

La pharmacovigilance de A à Z

Pierre Biron

Département de pharmacologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

« La pharmacovigilance est une interface obligatoire entre la pharmacothérapie et l'épidémiologie clinique. Parent pauvre de la pharmacologie et bête noire des promoteurs de nouveautés, elle représente néanmoins une activité de première importance où les intervenants sanitaires sont appelés à développer des lignes de conduite pour gérer l'incertitude inhérente à la diversité des réactions nocives qui surgissent lors de l'exposition de millions de personnes à des produits dont on se demande parfois si le renouvellement incessant vise plus à satisfaire des actionnaires pressants – avides d'un remboursement rapide de leurs investissements – qu'à améliorer le bénéfice médical rendu aux malades qui constituent un marché captif. »

« Cet ouvrage est destiné aux médecins et aux pharmaciens, aux autorités sanitaires et aux scientifiques de l'industrie, aux sociologues du médicament et aux traducteurs médicaux. Conçu aussi bien pour l'enseignant et ses étudiants que pour le nouveau responsable de pharmacovigilance industrielle ou gouvernementale qui désire se former seul par auto-apprentissage, il constitue un véritable traité de pharmacovigilance présenté par ordre alphabétique, dont il présente les concepts avec leurs définitions et leurs équivalents anglais, les structures avec leurs coordonnées, les méthodes et les outils, moult exemples et références à l'appui. »

**La pharmacovigilance de A à Z
Édition électronique et évolutive, révisée en septembre 1999
Tous droits de reproduction et traduction réservés pour tous les pays
Copyright 1999 Pierre Biron M.D.
Courriel de l'auteur, pour corrections, critiques et commentaires,
ainsi que pour obtenir la version la plus récente:
bironp@magellan.umontreal.ca**

**Département de pharmacologie
Faculté de médecine, Université de Montréal
C.P. 6128, succursale Centre-ville, Montréal (Québec) H3C 3J7
Télécopieur départemental : 514.343.22.91**

**Pour usage personnel, téléchargez le texte au complet
de notre site web départemental :
www.pharmco.umontreal.ca**

A propos de la pharmacovigilance...

La pharmacovigilance étudie en vue de leur prévention les effets indésirables médicaments qui apparaissent après la mise sur le marché au cours de leur utilisation normale à des fins thérapeutiques. Elle a surtout recours à la notification spontanée, dont la sensibilité n'a pas d'égal dans la détection précoce de ces effets qui n'apparaissent qu'après une utilisation élargie à de grands effectifs de malades hétérogènes, et dont la prescription est moins contrôlée qu'au cours des essais cliniques sur un petit nombre de patients homogènes bien choisis.

La surveillance de médicaments comprend la promotion, le recueil, la compilation, le contrôle de qualité et l'évaluation des notifications volontaires – individuellement et collectivement. Leur analyse porte sur la fiabilité, l'informativité, l'imputabilité et la valeur de signalement des notifications, ainsi que sur la sévérité et l'acceptabilité des réactions. Les renseignements obtenus mènent éventuellement à l'enquête de pharmacovigilance et à la prise de mesures administratives allant de la restriction d'emploi jusqu'au retrait du marché.

La pharmacovigilance est une interface obligatoire entre la pharmacothérapie et l'épidémiologie clinique. Parent pauvre de la pharmacologie et bête noire des promoteurs de nouveautés, elle représente néanmoins une activité de première importance où les intervenants sanitaires sont appelés à développer des lignes de conduite pour gérer l'incertitude inhérente à la diversité des réactions nocives qui surgissent lors de l'exposition de millions de personnes à des produits dont on se demande parfois si le renouvellement incessant vise plus à satisfaire des actionnaires de plus en plus pressés et pressants ou à améliorer le bénéfice médical rendu aux malades qui constituent un marché captif. L'usage rationnel et sécuritaire des nouveaux produits l'exige.

Les outils de la pharmacovigilance générale peuvent être regroupés en trois catégories. – La recherche documentaire qui comprend le repérage, la compréhension et l'analyse critique des connaissances acquises contenues non seulement dans la littérature mais aussi dans les banques de notifications industrielles et gouvernementales. – L'acquisition de nouvelles connaissances en situation clinique par la notification spontanée qui implique qu'un clinicien a franchi quatre étapes opérationnelles : l'observation de l'événement indésirable, la suspicion du produit, le diagnostic différentiel de l'étiologie médicamenteuse et la déclaration volontaire. – La fonction d'alerte et de prévention assumée par les structures sanitaires gouvernementales exige pour être bien remplie la conduite efficace et empressée d'enquêtes de pharmacovigilance et la prise courageuse et opportune des mesures réglementaires qui s'imposent.

Il existe aussi des pharmacovigilances appliquées, adaptées à des catégories particulières de risques. La diversité des réactions s'étend du prurit éphémère à la mort évitable. Les populations vulnérables varient du fœtus sans défense exposé in utero jusqu'au vieillard fragile à la merci d'une polymédication excessive et prolongée. Les produits vont du simple antalgique sans ordonnance jusqu'à la chimiothérapie la plus toxique en passant par les plantes médicinales et les nouveaux produits biologiques. La spécificité des atteintes de certains organes comme le foie et le sang exigent des questionnaires et des définitions fort précis.

Cet ouvrage est conçu aussi bien pour l'enseignant et ses étudiants que pour le nouveau responsable de pharmacovigilance industrielle ou gouvernementale qui désire se former seul par auto-apprentissage. Ses objectifs sont à la fois la formation et l'information.

Pour le lecteur surtout avide de formation qui souhaite utiliser cet ouvrage comme s'il s'agissait d'un véritable manuel de pharmacovigilance, il suffira de consulter la table des matières et de lire les articles dans l'ordre didactique proposé pour trouver concepts, définitions, références, structures, coordonnées, méthodes et outils, nombreux exemples à l'appui, dont certains ont laissé des traces – pour ne pas dire des cicatrices – dans l'histoire de la médecine moderne

Pour le lecteur à la recherche d'information ponctuelle et utilitaire, il suffira d'utiliser l'ordre alphabétique. Comme le domaine est en pleine évolution en matière d'harmonisation, le lecteur avisé pourra joindre par Internet les instances administratives citées dans cet ouvrage afin de mettre à jour ses connaissances. Les destinataires de cet ouvrage sont variés :

– Les étudiants en sciences de la santé dont la crédulité de certains, ajoutée à l'absence d'enseignement de la pharmacovigilance, les porte à croire qu'il existe une telle chose qu'un médicament entièrement « sûr et efficace » et qui ne savent pas encore que tout médicament pharmacologiquement efficace comporte des risques. Un sain scepticisme à l'égard de l'innocuité médicamenteuse et de la pharmacothérapie rationnelle est de mise; cette attitude ne doit cependant pas être confondue avec le cynisme affiché envers la médecine moderne par certains tenants de médecines dites alternatives inspirées de la pensée magique.

– Les facultés de médecine, qui ont pourtant le devoir d'éduquer, et où la pharmacovigilance n'est pas enseignée, ce qui correspond à la grande majorité des facultés du monde entier.

– La majorité des médecins, qui ont pourtant le devoir de notifier car les responsabilités du clinicien ne sont pas limitées à ce qu'il fait mais aussi à ce qu'il

observe. Ils font pratiquement partie d'une « espèce menacée » ces rarissimes prescripteurs dont l'acuité diagnostique et la conscience professionnelle les a déjà portés à déclarer volontairement et bénévolement aux autorités, quand ce n'est pas à publier avec célérité et minutie, les observations cliniques d'effets indésirables graves et inattendus associés chez leurs malades exposés à une nouveauté pharmaceutique.

– Les pharmaciens hospitaliers qui encouragent et aident de plus en plus les médecins dans cette tâche.

– Les autorités sanitaires de réglementation pharmaceutique coincées entre les pressions des promoteurs auprès de l'appareil politique et leur mission première de protéger la santé publique. La direction d'un centre de pharmacovigilance exige pour bien remplir sa mission, une bonne dose de diplomatie face aux collègues; de ténacité face à l'inertie, le désabusement et la démission bureaucratique; d'indépendance d'esprit face au lobby d'une industrie devenue plus puissante que bien des États et qui impose de plus en plus les règles du jeu à l'échelle mondiale; et de compétences médicale et pharmaco-épidémiologique.

– Les scientifiques de l'industrie du médicament qui vivent quotidiennement la contradiction entre les impératifs de leur déontologie professionnelle et les exigences de leur loyauté envers l'employeur et son conseil d'administration.

– Les sociologues et les éthiciens de la santé pour qui cet ouvrage pourrait servir à soulever de nouvelles questions dans un domaine complexe, car l'exercice de la pharmacovigilance a des implications sociales, économiques, administratives, déontologiques, éthiques et légales. Ce n'est pas une science appliquée totalement neutre : notifier et publier, c'est aussi dénoncer. L'information pharmacothérapeutique est débalancée en faveur des nouveautés par un pouvoir promotionnel tentaculaire et il est grand temps que la « pharmacotransparence » devienne réalité par un meilleur accès aux dossiers de pharmacovigilance des agences du médicament.

– Les traducteurs dans le domaine pharmaco-épidémiologique, qui sont invités à soumettre leurs critiques et suggestions par le courriel de l'auteur.

A propos de cet ouvrage...

Les *entrées* apparaissent justifiées à gauche en caractère gras et peuvent correspondre à des termes ou expressions en français ou en anglais; à des abréviations, acronymes ou sigles; à des noms propres – personnes, institutions, documents, programmes, organismes – présentés en caractère italique. L'abréviation courante suit l'entrée, entre parenthèses. Les équivalents anglais ou français d'une entrée principale (*head term*) – ainsi que les significations (*expanded forms*) des abréviations – apparaissent justifiés à droite en caractère gras sur la même ligne. Plusieurs termes découlant d'une entité commune sont suivis d'un renvoi (*cross-reference*) symbolisé [I>], et regroupés sous le même mot clé, par exemple: Imputation bayésienne VOIR Bayésienne: Imputation. Les équivalents anglais cités dans le texte d'un article sont en caractère italique entre parenthèses.

Les *médicaments* sont désignés par la dénomination commune de leur principe actif. Les noms de marque déposée sont suivis du suffixe ^{MD} et leur utilisation dans cet ouvrage demeure exceptionnelle. Les *fabricants* innovateurs ou les membres de leur personnel scientifique sont cités pour souligner une contribution méthodologique ou administrative – manuel, fiche de recueil, aides à l'imputation, colloque, conférence de consensus, groupe de travail.

Le *genre* masculin est utilisé pour ne pas alourdir le texte mais il est évident que le terme patient inclut les patientes et que le terme notificateur comprend les notificatrices. On constate dans les faits une proportion un peu plus grande de femmes que d'hommes parmi les victimes d'effets indésirables médicamenteux, à exposition égale. On constate aussi un nombre croissant de femmes parmi les professionnels de santé qui notifient et qui organisent la pharmacovigilance.

Les adresses de *sites web* et de *courriel* sont soulignées.

Les *références* bibliographiques, pratiquement toutes sans appel de note, sont placées à la fin de chaque article, paragraphe ou phrase, et présentées avec concision pour alléger l'ouvrage. Pour les articles de périodiques : nom de famille du premier auteur en majuscules – abréviation du périodique en italique – année, volume et première page (le numéro, la dernière page, les coauteurs et le titre peuvent tous être retracés par Medline ou Embase). Quelques publications (manuels, documents, articles) sont encore plus abrégées et elle sont présentées ci-dessous :

ANGELL 1996

ANGELL, Marcia. *Science on Trial*. New York: Norton, 1996

BÉGAUD 1995

BÉGAUD, Bernard. *Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie*,
2^e édition. Bordeaux: ARME-Pharmacovigilance Éditions, 1995

BÉGAUD 1998

BÉGAUD, Bernard. *Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie*,

3^e édition. Bordeaux: ARME-Pharmacovigilance Éditions, 1998

BÉNICHOU 1996

BÉNICHOU, Christian, rédacteur. *Guide pratique de Pharmacovigilance*,
2^e édition. Paris: Pradel, 1996

BÉNICHOU 1994

BÉNICHOU, Christian, Editor. *Adverse Drug Reactions - A Practical Guide to Diagnosis and Management*. New York: Wiley, 1994

CIOMS I

Final Report of CIOMS I Working Group. *International Reporting of Adverse Drug Reactions*.
Geneva: CIOMS, 1990. 66 pages

CIOMS II

Final Report of CIOMS Working Group II. *International Reporting of Periodic Drug-Safety Update Summaries*. Geneva: CIOMS, 1992. 21 pages

CIOMS III

Report of CIOMS Working Group III. *Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs*. Geneva: CIOMS, 1995. 69 pages

CIOMS IV

Report of CIOMS Working Group IV. *Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals*. Geneva: CIOMS, 1998. 160 pages

CPS 1998

GILLIS MC, rédactrice. *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*, 33^e édition.
Ottawa: Association pharmaceutique canadienne, 1998

GILLIS MC, editor. *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties*. Ottawa: Canadian Pharmaceutical Association, 1998

DEAUVILLE 1998

Agence du médicament – Syndicat national de l'industrie pharmaceutique – Association française des CRPV. *La pharmacovigilance – Deauville, mai 1997*. Paris : John Libbey Eurotext, 1998 (In French)

FDA. *Desk Guide* 1996

FDA/CDER. *The FDA desk guide for adverse event and product problem reporting*. Rockville: FDA, 1996

GUILLEVIN 1993

GUILLEVIN L. *Pathologie iatrogène*. Paris: Masson, 1993

INMAN 1986

INMAN WHW, editor. *Monitoring for drug safety*, 2nd edition. Lancaster: MTP Press, 1986 – Utile à tout enseignant en pharmacovigilance, cet ouvrage faisait autorité dans les années quatre-vingt.

