou l'absence de critères chronologiques ou sémiologiques déterminants font que l'imputabilité intrinsèque est le plus souvent "douteuse ou plausible".

Parallèlement, les qualificatifs de l'imputabilité "vraisemblable et très vraisemblable" sont faiblement représentés.

5- Répartition des imputabilités extrinsèques

Non décrit	131	15%
Peu décrit	135	15%
Bien décrit	614	69%
Non imputé	9	1%

Schéma 13

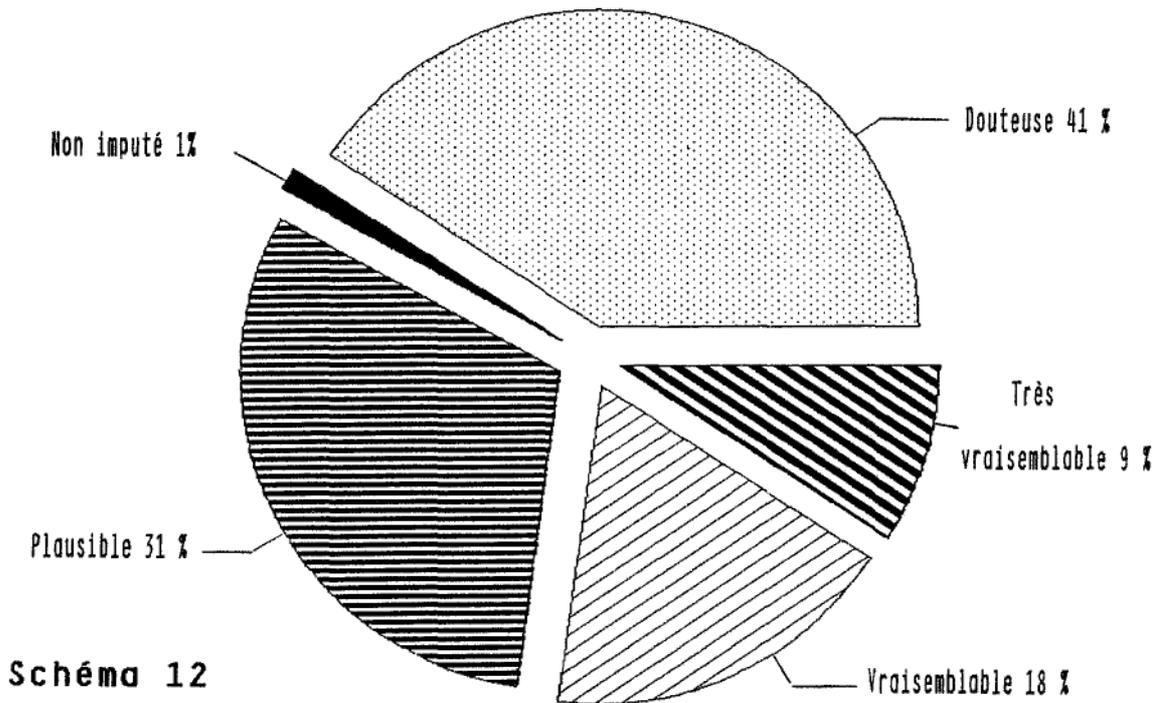
Bien que la méthode française fasse ressortir plus facilement les effets secondaires encore inconnus, aucun effet vraiment nouveau n'a été relevé ici, si l'on se fie au nombre de cotation "B0" : nul. Cependant cette cotation n'est pratiquement jamais utilisée par le centre car elle demande une bibliographie tout à fait exhaustive. Ainsi l'on peut considérer qu'en fait les 15% d'effets non décrits "B1" sont pour la plupart des effets nouveaux.

15% des imputabilités extrinsèques correspondent à la cotation "B2" (peu décrits).

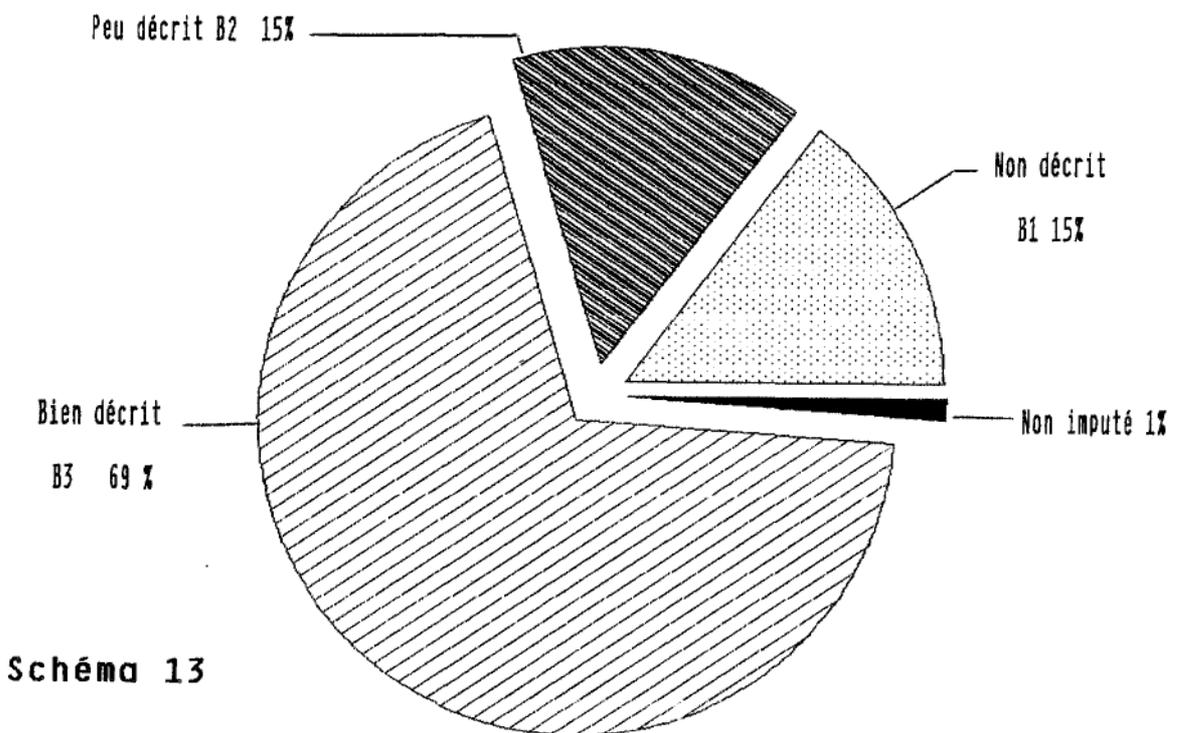
69% des effets sont biens recensés dans les principaux ouvrages (Martindale, Meyler's, etc..).

D'une façon générale, les effets enregistrés sont donc bien connus dans la littérature.

Répartition des imputabilités intrinsèques



Répartition des imputabilités extrinsèques



6- Croisement de l'imputabilité intrinsèque par l'imputabilité extrinsèque

douteuse	99	67	198
plausible	16	44	216
vraisemblable	15	23	124
très vraisemblable	1	1	76

	non décrit	peu décrit	bien décrit
--	------------	------------	-------------

Schéma 14

Ce schéma illustre ce qui a déjà été dit dans les paragraphes précédents.

Nous observons que plus l'imputabilité intrinsèque est vraisemblable plus l'effet est "*bien décrit*"; Ceci n'est qu'une constatation.

7- Relation de cause à effet entre le médicament et l'effet indésirable

Suspect	689	77%
Autre	160	18%
Non connu	43	5%

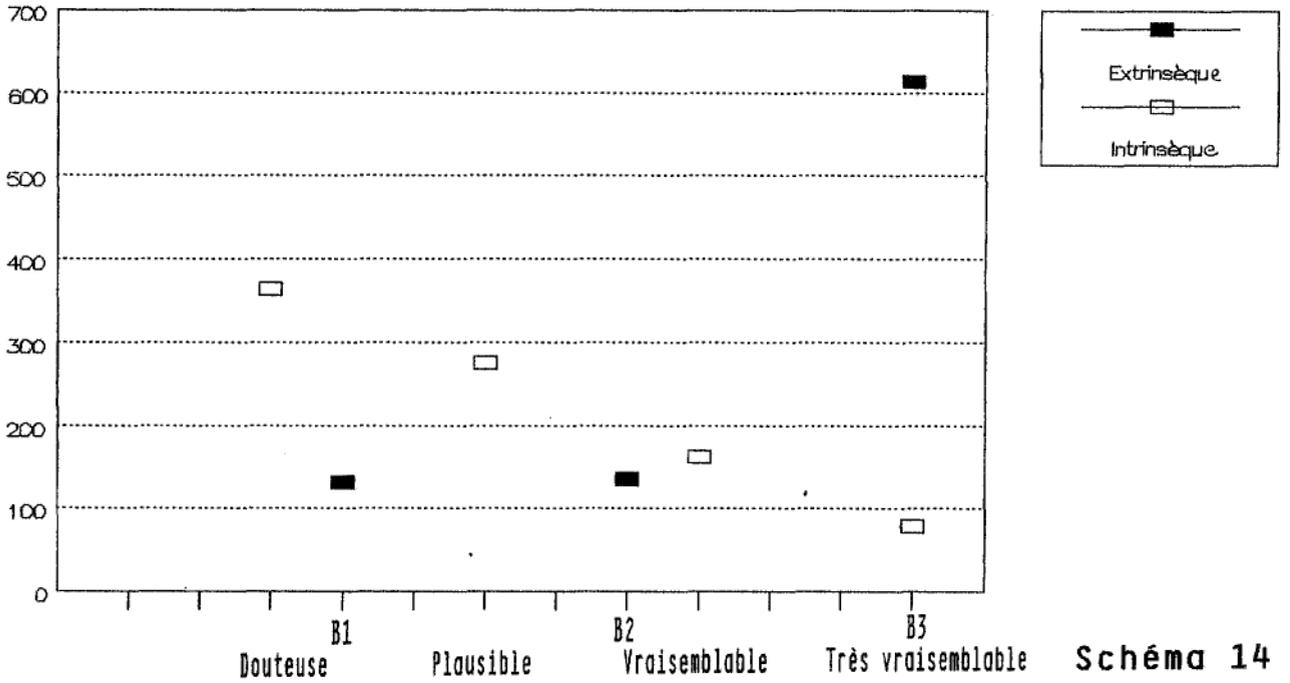
Schéma 15

Après l'étude des dossiers effectuée au CRPVGR, il ressort que sur les 892 médicaments imputés, 689 sont considérés comme "suspects", 160 sont notés "autres".

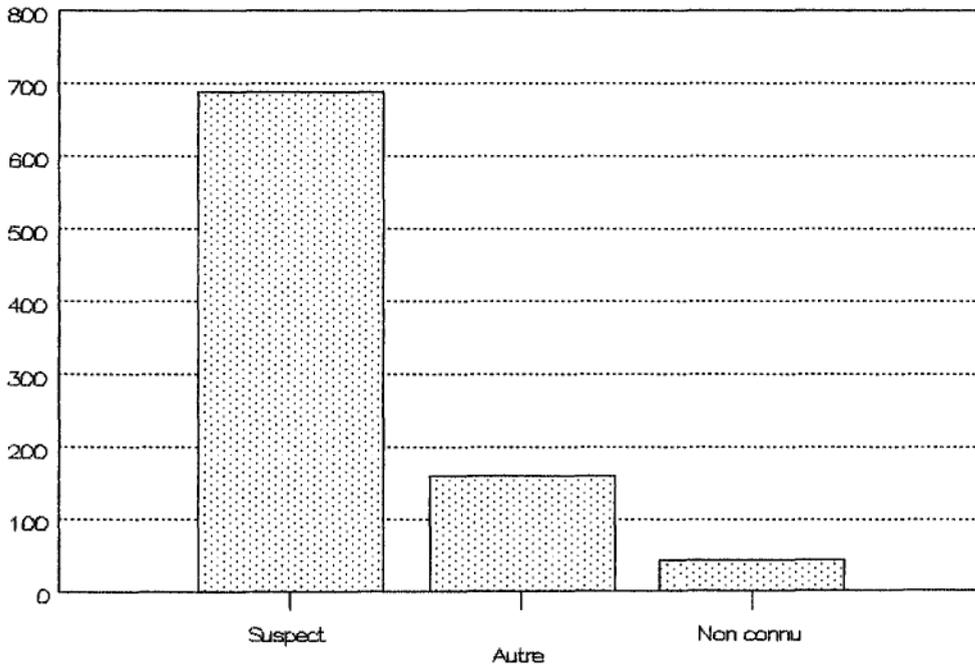
Ces derniers sont des médicaments associés, dont l'imputabilité a une conotation faible.

Enfin 43 médicaments n'ont pas été notés.

Imputabilité intrinsèque – imputabilité extrinsèque



Relation de causalité entre l'effet et le médicament



b) Concernant l'effet observé chez le malade

1- Répartition des effets inattendus

Schéma 16 (en ordonnée, le nb. de cas)

Les effets des 570 observations se répartissent en 10 types.

Les cinq principales manifestations cliniques sont dermatologiques (18%), hématologiques(16%), neurologiques (16%), cardiovasculaires (14%) et digestives (12%).

La prépondérance des effets dermatologiques est majorée par la facilité de leur mise en évidence. De plus la plupart des médicaments peuvent produire des réactions cutanées. Les autres effets que nous verrons plus loin, varient en fonction de la classe médicamenteuse intéressée.

2- Répartition des délais entre la prise médicamenteuse et l'apparition des symptômes

Schéma 17

Les délais sont exprimés en "*heures*", "*Jours*", "*mois*", "*années*".

Les médicaments sont plus facilement imputables lorsque les délais sont courts (la relation entre le médicament et l'effet est plus évidente à faire). C'est pourquoi les délais de l'ordre de quelques jours sont majoritaires (50%).

Les délais exprimés en heures concernent principalement les "*allergies autres*": chocs anaphylactiques, oedèmes de Quincke, qui sont ici assez rares.

Les délais "*années*" le sont aussi car la corrélation entre l'effet et le médicament devient alors

difficile à établir. La prise intercurrente d'autres médicaments au cours de cette période, les facteurs évolutifs de la maladie, le suivi parfois difficile du malade sont autant de barrières pour incriminer le ou les médicaments effectivement responsables.

3- Répartition des gravités

Schéma 18

68% des problèmes médicamenteux sont bénins puisque "non traités" dans 31% des cas ou "traités sans hospitalisation" (37%).

Aucun risque vital n'est évoqué pour ces deux premiers échelon de gravité. Celui-ci est souvent présent, dès lors qu'il y a hospitalisation.

La gravité, d'après nos chiffres, a une conotation sévère pour 30% des sujets.

Approximativement, sur 10 patients présentant des complications, 8 ont une évolution malgré tout favorable, 1 garde des séquelles et le dernier décède.

Parenthèses sur les séquelles

Elles sont essentiellement de quatre types:

- Les séquelles sensorielles

Nous notons des cas de surdité sous antiinflammatoire et sous aminoside (ex: PROFENID ^R, AMIKLIN ^R)

Des cas de rétinopathies, troubles visuels sous anti-inflammatoire et anticancéreux (VECTREN ^R, CISPLATYL ^R) plus un cas sous DESFERAL ^R.