JAMMAL 1998

JAMMAL A, ALLARD R, Loslier G. *Dictionnaire d'épidémiologie*. St-Hyacinthe et Paris : Edisem et Maloine, 1998

JENICEK 1982

JENICEK M, CLÉROUX R. *Épidémiologie – Principes, techniques, applications*. St-Hyacinthe et Paris: Edisem et Maloine, 1982

JENICEK 1985

JENICEK M, CLÉROUX R. *Épidémiologie clinique – Clinimétrie*. St-Hyacinthe et Paris: Edisem et Maloine, 1985

JENICEK 1995

JENICEK M. *Epidemiology The Logic of Modern Medicine*. Montreal: EPIMED International, 1995

JENICEK 1997

JENICEK M. *Casuistique médicale*. St-Hyacinthe et Paris: Edisem et Maloine, 1997

KREVER 1997 ("THE KREVER REPORT")

Commission of Inquiry on the Blood System in Canada. *Final Report*. Ottawa: Public Works and Government Services Canada, 1997

LAST 1995

LAST JM. *A Dictionary of Epidemiology*, 3rd edition. New York : Oxford University Press, 1995

QUÉRIN 1998

QUÉRIN S. *Dictionnaire des difficultés du français médical*. Montréal et Paris : Edisem et Maloine, 1998

STEPHENS 1993

STEPHENS MDB. *Detection of New Adverse Drug Reactions*, 3rd edition. New York: Van Nostrand Reinhold, 1993. 405 pages.

STROM 1994

STROM BL, Editor. *Pharmacoepidemiology*, 2nd edition. Chichester: Wiley, 1994. Cet ouvrage est fortement recommandé, c'est un classique du genre dans les années quatre-vingt-dix.

A

ABRÉVIATIONS

abbreviations

AAS	Acide acétylsalicylique
ABPI	Association of British Pharmaceutical Industry
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADE	Adverse Drug Event, Experience
ADR	Adverse Drug Reaction
ADRAC	Australian Drug Reactions Advisory Committee
ADROIT	Adverse Drug Reactions On-Line Information Tracking (UK)
AEÉM	Agence européenne pour l'évaluation des médicaments
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALT	Alanine aminotransferase
AMG	Arzneimittelgesetz (GER)
AMIFE	Asociación de Medicos de la Industria Farmaceutica Española (SPAIN)
AMM	Autorisation de mise sur le marché (FRANCE)
AP	Alkaline phosphatase
APhA	American Pharmaceutical Association
APMA	Australian Pharmaceutical Manufacturers' Association
ASA	Acetyl Salicylic Acid
ASPP	Anonymised Single Patient Printout (UK)
AST	Aspartase aminotransferase
ATC	Anatomical-Therapeutic-Chemical (WHO)
BARDI	Bayesian Adverse Reaction Diagnostic Instrument
BCDSP	Boston Collaborative Drug Study Program
BGA	Bundesgesundheitsamt (GER)
BNP	British National Formulary
BPI	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (GER)
BrAPP	British Association of Pharmaceutical Physicians
CAP	Centre antipoison
CDC	Center for Disease Control (USA)
CIH	Conférence internationale d'Harmonisation
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CIP	Centre d'information pharmaceutique
COMPASS	Computerized On-line Medical Pharmaceutic Analysis and Surveillance System (USA)
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products (EU)
CPS	Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques/Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (CAN)
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance (FRANCE)
CSM	Committee for the Safety of Medicines (UK)

DAWN	Drug Abuse Warning Network (USA)
DIC	Drug Information Center
DDD	Defined Daily Dose
DHSS	Department of Health and Social Security (JAP)
DURG	Drug Utilization Research Group
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industry Associations
EIM	Effet indésirable médicamenteux
EMA	European Medicines Evaluation Agency
EU	European Union
FASS	Farmaceutiska Specialiteter i Sverige (SWEDEN)
FDA	Food and Drug Administration (USA)
FOI	Freedom of Information (USA)
GCP	Good Clinical Practice
G-B	Grande Bretagne
HARTS	Hoechst Adverse Reaction Terminology
HAV	Hepatitis A Virus
HBC	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatitis C Virus
ICD-10-CM	International Classification of Diseases, 10th Revision Clinical Modification
ICH	International Conference on Harmonization
IECA	Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IMPP	Intensive Medicines Monitoring Programme (NZ)
IMS	Intercontinental Medical Statistics
INTDIS	International Drug Information System (WHO)
IRB	Institutional Review Board (USA)
ISPE	International Society for Pharmacoepidmiology
MA	Marketing authorization (UK)
MAR	Monitored Adverse Reaction (USA)
MHW	Ministry of Health and Welfare (JAP)
MIMS	Monthly Index of Medical Specialties (AUS)
NDA	New Drug Application (USA)
NDS	New Drug Submission (CAN)
NSAID	Non steroidal anti-inflammatory drug
OMS	Organisation mondiale de la Santé

OTC	Over The Counter
PCC	Poison Control Center
PC/HRG	Public Citizen/Health Research Group (USA)
PDR	Physician's Desk Reference (USA)
PEDS	Pharmacoepidemiology and Drug Safety
PERI	Pharmaceutical Education and Research Institute
PPA	Prescription Pricing Authority (UK)
RADAR	Risk Benefit Assessment Detection and Response Programme
RCGP	Royal College of General Practise (UK)
RCT	Randomized Clinical Trial
SADRAC	Swedish Adverse Drug Reaction Advisory Committee
SED	Side Effects of Drugs
SEDA	Side Effects of Drugs Annual
SIGAR	Special Interest Group on Adverse Reactions
SMON	Subacute Myelo-Optic Neuropathy
SNIP	Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (FRANCE)
SNOMED	Systematized Nomenclature of Medicines
SOC	System Organ Class
TEN	Toxic Epidermal Necrolysis
TESS	Toxic Exposure Surveillance System
U-E	Union Européenne
UK	United Kingdom
WHO	World Health Organization
WPBP	Worst Pills Best Pills News

ACCEPTABILITÉ

acceptability

Un EIM est acceptable quand sa fréquence et sa sévérité sont largement compensés par la fréquence et l'amplitude du bénéfice thérapeutique. Ce caractère d'un EIM résulte d'un jugement de valeur. Tant en décision thérapeutique au niveau individuel qu'en pharmacovigilance au niveau collectif, on peut assimiler ce terme à celui du rapport avantage-risque. Lorsqu'un EIM survenu est d'une gravité dépassant clairement le bénéfice escompté, on le qualifie parfois d'alarmant (*alarming*). Noter que si le produit est incorrectement prescrit, le bénéfice escompté est nul. Ce serait le cas d'un antibiotique prescrit dans une consultation sans rendez-vous pour une grippe ou un mal de gorge d'origine virale, aucun EIM ne serait alors acceptable puisque aucun bénéfice pharmacologique ne pourrait logiquement survenir.

Piège terminologique : on sait que les sciences pharmaceutiques lui connaissent un autre sens,

celui de la qualité d'une forme galénique qui en facilite l'administration (horaire commode, voie facile, volume d'un comprimé facilitant la déglutition, goût agréable d'une suspension, boîtage facilitant l'observance...). En anglais on dit *tolerability, acceptability*.

A L'ÉCHELLE INDIVIDUELLE

Dans l'exercice de la pharmacothérapie le clinicien décidera de l'acceptabilité d'un EIM et modifiera sa prescription en conséquence. On distingue quatre contextes; trois patients hypertendus et un prostatique permettront de les illustrer :

Avant la survenue d'un EIM. Face à une hypertension de découverte récente un praticien hésite en première intention entre un thiazidique et un bêtabloquant. Chez son malade l'asthme rend inacceptable le bêtabloquant. Le thiazidique sera choisi a priori pour éviter tout risque éventuel de bronchospasme sous bêtabloquant.

Après la survenue d'un EIM. Un second hypertendu présente une crise de goutte après le début d'un traitement thiazidique, ce qui le rend inacceptable. Le clinicien lui substituera un bêtabloquant.

Après la survenue d'un EIM mais avant la survenue de l'effet escompté. Un homme qui souffre de prostatite prend depuis un mois un antibiotique prescrit en première intention, n'éprouve aucune amélioration symptomatique mais se plaint de troubles digestifs quotidiens reliés à la prise du médicament; le prescripteur sera beaucoup plus porté à changer d'antibiotique que si la prostatite était en pleine régression. Parfois l'EIM empêche la survenue de l'effet escompté : c'est le cas de toutes les réactions fatales quand elles précèdent le bénéfice thérapeutique.

Après la survenue d'un EIM et après la survenue de l'effet escompté. Un troisième hypertendu ne tolère ni les thiazidiques ni les bêtabloquants; un IECA contrôle fort bien sa tension mais occasionne une légère toux sèche. Après discussion entre le prescripteur et son client, les deux s'entendent pour conclure que dans les circonstances, l'effet pharmacologique escompté étant obtenu, la toux sèche légère demeure acceptable.

A L'ÉCHELLE POPULATIONNELLE

Dans leur exercice de la surveillance médicamenteuse, les autorités sanitaires pourront agir à deux périodes du développement d'un nouveau produit :

Avant l'autorisation de mise sur le marché. Les autorités responsables de l'enregistrement doivent examiner le dossier soumis et pourront refuser l'AMM si les risques observés au cours du développement semblent trop élevés par rapport au degré d'innovation thérapeutique, à l'existence d'alternatives thérapeutiques et au rapport avantage-risque.

Après l'AMM. Dans leur exercice de la pharmacovigilance les autorités sanitaires pourront prendre des mesures réglementaires et imposer des restrictions d'emploi, à la limite un retrait du

marché, quand le risque est observé par notification spontanée, est confirmé par enquête de pharmacovigilance et devient trop grand par rapport au bénéfice thérapeutique escompté.

ACCIDENT THÉRAPEUTIQUE

Expression parfois utilisée pour désigner un effet indésirable grave d'un traitement médicamenteux ou non médicamenteux.

ACIDE TIAPROFÉNIQUE : CYSTITITE CHRONIQUE

VOIR Interférence diagnostique

ACOTININE

VOIR Phytovigilance

ACTIVE INGREDIENT

VOIR **Principe actif**

ADDICTION

VOIR **Pharmacodépendance**

Terme anglais équivalent à dépendance, toxicomanie, pharmacomanie, accoutumance et assuétude, selon le contexte.

ADR

adverse drug reaction

VOIR Effet indésirable médicamenteux (EIM)

ADRAC

VOIR *Australian Drug Reactions Advisory Committee*

ADROIT

VOIR *Adverse Drug Reactions On-Line Information Tracking*

ADR SIGNALS ANALYSIS PROJECT (ASAP)

VOIR *SIGNAL*

ADVERSE DRUG EVENT (ADE)

VOIR **Événement indésirable médicamenteux**

ADVERSE DRUG EXPERIENCE (ADE)

VOIR **Événement indésirable médicamenteux**

ADVERSE DRUG REACTION (ADR)

VOIR **Effet indésirable médicamenteux (EIM)**

ADVERSE DRUG REACTIONS AND TOXICOLOGICAL REVIEWS

ADVERSE DRUG REACTION BULLETIN

Feuillet bimestriel (*bimonthly*) de quatre pages chez Chapman & Hall, d'importance plutôt historique pour avoir été le premier bulletin de pharmacovigilance, créé en 1966 par le P^r DAVIES en GB. Chaque numéro présente une synthèse préparée sur invitation pour résumer les EIM d'une classe de produits et leur effet sur le rapport avantage-risque.

ADVERSE DRUG REACTION REPORTING SYSTEM (ADRRS)

Structure nationale de pharmacovigilance activée à la FDA vers 1965 et dont la compilation

informatisée permet l'interrogation des données depuis 1969. Ce qui en fait la plus ancienne et la plus grande base nationale de notifications au monde. FAICH. *NEJM* 1986; 314: 1589

ADVERSE DRUG REACTIONS ON-LINE INFORMATION TRACKING (ADROIT)

Programme contenant le logiciel et la base de notifications du *Committee on Safety of Medicines (CSM)*, structure britannique de pharmacovigilance. Probablement le plus adapté à l'atteinte des objectifs que doivent poursuivre les responsables d'un programme national. On y utilise la terminologie du dictionnaire médical synonymisé MEDDRA. – WOOD. *Pharmaceutical Med* 1993; 7: 203

ADVERSE EVENT

VOIR **Événement indésirable**

ADVERSE EVENT DICTIONARY

Dictionnaire synonymisé, thésaurus d'événements indésirables. Les plus connus sont WHO-ART à l'OMS et COSTART à la FDA.

ADVERSE EXPERIENCE

VOIR **Événement indésirable**

AEÉM : ATELIER SUR LA TRANSPARENCE

L'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments a tenu un atelier concernant la transparence concernant les dossiers d'évaluation clinique pré-AMM soumis par les fabricants et les motifs sous-jacents aux décisions réglementaires. On y a souligné le besoin d'une extension aux pays européens d'une Loi sur la liberté d'information (*Freedom of Information*) comme il en existe aux É-U, ainsi que d'une application des Communiqués européens d'évaluation du médicament (*European Public Assessment Reports*) aux produits approuvés à l'échelle nationale tout comme à l'échelle européenne. – SCRIP. 1997; (N° 2283, 11 nov): 2

AGE [DU MALADE]

L'âge du malade doit être pris en compte en pharmacovigilance car il contribue à l'informativité et celle-ci permet une meilleure imputation. Le pharmacothérapeute doit aussi en tenir compte.

En informativité.

VOIR Identification du malade

En imputation. L'âge est parfois sinon souvent un facteur favorisant d'EIM, il fait alors partie des critères prédictifs particuliers. Même si le nombre d'EIM graves dans une population est plus grand dans la fraction âgée, il n'est pas prouvé qu'un âge avancé constitue *en soi* un facteur favorisant indépendant de la survenue des EIM lorsqu'on prend en compte la fonction rénale réduite et le sexe féminin, ainsi que les antécédents d'EIM, le poids corporel, la comorbidité et la polymédication — GURWITZ. *Ann Int Med* 1991; 114: 956 — BOWMAN. *PEDS* 1996; 5 : 9 — CARBONIN. *J Am Ger Soc* 1991; 39 : 1093

En pharmacothérapie. En pratique courante les prescripteurs oublient trop souvent de tenir

compte des facteurs favorisant fréquents en gériatrie; ils utilisent des doses « adultes » et se laissent entraîner en polymédication par la multiplicité des pathologies. Les gériatres sont par contre très parcimonieux dans les doses quotidiennes et le nombre de produits concomitants qu'ils considèrent acceptables au cours du grand âge. Les consultations en gériatrie sont souvent suivies de coupures dans les produits de consommation quotidienne.

AGE [D'UN PRODUIT]

time on market

Les rapports périodiques et les enquêtes de pharmacovigilance de même que les analyses quantitative menées dans une base de notifications spontanées, doivent tenir compte de l'âge d'un produit. Une population commence à être exposée lors du premier lancement dans un pays et on lors de la première AMM (les malades ne sont pas exposés tant que le produit n'est pas distribué et vendu). Cependant certaines Agences calculent l'âge depuis la première AMM dans un pays.

AGENCE DU MÉDICAMENT

Structure responsable de l'évaluation, l'autorisation et la surveillance des médicaments. Aussi appelée Direction du médicament, *Medicines Control Agency (MCA)* en GB, *Food and Drug Administration (FDA)* aux É-U, **Bundesgesundheitsamt (BGA)** en Allemagne. Au Canada le *Drugs Directorate* est devenu le *Therapeutic Products Directorate*.

AGENCE EUROPÉENNE POUR L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS (AEÉM)

European Medicines Evaluation Agency (EMA)

C'est en 1994 que furent choisis le site de Londres: EMA, 7, Westferry Circus, Canary Wharf, London E14 4HB, UK – ainsi que le premier chef de direction de son secrétariat général, le pharmacien français Fernand SAUER. Un autre pharmacien français, Jean-Michel ALEXANDRE, préside le CPMP. La réglementation et la pharmacovigilance ont été confiés à Noël WATHION et l'évaluation des médicaments à usage humain au P^r Rolf BASS. Des sous-comités approuvent chaque nouveau produit. Le site web général est <http://www.eudra.org> et le courriel est mail@emea.eudra.org

Le *Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)* – dont le site web principal est eudra.org/emea/cpmp.html – évalue les nouveaux médicaments. On trouvera des directives du CPMP sur l'organisation de la pharmacovigilance sur le site secondaire eudra.org/emea/cpmp/-g/cpmp-g.html [MAISTRELLO. *PEDS* 1998; 7: 183 -]. Le CPMP résume les dossiers d'évaluation clinique des nouveaux produits dans les *European Public Assessment Reports (EPAR)* rendus disponibles au public sur Internet – eudra.org/emea/cpmp-epar/cpmp-epar.html – Ces « communiqués européens d'évaluation du médicament » représentent un important premier pas vers une plus grande pharmacotransparence de la part de l'industrie au regard des dossiers d'évaluation soumis pour obtenir l'AMM des nouveaux produits, car ils résument le profil d'effets indésirables apparus au cours des essais cliniques.

AGRANULOCYTOSE

Terme fréquent en hématovigilance qui désigne une cytopénie affectant la lignée blanche granuleuse. Les critères ont été définis – CIOMS. *PEDS* 1992; 1: 1911 – BÉNICHOU. *Int J Clin*

Pharmacol Ther Tox 1991; 29: 75

- Une neutropénie *aiguë, sévère et isolée*; définie biologiquement par
 - Un compte des polynucléaires neutrophiles *inférieur à 500 000/L* [$0,5 \times 10^9/L$];
 - Accompagnée de manifestations cliniques (fièvre, infection orale ou périanale);
 - Sans anémie (l'hémoglobine demeure supérieure à 100 l);
- Sans thrombopénie (comptage plaquettaire supérieur à 100 millions/l).

AIDE À L'IMPUTATION

VOIR Imputation : aide

ALANINE AMINOTRANSFÉRISE (ALT)

En hépatovigilance, l'élévation de l'activité sérique de cette transaminase, si elle est bien d'origine hépatique, témoigne d'une atteinte cytolytique. Autrefois abrégée SGPT. VOIR ALT/PA : Ratio

ALCOOL BENZYLIQUE : MORTALITÉ NÉONATALE

VOIR Excipient

ALERTE DE PHARMACOVIGILANCE

safety alert

Détection d'un signal assez important pour justifier le déclenchement d'une enquête de pharmacovigilance.

ALERT REPORT

VOIR **Notification accélérée**

ALGORITHME D'IMPUTABILITÉ

Forme que peut prendre – en partie ou en totalité – un questionnaire servant d'aide à l'imputation. Construit à la façon d'un arbre de décision, la réponse à une question (oui/non/sans objet) conditionne la prochaine question. Des scores sont attribués aux réponses terminales. Voici un exemple hypothétique. Sans objet signifie inconnu (patient perdu de vue) ou ininterprétable :

Le produit suspect a été réintroduit?

- non réintroduit : l'événement indésirable est réapparu?
 - réapparu = -1 point
 - sans objet = 0 point
- réintroduction inconnue ou sans objet: 0 point
- réintroduit : l'événement indésirable est réapparu?
 - non réapparu = -2 points (rechallenge négatif)
 - sans objet = 0 point
 - réapparu = +3 points (rechallenge positif)

ALIMENTAIRE : SUPPLÉMENT

nutritional supplement

Des suppléments alimentaires – que les pharmaciens désignent maintenant «nutriceutiques, nutriments» depuis qu'ils s'intéressent à leur vente Ä, peuvent être administrés comme médicaments et exercer des effets nocifs, tout comme les suppléments ordonnancés.

Créatine. Ce dérivé naturel des acides aminés consommé par des athlètes – dont le célèbre frappeur américain de coups de circuits Mark MCGWIRE – dans l'espoir d'améliorer les performances de haute intensité et de courte durée, a déjà été associé à une décompensation rénale chez un néphrotique – PRITCHARD. *Lancet* 1998; 351: 1252 – mais pas chez des sujets sains – POORTMANS. *Lancet* 1998; 352: 234 – Des notifications spontanées isolées et non validées à la FDA ont fait état d'éruption cutanée, dyspnée, vomissement, diarrhée, fatigue, nervosité, anxiété, myopathie, polymyosite, convulsion, fibrillation auriculaire

Fer parentéral. Ce minéral prescrit peut causer des EIM importants ou inattendus : par exemple cette perte de goût pour trois jours chez une dame de 80 ans chaque fois qu'elle recevait un complexe fer-sorbitol-acide citrique par voie IM. L'anaphylaxie fatale est possible mais heureusement exceptionnelle. On demeure perplexe quand on songe que certaines de ces injections sont prescrites sans indication; l'absence d'indication rend inacceptable tout EIM lié à la prise de fer. Par voie orale il peut causer une décoloration dentaire. – ADRAC. *Med J Aust* 1979; 2: 204 et *Australian ADR Bulletin* 1992; 11(4): 14

Vitamine A. L'autoconsommation de fortes doses quotidiennes durant de longues périodes – mesurées en mois ou en années – peut conduire à l'hépatotoxicité sous forme d'hypertension, de cirrhose, de fibrose. Le signe d'appel peut être une ascite par hypertension portale, Voir e la défaillance hépatique. Comme pour la plupart des produits dits « naturels » la consommation de doses « normales » est souvent sans effet pharmacothérapeutique et la surconsommation comporte des risques injustifiés. Citons par exemple cette femme de 51 ans qui se présentait pour ascite: l'anamnèse révéla qu'elle la prise quotidienne de 30 000 UI de vitamine A depuis 6 mois – ADRAC. *Case Studies* 1981; 21

L-tryptophane. Le syndrome de myalgie-éosinophilie étant inhabituel, il attira l'attention du *Center for Disease Control* d'Atlanta; dans une parution du *MMWR* datée du 17 novembre 1989 on trouve les 154 premiers rapports du syndrome d'éosinophilie-myalgie. L'éosinophilie est importante, supérieure à $10^9/L$ et accompagnée de myalgie et d'autres signes (rash, fièvre). En juillet 1989 on avait noté une véritable « épidémie » de ce syndrome. En mai 90 la FDA avait déjà reçu 1 500 notifications dont 23 d'évolution mortelle; en 1998 on cumulait 38 décès. Une contamination de la préparation fut soupçonnée, cette hypothèse fut renforcée par la présence d'un pic anormal en chromatographie – un dimère du L-tryptophane – dans les lots consommés par les victimes ainsi que dans des lots vendus aux É-U en provenance d'un fabricant japonais.

Autre argument, des Australiens en consommaient des lots d'autres provenances et aucun cas n'avait été notifié dans leur pays à cette époque. Cette hypothèse n'explique

peut-être pas tous les cas. La FDA décida du retrait du marché de tous les produits contenant ce principe actif et fut imitée par la GB et l'Allemagne. La France émit un premier décret le 4 janvier 1990 puis un autre le 11 mai; le 11 décembre 1989 un total de 24 cas y avaient été notifiés. Ces mesures administratives ne concernent pas les suppléments nutritionnels pour les nouveau-nés ou les bébés.

Le 1^{er} septembre 1998 la Clinique Mayo publiait dans *Nature Medicine* la présence chromatographique (pic X) d'impuretés semblables à celles associées au L-tryptophane, dans des suppléments alimentaires à base de **5-hydroxy-L-tryptophane** et la FDA a confirmé ces travaux. Rappelons qu'en novembre 1997 les *Mayo Clinic Proceedings* avaient rapporté la présence de semblables contaminants dans des produits à base de **mélatonine**. – ADRAC. *Australian ADR Bulletin* 1990; (Aug): 4 – CASTOT. *Thérapie* 1991; 46: 355 – HERTZMAN. *J Rheumatol* 1991; 18: 867 – HRG. *WPBP News* 1998; 4(10): 80

ALLERGIE MÉDICAMENTEUSE

Sous-classe d'EIM dont le mécanisme de type B est basé sur une réaction immunologique de l'organisme. On dit aussi hypersensibilité (*hypersensitivity*). La classification en quatre catégories utilisée depuis 1975 est due à GELL et COOMBS :

- **Type 1 : Immédiate.** L'antigène se lie à des anticorps spécifiques IgE à la surface des mastocytes et la liaison déclenche la libération de médiateurs d'inflammation; on distingue les atopies (comme l'asthme atopique, la dermatite atopique) et l'urticaire, l'urticaire profonde et l'anaphylaxie, dont le choc anaphylactique est la forme la plus sévère. Noter que dans la réaction anaphylactoïde (aux opacifiants radiologiques, aux AINS) le produit suspect déclenche la libération des médiateurs d'inflammation sans impliquer une liaison antigène-anticorps.
- **Type 2 : Cytotoxique.** Un anticorps réagit avec un antigène cellulaire. La réaction cytotoxique est un mécanisme fréquent en hématovigilance. Comme dans l'anémie hémolytique à la pénicilline, la thrombocytopenie à la quinidine, l'anémie hémolytique au méthylidopa.
- **Type 3 : Complexe immun.** Le prototype est la maladie de type sérique, par exemple après exposition au céfaclor chez l'enfant.
- **Type 4 : Retardée.** Comme dans la dermatite de contact.

ALLERGOVIGILANCE

drug allergy surveillance

Surveillance des EIM de nature immuno-allergique.

ALT/PA : RATIO

En hépatovigilance, quand le ratio alanine-aminotransférase/phosphatase alcaline dépasse 5, la lésion peut être considérée cytolytique; si le ratio est < 2, l'atteinte peut être considérée cholestatique;

entre 2 et 5, elle est dite mixte. L'AST peut remplacer l'ALT dans ce calcul quand l'activité sérique de la transaminase ALT n'est pas disponible.

DANAN. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17: H18 – BÉNICHOU. *Guide...*1996: 5

AMALGAME DENTAIRE ET SCLÉROSE EN PLAQUES : SIGNAL NON CONFIRMÉ

De temps en temps les amalgames dentaires sont l'objet d'alertes au sujet des risques d'absorption du mercure qu'ils contiennent. L'une des hypothèses soulevées concernait leur rôle possible dans la sclérose en plaques. Une étude cas-témoins conduite à Montréal entre 1991 et 1994 auprès de 143 cas et 128 témoins a révélé un rapport de cotes >1 mais non significatif à 95% – BANGSI. *Int J Epidemiol* 1996; 27: 667

AMÉLIORATION DU SERVICE MÉDICAL RENDU

VOIR Innovation : échelle

AMERY WK

VOIR *International Journal of Risk & Safety in Medicine*

AMINOREX

VOIR Anorexigènes : hypertension pulmonaire

ANALYSE COUTS-AVANTAGES

cost-benefit analysis

Terme de pharmaco-économie. Coûts et avantages sont mesurés par des critères strictement monétaires (\$)

ANALYSE COUTS-CONSÉQUENCES

cost-consequence analysis

Terme de pharmaco-économie. Les critères de jugement (thromboses coronaires, décès) ne sont ni transformés ni regroupés.

ANALYSE COUTS-EFFICACITÉ

cost-effectiveness analysis

Terme de pharmaco-économie. On compare les coûts de différents traitements (diététiste versus hypoglycémiant oral) sur un même critère d'évaluation médical (contrôle glycémique)

ANALYSE COUTS-UTILITÉ

cost-utility analysis

Terme de pharmaco-économie. On compare les coûts de différents traitements sur un critère global d'évaluation (années de vies pondérées par la qualité, QALY)

ANALYSE DE CAUSALITÉ

VOIR Imputation

ANAPHYLACTOÏDE : RÉACTION

Un EIM est dit anaphylactoïde, pseudo-allergique lorsque son mécanisme d'action n'implique pas les anticorps de l'organisme mais implique néanmoins directement la libération de médiateurs des mastocytes (histamine et autres). La présentation clinique est celle d'une réaction immuno-allergique. Elle peut être localisée ou généralisée. Le choc anaphylactique fatal est tout aussi possible que dans les réactions immunologiques proprement dites.

Vancomycine. Cet antibiotique intraveineux cause une rougeur du cou (*red neck syndrome*) favorisée par une dose totale élevée et une grande vitesse de perfusion.

Opacifiants, AINS. Les produits de contraste iodés et les AINS, dont l'AAS, peuvent causer urticaire, urticaire profonde, congestion nasale, asthme et exceptionnellement être fatals.

ANATOMIQUE, THÉRAPEUTIQUE, CHIMIQUE (ATC)

Classification des médicaments de l'OMS, aussi désignée *Nordic ATC* parce qu'elle fut conçue à Oslo en Norvège par un conseil ad hoc, le Centre collaborateur OMS pour la Méthodologie statistique du médicament, également responsable de la détermination de la Dose Quotidienne Certifiée (*Defined Daily Dose, DDD*). Ne devrait-on pas y ajouter « pharmacologique », ce qui donnerait ATPC? – Anatomic Therapeutic Chemical (ATC) Classification Index. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 1994

ANECDOTE

Le plus souvent utilisé pour désigner une observation clinique d'EIM qui est (a) isolée, et (b) trop peu valide pour être imputable (niveau **0 = ininterprétable**) ou valide mais faiblement imputable (niveau **1 = improbable** ou **2 = possible**). La faible imputabilité peut découler de la prépondérance de facteurs de confusion (comédication ou comorbidité) ou d'une informativité insuffisante (assez fréquente).

A distinguer d'un *EIM orphelin* (Voir cette entrée) qui peut demeurer isolé tout en étant valide et d'imputabilité probable (niveau **3**) ou très probable (niveau **4**).