Répartition des effets inattendus

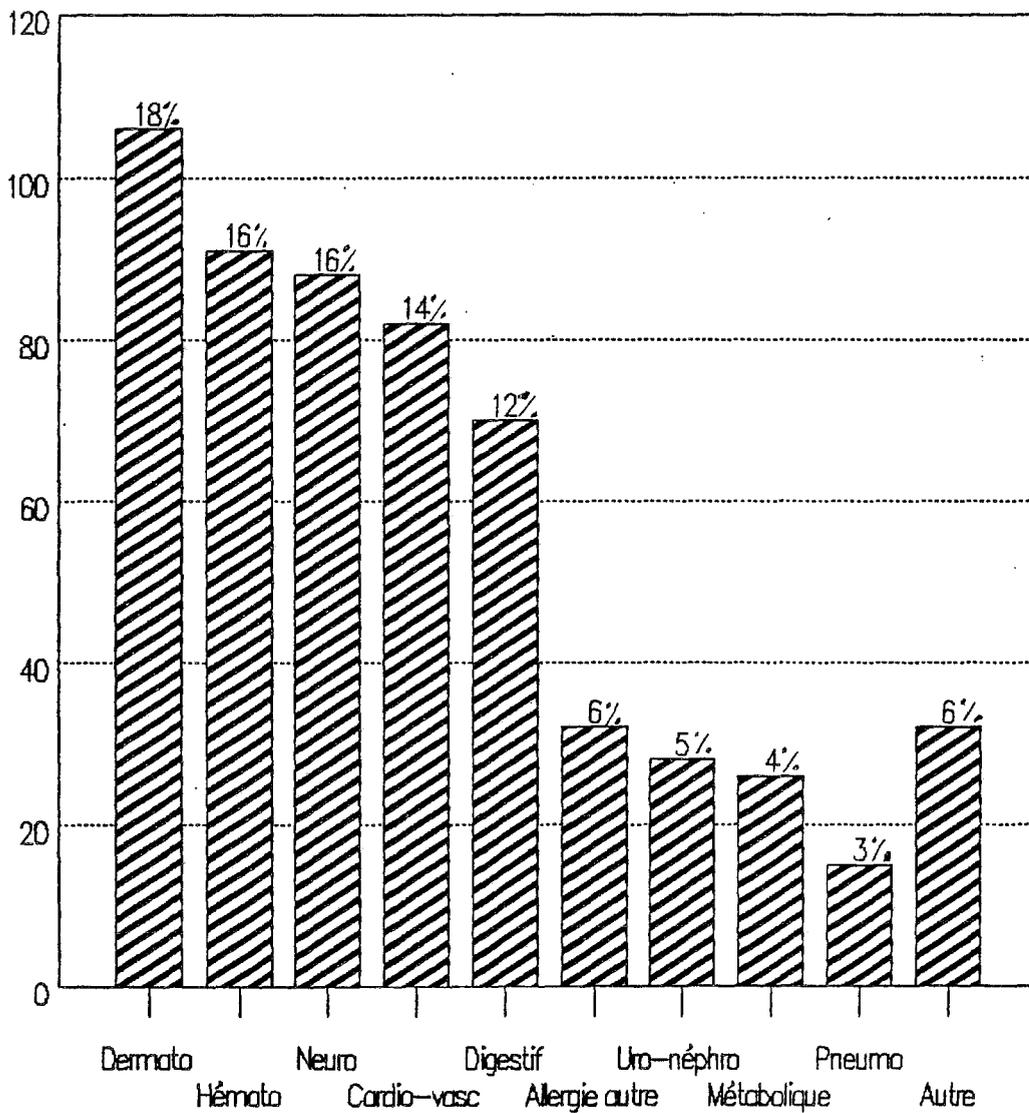


Schéma 16

Répartition des délais d'apparition des effets inattendus

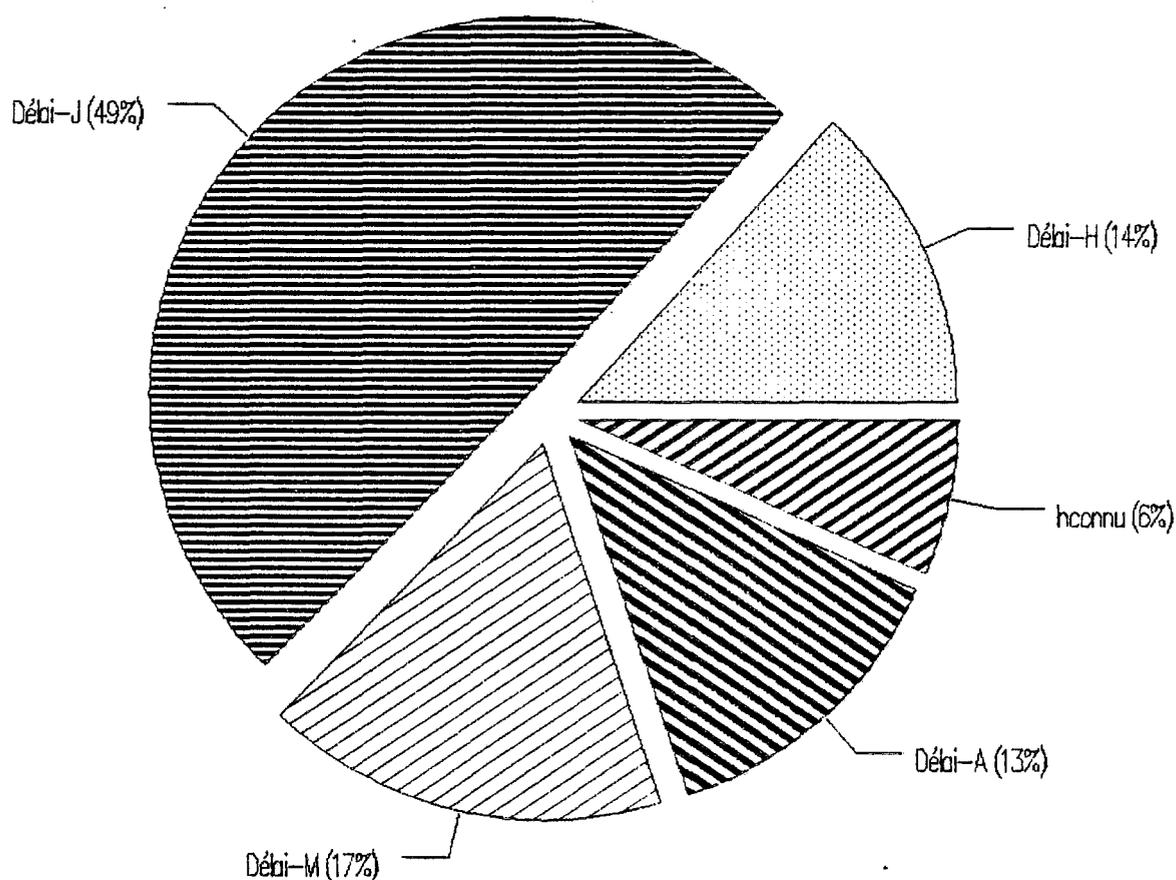


Schéma 17

- Les séquelles rénales

Les éléments responsables de ces dernières sont bien connus: les aminosides. Un cas est répertorié sous tétracycline.

- Les séquelles osseuses—et articulaires sont retrouvées pour une seule classe médicamenteuse: les corticoïdes.

- Les séquelles cardiovasculaires sont de loin les plus fréquentes. Ce sont surtout les anticoagulants (AVK , Héparine) et les contraceptifs qui les provoquent. Un cas a cependant été relevé d'infarctus du myocarde par sténose de la coronaire droite sous antimigraigneux.

Les facteurs favorisants prennent pour ces dernières séquelles une place prépondérante; sédentarité, hyperlipidémies, tabagisme prédisposent par exemple aux accidents thromboemboliques. Le médicament n'est alors que le facteur déclanchant.

4- Répartition des évolutions

Schéma 19

Une grande majorité des effets indésirables guérissent sans séquelle; l'issue en est donc souvent heureuse, même dans les cas graves, à condition qu'un traitement efficace soit très rapidement instauré.

Cependant dans 12% des cas, l'évolution est moins favorable, des séquelles persistent (bénignes ou invalidantes), certains patients ne se rétablissent jamais.

Il faut enfin déplorer 4% de décès. Ce résultat est à tempérer par la gravité des pathologies motivant les prescriptions initiales.

Répartition des gravités

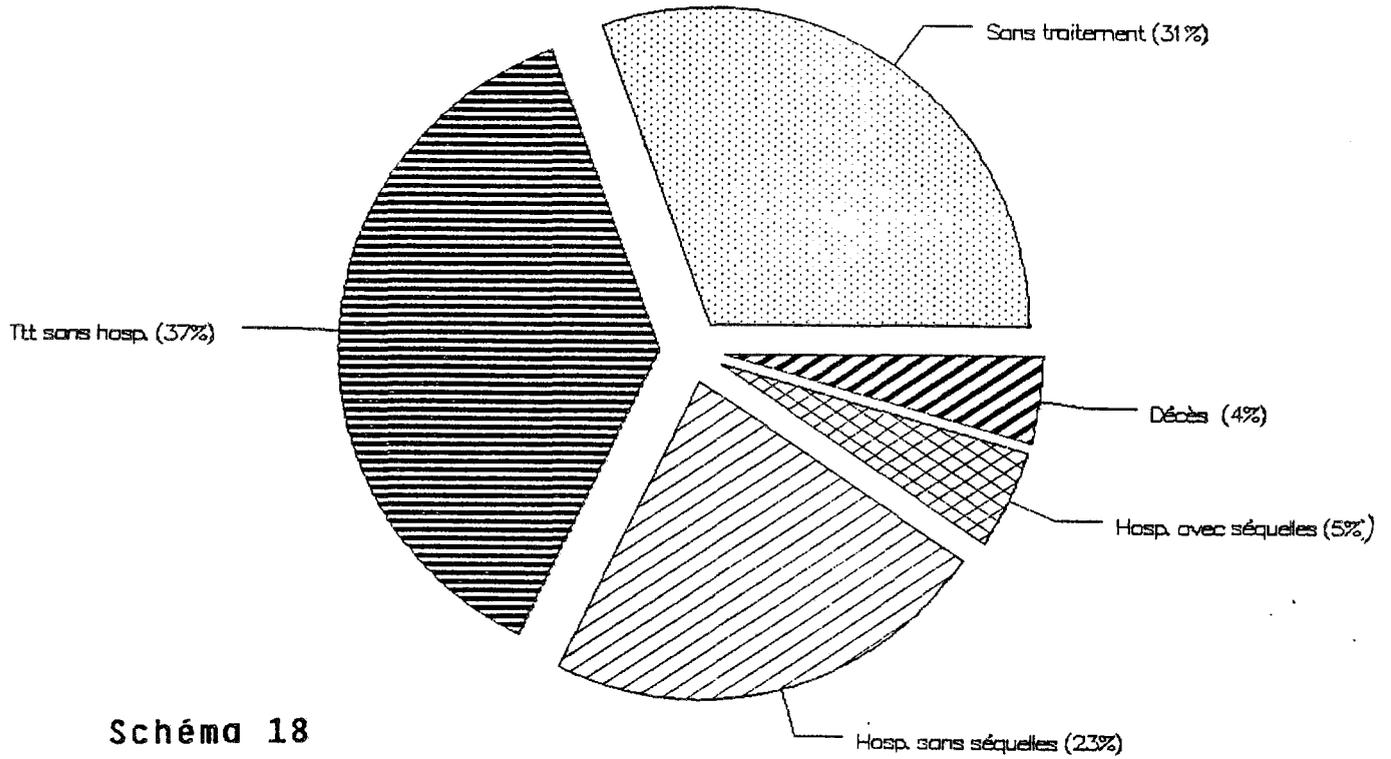


Schéma 18

Répartition des évolutions

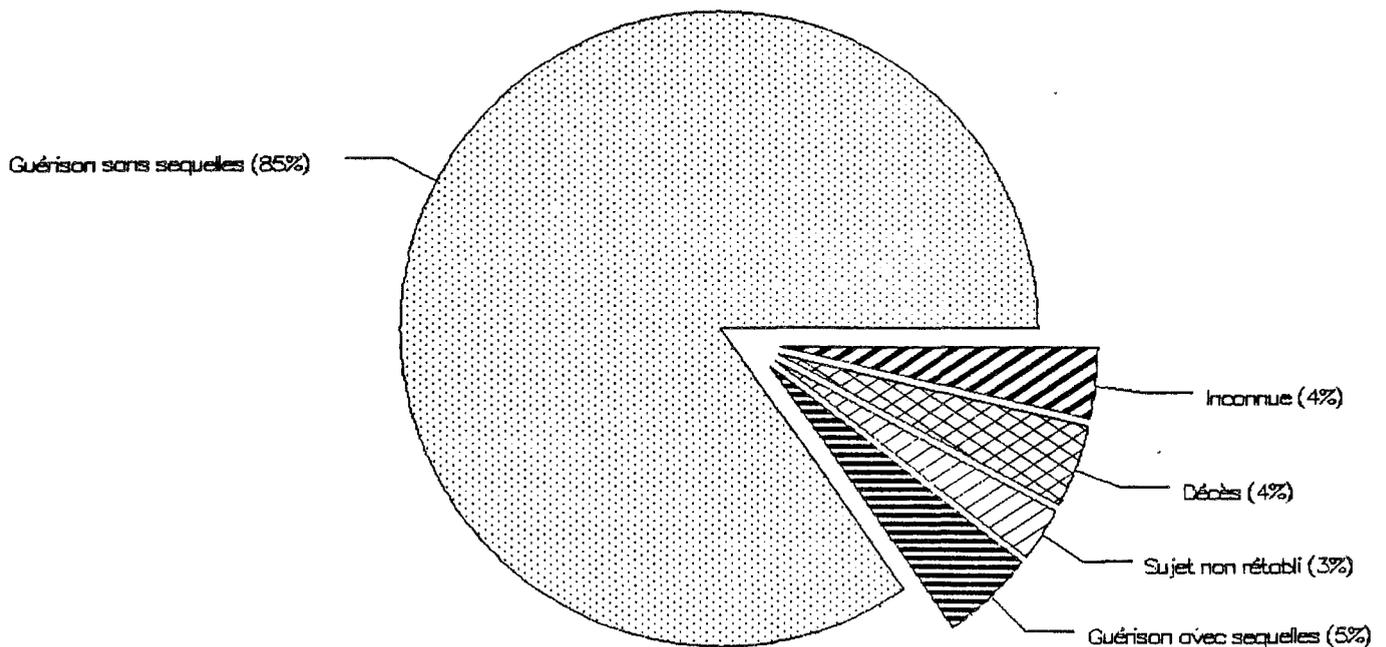


Schéma 19

E. Etude de la population observée

a) Répartition de la population selon le sexe

les 570 patients ayant fait l'objet d'un effet inattendu médicamenteux se divisent de la manière suivante:

- 334 femmes soit 58.5%

- 236 hommes soit 41.5%.

Une prédominance féminine est à souligner, mais ceci est une notion classique en pharmacovigilance.

Les femmes sont d'ordinaire plus grande consommatrices de médicaments que les hommes.

b) Répartition de la population selon l'âge

Schéma 20

Remarques: Les limites d'âge de la population considérée sont 0 et 99 ans. La moyenne d'âge est 55 ans.

D'après la pyramide des âges, les enfants (inférieur à 20 ans) sont peu représentés. Rien d'étonnant à cela puisque cette population consomme très ponctuellement des médicaments et par là même est moins exposée à leurs effets inattendus.

Les femmes sont majoritaires entre 20 et 40 ans. C'est en effet au cours de cette période de la vie que se posent les problèmes liés à la prise d'oestroprogestatifs.

Entre 40 et 60 ans, le nombre d'hommes et de femmes est pratiquement équivalent.

Pyramide des âges

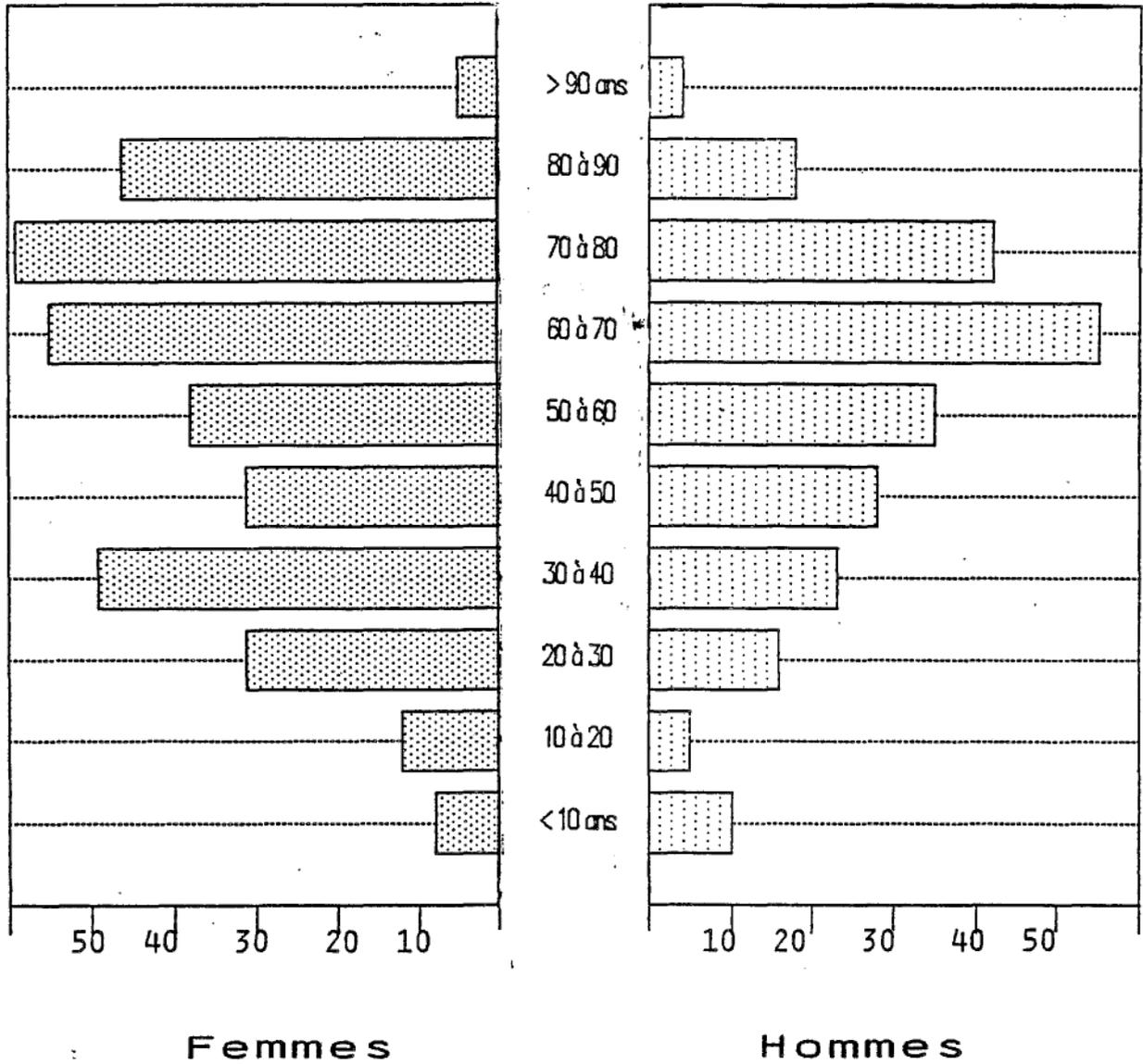


Schéma 20

La plus grande population est retrouvée entre 60 et 80 ans. Là encore, les deux sexes sont équitablement répartis.

L'augmentation actuelle de la longévité expose aux polyopathologies et donc à la polymédication. (9).

Pourtant au delà d'une prise de 4 à 5 médicaments, il est difficile de savoir quelles seront les conséquences de "ce mélange". D'autant que la modification de la pharmacocinétique et du métabolisme mal connu chez les sujets du troisième âge sont autant de facteurs favorisants pouvant conduire à un effet inattendu; d'où la grande proportion de cette population.(9).

Enfin entre 80 et 90 ans, les femmes sont là encore majoritaires. Mais il faut voir ici une diminution démographique de la population masculine plutôt qu'une meilleure tolérance de cette dernière aux médicaments.

c) Etude des paramètres liés à l'âge

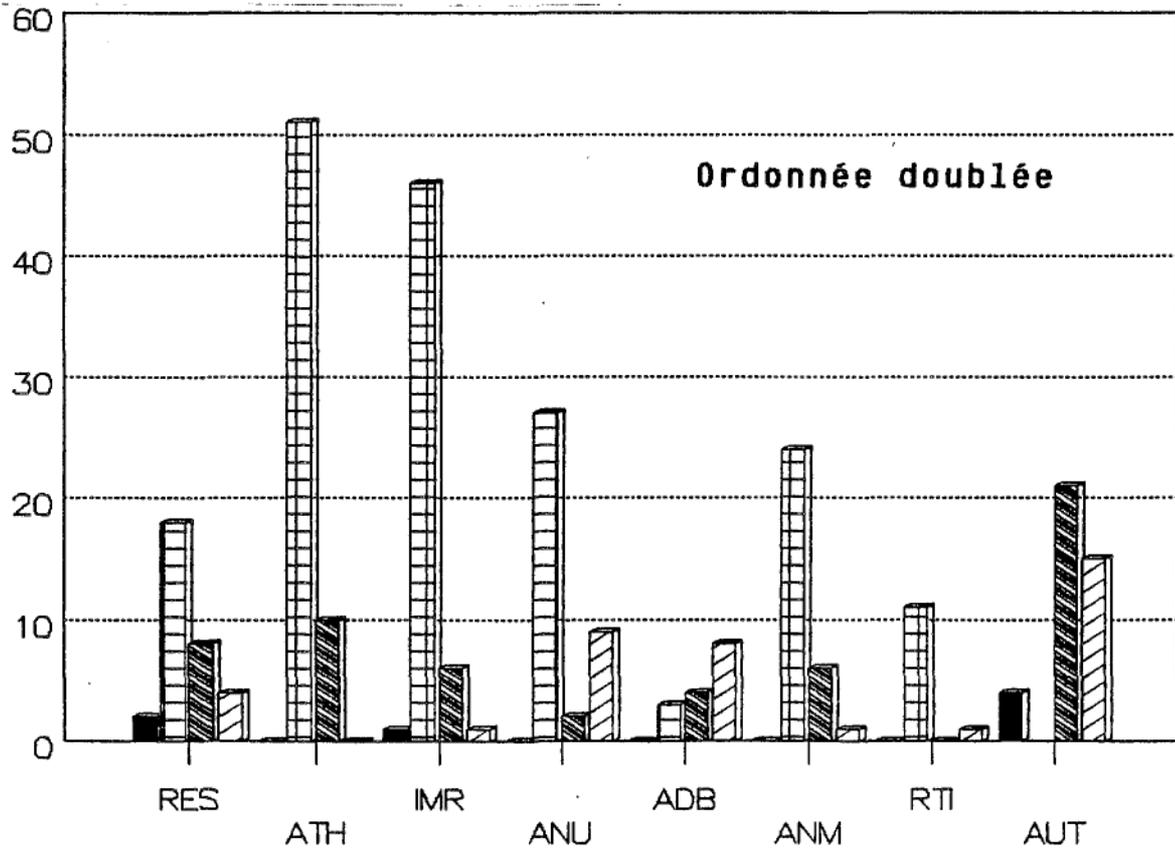
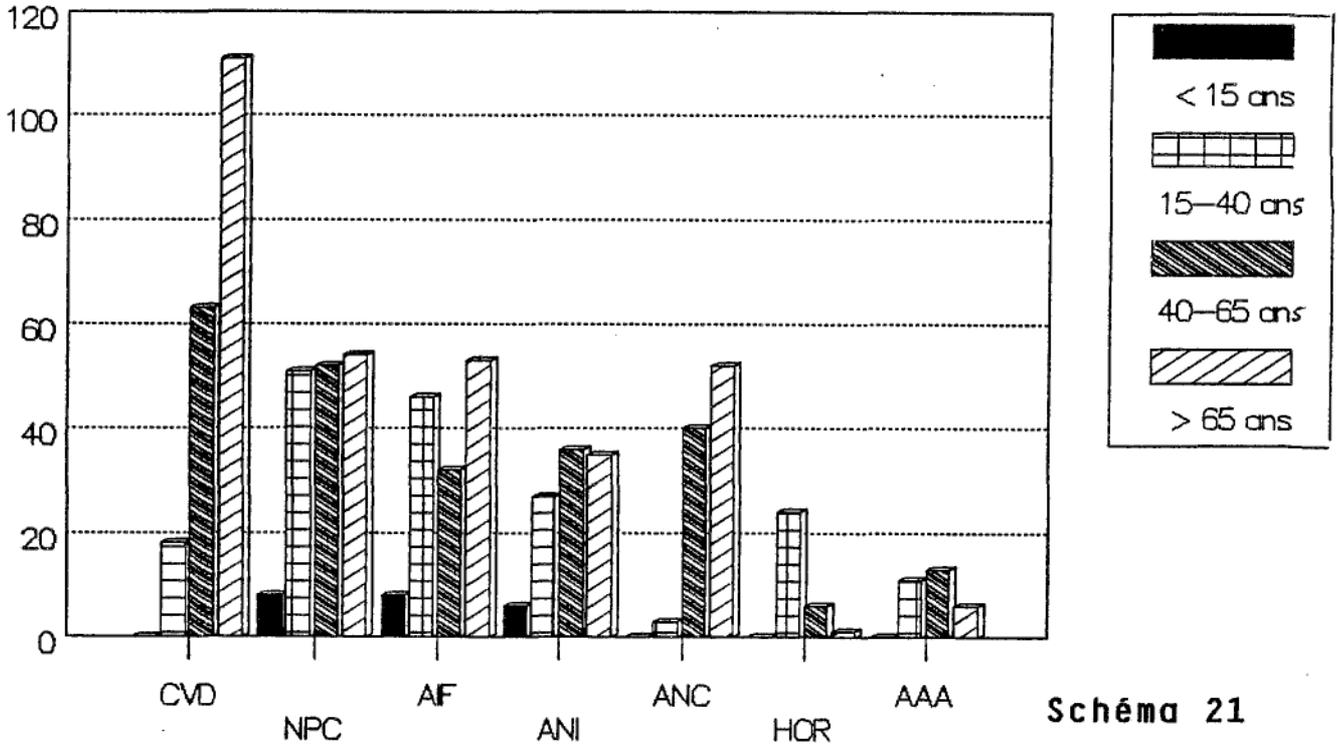
1- Croisement de l'âge par la classe pharmacologique

Schéma 21 (En ordonnée: Nb. de patients)

Chez les enfants de moins de 15 ans, en effectif réduit ici, les pathologies sont généralement bénignes, nécessitant une prise médicamenteuse de courte durée. La tolérance au traitement est de plus très bonne.

Dans notre étude, les classes médicamenteuses entraînant pour eux le plus de problèmes sont les neuro-psychotropes (plus particulièrement les antiépileptiques) et les antiinfectieux (les antibiotiques).

Croisement de l'âge par la classe médicamenteuse



Les classes pharmacologiques les plus pourvoyeuses d'effets secondaires chez les 15-40 ans sont:

- les neuropsychotropes
- les médicaments à visée cardiovasculaire
- les antiinflammatoires
- Les antiinfectieux.

Les hormones, presque exclusivement les contraceptifs oraux sont aussi bien représentés dans cette tranche d'âge.

Chez les sujets de plus de 40 ans, les mêmes classes citées précédemment posent problèmes (à l'exception des contraceptifs) et viennent s'y ajouter les anticoagulants.

Notons que chez les patients de plus de 65 ans, le nombre de problèmes médicamenteux est majoré. Polythérapie et métabolisme ralenti sont autant d'arguments qui prédisposent à l'apparition d'effets inattendus.

Cependant sont les plus concernés à cet âge, les médicaments à visée cardiovasculaire. Les personnes âgées souffrent beaucoup de troubles cardiaques, hypertensifs. Il faut donc corréliser ces résultats aux nombres importants des prescriptions.

2- Croisement de l'âge par l'effet inattendu

Schéma 22 (en ordonnée le nb. de cas)

Nous pouvons noter une prédominance:

- Des troubles dermatologiques et neurologiques chez les enfants (- de 15 ans). Ceci est relié à la prise de neuropsychotropes et d'antiinfectieux.

Croisement de l'âge par l'effet inattendu

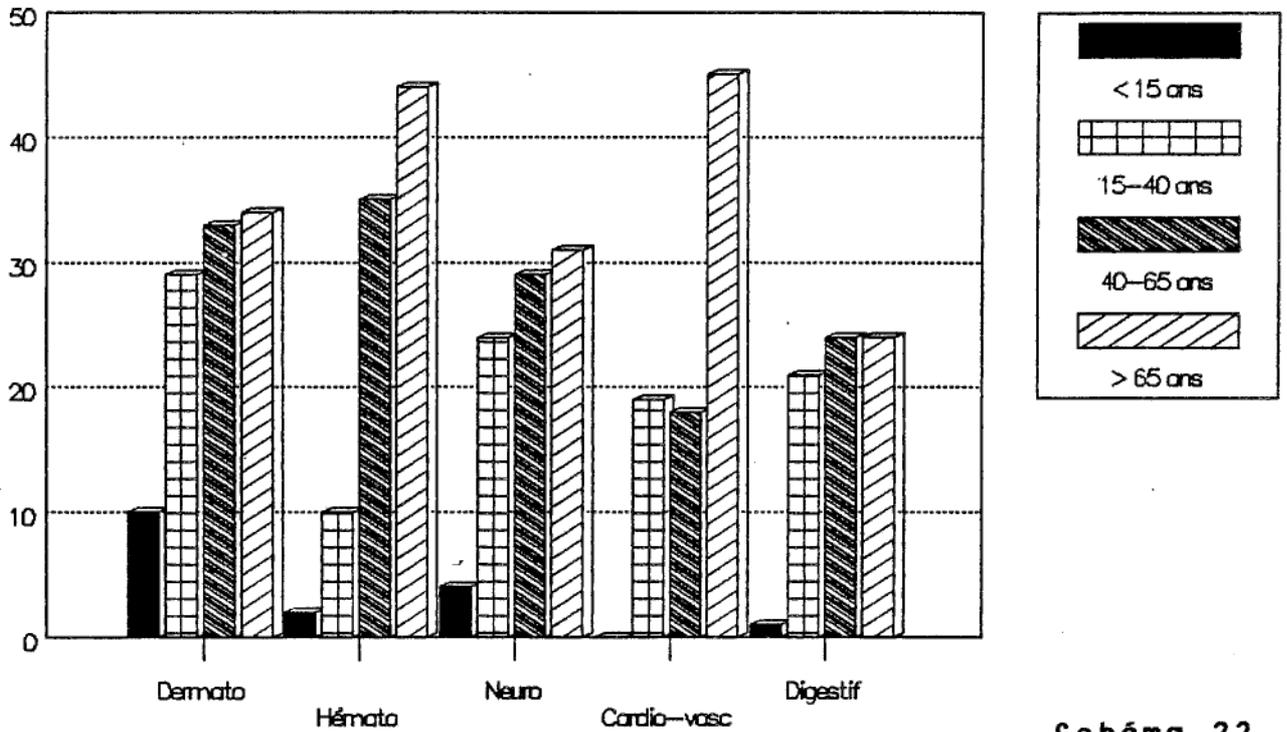
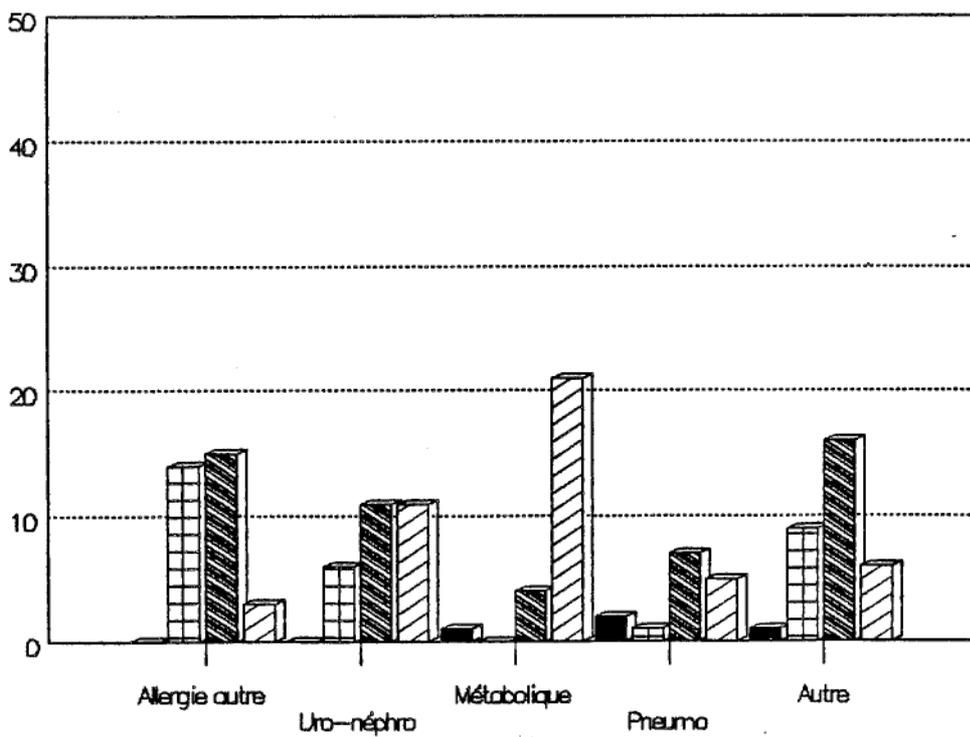


Schéma 22



- Des problèmes hématologiques pour les 40-65 ans (grande fréquence des accidents dus aux anticoagulants).