Les détracteurs de la pharmacovigilance utilisent ce terme, à tort et de façon péjorative, pour désigner avec dénigrement les observations cliniques isolées, notifiées ou publiées – même celles qui sont convaincantes – quand elles risquent de ternir un tant soit peu l'image d'innocuité de leurs produits les plus rentables. VOIR Capacité préalablement documentée

ANGIOÉDEME

VOIR urticaire profonde

ANNEXES

Terme réglementaire appliqué au libellé des informations qui doivent accompagner un produit pharmaceutique pour rendre son usage sécuritaire et rationnel.

En France l'annexe I équivaut au résumé des caractéristiques du produit (*official monograph, SPC*), l'annexe II correspond à la notice d'information destinée au patient (*patient package insert*) et l'annexe III équivaut à l'étiquette sur le contenant (*label*)

ANOREXIANTS : HYPERTENSION PULMONAIRE

Depuis le retrait Suisse de l'aminorex jusqu'au retrait mondial de la dexfenfluramine et de la fenfluramine le 15 septembre 1997, l'hypertension pulmonaire primitive a toujours hanté le marché des anorexigènes.

Aminorex : le premier à être suspecté Cet anorexiant fut lancé en Suisse avant 1970. Après neuf mois de commercialisation, des symptômes d'hypertension pulmonaire primitive apparurent chez jusqu'à 10% des sujets exposés à plus d'un an de traitement; après 18 mois de traitement près de 1% des obèses exposés succombaient. Une enquête de pharmacovigilance fut déclenchée car le rapport avantage-risque paraissait inacceptable. Cette « épidémie » céda au retrait du marché du suspect.

Autres produits : enquête cas-témoins. Une enquête cas-témoins, commanditée – c'est tout à son honneur – par un important fabricant d'anorexigènes, permit d'observer que la prolongation du traitement aux anorexigènes augmentait le risque relatif de présenter une hypertension pulmonaire, un EIM rarissime mais quand même grave et parfois fatal. – ABENHAIM. *NEJM* 1996; 335: 609

Phendimétrazine : notifications. Une lettre circulaire distribuée le 26 juin 1998 par le fabricant aux ÉU fait mention de notifications spontanées d'hypertension pulmonaire primitive. – HRG. *WPBP News* 1998; 4(10): 76

ANOREXIANTS : VALVULOPATHIES CARDIAQUES

L'EXPÉRIENCE AMÉRICAINE

L'observation d'une *série de cas* de valvulopathies cardiaques chez des femmes obèses ayant consommé la fenfluramine ou la dexfenfluramine, associée ou non à la phentermine, servit de *signal* pour que la FDA déclenche avec empressement une enquête de pharmacovigilance et décide avec les fabricants d'une mesure préventive – sans attendre les résultats définitifs des études épidémiologiques requises pour établir le lien de causalité – de suspendre la commercialisation de la fenfluramine et de la dexfenfluramine le 15 septembre 1997. Les lésions ressemblent morphologiquement à celles du syndrome (pathogène) carcinoïde et à celles du syndrome (iatrogène) de l'ergotisme, deux pathologies impliquant la sérotonine. Les étapes de la détection de signal, de l'enquête de pharmacovigilance et des mesures entreprises ont été présentées par le ministère américain de la Santé – CDC. *MMWR* 1997; 46(45): 1061 et *JAMA* 1997; 278: 1729

Un an plus tard trois études structurées, favorables à une étiologie médicamenteuse, sont publiées dans le *NEJM* 1998; 339:

Essai thérapeutique : WEISSMAN p. 725

Enquête cas-témoins : KHAN. p. 713

Enquête de cohorte rétrolective : JICK. p. 719

Vu le risque rare mais grave d'endocardite bactérienne chez tout porteur de valvulopathie exposé à une procédure médicale (cathétérisme) ou dentaire (chirurgie) envahissante, la recommandation d'avoir recours à l'antibiothérapie prophylactique a été faite dans le cadre d'une mesure de prévention provisoire.

ANTÉCÉDENTS

Il convient de distinguer le contexte de la pharmacothérapie de celui de la pharmacovigilance : en clinique les *antécédents personnels* sont obtenus par l'interrogatoire tandis qu'en imputation on devrait parler d'antécédents généraux et particuliers d'EIM :

Les antécédents généraux d'EIM. Cette distinction est nécessaire car le seul fait d'avoir déjà éprouvé *un* et surtout *des* EIM constitue un facteur favorisant non négligeable, traduisible en risques relatifs variant de 1:41 à 3.4:1 au cours d'études hospitalières rétrospectives – HURWITZ. *BMJ* 1969; 1: 536 – LEVY. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 17: 25 – Même si les événements indésirables sont légèrement différents de celui à expliquer et même si les produits impliqués sont légèrement différents du produit suspect, ce genre d'étude confirme quantitativement l'affirmation intuitive du type « ce patient tolère très mal les médicaments » qu'on entend parfois dans les couloirs d'hôpitaux.

Les antécédents particuliers d'EIM. Ils sont obtenus par quatre questions concernant les préchallenge au produit suspect et la survenue antérieure de l'événement indésirable. On distingue quatre réponses possibles à ce questionnaire qui devrait faire partie de toute fiche de notification bien conçue :

- Un préchallenge positif;
- Un préchallenge négatif;
- La survenue de l'événement indésirable sans exposition au produit suspect;
- La non-survenue de l'événement indésirable et l'absence d'exposition antérieure au produit suspect.

ANTIDOTE : VALEUR DIAGNOSTIQUE DE LA RÉPONSE

En imputation, la disparition d'un EIM dans le temps prévu par l'effet d'un antidote sur la cinétique d'un produit suspect surdosé constitue un critère diagnostique de type à la fois sémiologique (succès/échec) et, en cas de succès, chronologique (délai de disparition). L'interprétation tiendra compte du déchallenge du produit suspect qui, par lui même, pourra contribuer à la disparition de l'EIM. Bien que les exemples suivants concernent des antagonistes pharmacologiques, on les utilise dans les Centres antipoison au même titre que les antidotes aux produits chimiques non médicamenteux.

Flumazénil. Cet antagoniste aux benzodiazépines aide à l'imputation lorsqu'un patient toxicomane ou suicidaire arrive en coma aux urgences sans diagnostic étiologique évident. Un coma ou une dépression respiratoire rapidement corrigé par le naloxone argumente en faveur d'une intoxication par benzodiazépine. Si une seule benzodiazépine fut surconsommée, la réponse positive devient un argument spécifique au produit suspect.

Naloxone. Cet antagoniste aux opiacés aide à l'imputation lorsqu'un patient toxicomane ou suicidaire arrive en coma aux urgences sans diagnostic étiologique évident. Un coma ou une dépression respiratoire rapidement corrigé par le naloxone argumente en faveur d'une intoxication aux narcotiques. Si un seul narcotique a été surconsommé, la réponse

positive devient un argument spécifique au produit suspect.

ANTI-INFLAMMATOIRE NON STÉROÏDIEN (AINS)

Classe pharmacologique dont la fréquence des EIM dans la population arrive souvent en tête de liste à cause du taux élevé de consommation des AINS et de l'incidence élevée des EIM. Ces produits sont suivis de très près à cause des enjeux économiques qui récompenseront le développement d'entités moins nocives pour le système digestif en particulier.

APNÉE

Cessation temporaire de la ventilation d'au moins dix secondes constatée par l'arrêt de flux d'air au niveau des orifices naturels (nez, bouche). Elle peut être induite par exemple par un opiacé. La cessation durable et sans intervention constituerait un arrêt respiratoire. CIOMS. *PEDS* 1997;6: 115

APPEL A LA NOTIFICATION

call to reporting

Non ciblée

La promotion de la notification spontanée dans un pays, une région, un hôpital peut être considérée comme étant une forme de pharmacovigilance active. VOIR Organisation de la pharmacovigilance

Ciblée sur le produit suspect. On peut vouloir stimuler la notification des EIM liés à un produit parce que:

- le produit est nouveau; c'est ainsi que le CSM Britannique, le comité Australien ADRAC font l'appel par une inscription au tableau des médicaments sous surveillance dans leur Bulletin national de pharmacovigilance. En G-B un triangle noir attaché à la mention du produit dans le compendium national rappelle aux prescripteurs la nouveauté du produit. Un exemple à suivre.
- le produit est nouveau et a été approuvé par procédure accélérée (*fast track*). Il revient au fabricant de faire cet appel auprès des oncologues, virologues, neurologues...
- le produit est nouveau mais il appartient à une famille de produits à risque

Ciblée sur EIM particulier : signal à évaluer

Lors d'une enquête de pharmacovigilance, on peut – après avoir validé le signal et effectué la recherche documentaire – décider d'intensifier la notification d'un EIM particulier afin de contribuer à le confirmer, le préciser ou le rejeter. Cet appel pourra se faire plus ou moins rapidement et plus ou moins intensément, selon la gravité de l'alerte.

- Message publié dans les revues médicales, appelant à la déclaration, signé par les autorités ou par le fabricant ou par un expert désigné.
- Rappel verbal ou écrit aux utilisateurs des CRPV et des CIP régionaux et hospitaliers, ainsi que dans les cours de formation continue en pharmacothérapie.
- Lettre circulaire par courrier surface, télécopie et courrier électronique, signée par les autorités ou par le fabricant ou par un expert désigné, destinée aux professionnels de santé.
- Communiqué de presse destiné aux professionnels de santé et aux utilisateurs

ARME-P

VOIR *Association pour la recherche méthodologique en pharmacovigilance*

ARRET RESPIRATOIRE

Cessation de la ventilation, constatée par l'arrêt de flux d'air au niveau des orifices naturels (nez, bouche). Elle peut être induite par exemple par un opiacé. CIOMS. *PEDS* 1997; 6: 115

ARSÉNIC

Substance associée à la survenue d'ictères lorsqu'elle était utilisée contre la syphilis en 1922. Cette série de cas, véritable « mini-épidémie », contribua à la formation du premier Conseil sur la pharmacie de l'Association médicale américaine en 1929.

ASAP

VOIR *ADR Signals Analysis Project*

ASPARTATE AMINOTRANSFÉRASE (AST)

Terme répandu en hépatovigilance. Autrefois SGOT. Peut remplacer l'ALT dans le ratio ALT/PA qui sert à classer les hépatites en cytolytiques, cholestatiques et mixtes. VOIR ALT/PA : Ratio

ASSOCIATION PHARMACEUTIQUE CANADIENNE

Canadian Pharmaceutical Association

Éditeur du *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques* et du manuel de pharmacothérapie *Therapeutic Choices*. – SIEGE: 1785 Promenade Alta Vista, Ottawa (Ontario) K1G 3Y6 – TÉL: 1.800.917.94.89 – FAX: 613.523.04.45

ASSOCIATION POUR LA RECHERCHE MÉTHODOLOGIQUE EN PHARMACOVIGILANCE (ARME-P)

Créée pour « la recherche et la diffusion de nouvelles approches méthodologiques pour la surveillance et la détection des effets indésirables des médicaments après leur mise sur le marché », ARME-P est une association sans but lucratif, type Loi 1901, initiative du groupe de pharmaco-épidémiologie de Bordeaux dirigée par le P^r Bernard BÉGAUD qui y anime une véritable école de réflexion épidémiologique sur la pharmacovigilance. Auteur de nombreux articles et ouvrages techniques, fréquemment porte-parole de la pharmacovigilance française dans les congrès et séminaires internationaux, ses articles de synthèse sont excellents, celui de 1986 est un classique du genre. – BÉGAUD B, EVREUX JC. Étude des effets indésirables des médicaments. *Sem Hôp Paris* 1986; 62: 1531-1540

A l'occasion de son 10^e anniversaire, cette association organisait à Bordeaux un symposium sur « L'évaluation du risque médicamenteux » le 19 janvier 1999 – PERMANENCE: Hôpital Pellegrin, 33076 Bordeaux, France – COURRIEL: arme-p@pharmaco.u-bordeaux2.fr – FAX: 33.05.56.98.12.91 – a publié plusieurs articles méthodologiques, notamment d'intéressantes analyses statistiques qui ont permis la comparaison de différentes méthodes d'imputation. – PÉRÉ. *Thérapie* 1984; 39: 279 et 369 – *Thérapie* 1985; 40: 307 – *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40: 451 – La publication d'ouvrages de référence est substantielle :

Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie, 2^e édition. Bordeaux: ARME-

Pharmacovigilance Éditions, 1995 – Cet ouvrage est unique en français et une version anglaise est prévue; il a été commenté dans : RÉDACTION. *Rev Prescr* 1996; 16(159): 167

Analyse d'incidence en pharmacovigilance : application à la notification spontanée, 2^e édition. Bordeaux: ARME-Pharmacovigilance Éditions, 1992 – Le P^r BÉGAUD et sept collaborateurs français, canadiens et américains ont tenté l'exploration de l'approche statistique en notification spontanée. Cet ouvrage unique contient plusieurs tableaux que les initiés en statistique apprécieront. Sa traduction anglaise parut en 1993 comme supplément d'un périodique : BÉGAUD et al, Editors. Special issue: *Methodological approaches in pharmacoepidemiology: Application to spontaneous monitoring*. In: VAN BOXTEL CJ, Editor, ARME-Pharmacovigilance Éditions (Co-editor). *Post Marketing Surveillance* 1993; 7 (1+2): 1-171 – Ce dernier journal a depuis été absorbé par le *Pharmacoepidemiology and Drug Safety (PEDS)* et c'est ce titre qu'il faut repérer en bibliothèque. On peut en lire une analyse dans RÉDACTION. *Rev Prescr* 1992; 12(115): 98

Études de cohortes en pharmacovigilance. Bordeaux: ARME-Pharmacovigilance Éditions, 1993

Données françaises de morbidité utiles en Pharmacovigilance. Bordeaux: ARME-Pharmacovigilance Éditions, 1994

Cadre juridique des études de cohortes en Pharmacovigilance. Bordeaux: ARME-Pharmacovigilance Éditions, 1994

ATC VOIR Anatomique, thérapeutique, chimique

ATTENDU, EFFET expected reaction
VOIR Effet attendu

ATTRIBUABLE, RISQUE attributable risk
VOIR Risque attribuable

ATTRIBUTABILITY VOIR Imputabilité

AUSTRALIAN ADVERSE DRUG REACTIONS BULLETIN

Bulletin national de la pharmacovigilance australienne, préparé par le *Australian Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC)*, un sous-comité du *Australian Drug Evaluation Committee (ADEC)*. En novembre 1998 ce Bulletin de 4-6 pages en était au volume 17, numéro 4. Disponible sur Internet au www.health.gov.au/tga et répertorié dans *Reactions Weekly* chez Adis. Plusieurs signaux importants on

été publiés en primeur dans ce Bulletin bien coté et dont la lecture est recommandée. Chaque numéro contient une liste de nouveaux produits «sous surveillance» (*Drugs of Current Interest*). On recommande un numéro de téléphone distinct pour notifier les défauts matériels des dispositifs médicaux (*therapeutic devices*).