- Des troubles cardiovasculaires (hypo-hypertension) et hématologiques chez les plus de 65 ans.

La majorité des effets cardiovasculaires retrouvés entre 15 et 40 ans sont liés à la prise de contraceptifs oraux et à leurs complications (thrombo-phlébites...)

Les accidents digestifs, dermatologiques, neurologiques et uro-néphrologiques sont répartis de façon homogène à partir de 15 ans. Leur nombre est stable en valeur absolue, mais est modulé de façon relative par l'apparition d'effets plus spécifiques pour chaque âge.

3- Croisement de l'âge par la consommation médicamenteuse au moment de l'accident

Schéma 23 (en ordonnée le nb. de patients)

D'après notre enquête, la population de moins de 15 ans consomme peu de médicaments. Les traitements sont relativement légers car adaptés à un type de pathologie précis et simple (les pathologies multiples sont ici exceptionnelles).

Pour les deux populations suivantes (15-40 et 40-65 ans), les consommations sont pratiquement identiques; mais elles sont plus élevées que chez les enfants.

Notons qu'entre 0 et 65 ans, la consommation la plus souvent rencontrée est de un ou deux médicaments.

Ce sont les plus de 65 ans qui détiennent le record de consommation, avec notamment, un pic à 5 médicaments.

Consommation de médicaments par tranche d'âge

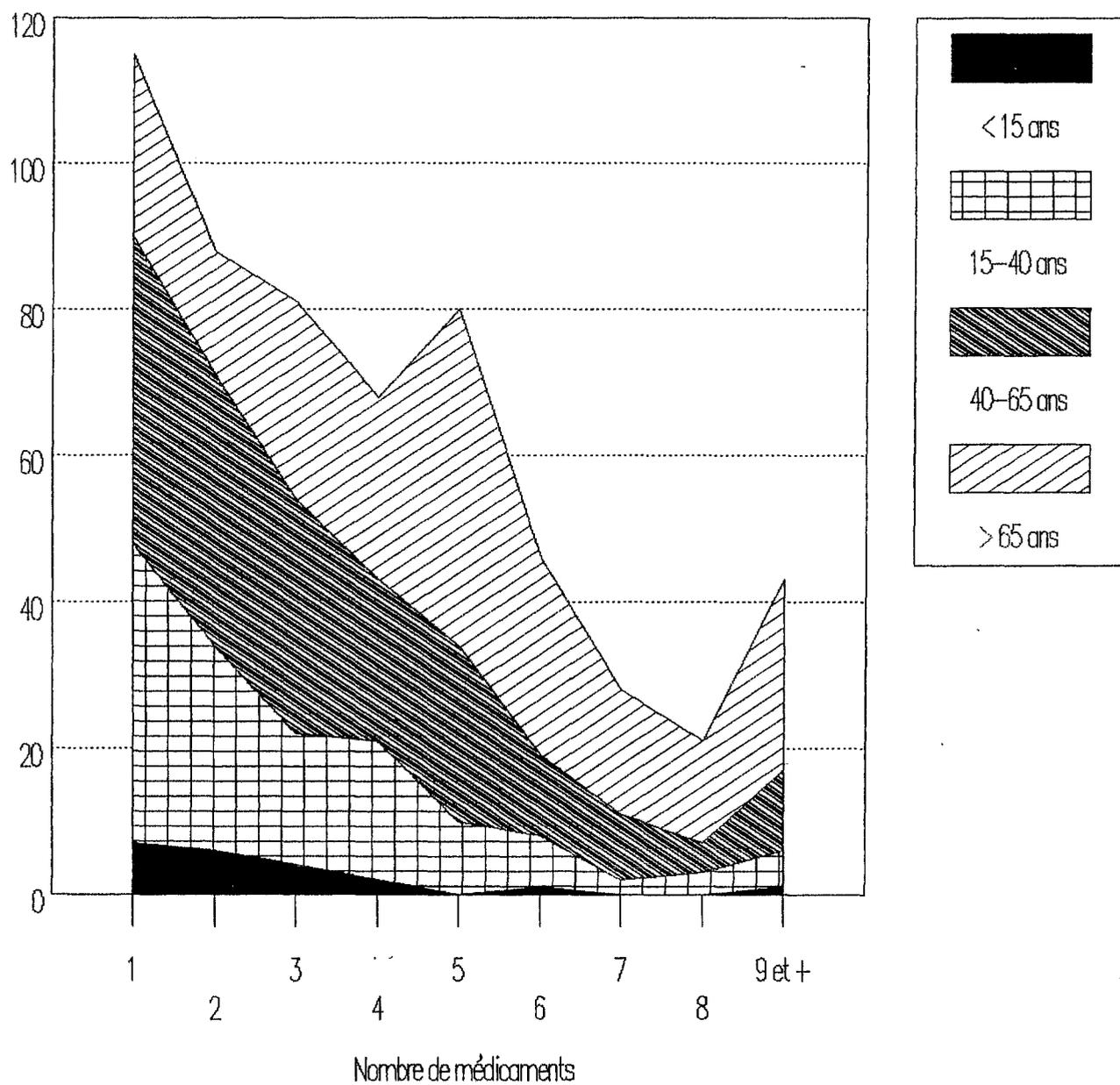


Schéma 23

Les consommations de 6, 7, 8 , 9 médicaments et plus sont également bien représentées dans cette tranche d'âge.

Nous parlons de polymédication sans avoir distingué la part de l'automédication, de l'augmentation du nombre de spécialités prescrites sur une même ordonnance, de la multiplicité des prescriptions (provenant parfois de prescripteurs divers).

4- Croisement de l'âge par la gravité

Schémas 24-25 (Pour le schéma 25, le diamètre des cercles est proportionnel au nombre de sujets dans chaque tranche d'âge)

Avant 15 ans, les effets secondaires ne nécessitant pas de traitement médicamenteux constituent une forte majorité. Nous ne retrouvons ni *"hospitalisation avec séquelles"* ni *"décès"*.

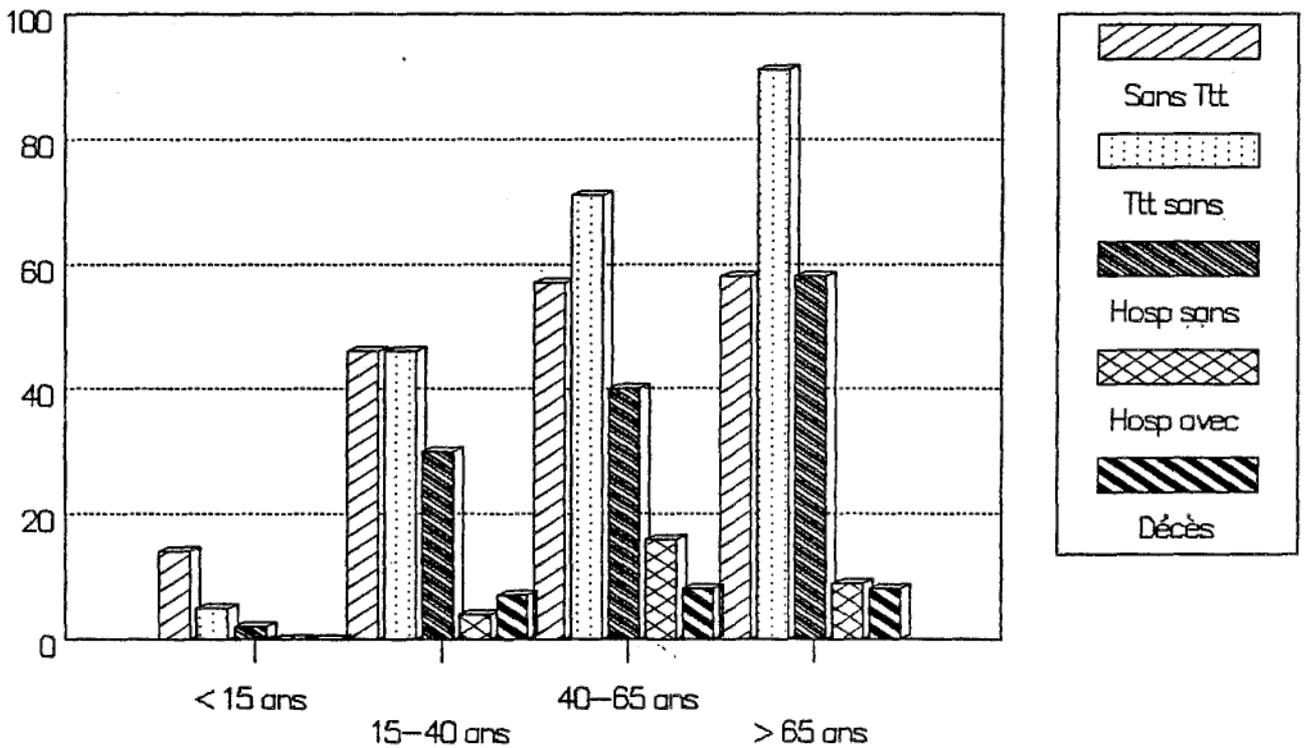
Entre 15 et 40 ans, les effets indésirables *"non traités"* ou *"traités sans hospitalisation"* sont équivalents en nombre et très fréquents.

Enfin à partir de 40 ans, la plupart des accidents médicamenteux nécessitent un traitement.

Ainsi plus nous avançons en âge plus le recours à une thérapeutique et à une hospitalisation se font sentir face à un problème médicamenteux.

L'âge peut donc être considéré comme un facteur de risque, le pourcentage des effets indésirables s'élève avec lui, mais il n'est pas synonyme de gravité sévère.

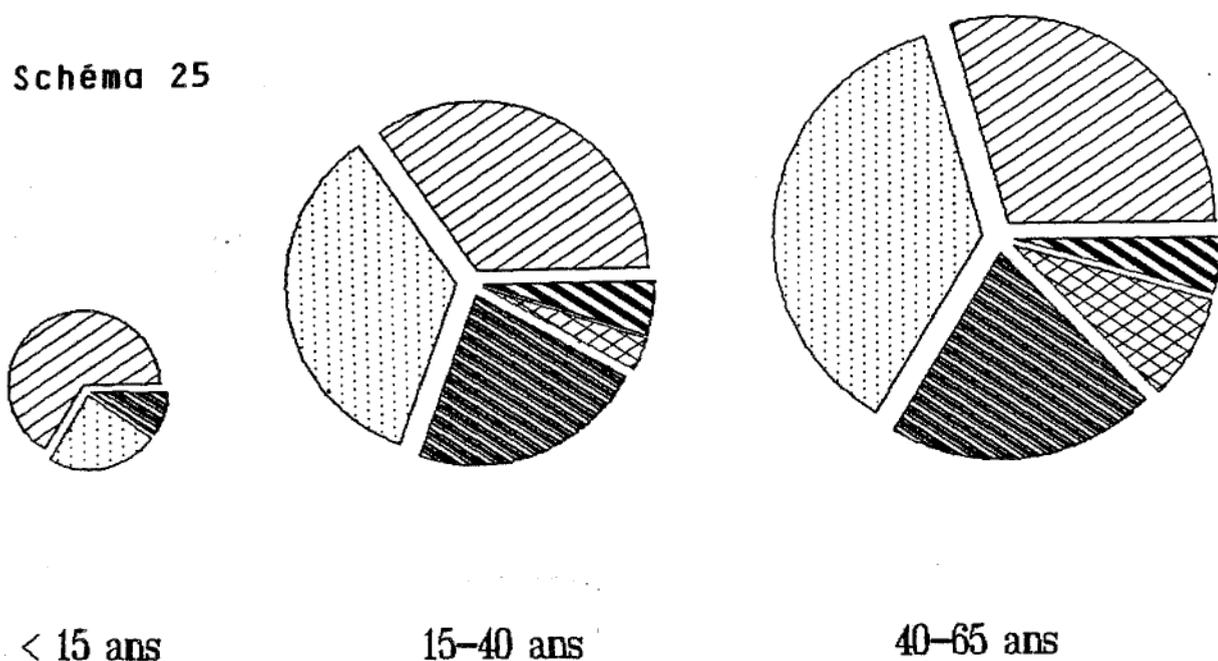
Croisement de l'âge par la gravité



(En ordonnée le nombre de patients)

Croisement de l'âge par la gravité

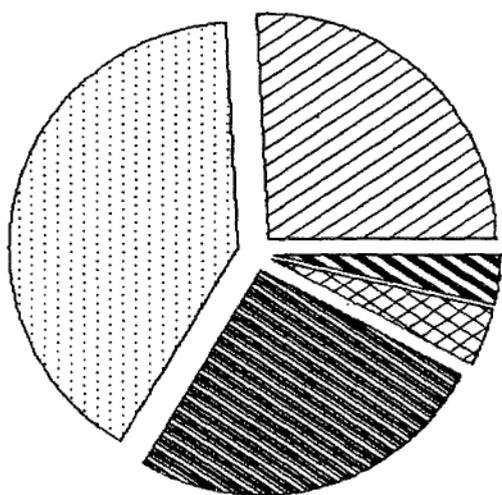
Schéma 25



< 15 ans

15-40 ans

40-65 ans



> 65 ans



Pour les plus de 65 ans, le nombre de sujets ayant subit une *"hospitalisation sans séquelle"* atteint un maximum, immédiatement suivie par celui des 15 à 40 ans.

La classe des 40-65 ans comptabilise le plus fort pourcentage d'*"hospitalisation avec séquelles"*.

Les décès quant à eux (peu fréquents), sont répartis de façon homogène dans toutes les tranches d'âge de plus de 15 ans.

Ainsi, d'après les chiffres obtenus ici, à l'exception des enfants, nous serions tentés de dire que le risque de conduire à une gravité maximum: le décès, est le même quelque soit l'organe cible. Cependant, le faible pourcentage de décès rend cette conclusion hasardeuse.