AUSTRALIAN DRUG REACTIONS ADVISORY COMMITTEE (ADRAC)

Sous-comité du *Australian Drug Evaluation Committee* formé d'experts médicaux indépendants dont la feuille de route est excellente car plusieurs signaux ont été reconnus par eux avant que d'autres agences nationales en fassent autant. Ils répondent à la *Therapeutic Goods Administration* (TGA) au ministère de la Santé, rédigent le *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin*.

PERMANENCE: The Secretary, ADRAC, POB 100, Woden, ACT, 2606, Australia

SITE WEB: health.gov.au/tga/adr.pdf

AUSTRALIAN MEDICINES HANDBOOK

Australian Medicines Handbook, 1st edition. Adelaide: AMH Pty Ltd, 1998. 927 pages. Ce guide indépendant de pharmacothérapie est rédigé par des experts australiens. Cette première édition de l'AMH s'est mérité des commentaires élogieux dans le *Australian Prescriber* 1999; 22(1) 19 – C'est un peu la contrepartie du *British National Formulary* en GB. L'appendice F contient une «carte bleue» pour notifier des EIM.

AUSTRALIAN PRESCRIBER, AN INDEPENDENT REVIEW

Bulletin trimestriel de pharmacothérapie, gratuit et indépendant, membre de l'*International Society of Drug Bulletins*. Il demeure intellectuellement autonome même s'il est produit par l'Administration sanitaire (*Commonwealth Department of Health and Aged Care*). Les auteurs sont des universitaires, surtout médecins, de Melbourne – RÉDACTION: The Editor, Australian Prescriber, POB 100, WODEN ACT 2606, Australia – COURRIEL: info@australianprescriber.com – SITE WEB: <http://www.australianprescriber.com> – DISTRIBUTION: Australian Prescriber Mailing Service, GPOB 1909, Canberra ACT 2601, Australia; free of charge for clinicians (practitioners, students)

AUSTRALIAN THERAPEUTIC DEVICE BULLETIN

Autre publication australienne disponible en ligne sur le site de la *Therapeutic Goods Administration*.

AUSTRALIA : THERAPEUTIC GOODS ADMINISTRATION

Direction australienne du médicament. Équivalent de la Direction des produits thérapeutiques au Canada, de l'Agence du médicament en France, de la *Medicines Control Agency* en GB, de la *Food and Drug Administration* aux ÉU. – SITE: health.gov.au/tga

AUTORISATION ACCÉLÉRÉE

Fast-Track Approval

Procédure utilisée à la FDA pour autoriser la mise sur le marché de produits destinés au traitement de maladies mortelles ou entraînant une grave invalidité. Ces produits sont dispensés d'essais thérapeutiques comparatifs impliquant les mesures de contrôle habituellement obligatoires en phase III.

Il en résulte la nécessité d'exercer une surveillance serrée des EIM par une notification spontanée plus active et par le suivi de cohorte par le fabricant.

AUTORISATION CONDITIONNELLE DE MISE SUR LE MARCHÉ **registered, monitored release**

Mise sur pied d'un suivi de cohorte dès le lancement du produit, exigé comme condition d'une AMM. Une enquête structurée menée à ce stade du développement est désignée Phase IV. Cette condition n'est pratiquement plus imposée par les autorités réglementaires occidentales sauf après accélération des procédures d'enregistrement (*fast track procedures*), comme ce fut le cas pour la zidovudine destinée aux sidéens.

AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM) **licensing; marketing authorization**

Autorisation. – Permis accordé par la Direction du médicament à un fabricant innovateur ou détenteur de brevet, permettant la commercialisation d'un nouveau produit pharmaceutique, ou d'un produit dans une nouvelle indication. Cette permission est accordée après (a) le dépôt du dossier d'évaluation pré-clinique et clinique accompagnant la demande d'AMM, (b) l'analyse du dossier par les autorités, et (c) l'approbation de la demande, aussi appelée enregistrement, homologation. La date de la première AMM dans un pays quelconque correspond à la date de naissance internationale d'un nouveau médicament.

Dossier. – Au Canada le dossier est désigné *New Drug Submission*, tandis qu'aux É-U on parle plutôt de *New Drug Application (NDA)*. Une section de ce dossier – confidentiel – comprend le compte-rendu de tous les EIM observés au cours des essais cliniques.

AUTORISATION DE NOUVEAU MÉDICAMENT DE RECHERCHE : DEMANDE

Investigational New Drug Application (INDA)

Dossier soumis à une Direction du médicament après avoir complété la recherche préclinique d'un médicament en développement. Le dossier comprend les données moléculaires, animales et cliniques. Son contenu est soumis confidentiellement aux autorités et son approbation est requise avant de débiter l'évaluation clinique.

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATU)

Locution réglementaire désignant la permission de prescrire « légalement » et au fabricant de délivrer « légalement » un médicament sans Autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le pays concerné, destiné au traitement de maladies graves.

En France

En vigueur depuis août 1994, on y distingue deux modalités :

L'ATU nominative : accordée au médecin pour un malade particulier, cas par cas.

L'ATU de cohorte : équivalent à une phase IV plus ou moins contrôlée et peu coûteuse au fabricant puisqu'il commence à vendre le produit, elle s'applique à des produits dont la demande d'AMM est en cours. – RÉDACTION. *Rev Prescr* 1998; 18(181): 116

Au Canada

Le clinicien doit communiquer la demande d'ATU nominative au Bureau des médicaments d'ordonnance à usage humain, Programme des médicaments d'urgence – FAX: 613.957.03.64 – qui communiquera ensuite avec le fabricant pour accorder ou non l'autorisation. Le demandeur doit inclure une douzaine de renseignements dont les initiales, l'âge, le sexe, l'état de santé et le motif d'usage du malade. – CPS 1996: L13

Aux États-Unis

Le *Compassionate Use Program* est en vigueur depuis plusieurs années.

AVANTAGE:RISQUE, ÉVALUATION

Benefit-Risk Evaluation

Aussi appelée évaluation du rapport bénéfices:risques. Le rapport CIOMS IV traite du rôle de cette évaluation avant de décider des mesures réglementaires à prendre, lors d'une enquête de pharmacovigilance déclenchée par un signal important.

AVEUGLE : AFFECTATION ET APPRÉCIATION

Í Insu : affectation et appréciation

AVIS DE CONFORMITÉ

notice of compliance

Terme de réglementation canadienne pour désigner une Autorisation de mise sur le marché.

B

BACKGROUND INCIDENCE

VOIR Risque de référence

BARDI

VOIR *Bayesian Adverse Reaction Diagnostic Instrument*

BASE [DE DONNÉES] DE PHARMACOVIGILANCE

ADR spontaneous reports database

Banque informatisée où des notifications spontanées sont saisies, classées, validées (contrôle de qualité), analysées, interrogées et gérées. Cette base constitue la matière première des enquêtes de pharmacovigilance. Une telle banque peut être mondiale, nationale, régionale; elle peut relever d'une autorité gouvernementale, d'une industrie ou de structures universitaire ou professionnelles. La plus grande base non industrielle est celle de l'OMS à Uppsala; la plus grande base nationale est celle de la FDA; pour un produit donné, la plus grande base est celle du fabricant.

BAYESIAN ADVERSE REACTION DIAGNOSTIC INSTRUMENT (BARDI)

Nom de l'approche bayésienne. – Terme proposé par quatre médecins pharmaco-épidémiologistes et un statisticien responsables du développement et de la promotion de son application à l'imputation des EIM vers la fin des années quatre-vingt. VOIR Bayésienne : imputation

Nom d'un logiciel. – Programme utilisé par le P^r Claudio NARANJO de Toronto pour faciliter les calculs requis par l'approche bayésienne. Ce serait pourtant un leurre de croire qu'un logiciel soit la clé d'une analyse probabiliste rigoureuse. Le gros du travail demeure la recherche documentaire des risques attribuables, des risques relatifs et des fréquences des caractères diagnostiques (sensibilité, spécificité), ce qui rend prohibitive l'application routinière de cette méthode par les structures de pharmacovigilance, même avec l'aide d'un logiciel de calcul. – LANCTOT. *Pharmaceut Med* 1990;4:185 – NARANJO. *PEDS* 1993;2:S1

BAYESIAN CONFIDENCE PROPAGATION NEURAL NETWORK (BCPNN)

Méthodologie mise au point par le Centre de pharmacovigilance d'Uppsala pour améliorer la détection de signaux dans leur banque mondiale de notifications spontanées. – BATE A et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:315 – Selon les auteurs certains signaux ayant mené à des retraits de médicaments sur le marché Suédois auraient pu être détectés 4 à 6 ans plus tôt grâce à cette nouvelle approche.

BAYÉSIENNE : IMPUTATION

L'imputation bayésienne est une analyse de causalité d'un EIM basée sur des probabilités conditionnelles, caractérisée par le fait que chaque nouvelle information vient modifier successivement les imputabilités précédentes, pour aboutir à une imputabilité finale. On dit aussi « imputation probabiliste ». Cette approche aussi désignée *probabiliste* a déjà été appliquée au diagnostic médical aidé d'examen paracliniques. Le révérend Thomas BAYES (1702-1761) était ministre protestant et mathématicien amateur par surcroît. Il nous a laissé un théorème sur les probabilités conditionnelles – BAYES T. An essay towards solving a problem in the doctrine of chances. *Philos Trans R Soc Lond (Biol)* 1763; 53: 370-375 – qui fut reproduit de façon posthume dans *Biometrika* 1958;45:296-315. Il fallut attendre deux siècles avant de l'appliquer au diagnostic médical en général et à l'imputation des EIM en particulier.

Il représente un modèle partiel du raisonnement diagnostique. Son utilisation rigoureuse n'est

pas réalisable en dehors du cadre d'un projet de recherche, pas plus en pharmacovigilance qu'en médecine, car la solution d'un seul cas pourrait prendre quelques semaines de recherche documentaire pour trouver les taux chez les exposés et les taux chez les non exposés. Il est plus réaliste de considérer cette approche comme une technique d'imagerie pour visualiser le raisonnement clinique – DAVIDOFF. *Med Care* 1989;29:45

PRÉAMBULE

L'équation bayésienne est composée d'une série de rapports, eux mêmes constitués d'un numérateur et d'un dénominateur, que l'on multiplie entre eux pour obtenir un rapport final qui quantifie l'imputabilité sur une échelle de 0 à 1. En imputation d'un EIM, le numérateur concerne le produit [le plus] suspect, donc l'étiologie *iatrogène*, tandis que le dénominateur concerne l'étiologie alternative [la plus] suspecte, donc l'étiologie *pathogène*. Le modèle tel que nous le présentons présuppose que le clinicien a déjà examiné tous les médicaments que prenait le patient pour en choisir le plus suspect, et qu'il a aussi examiné le bilan médical du patient pour choisir la pathologie la plus suspecte. Nous avons aussi choisi dans cette présentation de ne pas discuter de la probabilité de la présence/absence de cette « étiologie alternative la plus suspecte » chez le patient en question.

Nous faisons cette restriction pour deux motifs. D'abord des raisons pédagogiques, afin de ne pas alourdir une présentation déjà longue. Ensuite parce qu'en pratique médicale courante le gros du travail du clinicien consiste plus à exclure des étiologies alternatives jusqu'à ce qu'il retienne celle qui est la plus suspecte, tandis qu'en imputation d'un EIM on utilise surtout les facteurs favorisant, les critères chronologiques et les critères sémiologiques. Les types de niveaux d'information à l'origine de chaque rapport sont au nombre de trois:

- Le niveau *général* est uniquement basé sur le type de produit suspect, le type d'EIM et le type de sujet traité. La source d'information est purement bibliographique. Par exemple on peut avancer une certaine fréquence de la toux chez un hypertendu « moyen » sous IECA, sans aucune référence à un cas particulier. On se permet ainsi une *prédiction générale*, sans plus. C'est la source de la cote antérieure générale (*prior odds*).

- Le niveau *particulier* est basé sur les détails de l'exposition médicamenteuse et ceux du bilan médical du sujet exposé. Donc sur l'anamnèse, l'examen et le bilan paraclinique. Par exemple la confirmation par témoin de la scène et dosage plasmatique d'une surdose suicidaire d'acétaminophène chez une femme dans la vingtaine, sans comédication et sans antécédents hépatiques, laisse prévoir une hépatopathie imminente. Il n'est pas nécessaire que l'on sache si le foie a été atteint ou non pour se permettre une *prédiction particulière*. C'est la source de la cote antérieure particulière (*case prior odds*).

Le niveau *diagnostique* est basé sur les caractères de la manifestation indésirable une fois qu'elle est survenue. Ces caractères sont regroupés par les cliniciens en symptômes, signes et anomalies paracliniques. En imputologie on regroupe ces éléments, pour des motifs pratiques plus que logiques, en « chronologiques » et « sémiologiques ». Par exemple le délai d'apparition – de la première prise au premier symptôme – constitue une information chronologique; une réaction au site

d'administration représente une information sémiologique. Noter que dans ce contexte bien spécifique nous restreignons l'adjectif « sémiologique » au sens de « non chronologique »; les anglo-saxons se contentent de l'adjectif « *non chronologic* » ou du substantif « *clinical characteristic* ». Ce sont les sources des rapports de vraisemblance (*likelihood ratios*).

CRITÈRES D'IMPUTATION

On distingue deux catégories subdivisées en deux sous-catégories. Les critères prédictifs se subdivisent en (a) généraux et (b) particuliers, ce qui découle des deux premiers niveaux d'information décrits ci-haut. Les critères diagnostiques se subdivisent en (a) chronologiques et (b) sémiologiques.