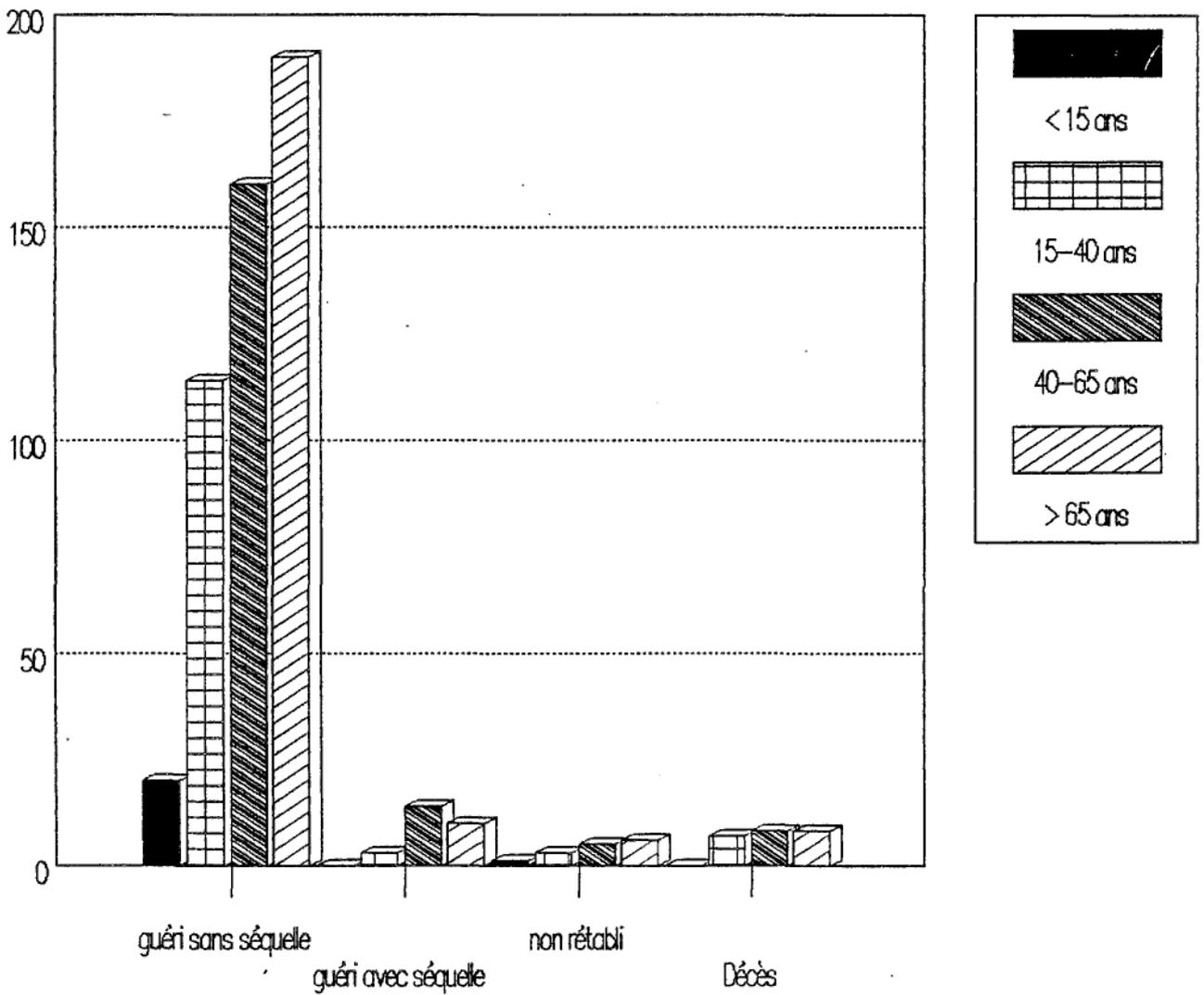
5- Croisement de l'âge par l'évolution

Schéma 26

Quelque soit l'âge, l'évolution s'oriente heureusement, le plus souvent vers une *"guérison sans séquelle"*.

Les autres évolutions, beaucoup moins fréquentes (*"guérison avec séquelles"*, *"sujets non rétablis"*, *"décès"*), semblent présentes dans les mêmes proportions chez les plus de 15 ans.

Croisement de l'âge par l'évolution



(En ordonnée le nombre de patients)

Schéma 26

F. Etude des classes pharmacologiques provoquant ces effets indésirables

Préambule:

Nous précisons que dans chaque dossier, des paramètres sont liés au patient lui-même (âge, sexe, gravité..), d'autres au médicament (classe, voie, imputabilité..).

Il peut y avoir 1, 2 ou 3 médicaments pour un même dossier appartenant ou non à la même classe médicamenteuse. Dans la présente étude, chaque classe médicamenteuse représente une unité (892 pour les 570 patients).

Ainsi lors des croisements, les paramètres liés au patient seront répétés, donc comptabilisés autant de fois que nécessaire.

a) Croisement de la classe pharmacologique par le type d'effet

Tableau général 1

Schémas 27-28 (Le diamètre des cercles est proportionnel au nombre de médicaments dans les sept classes pharmacologiques les plus intéressantes ici).

Nous constatons une prédominance des effets:

- neurologiques pour les médicaments neuropsychotropes
- cardiovasculaires pour les médicaments cardiovasculaires

- digestifs et hématologiques (hémorragie) pour les antiinflammatoires (accidents dus la plupart du temps à l'agression de ces produits vis à vis du tractus digestif),

- dermatologiques pour les antiinfectieux,

- hématologiques pour les anticoagulants (les thrombopénies sous héparine sont fréquentes).

De façon moins évidente, une prédominance des effets cardiovasculaires est notée pour les hormones (principalement les thromboses).

En ce qui concerne les autres classes, trop peu représentées et trop différentes, nous notons simplement que, sur les 15 problèmes médicamenteux entraînés par les anesthésiques, 10 sont des "*allergies autres*" (chocs anaphylactiques, oedèmes de Quincke); que la moitié des effets engendrés par les antidiabétiques sont des effets hématologiques. Enfin nous retrouvons pour les antalgiques les trois effets bien connus: allergique, dermatologique et hématologique, à part égale.

La classe "*autre*", quant à elle, reflète l'allure générale à savoir une majorité d'effets dermatologiques et une répartition moyenne pour les autres effets mentionnés.

- TABLEAU 1 -

	DER	CVD	ALL	DIG	NEU	PNE	HEM	URO	MET	AUT
NPC	21	17	4	26	77	0	16	5	2	7
CVD	23	46	9	14	13	9	21	18	23	16
ANI	18	7	5	30	8	2	22	2	3	7
AIF	50	6	11	21	14	1	16	13	1	6
ANC	7	21	2	6	2	0	56	1	2	0
AND	0	0	0	0	0	0	6	0	5	1
AAA	8	0	7	3	3	1	7	1	0	0
RES	2	2	1	0	4	1	2	5	0	2
ANM	2	0	1	0	1	0	0	1	0	2
ATH	0	2	10	0	3	0	0	0	0	0
HOR	5	12	0	7	3	1	0	1	0	2
RTI	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0
ANU	1	0	1	1	4	0	6	0	0	0
IMR	4	1	0	0	1	0	4	1	0	3
AUT	20	0	6	5	9	5	4	2	1	3

DER= Effet dermatologique

PNE= Effet pneumologique

CVD= " cardiovasculaire

HEM= " hématologique

ALL= Allergie autre

URO= " uro-néphrologique

DIG= Effet digestif

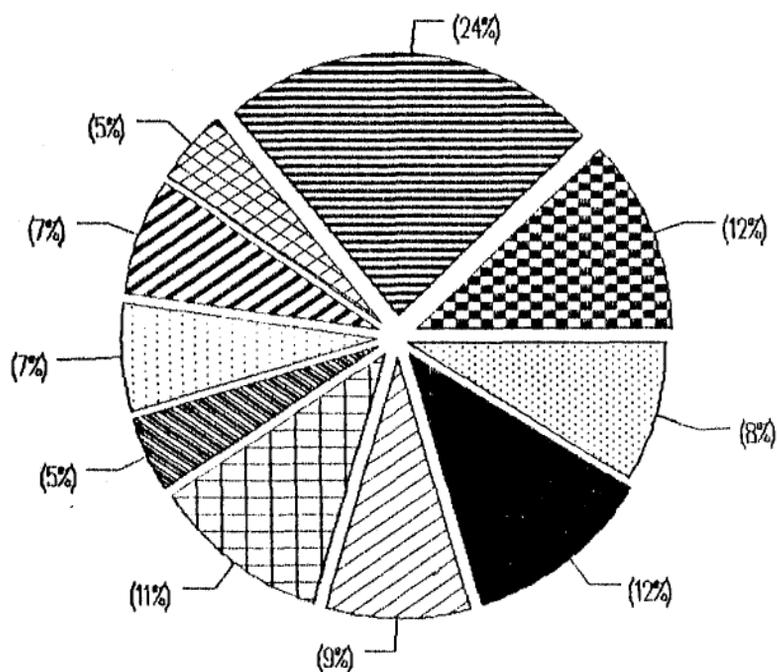
MET= " métabolique

NEU= " neurologique

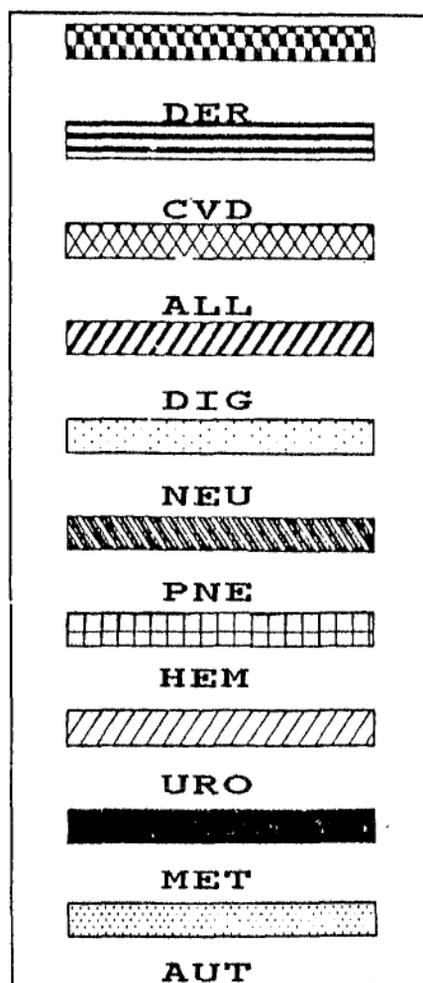
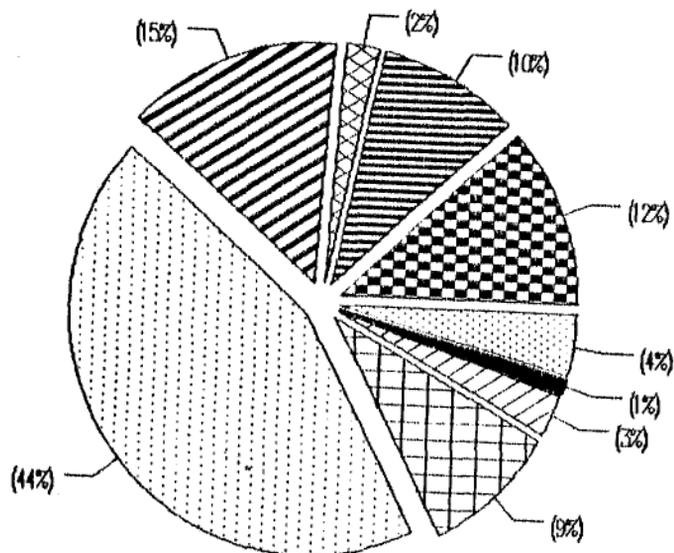
AUT= " autre

Effets inattendus pour les médicaments à visée :

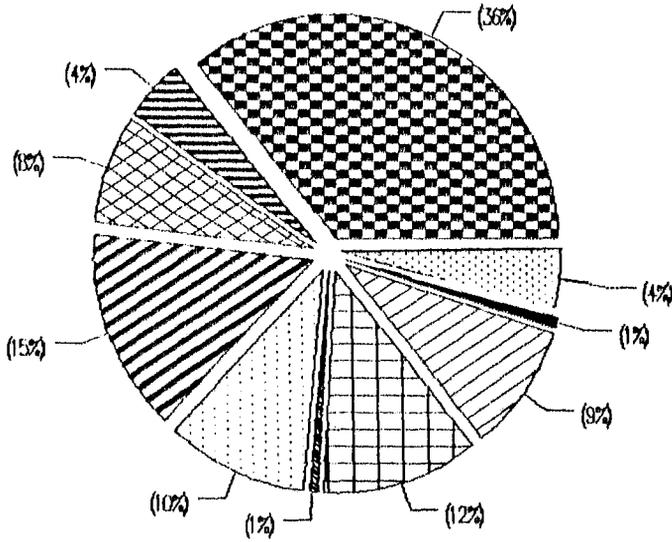
Cardio vasculaire



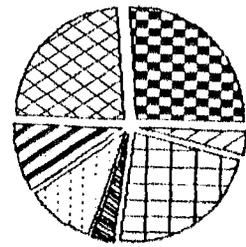
Neuro-psycho-trope



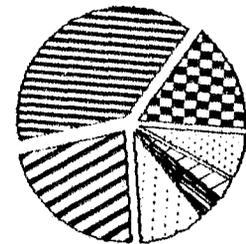
Anti-infectieuse



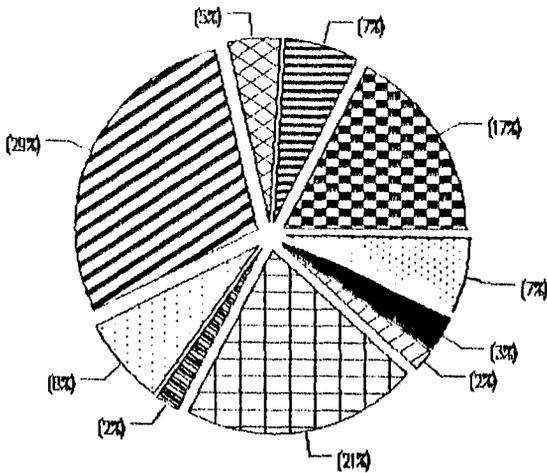
Antalgique



Hormonale



Anti-inflammatoire



Anti coagulante

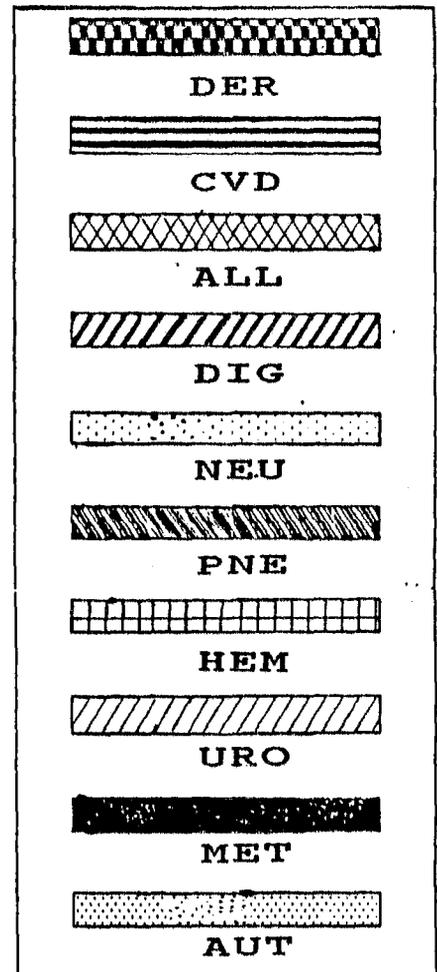
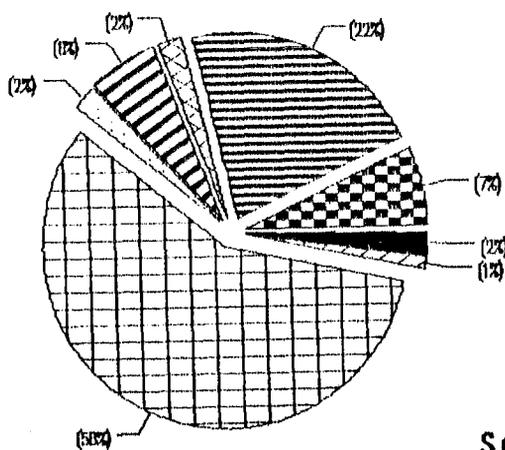


Schéma 28

b) Croisement de la classe par l'imputabilité extrinsèque

Tableau 2

Schéma 29 (En ordonnée: le nb. de médicaments)

D'une façon générale, les effets indésirables rencontrés et ce quelque soit la classe pharmacologique du médicament sont bien décrits dans les ouvrages déjà mentionnés.

Ex: Anesthésiques et Anticoagulants.

Certains d'entre eux sont très connus:

- incidents hématologiques sous anticoagulants (thrombopénie sous héparine),
- troubles cardiovasculaires sous hormones (thrombose sous contraceptifs),
- problèmes gastro-intestinaux sous antiinflammatoires (saignement stomacal),
- chocs sous anesthésiques.

Les antiinflammatoires sont des médicaments qui ont été bien étudiés, leurs effets sont rarement "*non décrits*".

Par contre, les médicaments à visée cardiovasculaire nous surprennent beaucoup, puisque 22% de leurs effets n'avaient jamais été observés. Ceci peut s'expliquer par la mise sur le marché, ces dernières années, de nombreux médicaments appartenant à cette classe (IEC, inhibiteurs calciques...). Il est résulte, compte tenu du "jeune âge" de ces médicaments, un retard normal dans la publication de leurs effets indésirables.

- TABLEAU 2 -

	Non décrit	Peu décrit	Bien décrit
NPC	28	24	108
CVD	43	35	111
ANI	8	17	79
AIF	18	24	96
ANC	1	0	93
AND	2	2	8
AAA	3	3	23
RES	4	1	14
ANM	0	0	15
HOR	3	7	21
RTI	2	0	1
ANU	0	7	5
IMR	6	2	6
AUT	11	13	29

Imputabilités extrinsèques des principales classes médicamenteuses

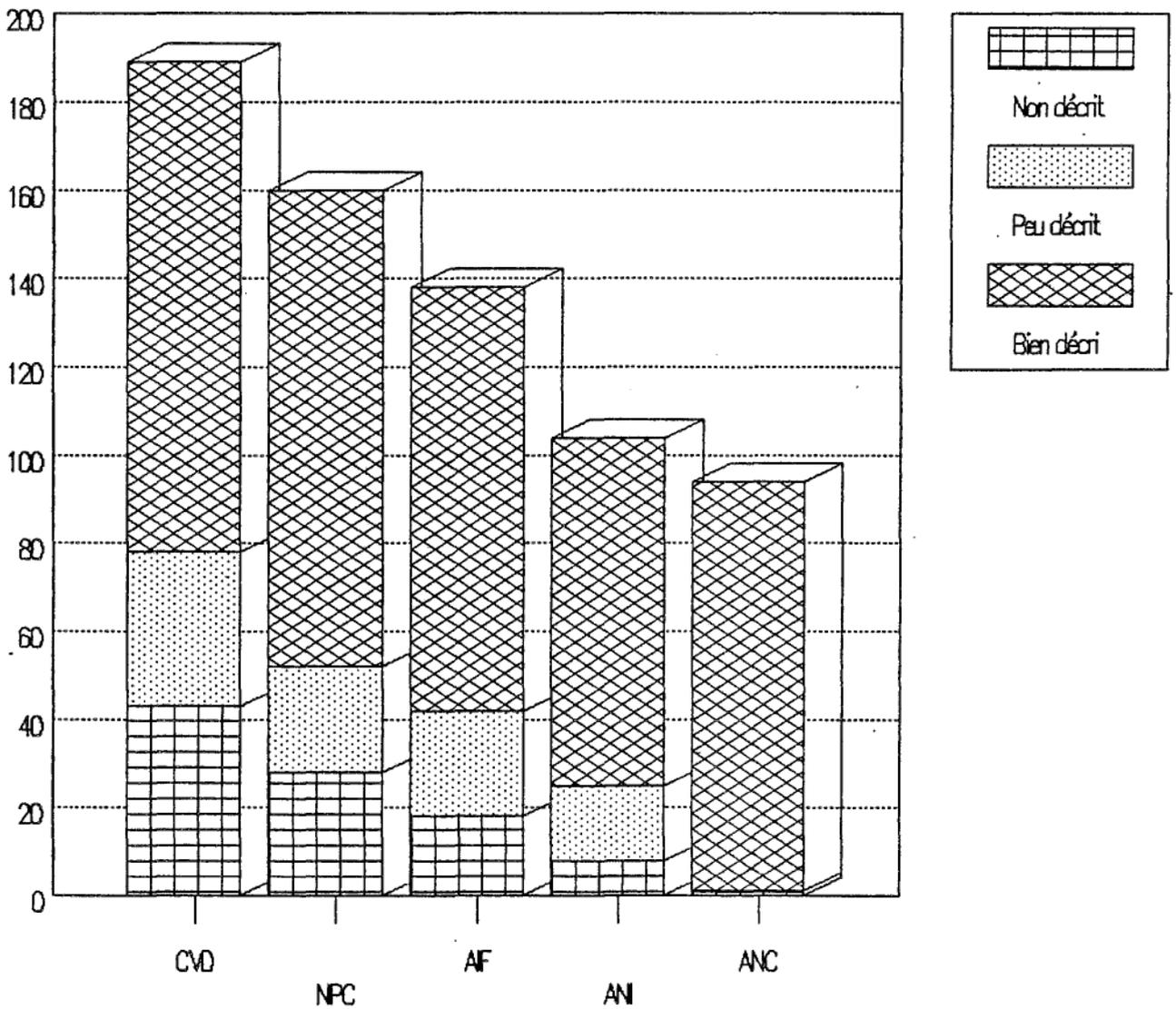


Schéma 29

c) Croisement de la classe médicamenteuse par la gravité

Tableau 3

Schéma 30-31 (En ordonnée le nb de cas)

Nous ne développons que les cinq classes les plus représentées.

- Les médicaments neuropsychotropes, antiinflammatoires et ceux à visée cardiovasculaire

sont traités simultanément car leurs pourcentages dans les différentes gravités sont très proches.

Les trois quarts des effets inattendus, provoqués par chacune de ces classes pharmacologiques sont peu graves puisque "*non traités*" ou "*traités sans hospitalisation*".

Pour le quart restant, la gravité potentielle est importante.

Notons que les médicaments à visée cardiovasculaire et la plupart des antiinflammatoires sont des médications plutôt réservées aux personnes âgées. L'âge constitue un facteur de risque supplémentaire, ceci explique en partie les séquelles et les décès.

Quant aux neuropsychotropes, ils sont prescrits chez une population d'âges divers; les séquelles sont plus volontiers des séquelles digestives (troubles hépatiques).

- Les antiinfectieux

Bien qu'entraînant également des effets secondaires peu graves, la tendance est inversée par rapport aux

trois classes précédentes. A savoir: dans la majorité des cas, les effets indésirables ne nécessitent pas de traitement.

Les décès sont dus aux complications d'épidermolyses généralisées (Lyell).

- Les anticoagulants

Les troubles provoqués par ces derniers sont graves. Pour plus de 50% d'entre eux, le traitement nécessite une hospitalisation. De plus, ces médicaments sont très largement utilisés en centre hospitalier (rappelons cependant que 80% des dossiers proviennent du CHU).

Les hémorragies sont les plus redoutées car parfois gravissimes. Elles sont responsables des décès (7%).

Il aurait été intéressant de croiser la gravité avec l'origine de l'appel, et donc de savoir si ces hémorragies gravissimes surviennent plutôt au domicile des patients qu'en milieu hospitalier. Mais malheureusement ce dernier critère n'a pas été étudié dans notre travail.

- TABLEAU 3 -

	Sans Ttt	Ttt sans hosp.	Hosp sans seq	Hosp avec seq	Décès
NPC	52 31,5%	70 42,5%	27 16%	6 4%	10 6%
CVD	62 32%	77 40%	37 20%	8 4%	8 4%
ANI	24 23%	52 50%	19 18%	6 6%	3 3%
AIF	67 48%	33 24%	31 22%	6 4%	4 2%
ANC	11 11,5%	30 31,5%	39 41%	9 9,5%	6 6,5%
AND	1	6	3	2	0
AAA	6	9	12	0	3
RES	5	11	2	0	1
ANM	1	2	1	3	0
ATH	0	2	13	0	0
HOR	5	15	7	3	1
RTI	0	0	2	0	1
ANU	3	6	4	0	0
IMR	3	5	1	2	3
AUT	24	15	12	1	1

La gravité pour les principales classes médicamenteuses

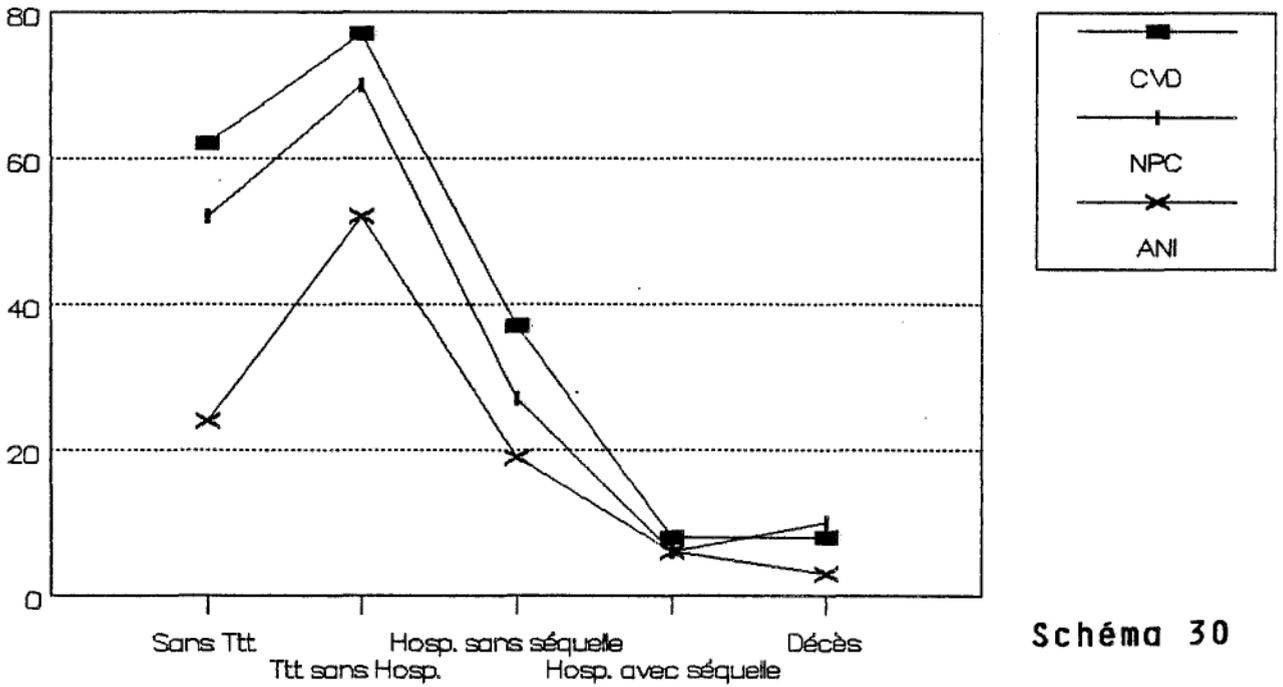


Schéma 30

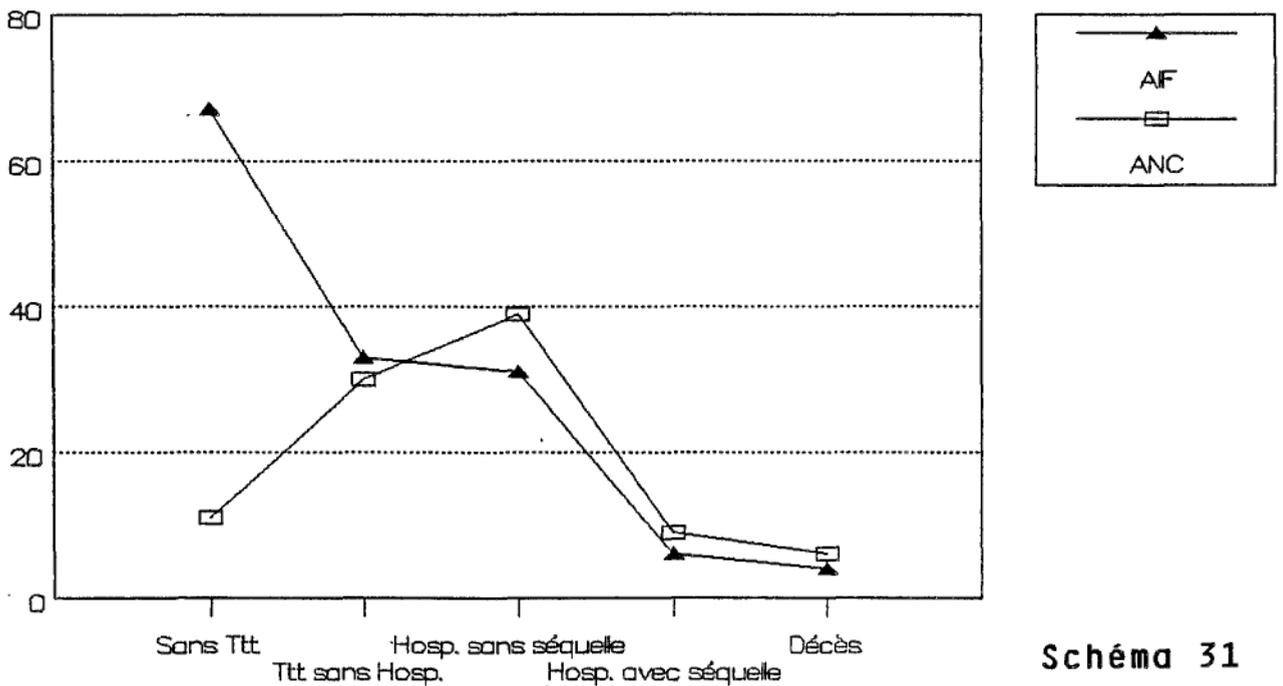


Schéma 31

G. Etude du type d'effet indésirable enregistré

a) Croisement du type d'effet par le délai d'apparition des symptômes

Schéma 32

Rappelons que les délais sont de quatre ordres: "heures", "jours", "mois", "années".

Nos résultats montrent que les effets dermatologiques, cardiovasculaires, digestifs, neurologiques, hématologiques et uro-néphrologiques ont le plus souvent un délai d'apparition exprimé en jours.

Pondérons ces résultats en séparant:

Les effets dermatologiques et digestifs (type nausées..) qui ont en général un délai d'apparition inférieur à huit jours.

Les effets cardiovasculaires, neurologiques, hématologiques et uro-néphrologiques qui apparaissent plus volontiers après huit jours.

Les allergies (type choc, oedème de Quincke..), généralement d'installation très rapide ont évidemment un délai exprimé en heures.

Les troubles métaboliques sont équitablement répartis entre les "délais jours" (nous retrouvons ici les hypocalcémies, les hypernatrémies) et les "délais années" (diabète, anorexie..). Ce sont ces mêmes troubles métaboliques qui arrivent en tête pour les "délais années" par rapport aux autres effets.



Les différents délais selon l'effet inattendu

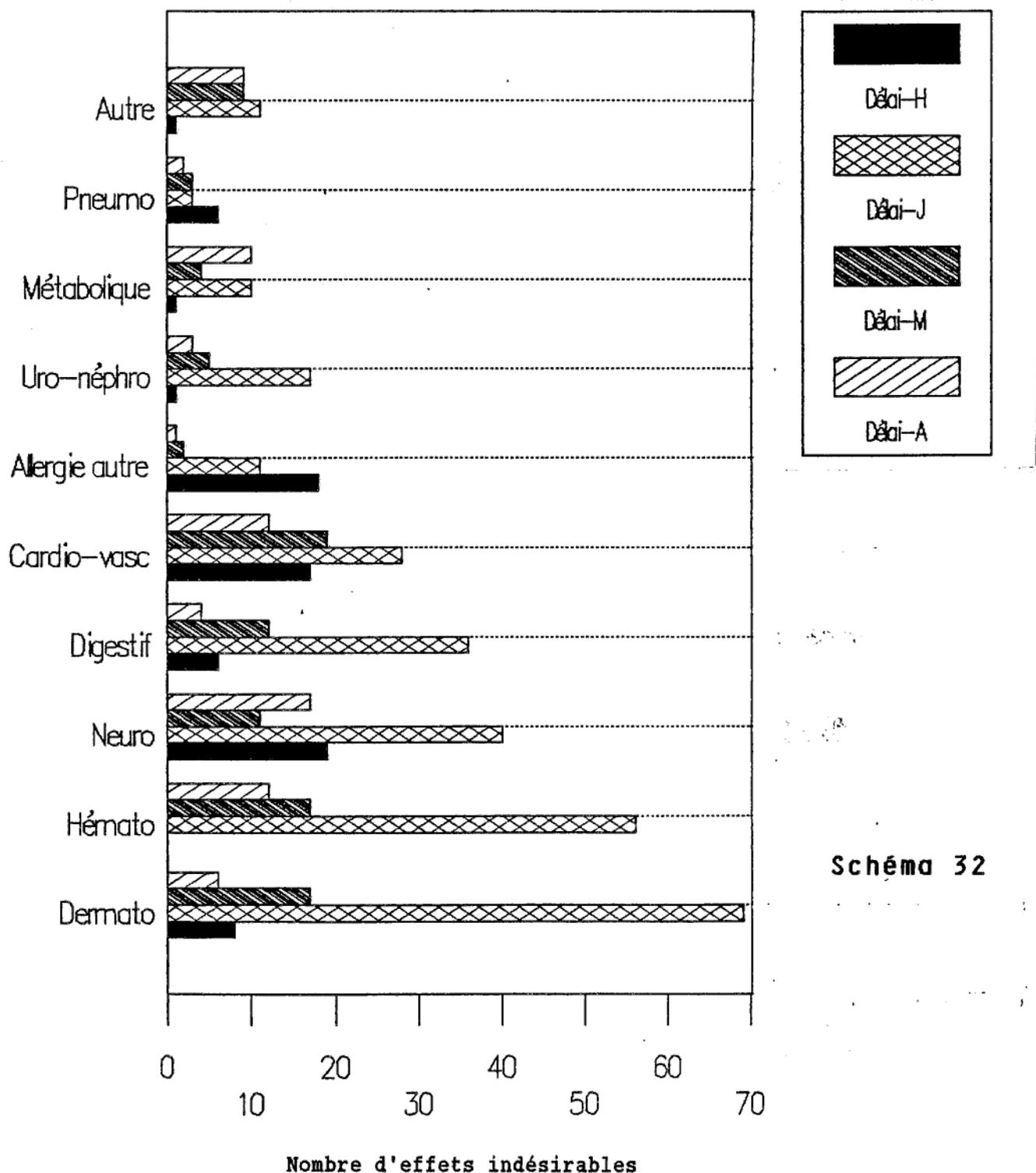


Schéma 32

En ce qui concerne les "*délais mois*", les effets cardiovasculaires (thromboses..), les effets pneumologiques (asthme..) et les effets digestifs (hépatite..) en représentent à eux seuls plus de la moitié (54%).

b) Croisement du type d'effet par sa gravité

Tableau 4

Schéma 33

Les troubles dermatologiques, à quelques exceptions près (dermatose bulleuse) et les troubles pneumologiques sont ici peu graves puisque le plus souvent "*non traités*". L'arrêt du médicament suffit à les enrayer.