COMPOSANTS DE L'ÉQUATION

Cote antérieure générale (prior odds)

Le premier rapport correspond au critère prédictif général : c'est la cote antérieure (*prior odds*). Dans une cote le dénominateur est le complément du numérateur. Pour l'épidémiologiste le numérateur est le *risque attribuable au produit [le plus] suspect* chez des sujets exposés, le dénominateur est le *risque de référence [de l'étiologie alternative la plus suspecte]* chez des sujets comparables non exposés. Pour dire autrement, le risque attribuable est la différence entre le taux d'incidence chez les exposés et le taux d'incidence chez les non exposés. Comme toute incidence implique un intervalle temporel, l'imputologue choisira une « fenêtre temporelle ». Quand on ignore complètement les deux taux – par exemple dans le cas d'un événement naturellement rarissime chez un malade exposé à un nouveau produit – la cote équivaudra au point d'équilibre, à 1:1.

Cote antérieure particulière (case prior odds)

Les prochains rapports correspondent aux critères prédictifs particuliers : c'est la cote antérieure particulière, qui résulte de la multiplication de la cote antérieure générale par un ou plusieurs risques relatifs, expression algébrique des facteurs favorisants présents chez le malade particulier. Quand il n'y a pas de facteurs favorisants à prendre en compte, ou encore lorsqu'ils sont nuls, non contributifs, équivalents à 1:1, la cote antérieure générale ne subit pas de modifications.

Rapports de vraisemblance

Les prochains rapports correspondent aux critères diagnostiques. En épidémiologie le numérateur est composé de la *sensibilité* ou *taux de vrais positifs*, et le dénominateur est le *complément de la spécificité* ou *taux de faux positifs*. Quand il n'y a pas de rapports de vraisemblance ou lorsqu'ils sont nuls, équivalents à 1:1, la cote antérieure (*prior odds*) ne subit pas de modifications.

Cote postérieure (posterior odds)

En multipliant la cote antérieure par les risques relatifs puis par les rapports de vraisemblance, on obtient la cote postérieure qui – après transformation en probabilité (pourcentage) – représente l'imputabilité. Remarque algébrique : comme le premier rapport était une cote, le dernier rapport demeure une cote même si ni les risques relatifs ni les rapports de vraisemblance ne sont des cotes. On peut transformer la cote en probabilité ou en pourcentage en la multipliant par 100.

VOIR Cote antérieure – Cote postérieure – Rapport de vraisemblance

SYMBOLIQUE BAYÉSIENNE

Nous utilisons une modification de la symbolique proposée par LANE et coll.

Cote antérieure générale	Fact. favor.	Cote antérieure particulière	Rapport de vraisemblance	Cote postérieure
--------------------------	--------------	------------------------------	--------------------------	------------------

$$\frac{P(Dt \rightarrow Et|B)}{P(At \rightarrow Et|B)} \times \frac{RR(Hi)}{RR(Hi)} = \frac{P(Dt \rightarrow Et|B,Hi)}{P(At \rightarrow Et|B,Hi)} \times \frac{P(\text{Crit diag})|E \leftarrow D}{P(\text{Crit diag})|E \leftarrow A} = \frac{P(E \leftarrow D|B,Hi,\text{Crit diag})}{P(E \leftarrow A|B,Hi,\text{Crit diag})}$$

P = probabilité D = produit suspect E = événement indésirable
t = de ce type B = bibliographie A = étiologie alternative
Hi= histoire du cas → = causera ← = a été causé par
Crit diag = critère diagnostique (chronologique, sémiologique)

HISTORIQUE DE SON APPLICATION A L'IMPUTATION

L'imputation d'un EIM demeure un exercice difficile, comme d'ailleurs tout diagnostic médical. Le jugement clinique et les aides décisionnels à l'imputation présentent trop de discordances entre les méthodes et entre les observateurs.

Le P^r LAGIER avait pressenti la dualité inhérente à chaque critère d'imputation, la nécessité de l'équilibre étiologique (hypothèse médicamenteuse versus hypothèse pathogène). Il avait senti le besoin de coter chaque critère avec toute la souplesse permise par une échelle analogique. « *L'imputation [...] relève du diagnostic médical et fait largement appel aux connaissances et à l'expérience de la personne qui l'établit* » – LAGIER. *Thérapie* 1983;38:295 – Il proposa donc une « méthode appréciative pondérée » – LAGIER G, VINCENS M, CASTOT A. Imputabilité en pharmacovigilance. Principes de la méthode appréciative pondérée (MAP) et principales erreurs à éviter. *Thérapie* 1983; 38: 303-318 – Cet aide ne se répandit pas mais prépara les esprits dans la mesure où il était implicitement probabiliste. Le mérite de la première application explicite d'une équation bayésienne à l'imputation d'un EIM revient à un médecin pharmaceutique français, alors directeur de la pharmacovigilance chez Rhone-Poulenc – AURICHE, M. Approche bayésienne de l'imputabilité des phénomènes indésirables aux médicaments. *Thérapie* 1985; 40: 301-306

Cette approche fut rapidement appliquée à plusieurs situations par un groupe nord-américain composé de quatre médecins pharmaco-épidémiologistes – HUTCHINSON, JONES, KRAMER, NARANJO – et un dynamique statisticien probabiliste – LANE, principaux exposants durant un atelier de la *Drug Information Association* publié en 1986. On retrouvera le numéro spécial en bibliothèque s'il est épuisé à la DIA : JONES JK & HERMAN RL, Editors. The future of adverse drug reaction diagnosis: computers, clinical judgement and the logic of uncertainty. *Drug Inf J* 1986; 20 (4, Special issue): 383-566 – L'article du statisticien est un *must* : LANE DA. The bayesian approach to causality assessment : an introduction. *Drug Inf J* 1986; 20: 455-461

La méthode probabiliste y est présentée de façon remarquable et l'on ressort convaincu de cette

lecture que cette logique est parmi celles qui sous-tendent les aides à l'imputation et le jugement clinique. Même si ses exigences bibliographiques en épidémiologie la rendent inapplicable en pharmacovigilance quotidienne, cette approche à l'imputation est essentielle à la compréhension du diagnostic médical des EIM. La logique de son raisonnement, même en se basant sur des « données floues, *soft data* », est sans aucun doute supérieure aux questionnaires courts, réductionnistes et contraignants.

Dans d'autres publications visant à faire connaître cette approche à des utilisateurs potentiels, les membres du « groupe d'Arlington » expliquent les avantages et difficultés de l'approche probabiliste: LANE DA, KRAMER MS, HUTCHINSON TA, JONES JK, NARANJO C. The causality assessment of adverse reactions using a bayesian approach. *Pharmaceut Med* 1987; 2: 265-283 – HUTCHINSON TA, LANE DA. Assessing methods for causality assessment of suspected adverse drug reactions. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 5-16

UN COMPROMIS

Deux pharmaco-épidémiologistes Bâlois « convertis » ont proposé de rendre l'approche plus conviviale en acceptant un compromis opérationnel qui consiste à se contenter de rapports des cotes, de risques relatifs et de rapports de vraisemblance – proposés par le jugement clinique d'un expert, plutôt que d'exiger les données épidémiologiques exactes, les « données dures, *hard data* » requises au numérateur et au dénominateur de chaque quotient bayésien, tout en conservant la structure logique du groupe d'Arlington. C'est probablement le compromis à préférer à moyen terme pour combler l'écart entre l'application rigoureuse de probabilités bien documentées et la fluidité des jugements cliniques. Les questions suivent l'ordre bayésien, les réponses tiennent du jugement expert, le tout peut être effectué dans un temps raisonnable pour des observations cliniques intéressantes.

On utilise une échelle analogique visuelle (comme LAGIER le proposait déjà en 1983) pour recueillir les estimations des cotes antérieures et les rapports de vraisemblance, avec support informatique en prime; un logiciel d'aide à la décision est désigné CRITERIUM^{MD} mais comme l'affirment les auteurs, l'essentiel de leur article réside dans l'approche au raisonnement causal. – HOSKINS RE, MANNINO S. Causality assessment of adverse drug reactions using decision support and informatics tools. *PEDS* 1992; 1: 235-249

LES AVANTAGES

En dépit d'une utilisation rarissime pour des raisons de logistique, elle constitue un critère de référence (*gold standard*) à cause des avantages suivants – au nombre de dix-sept :

- **Le nombre de critères prédictifs et diagnostiques.** Ce nombre est élastique et n'a pas de limites.
- **L'ordre des critères.** Cet ordre est sans importance, l'équation prévoit la multiplication des rapports dans n'importe quel ordre.
- **Le choix des critères.** On n'utilise que les critères pour lesquels on possède de l'information et les autres critères sont sans contribution sur le rapport final; par défaut ils valent 1:1.

• **La prise en compte de nouvelles informations.** On peut refaire l'analyse un an plus tard après avoir obtenu de nouvelles informations au sujet du patient ou du médicament et vérifier si le rapport final en est modifié.

• **L'identification d'une source de discordance.** On peut savoir où est le point de discordance entre deux experts lorsque leurs jugements cliniques mène à un désaccord important.

• **La reproductibilité interne.** Les résultats sont reproductibles car pour les mêmes informations (= entrées) on obtiendra toujours la même imputabilité (= sortie).

• **L'explicitation.** La procédure est explicite et chaque information est incorporée avec un degré de confiance – certains disent d'incertitude – variant de près de 0 à près de 1.

• **La transparence.** La méthode est transparente car on divulgue chaque étape menant à un certain degré de confiance dans l'imputabilité. Si deux experts diffèrent d'opinion, on saura sur quel critère il y a une discordance.

• **La quantification sans restriction.** Toute forme de quantification peut être incluse puisqu'on accepte les données sur échelle quantitative et qu'il n'y a pas de limites à l'intérieur d'une échelle. Par exemple on acceptera aussi bien 10^{-12} pour décrire une probabilité, tout comme on acceptera 0,999.

• **L'équilibre étiologique.** Le principe d'équilibre étiologique est constamment respecté (*etiologic balance*). Chaque fois que l'on considère un critère prédictif, on doit songer à opposer la fréquence et les facteurs favorisant l'hypothèse iatrogène à la fréquence et aux facteurs favorisant l'hypothèse alternative pathogène. Chaque fois que l'on considère un critère diagnostique, on doit interpréter le caractère observé sous l'hypothèse « si le produit suspect est en cause » et sous la contre-hypothèse complémentaire « si une maladie est en cause ».

• **Le type d'information.** Tout type d'information est acceptable : il n'y a pas de bornes à priori quant au genre d'information pouvant être inclus.

• **L'estimations approximative des rapports.** Les estimations en valeur relative basées sur le jugement clinique peuvent être incorporées faute de données épidémiologiques précises; c'est ce que proposent deux pharmaco-épidémiologistes suisses – HOSKINS. *PEDS* 1992;1:235

• **L'analyse de sensibilité.** On peut faire une analyse de sensibilité – au sens statistique – en utilisant le meilleur et le pire scénario, basée sur les limites supérieures et inférieures des intervalles de confiance des risques attribuables et relatifs et des rapports de vraisemblance.

Les trois prochains avantages concernent l'imputation médicament par médicament lorsque plus d'un produit est suspecté par le clinicien. LAGIER avait déjà souligné la nécessité de ce type d'imputation dans les cas soupçonnés d'interaction médicamenteuse de même que dans les cas lourds, polymédiqués, comme on le voit souvent aux soins intensifs. – LAGIER. *Thérapie* 1982;38:295

• **L'imputation d'un produit contre un autre.** Au lieu de considérer $[D \rightarrow E]$ versus $[A \rightarrow E]$, on peut imputer $[D1 \rightarrow E]$ contre $[D2 \rightarrow E]$. A condition évidemment d'avoir raisonnablement exclu une explication alternative pathogène $[A \rightarrow E]$. On peut aussi de comparer un principe actif à un excipient.

• **L'imputation d'une interaction médicamenteuse contre un produit isolé.** On peut calculer l'imputabilité d'une interaction entre deux produits par rapport à celle d'un seul produit. Le numérateur devient $[D1 + D2]$ et le dénominateur devient $[D2]$ seul. D'où l'imputation de $[(D1 + D2) \rightarrow E]$ versus $[D1 \rightarrow E]$.

• **La prise en compte d'un second produit suspecté.** C'est la seule méthode qui permet de

tenir compte de deux ou plusieurs produits suspectés : on peut en effet calculer une cote a posteriori ajustée. Si la cote a posteriori pour D1 considéré isolément est 9:1 et la cote a posteriori pour D2 est 2:1, la cote de « D1 ajustée pour D2 » deviendra $9 \times [1+2] = 3:1$ et la cote de « D2 ajustée pour D1 » deviendra $2 \times [1+9] = 0,2:1$ ou 1:5.

• **Expression possible de l'imputabilité en cote ou en probabilité.** Une cote de 8:2 préalablement transformée en 4:1 (dénominateur ramené à 1) sera convertie en probabilité de la façon suivante : →

$$4 \times [4+1] = 4:5 = 0,8 = 80\%$$

selon la formule :

$$\text{Probabilité} = \frac{\text{Numérateur de cote}}{\text{Numérateur de cote} + 1}$$

APPLICATIONS

Aidées de BARDI

Le *Bayesian Adverse Drug Reaction Instrument* du P^r NARANJO sert aux calculs lors de l'application de la méthode probabiliste à quelques observations provenant du milieu industriel, gouvernemental ou académique. – LANCTOT. *Pharmaceut Med* 1990;4:185 – NARANJO. *PEDS* 1993;2:S1

- Mexilétine : neutropénie DIJ 1991;25:243
- Zimeldine : Guillain Barré (syndrome de polyradiculite aiguë) NARANJO. *J Clin Pharm* 1990;30:174
- Sulfonamide : hypersensibilité GHAJAR. *Sem Dermatol* 1989;8:213
- Benzodiazépines : syndrome de sevrage NIDA. *Res Monog Ser* 1992;119:424

Sans aide de BARDI

- Gentamicine : défaillance rénale aiguë HUTCHINSON. *DIJ* 1986;20:475
- Zomépirac : anaphylaxie fatale KRAMER. *DIJ* 1986;20:505
Une vulgarisation a été publiée en français BIRON. *Union méd Can* 1986;115:16
- Minoxidil : syndrome de Stevens-Johnson JONES. *DIJ* 1986;20:487
- Lithium : dermatite exfoliative KRAMER. *DIJ* 1986;20:523
- Chlorpromazine : ictère cholestatique NARANJO. *DIJ* 1986;20:465
Le même cas est réanalysé par une approche modifiée qui accepte les jugements cliniques sous forme de ratios à défaut de données précises sur les taux. HOSKINS. *PEDS* 1992;1:235

BENEDICTIN^{MD} : UNE FAUSSE ALERTE CÉLEBRE

Il s'agit d'une association fixe utilisée contre les nausées et vomissements gravidiques qui contenait à ses débuts trois principes :

- La **doxylamine**, un antihistaminique H1 qui agit comme antinauséeux/antiémétique;
- La **pyridoxine** (vitamine B6);
- La **dicyclovérine**, retirée du produit peu avant l'arrêt de commercialisation.