Les problèmes digestifs et neurologiques sont eux essentiellement traités "*sans hospitalisation*". Cependant les accidents neurologiques qui nécessitent une hospitalisation sont de mauvais pronostic.

Les problèmes cardiovasculaires et hématologiques sont équitablement traités "*avec*" ou "*sans hospitalisation*". mais là encore les pronostics sont résevés (14% de séquelles et presque 13% de décès parmi les hospitalisés).

Les "*allergies autres*" nécessitent une hospitalisation dans la majorité des cas. Il n'en résulte cependant aucune séquelle. A noter toutefois un décès.

La catégorie "*autre*", mise à part, ce sont les effets cardiovasculaires qui provoquent le plus de séquelles.

Les heureusement faibles effectifs des décès ne nous permettent pas d'affirmer qu'ils surviennent quelque soit l'effet provoqué.

- TABLEAU 4 -

	Sans Ttt.	Ttt. sans hosp.	Hosp. sans seq.	Hosp avec seq.	Décès
DER	79 75%	19 18%	5 5%	2 1,5%	1 1%
CVD	12 15%	31 38%	27 33%	7 8%	5 6%
ALL	5 16%	5 16%	21 66%	0	1 2%
DIG	27 25%	38 54%	12 17%	0	2 4%
NEU	27 31%	40 46%	12 14%	5 6%	4 3%
PNE	8 54%	3 20%	3 20%	0	1 6%
HEM	4 4%	41 45%	35 39%	5 6%	1 6%
URO	4 14%	11 39%	11 39%	2 8%	0
MET	7 27%	13 50%	4 15%	0	2 8%
AUT	11 34%	12 38%	0	8 25%	1 3%

La gravité selon l'effet inattendu

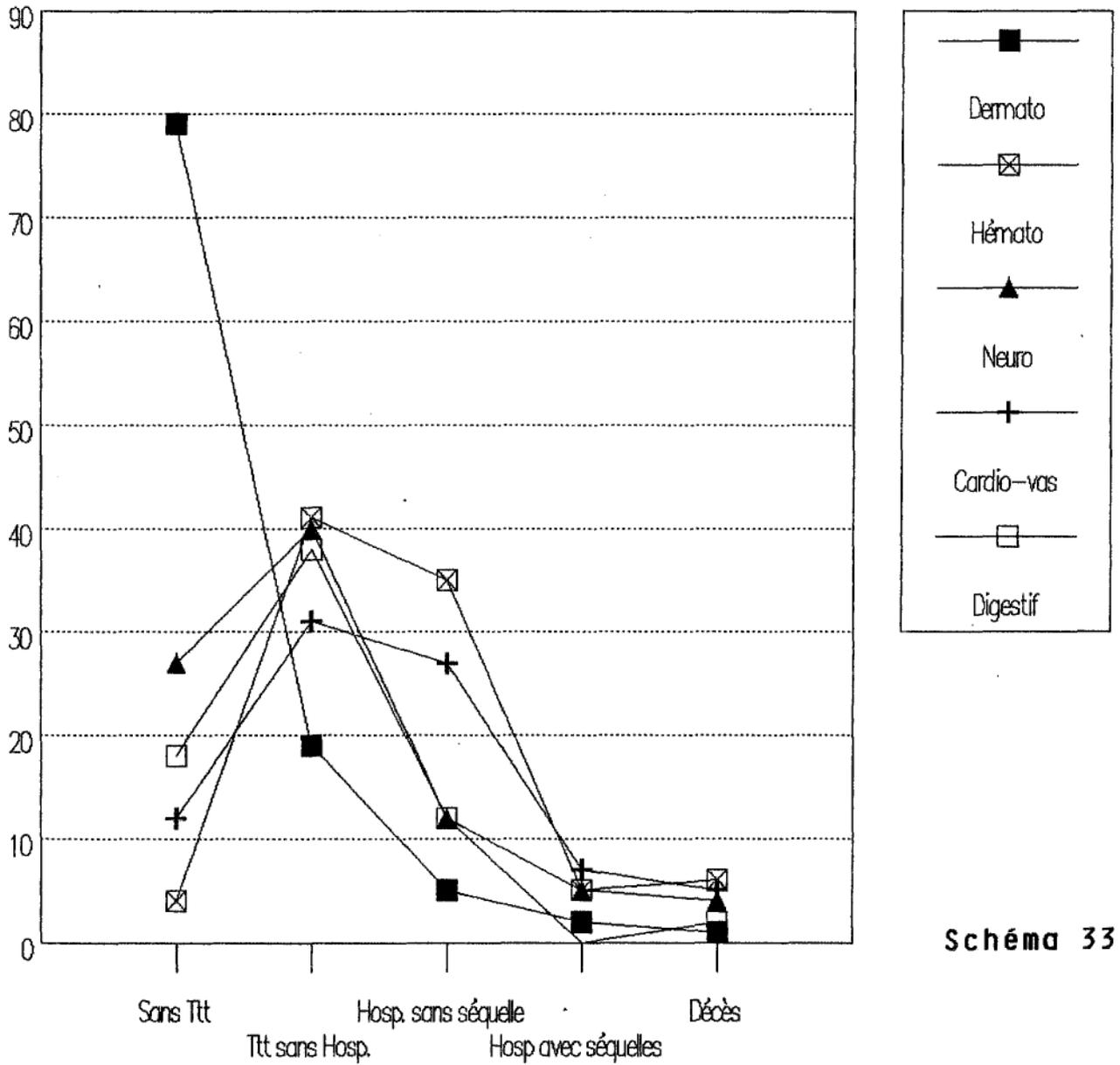


Schéma 33

En ordonnée le nb. d'effets indésirables

c) Croisement de l'effet par l'évolution

Tableau 5

Schéma 34

Quelque soit l'effet indésirable relevé, l'évolution est fréquemment favorable puisque nous aboutissons à une "guérison sans séquelle".

Comme pour le paragraphe précédent, les guérisons avec séquelles et les décès sont en trop petit nombre pour être interprétables lors des comparaisons avec les types d'effets secondaires.

Nous retrouvons cependant toujours les trois mêmes effets:

hématologiques, cardiovasculaires et neurologiques, à l'origine du plus grand nombre de cas graves.

- TABLEAU 5 -

	Guéri sans seq	Guéri avec séq	non rétabli	Décès
DER	96 95%	1 1%	3 3%	1 1%
HEM	73 83%	5 6%	3 3%	7 8%
NEU	75 88%	4 5%	2 2%	4 5%
CVD	71 87%	6 7%	0	5 6%
DIG	60 90%	0	5 7%	2 3%
ALL	31 97%	0	0	1 3%
URO	23 92%	2 8%	0	0
MET	21 84%	0	2 8%	2 8%
AUT	21 70%	8 27%	0	1 3%

L'évolution selon l'effet inattendu

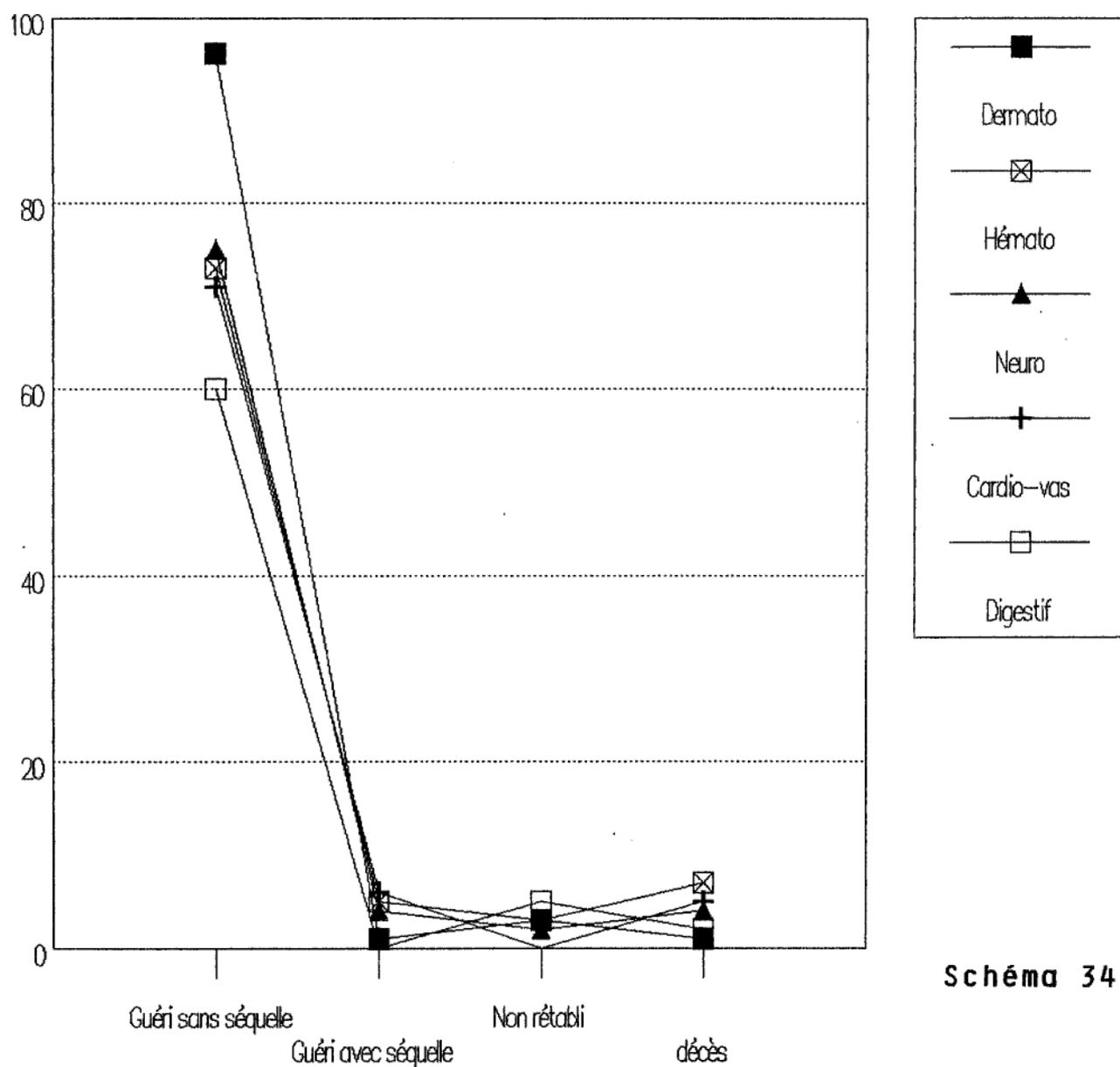


Schéma 34

En ordonnée le nb. d'effets indésirables

LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

LES SEVRAGES

LES FOETO & TERATOTOXICITES

V ETUDE DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

A. Tableau

Numéro du dossier	Médicament	Effet indésirable	Mécanisme d'action	Conduite thérap. + Evolution	Imputabilité
85066	EUPHYLLINE°	(EUPHYLLINE°)	Inconnu	Inconnue	I2 B1
	DIAMOX°	diminuée		Favorable	I3 B1
86065	AUGMENTIN°	TP passe de 33 à 78%	Les corticoïdes entraînent une hypercoagulabilité et antagonisent l'action du SINTRON°	Inconnue	I1 B1
	SINTRON°			Inconnue	I1 B1
	COLICORT°			Inconnue	I1 B1
86074	CEDILANIDE°	(CEDILANIDE°)	Inconnu	Favorable	I3 B3
	CORDARONE°	augmente 5 ng/ml		Inconnue	I1 B3
86077	CELESTAMINE°	Crise d'épilepsie (DEPAKINE°)=58mg/l N = 60-100mg/l	Inconnu	Inconnue	I2 B2
	BACTRIM°			Inconnue	I1 B1
	DEPAKINE°			Inconnue	I1 B1
86103	DUPERAN°	(LITHIUM°)	DUPERAN° entraîne une augm. de résorption tubul. du Li.	Arrêt du DUPERAN°	I3 B3
	THERALITHE°	+ 2,36mg/l		Favorable	I2 B3
86142	SANDIMMUM°	(SANDIMMUM°)	Inconnu	Arrêt de JOSACINE°	I2 B2
	JOSACINE°	augmentée		Favorable	I3 B2

A. Tableau (suite)

Numéro du dossier	Médicament	Effet indésirable	Mécanisme d'action	Conduite thérap. + Evolution	Imputabilité
87097	AVLOCARDYL° INSULINE°	malaise hypoglycémique	Les B bloquants masquent les signes de l'hypoglycémie	Arrêt progressif de l'AVLOCARDYL° Favorable	I2 B3 I3 B3
87146	DAONIL° DOLOBIS°	coma hypoglycémique	les AINS déplacent des prot. plasm. le sulfamide + action sur PG de la régul glycémique	Arrêt du DOLOBIS° Favorable	I2 B3 I3 B3
87161	PINDIONE° ERYCOCCI°	epistaxis TP constant	les macrolides diminuent metab. & clairance des AVK	Arrêt de ERYCOCCI° Favorable	I2 B3 I3 B1

B. Commentaire

L'interaction médicamenteuse résulte d'une modification d'activité d'un médicament par un autre selon différents mécanismes. Celle-ci peut ou non provoquer des désagréments chez le malade. La fréquence de ces interactions pourrait être élevée compte tenu que :

- les produits arrivant sur le marché sont de plus en plus actifs, donc de plus en plus agressifs,
- la prescription simultanée de plusieurs médicaments chez un même sujet est courante,
- le nombre de spécialités en France augmente toujours (12000 formes pharmaceutiques),
- l'automédication est en nette progression. (1)

Heureusement leur fréquence reste modérée, grâce d'une part, aux études concernant ces interactions menées avant la commercialisation des nouveaux médicaments (les résultats figurent dans le VIDAL), et grâce d'autre part à la bonne formation du corps médical associée à une documentation de plus en plus fournie qui renforcent ses connaissances.

Ainsi dans un premier temps, le médecin prend garde de ne pas susciter ces interactions par sa prescription.

Dans un second temps, la vigilance du pharmacien est nécessaire pour contrecarrer celles qui auraient pu fortuitement subsister. De plus, ce dernier a un rôle de prévention à jouer face aux interactions émanant de l'automédication.