Le produit fut suspecté à tort d'occasionner des anomalies congénitales. Plusieurs enquêtes cas-témoins furent réalisées et la réhabilitation fut basée sur l'ensemble des résultats. La durée de mise sur le marché fut de 27 ans et le nombre de femmes enceintes exposées est estimé à quelque 33 millions, soit 20 à 40% des américaines enceintes. Le retrait volontaire du marché en juin 1983 fut réellement volontaire de la part du fabricant. Aussi vendu sous le nom de Debendox^{MD} dans d'autres pays. FLEMING. *BMJ* 1981; 283: 99 – CSM/MCA. *Current Problems in Pharmacovigilance* 1981; 6 – RÉDACTION. *Lancet* 1984; 2: 205 – *BMJ* 1985; 271: 918

La réhabilitation au Canada

Un laboratoire a été autorisé par la DGPS à commercialiser l'association doxylamine et pyridoxine sous le nom de Diclectin^{MD}. Pour réduire la méfiance résiduelle des obstétriciens, la DGPS renforça le libellé en spécifiant la catégorie thérapeutique comme étant « *Antinauséeux contre la nausée et le vomissement de la grossesse* ». Un groupe d'experts canadiens publie le 11 août 1989 une déclaration affirmant que cette association fixe est sécuritaire. Les autorités britanniques avaient déjà exprimé le même avis. Le gouvernement canadien maintient donc son AMM du produit par un fabricant canadien. – CSM/MCA. *Current Problems Pharmacovigilance* 1981;6 – RÉDACTION. *Lancet* 1984;2:205 – MEDICO-LEGAL COMMITTEE OPINION. *J Soc Obs Gyn Can* 1995;17:162 – KOREN. *Can J Clin Pharmacol* 1995;2:38

BÉNÉFICE

La décision médicale en pharmacothérapie est basée sur le rapport bénéfice:risque. Il convient de rappeler que le bénéfice thérapeutique dépasse et se distingue du seul effet pharmacologique, et que sa nature est très variable.

CRITERE D'ÉVALUATION

En pharmacologie clinique, au cours des essais cliniques contrôlés, il faut choisir des critères d'évaluation (*outcome measures*), aussi appelés critères de jugement, critères de succès. Quand l'objectif du traitement est d'ordre prophylactique on doit faire la distinction entre un « effet pharmacologique » qui sert de critère intermédiaire – dit de substitution (*surrogate outcome*) – utilisé au cours de nombreux essais cliniques, et un « bénéfice clinique », que seuls des essais cliniques élargis, prolongés, coûteux et rares, permettent d'évaluer.

Comme exemples d'effets pharmacologiques servant de critères intermédiaires on peut citer la cholestérolémie pour un hypolipidémiant, le taux des CD4 pour un antiviral, la tension artérielle pour un antihypertenseur, l'uricémie pour un uricosurique. Mais le critère cliniquement important – donc le bénéfice clinique – thérapeutique dans le présent contexte – serait respectivement la réduction des accidents coronariens, l'amélioration de la qualité de vie, la réduction des accidents vasculaires cérébraux et la prévention des accès goutteux.

DIVERSITÉ

Un objectif thérapeutique doit être choisi par tout prescripteur dès qu'il a posé un diagnostic, décidé de la stratégie thérapeutique, et posé son choix sur l'approche pharmacologique. Ces objectifs appartiennent à six catégories.

- **Correcteur** : antidotes, antagonistes
- **Diagnostique** : opacifiants, radioisotopes, allergènes...
- **Étiologique** : antibiotiques, antiviraux, thérapie génique...
- **Prophylactiques** : prévention des accidents vasculaires coronariens et cérébraux par des hypolipidémiants, antihypertenseurs, antiagrégants, antiarythmiques; prévention des hémorragies/perforations digestives par des antiulcéreux); prévention des infections par des vaccins; prévention des thrombo-embolies par des anticoagulants...
- **Substitutif** : hormones (insuline...), électrolytes (potassium...), métabolites (glucose...), produits sanguins, vitamine (B 12...)
- **Symptomatique** : antalgiques, antiémétiques...

BÉNÉFICE ATTRIBUABLE

attributable benefit

Par analogie avec le *risque attribuable*, équivaut au taux de guérison chez les exposés à un médicament, soustrait du taux de guérison chez les non exposés. Par exemple si 80% des ulcéreux sous anti H2 sont asymptomatiques après un an et 60% des ulcéreux sous placebo le sont, alors le bénéfice attribuable au traitement est de 20% et il s'ensuit que $0,8 - 80\% - n'ont pas bénéficié de l'effet pharmacologique en soi$. Le nombre de sujets à traiter pour en améliorer un est équivalent à la réciproque du bénéfice attribuable, soit $1/0,2 = 5$. Quatre malades sur cinq demeurent sans bénéfice pharmacologique.

BÉNOXAPROFENE : RETRAIT

Suspendu en 1982 en GB pour cause de syndrome hépato-rénal, un peu tardivement parce qu'on n'avait pas suffisamment tenu compte d'études sur la cinétique chez les personnes âgées exposés une dose « adulte » – EDITORS. *BMJ* 1982;285:519 – Il fut retiré du marché américain après seulement 2,5 mois

BILAN ÉTIOLOGIQUE NÉGATIF

En imputation, signifie que la recherche d'étiologies alternatives – pathogènes et non médicamenteuses – de l'événement indésirable s'est avérée négative après anamnèse, examen physique et tests paracliniques.

BILAN MÉDICAL

Dans le contexte d'une observation clinique, renseignements essentiels à une bonne informativité, qui sont découverts, ou auraient pu l'être, *avant* l'apparition de l'événement indésirable. Ils appartiennent à trois catégories :

- **Bilan étiologique**. Recherche d'étiologies alternatives non-médicamenteuses.

- **Facteurs favorisant l'étiologie médicamenteuse.** Ils sont soit
 - liés au produit suspect, telle une dose suprathérapeutique; soit
 - liés au malade, telle une histoire de préchallenges positifs.
- **Facteurs favorisant l'étiologie alternative.** Ils sont liés au malade, tels une histoire de plusieurs épisodes antérieurs de la manifestation indésirable survenus sans exposition au produit suspect.

BIOTECHNOLOGIE

Développement de nouveaux produits biologiques par manipulation génétique et techniques de multiplication cellulaire.

BIRTH DEFECT MONITORING

VOIR **Tératovigilance**

BLOQUEURS DU CANAL CALCIQUE

VOIR Inhibiteurs calciques

BMJ

VOIR **British Medical Journal**

BOSTON COLLABORATIVE DRUG SURVEILLANCE PROGRAM (BCDSP)

Programme de surveillance hospitalière et populationnelle d'importance historique fondé par le P^r JICK. Ce fut le premier suivi de cohortes en pharmacoépidémiologie; tous les patients hospitalisés furent surveillés pour mesurer l'utilisation de médicaments juste avant et durant le séjour, déceler la survenue d'événements indésirables durant le séjour, et imputer systématiquement les produits administrés. Le recueil des données en médecine s'étend de 1966 à 1983 et comprend quelque 50 000 dossiers d'hôpitaux américains, canadiens, européens et néo-zélandais; en chirurgie le recueil s'étend de 1977 à 1984 et comprend 5 232 dossiers. – DANIELSON. *JAMA* 1982;248:1482 – LAWSON. *Ped Clin N Amer* 1972;19:117

Cette approche devint un modèle du genre malgré ses coûts et permit de déterminer le taux des EIM apparaissant à court terme, d'identifier des facteurs favorisants liés au médicament et au malade, de générer des hypothèses et de confirmer des signaux. Toutefois les données recueillies datent de deux à trois décades et ne couvrent pas la pharmacopée hospitalière des années quatre-vingt dix. Cette méthode a pratiquement été abandonnée en faveur bases de réclamations et les bases de fichiers médicaux. – SLONE. *Lancet* 1966; ii: 901 - LAWSON. In STROM 1994: 157

BOTANICAL DRUG

VOIR **Plante médicinale**

BOTANICAL MEDICINE

VOIR **Plante médicinale**

Cette expression anglaise peut aussi désigner la pratique de la «médecine par les plantes»

BOXED WARNING

Avertissement dans la notice de conditionnement

BRAND NAME

nom de marque

BRITISH NATIONAL FORMULARY (BNF)

Compendium national des médicaments commercialisés en GB, édité par la Royal Pharmaceutical Society, et la British Medical Association qui siège au : Tavistock Square, London WC1H 9JP, UK. Rédigé par des experts indépendants, cet ouvrage s'est mérité des commentaires élogieux dans : RÉDACTION. *Rev Prescr* 1997;17(173):375. La 33^e édition date de mars 1997.

BROCHURE INVESTIGATEUR

investigator's brochure

Résumé des caractéristiques d'un produit en voie de développement. C'est le pendant pré-AMM du résumé des caractéristiques d'un produit déjà commercialisé. Il est scientifiquement et éthiquement indispensable que le fabricant le mette à la disposition des expérimentateurs cliniques au cours des phases I, II III et IV. Il faut aussi que les comités d'éthique de la recherche puissent y avoir accès avant d'approuver un projet comportant des risques substantiels.

BROMFÉNAC : RETRAIT

Le 22.6.1998 la FDA retirait cet AINS à cause d'hépatotoxicité responsable de décès et de greffes du foie après sa mise sur le marché. Le dossier d'évaluation clinique révélait pourtant chez les malades en cours d'essais cliniques que ce produit causait plus d'élévation des enzymes hépatiques que les autres AINS, diclofénac compris. Cette nouveauté n'offrant pas d'avantages thérapeutiques par rapport aux nombreux autres AINS, était-il nécessaire à la santé publique d'en approuver la commercialisation ? Encore une fois des morts et des invalidité résultent de l'introduction de « un de plus » parmi une famille pharmacologique au marché déjà encombré; ces catastrophes individuelles seraient évitées si on cessait d'approuver des nouveautés pharmaceutiques dénuées d'intrêrêt thérapeutique. De plus, sa prescription pour plus de 10 jours était hors-indication (*off-label*) et cela démontre une fois de plus le risque que fait courir à ses patients un « prescripteur de nouveautés » qui n'observe pas les directives de la monographie de tout nouveau produit.

BROMOCRIPTINE : RETRAIT D'INDICATION

Cet agent est efficace pour supprimer la montée laiteuse chez les mères qui n'allaitent pas mais les EIM graves qui furent rarement observés portèrent sérieusement atteinte au rapport avantage-risque. Il s'agit d'accidents vasculaires cérébraux, d'hypertension, d'infarctus moyocardiques, de décès. Le retrait d'indication ne fut pas facile à obtenir. La FDA avait reçu entre 1980 et juin 1994 un total de 531 notifications de réactions graves, dont 32 fatales chez des femmes exposées à ce produit lors du post-partum pour supprimer la lactation. *Reactions* 1995;(14 jan):3

En 1988 le groupe de défense *Health Research Group* soumet une pétition exigeant de la FDA le retrait de cette indication, arguant que des approches non pharmacologiques étaient presque aussi efficaces et sans danger. – PC/HRG. *Worst Pills Best Pills News* 1997;3(11):48 – En 1989 un comité consultatif recommande un tel retrait à la FDA mais le fabricant ne s'y plie pas. En 1994 le *Health Research Group* intente une poursuite contre la FDA pour cause de « délai administratif inacceptable », cinq ans s'étant passés depuis la recommandation de 1989. Deux jours plus tard le fabricant retire

« volontairement » cette indication aux EU et au Canada. Cette action fut donc entreprise 10 ans après le début de cette indication.

Amputation d'une jambe. Pourquoi la pharmacovigilance canadienne a-t-elle attendu que la FDA menace de retirer l'indication de suppression de lactation, et induise ainsi le fabricant à effectuer le retrait « volontaire » de cette indication en août 1994 aux EU et au Canada, avant de révéler quatre mois après ce retrait, dans son *Bulletin sur les EIM* daté de janvier 1995 (volume 5, numéro 1, page 2) une histoire « *d'ischémie périphérique ou de spasme vasculaire qui a entraîné une amputation de la jambe gauche, à mi-mollet* » chez une femme exposée en postpartum à la bromocriptine quelque part entre 1983 et 1986 ? Pourquoi ne pas avoir publié ce cas connu près de 10 ans plus tôt? N'y avait-il pas une sorte d'obligation morale d'alerter les gynécologues au sujet de cette observation à haute valeur de signalement?

Hémorragie cérébrale et hypertension. Peu avant le retrait de l'indication, IFFY publia un cas d'hémorragie intracérébrale accompagnée d'une poussée hypertensive, après deux jours de bromocriptine 2,5 mg bid débutée quelques heures après l'accouchement. La patiente de 31 ans survécut avec les séquelles d'une hémiparésie gauche. – *PEDS* 1994;3:247

Infarctus myocardique avec rechallenge positif pour l'angiospasme. On lira avec intérêt la publication de LARRAZET. – *Ann Intern Med* 1993;118:199

BRONCHOCONSTRICTION

Spasme ou contraction des muscles lisses bronchiques. C'est une forme d'obstruction bronchique, au niveau distal. Le CIOMS préfère ce terme à celui de bronchospasme.

CIOMS. *PEDS* 1997;6:115

BRUIT DE FOND

VOIR **Risque de référence**

BULLETIN D'INFORMATION DU MÉDICAMENT ET DE PHARMACOVIGILANCE

Édité par un Centre Régional de Pharmacovigilance jumelé à un Centre de renseignement du médicament en France. Cette publication, membre de l'*International Society of Drug Bulletins*, répond aux besoins bien réels des cliniciens : quand ils notifient, ils veulent en retour être renseignés sur le produit suspect. – SIEGE: CHU Hôtel-Dieu, 35033 Rennes Cedex France – TÉL: 33.02.99.87.34.07 – FAX: 33.02.99.87.34.08

BULLETINS DE PHARMACOVIGILANCE

Adverse Reaction Bulletin

En 1962 le premier bulletin de résumés d'observations cliniques publiées ou ayant été l'objet de litiges, créé sous le nom de *Clin-Alert*, devint le précurseur des bulletins maintenant produits par les structures nationales de pharmacovigilance pour nous renseigner sur leurs banques de notifications,

leurs enquêtes de pharmacovigilance et les mesures réglementaires entreprises.