Dans notre étude, peu de cas ont été répertoriés. Mais seuls sont relevés les problèmes jugés graves. (12)

Des interactions peuvent se produire sans pour autant nuire au malade, ces dernières ne seront alors jamais signalées. D'autres, ne se manifestant qu'au niveau biologique, et du fait de l'absence de signe clinique, ne sont pas décelées. Les dosages sanguins des médicaments, les ionogrammes ou les numérations formulaires sanguines ne sont, en effet pas systématiquement réalisées. La preuve en est que 5 cas (cf tableau) ont été dépistés fortuitement parce que les malades étaient soumis à une surveillance biologique étroite, du fait de leurs hospitalisations.

D'autre part, certaines manifestations cliniques apparaissant au cours d'un traitement ne font pas d'emblée penser à une interaction. Ainsi lorsque le médecin constate une anomalie, il change sa thérapeutique sans pour cela contacter le centre de pharmacovigilance.

Enfin, les quatre autres interactions médicamenteuses ont été découvertes suite à l'observation de manifestations cliniques évidentes.

Toutes les interactions mentionnées ici ont une évolution favorable à l'arrêt d'un des médicament en cause.

IV ETUDE DES SEVRAGES

A. Tableau

Numéro du dossier	Médicament	Effet indésirable	Durée du traitement	Délai d'apparition des symptômes	Evolution	Imputabilité
85117	HALCION° LEXOMIL°	Crise grand mal généralisée	3 ans	1 jour	Favorable	I4 B3 I4 B3
85139	QUITAXON 25° TEMESTA° URBANYL° MEPRONIZINE° TRANXENE 50°	Crise convulsive	Au long cours	1 jour	Favorable	I1 B3 I1 B3 I1 B3 I1 B3 I1 B3
87041	VALIUM° TRANXENE° EQUANIL°	Crise convulsive	2 ans	1 jour	Favorable	I1 B3 I1 B3 I1 B3
88099	NORMISON°	Dysesthésies céphalées Bouffées de chaleur Sueurs	plusieurs mois	2 jours	Favorable	I2 B3
87174	DEPAKINE°	Epilepsie	10 ans	8 jours	Favorable	I2 B3
85130	ROHYPNOL° HEMI DAONIL°	Malaise PC Amnésie	2 ans	5 jours	Favorable	I2 B3 I1 B1

Numéro du dossier	Médicament	Effet indésirable	Durée du traitement	Délai d'apparition des symptômes	Evolution	Imputabilité
87102	CATAPRESSAN°	Rebond d'HTA	9 ans	8 jours	Favorable	I2 B3
	LOPRIL°	Hémorragie				I2 B1
87119	TRANDATE°	Rebond d'HTA	3 mois	2 jours	Favorable	I2 B2
87123	CATAPRESSAN°	Asthénie Rebond d'HTA décompensation	plusieurs années	8 jours	Favorable	I1 B3
	ADALATE°					I1 B2
	ALDACTONE°					I1 B2
	LASILIX°					I1 B2
87187	FLUDEX°	HTA palpitations céphalées vertiges bourdon. d'oreille	1 an	3 jours	Favorable	I3 B3

L'arrêt brutal de la prise de médicaments connus pour provoquer une pharmacodépendance entraîne un phénomène de sevrage. (13)

A l'inverse, la peur du sevrage conserve et même accentue cette pharmacodépendance (ceci est surtout vrai pour les médicaments psychotropes).

L'arrêt brutal de certaines médications peut provoquer trois situations:

- la réapparition des symptômes de la maladie initiale;

Dans notre étude, nous observons ce cas pour les dossiers n° 87041 et 87174.

- le phénomène de rebond;

Retrouvé ici pour les dossiers n° 87102, 87119, 87123 et 87187.

- le phénomène de sevrage proprement dit, type bien connu avec les benzodiazépines.

16% de la population adulte consomme des benzodiazépines. La moitié présente une dépendance physique pour ces produits.(15)

Sur nos dossiers, les sevrages portent essentiellement sur deux classes pharmacologiques:

- les neuropsychotropes,
- les médicaments à visée cardiovasculaire.

Ces deux classes sont souvent utilisées pour des traitements au long cours.

La prise quotidienne médicamenteuse est astreignante et conduit parfois à une mauvaise observance. Dans d'autres circonstances (accidents de la route, coma..), la thérapeutique est brutalement arrêtée, cet arrêt favorise alors la survenue d'un sevrage.

Les accidents relevés ici apparaissent après une période d'utilisation assez longue du ou des médicaments (une ou plusieurs années).

Cependant, le délai d'apparition des symptômes (après l'arrêt) est très bref: de quelques heures à quelques jours.

L'évolution, dans tous les cas répertoriés, est favorable à la reprise du médicament.

VII ETUDE DES TERATOTOXICITES ET FOETOTOXICITES

A. Tableau

Numéro du dossier	Médicament	Effet indésirable	Moment de la prise	Evolution	Imputabilité	
87232	ROVIGON°	Atrésie des choanes et de l'oesophage	2 cures, à 2 semaines et 2 mois de grossesse	Favorable avec séqu.	I1 B2	
85086	NOZINAN° HALCION° TEMESTA°	Microencéphalie Spina bifida L2 L3 Myéломéningocèle	toute la grossesse	Décès après qq heures	I3 B2 I3 B2 I3 B2	
87244	VALIUM°	Souffrance foetale, Détresse respirat. Trémulations Diminution de réactivité	Fin de grossesse	Favorable	I2 B3	
88055	PROSTIGMINE°	Bradycardie	A l'accouchement	Favorable	I2 B3	
	MARCAINE°				I1 B3	
	XYLOCAINE°	Hypotonie			I1 B3	
	SYNTOCINON°				I1 B3	
	NESTINON°	Apnées			Toute la grossesse	I1 B3
	MYTELASE°				I1 B3	
88071	LYSANXIA°	Détresse respiratoire Bradycardie Erythrodermie	Toute la grossesse	Favorable	I2 B3	
86066 86067	SARGENOR°	Sd apneique Hyperexcitabilité Hyperalgies jusqu'à 10 j	Fin de grossesse	Favorable	I3 B2	

Les dossiers sont classés de problèmes d'embryotoxicité à problèmes de foetotoxicité.
Pour les deux derniers dossiers voir cas particulier.

B. Commentaire

Les études de térato. et de foetotoxicité sont maintenant exigées pour tous les médicaments présentant un dossier d'AMM.

Même si aucune anomalie n'a été décelée sur la descendance de l'animal, le nouveau médicament sera toujours prescrit avec prudence à la femme enceinte.

Il faut signaler, heureusement, le faible nombre d'observations relatives aux effets indésirables des médicaments administrés pendant la grossesse.

Ceci est du en partie, à l'information prodiguée par le corps médical, auprès des femmes en âge de procréer, avec une attention toute particulière portant sur l'automédication (ex: cas du ROVIGON^R).

Notons que, dans trois cas relevés sur cinq, la responsabilité des benzodiazépines administrées en fin de grossesse est engagée. Il faut souligner cependant, un décès imputable à la prise simultanée de benzodiazédines et de neuroleptiques pendant toute la durée de la grossesse.

Cas particuliers:

Deux dossiers (n° 86066 et 86067) méritent une attention toute particulière. Il s'agit de cas relevant à la fois de la foetotoxicité et de l'intoxication médicamenteuse du nouveau né par le biais du lait maternel. Ils posent simultanément le problème de la prise médicamenteuse chez la femme en fin de grossesse ainsi que celui du traitement de la femme qui allaite.

Là encore une large information est à déployer.

CONCLUSION

VII CONCLUSION

Le bilan de l'activité du centre de pharmacovigilance de Grenoble a pu être dressé, après l'étude des 640 dossiers archivés pendant la période allant du 1er janvier 1985 au 30 Juin 1988.

Cette activité est croissante au cours des quatre dernières années, de 140 dossiers répertoriés en 1985, nous passons à 265 en 1988.

Dans la période étudiée, les dossiers proviennent en très grand nombre du CHU (80%). Les spécialistes en sont les principaux notificateurs.

Ces dossiers peuvent être classés en:

- effets indésirables (96%),
- interactions médicamenteuses (1.5%),
- sevrages (1.5%),
- térato et foetotoxicité (1%).

Nous avons dans un premier temps, concentré notre travail sur les " effets indésirables" (570 dossiers). Un traitement manuel puis informatique a permis leur analyse selon, la classe pharmacologique du ou des médicaments, l'effet inattendu, sa gravité, son évolution...

Ces 570 observations relevées,; comportent 892 médicaments répartis en 15 classes pharmacologiques. Les plus pourvoyeurs en effet inattendu sont les médicaments:

- à visée cardiovasculaire (22%),
- neuropsychotropes (18.5%),
- antiinflammatoires (16.5%),
- antiinfectieux (11.5%),
- anticoagulants (10.5%).

Ces médicaments utilisés aux doses usuelles, sont pour les trois quarts administrés par voie orale. Les autres voies se partagent le quart restant.

Les réadministrations sont peu fréquentes (7%). Elles reproduisent cependant, l'effet initialement observé dans 8 cas sur 10.

Enfin pour chaque médicament, une imputabilité intrinsèque est établit sur des données d'anamnèse. Il en résulte que moins d'un tiers d'entre eux ont une imputabilité intrinsèque vraisemblable ou très vraisemblable.

Quant aux effets indésirables, répartis en 10 types, ils intéressent préférentiellement:

- la dermatologie (18%),
- l'hématologie (16%),
- la neurologie (16%),
- le cardiovasculaire (14%),
- le digestif (12%).

De façon générale, ces effets sont bénins. Cependant le pronostic vital est mis en cause pour 30% des cas. Nous notons 4% de décès.

Hormis ces cas extrêmes et parfois quelques séquelles, l'évolution reste, dans 85% des cas favorable.

La population cible de ces effets inattendus est composée de 334 femmes (58.5%) et de 236 hommes (41.5%), d'âge moyen 55 ans.

L'âge semble être un facteur qui prédispose à la survenue de ces problèmes médicamenteux, ce pour plusieurs raisons:

- la consommation médicamenteuse augmente avec lui. Elle répond aux polyopathologies dont souffrent les personnes âgées.

- la modification de la pharmacocinétique, le métabolisme mal connu chez les sujets du troisième âge, les rendent plus vulnérables au risque de surdosage.

Les accidents médicamenteux sont souvent plus sévères et nécessitent, pour les personnes de plus de 65 ans une thérapeutique et une hospitalisation.

Nous avons observés que quelques classes pharmacologiques sont plus spécifiques de certains effets bien connus (ex: troubles digestifs pour les antinflammatoires). Ceci est d'ailleurs bien décrit dans la littérature.

D'autre part le sont moins, les médicaments à visée cardiovasculaire qui dans 22.5% des cas ne sont pas ou peu décrits dans les ouvrages.

Précisons aussi que quelque soit la classe médicamenteuse, la gravité est la plupart du temps bénigne, à l'exception des anticoagulants.

Enfin dans un second temps, les interactions médicamenteuses, les sevrages, les térato et foetotoxicités, heureusement peu nombreux sont traités en annexe.

Les mécanismes d'action très divers et de plus en plus sophistiqués, des pathologies parfois sévères, le rapport bénéfice risque difficile à évaluer rendent complexe le maniement des médicaments.

La pharmacovigilance a donc pour rôle d'enregistrer systématiquement tous les effets néfastes liés à la prise des médicaments, afin de mieux connaître leur fréquence, leurs conditions de survenue (facteurs favorisants...), leur gravité, leur mécanisme. Ainsi dans un but de santé publique, les médicaments seront alors manipulés dans les meilleures conditions possibles et dans le souci constant d'améliorer le rapport bénéfice risque.

Ainsi la pharmacovigilance renforce son action de médiateur de l'information entre l'industrie pharmaceutique et le corps médical. (11)

BIBLIOGRAPHIE

IX BIBLIOGRAPHIE

1) AULAGNER G., CALOP J.

Incompatex Ed. S.E.M.P 1988

2) BEGAUD B., PERE J.C., GODIN M.H.

Pharmacovigilance détecter pour informer

Ed.Laboratoire Sarget 1983

3) DOROSZ P.H.

Guide pratique des médicaments

7ème Ed. Ed. Maloine 1987

4) Dossiers de pharmacovigilance

de 1985 à 1988

5) EDIER J.M.

Bilan de 18 premiers mois d'activité de pharmacovigilance
à l'hôpital de Cébazat.

Thèse pharmacie de Clermont I 1980

6) FREYDIER M., JEAN M.

Interactions médicamenteuses

Ed. Emidoc 1987

7) MARCON née LORRAIN D.

Le centre de pharmacovigilance hospitalier de Nancy

Bilan des 27 premiers mois d'activité

(Juillet 1976- octobre 1978)

Thèse pharmacie de Nancy I 1979

8) MATZA L., CRETINMAINTENAZ V.

Etude des accidents thérapeutiques médicamenteux.

Elaboration d'un programme de prévention.

Thèse pharmacie de Grenoble I 1988

9) ROQUE G.

Les accidents thérapeutiques chez le sujets agé.

Thèse pharmacie de Poitiers 1987

10) ROYER R.J., LAGIER G., Préface de DANGOUMAU J.

La pharmacovigilance

Ed. Spécia

11) SAVIUC P., CANONICA J.N.

Accidents thérapeutiques médicamenteux dans le recrutement d'un service d'urgence pendant cinq mois.

Bilan de 4056 admissions.

Thèse Médecine de Grenoble I 1985

12) STOCKLEY I.

Drugs interactions

Blackwell scientifique publications 1981

13) VANELLE J.M., POIRIER M.F.

Pharmacodépendance aux médicaments

Neuro psy. Vol 3 N°2 Fev. 1988

14) VITAL D., LAVILLE M., LIORCA G., LARBRE J.P.

Attention au sevrage brutal de certain médicament

Tempo médical / N° 225 Avril 1986.



AUTORISATION D'IMPRESSION

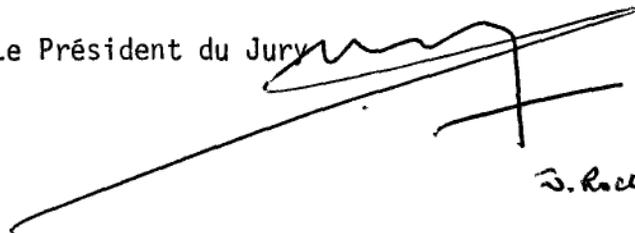
De la Thèse dont l'intitulé est :
Bilan de l'activité du centre ^{Regional} de Pharmacovigilance de Grenoble
(du 1^{er} Janvier 1985 au 30 Juin 1988)

CANDIDAT : M GACHE & PONNAZ ep. MANICZIER,
Isabelle.

VU

GRENOBLE, le 29 /05/89

Le Président du Jury



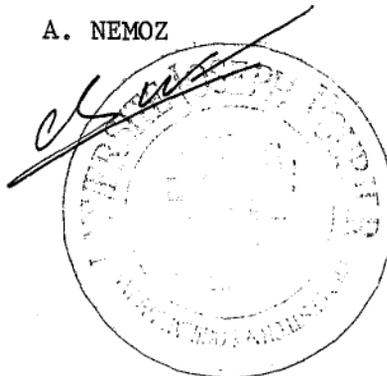
J. ROLLAT

VU

GRENOBLE, le 5 juin 1989

Le Président de l'Université
Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

A. NEMOZ



RESUME

Ce travail tente de dresser un bilan de l'activité du centre de pharmacovigilance de Grenoble pour une période allant du 1er janvier 1985 au 30 juin 1988.

Parmi les 640 dossiers archivés, 570 relatifs aux effets indésirables proprement dit, font l'objet d'un travail informatique.

Les paramètres étudiés sont les suivants:

les médicaments mis en cause, leur mode d'administration, les effets inattendus, leur délai d'apparition, la gravité, l'évolution, l'imputabilité extrinsèque et intrinsèque.

Enfin les sevrages, les interactions médicamenteuses, les térato et foetotoxicités sont traités dans un dernier chapitre.

MOTS CLES

Pharmacovigilance - Centre régional

Grenoble - Bilan d'activité