REPÉRAGE INTERNATIONAL

Reactions Weekly chez Adis. Pour repérer facilement les faits saillants publiés dans les principaux bulletins de pharmacovigilance, on consultera chaque numéro hebdomadaire ou le CD-Rom. La maison Adis repère et résume les observations cliniques et les mesures réglementaires parues dans ces bulletins et dans la littérature. Indispensable à toute structure de pharmacovigilance.

BULLETINS NATIONAUX

Current Problems in Pharmacovigilance. Préparé par le *Committee for Safety of Medicines* à l'intérieur de la *Medicines Control Agency* en GB. Lecture fortement conseillée.

Australian Drug Adverse Reactions Bulletin. Publié par le *Australian Drug Reactions Advisory Committee* à l'intérieur de la *Therapeutic Goods Agency*. Lecture fortement suggérée.

Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter. La version électronique est disponible sur Internet à l'adresse <http://www.hc-sc.ca/hpb-dgps/therapeut> et la version papier est publiée par insertion périodique d'un feuillet dans le *Canadian Medical Association Journal (CMAJ)*; par exemple le volume 9, numéro 1 du Bulletin paraissait dans : *CMAJ* 1999;160:102 – Les pharmaciens le reçoivent par l'intermédiaire de leurs Collèges provinciaux. Chaque numéro est préparé par le *Bureau of Drug Surveillance, Therapeutic Products Programme, Health Protection Branch, Health Canada*. La version française est diffusée simultanément sous le nom de **Bulletin canadien sur les effets indésirables des médicaments.**

BULLETINS RÉGIONAUX

Au Canada

En Ontario. Le syndicat provincial des médecins, l'*Ontario Medical Association*, publie périodiquement *The Drug Report*, un feuillet conçu au début comme compte-rendu des observations cliniques d'EIM du premier programme régional au Canada, puis transformé au fil des ans en moyen d'expression des vues syndicales de l'OMA sur la politique du médicament au Canada et en Ontario. [Pour tout renseignement : Ms Carmela BOSCO, OMA, Suite 300, 525 University Ave, Toronto, Ont, M5G 2K7]

Au Québec. Le Programme conjoint de pharmacovigilance, second programme régional à être instauré au Canada, fut à l'origine d'une trentaine de Chroniques de pharmacovigilance dans le *Bulletin du Collège des médecins du Québec* entre 1985 et 1997.

En France

A Rennes. Le Centre Régional d'Information sur le médicament (CRIM) jumelé au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) du Centre hospitalier universitaire (CHU) de Rennes publie périodiquement un *Bulletin d'Information du médicament et de Pharmacovigilance*, dont le tirage atteignait 1600 copies en 1997.

BUNDESGESUNDHEITSAMT (BGA)

Agence du médicament en Allemagne, contrepartie de la FDA aux É-U, du CSM en G-B...

BUPROPION : RETIRÉ AVANT LANCEMENT

Il est rare qu'un produit reçoive une AMM et que son promoteur ne le commercialise pas. C'est ce qui est arrivé en 1986 quand cet agent fut associé – entre l'autorisation et le lancement – à des convulsions et des psychoses jugées inacceptables.

BUREAU OF DRUG SURVEILLANCE***Bureau de surveillance pharmaceutique***

Structure canadienne responsable de la pharmacovigilance à l'intérieur du Directeurat des produits thérapeutiques. Correspond à l'Unité de pharmacovigilance en France, au *Committee for Safety of Medicines* en GB et au *Adverse Drug Reaction Advisory Committee* en Australie.

C

CALOMEL

Purgatif à base de mercure utilisé contre la fièvre jaune dont l'intérêt historique est que même si l'intoxication mercurielle fut découverte par notification spontanée aux EU à la fin du 18^e siècle, le produit y était encore utilisé à la fin du 19^e siècle.

CANADIAN ADVERSE DRUG REACTION NEWSLETTER

VOIR Bulletins de pharmacovigilance

CANADIAN ASSOCIATION FOR POPULATION THERAPEUTICS

VOIR Pharmacoépidémiologie

CANADIAN JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Périodique créé en 1994 par un groupe de pharmacologie clinique de Toronto. On accepte les articles de méthodologie, de synthèse et d'observations cliniques en pharmacovigilance, qu'il suffit de soumettre au rédacteur en chef, pharmacologue et dermatologue : D^r Neil SHEAR, Sunnybrook Health Science Centre E-240, 2075 Bayview Avenue, Toronto, Ontario, M4N 3M5 – FAX: 416.480.60.25 – COURRIEL: neil.shear@sunnybrook.on.ca – Organe officiel de la *Canadian Society for Clinical Pharmacology* et de la *Canadian Association for Population Therapeutics*

CANADIAN PHARMACOEPIDEMOLOGY FORUM

VOIR Pharmacoépidémiologie

CAPACITÉ [PRÉALABLEMENT] DOCUMENTÉE

[drug] background information, – documented capability, expectedness – prior knowledge

Caractère important d'une notification spontanée, répondant à la question « Ce produit a-t-il la réputation de pouvoir causer cet EIM ? » – "Can it ?" selon LANE. C'est la confiance dans la capacité d'un produit de ce type de causer le type d'événement indésirable en question, confiance basée sur la monographie du produit, elle-même inspirée de la littérature, des banques de notifications et des dossiers du fabricant. Pour vérifier cette capacité, le pharmacothérapeute consulte son compendium (PDR, Vidal, CPS...); si l'EIM est non inscrit dans la liste des EIM, le prescripteur conclura que le produit n'est pas reconnu, pour l'instant, comme étant « capable » d'en être responsable. En général les réactions de type A ont été décelées durant les essais de phase III qui, pour citer STEPHENS, "...tell us whether the drug can cause a particular event" – *Drug Inf J* 1984; 18: 307

Ce caractère est désigné *imputabilité extrinsèque* en France.

En imputation bayésienne.

La capacité sert *avant* l'imputation, pour dresser la liste des produits suspects quand on fait le bilan médicamenteux d'un patient atteint d'un événement indésirable. Cependant, si le produit qui semble le plus suspect – selon les facteurs favorisants et les critères diagnostiques – n'est pas réputé capable (EIM non libellé), alors on se trouve en présence d'un signal plus ou moins fort selon l'imputabilité finale. – LANE. *Drug Inf J* 1986; 20: 445 – Toujours en imputation bayésienne, la capacité sert aussi *après* l'imputation, au calcul de la valeur de signalement – BIRON. *PEDS* 1993; 2: 579

Il ne faut pas confondre la capacité avec la fréquence. A partir du moment où un EIM est reconnu capable de causer un EIM, on se pose avec raison la question de la fréquence, du risque attribuable au produit.

CAPACITÉ [PRÉALABLEMENT DOCUMENTÉE] : ÉCHELLE

Quelques échelles ordinales ont été proposées : celle de la méthode officielle française d'imputabilité *extrinsèque* comprend quatre rangs (B-0 à B-3) et son rang B-3 correspond aux niveaux **3** et **4** présentés ci-dessous. L'échelle utilisée dans le présent dictionnaire est une modification de la méthode française [BÉGAUD] par l'addition d'un cinquième niveau, le niveau **4**.

BIRON. *PEDS* 1993; 2: 579

- Niveau **4** **Attendu et pleinement libellé** (*expected, fully labeled*)
- Niveau **3** **Reconnu mais non pleinement libellé** (*recognized, not fully labeled*)
- Niveau **2** **Anecdotique ou prévisible** (*anecdotal or predictable*)
- Niveau **1** **Non publié ni prévisible** (*unpublished, unpredictable*)
- Niveau **0** **Inconnu mondialement** (*unreported worldwide*)

CARACTERES D'UNE NOTIFICATION

VOIR Notification : caractères

CARNET DE SURVEILLANCE

La surveillance des patients en pharmacothérapie, exposés à un risque grave et décelable assez tôt pour en réduire les conséquences, peut exiger l'enregistrement de la consommation, la vérification de l'état clinique et la conduite obligatoire de tests périodiques de dépistage de l'EIM ou de dosages plasmatiques du produit. C'est une mesure de prévention habituellement prise après enquête de pharmacovigilance, mais elle peut aussi être imposée comme condition d'AMM.

Clozapine. On ne peut prescrire cet antipsychotique sans tenir un carnet de surveillance d'une éventuelle agranulocytose.

CAS

case

En pharmacovigilance – Patient atteint d'un événement indésirable et exposé à un médicament soupçonné d'avoir joué un rôle causal.

En épidémiologie – On lui connaît deux sens très voisins : (a) Dans le cadre d'un *enquête cas-témoins*, patient atteint d'un événement indésirable, choisi avant de connaître son exposition antérieure au produit suspect; (b) Dans le cadre d'un *suivi de cohortes*, patient atteint d'un événement indésirable après avoir été choisi en fonction de son exposition ou non-exposition au produit suspect.

CASE-CONTROL STUDY

VOIR **Enquête cas-témoins**

CASE EVALUATION

VOIR **Évaluation d'observation clinique d'EIM**

Cette expression anglaise est un raccourci pour *evaluation of ADR case report*

CASE FATALITY RATE

VOIR **Taux de létalité**

CASE REPORT [ADR]

VOIR Observation clinique [d'EIM]

Peut s'appliquer à un cas notifié spontanément (*spontaneous case report*) ou publié (*published case report*)

CASE REPORT PROCESSING**traitement des notifications**

Locution anglaise désignant le traitement des notifications d'observations cliniques d'EIM dans un service de pharmacovigilance industriel ou gouvernemental

CAS INDICE**Index Case**

Première observation clinique probante (*convincing case report*) constituant un signal. Quand l'observation clinique d'un nouvel EIM potentiellement important (inacceptable sans la prise de mesures) comporte une informativité adéquate et une imputabilité forte, sa publication dans un périodique médical s'impose. La préparation soignée et empressée du manuscrit est la responsabilité du clinicien observateur tandis son acceptation et sa publication sans délai demeure la responsabilité des éditeurs. En français on dit aussi cas primaire – JAMMAL 1998 – Pourquoi ne dirait-on pas en pharmacovigilance, en anglais comme en français, *cas signal* ?

CAST (CARDIAC ARRHYTHMIA SUPPRESSION TRIAL)

Essai clinique contrôlé par placebo qui démontra l'effet pro-arythmique létal de deux anti-arythmiques de classe 1c, l'encainide et la flécaninide. Cet essai illustre de façon exemplaire que pour déceler un EIM *paradoxal* sur les plans pharmacologique (pro-arythmique plutôt que anti-arythmique) et thérapeutique (létalité augmentée plutôt que réduite), il peut être indispensable d'avoir recours à un groupe témoin sous placebo dans le cadre d'une expérimentation clinique, car ni la notification spontanée ni les enquêtes observationnelles ne suffisent. La publication princeps datée le 10 août 1989 est devenue un classique du genre. – CAST. *NEJM* 1989; 321: 406

Le livre du journaliste Thomas MOORE – l'un des très bons journalistes d'enquête des É-U – est exceptionnellement bien écrit et bien documenté pour un lectorat élargi. CAST démontra clairement que des nouveaux anti-arythmiques de type I augmentaient de 2,5 fois le risque relatif d'arrêt cardiaque fatal tandis que le risque attribuable à ces médicaments était estimé à 5,88 par 100 années-patients. Avant cet essai contrôlé par placebo, financé par le *National Institute of Health*, des signaux importants provenant d'essais cliniques de phase III auraient été observés. Rarement un EIM aussi grave que la mort subite, d'apparition si rapide qu'elle se compte en jours et en semaines, et de fréquence aussi grande (1/17 patients par année), ne fut l'objet d'un essai thérapeutique comparatif. Livre recommandé à ceux qui apprécient la controverse. – MOORE T. *Deadly Medicine - Why tens of thousands of heart patients died in America's worst drug disaster*. New York: Simon & Schuster, 1995

CATÉGORIE DE SYSTEME OU ORGANE**system-organ class**

Dans le thésaurus WHO-ART on utilise un système de classification comprenant une trentaine de catégories. VOIR Terme de haut niveau – Terme inclus – Terme préconisé

CAUSALITÉS : QUATRE TYPES

Il convient de distinguer entre la causalité épidémiologique (*epidemiological causality*), la causalité médicale (*medical causality*), et la causalité juridique (*legal causality*) au civil et au pénal.

CAUSALITÉ ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Les enquêtes cas-témoins, les suivis de cohortes et les essais thérapeutiques comparatifs mènent à des associations statistiques entre les groupes comparatifs; ces associations sont ensuite jugées comme étant causales lorsque les différentes sources de biais ont été éliminées par la prise de mesures de contrôle appropriées. Ce type de causalité n'est applicable *qu'à un groupe* de patients similaires.

CAUSALITÉ JURIDIQUE

Dans un procès pénal. Quand la Justice accuse de négligence criminelle les responsables d'un EIM fatal ou très grave, trois conditions doivent être remplies :

- Un **tort** a été causé;
- Une **faute** fut commise par l'accusé (négligence ou intention criminelle);
- Un lien de **causalité** existe entre le tort et la faute : la Cour exige alors une *imputabilité de près de 100%*, dite « hors de tout doute raisonnable ». C'est ce genre de preuves qui étaient exigées, et qui furent brillamment présentées, lors du procès pénal supermédiatisé du footballeur californien OJ SIMPSON accusé du meurtre de son ex-épouse et de son amant.

Dans un procès civil. La partie civile demande aux responsables d'un EIM grave une compensation financière en réparation des dommages subis, la cour n'exige qu'une *imputabilité supérieure à 50%* pour conclure à la causalité entre le produit suspect et l'effet indésirable; on dit que « La balance des probabilités, la balance de la preuve doit pencher en faveur de l'étiologie médicamenteuse ». C'est ce genre de preuves qui suffirent à considérer OJ SIMPSON « responsable » lors de son procès ultérieur devant un tribunal civil de Los Angeles. Nous renvoyons le lecteur américain au chapitre suivant : WILLIG SH, RUGER JR. *Pharmacoepidemiology: A view from the US Courtroom.* In: STROM 1994;99

Ces deux définitions diffèrent de la causalité médicale, où l'imputabilité peut être estimée à tout niveau situé entre 0% et 100% le long d'une échelle infiniment variable, en plus d'être accompagnée d'un intervalle de confiance – et même d'une *analyse de sensibilité* – lorsqu'on fonctionne en mode bayésien. D'expliquer cela à certains juges n'est pas évident. De l'expliquer à un jury est quasi impossible – ANGELL 1996 – Certains francophones qualifient la causalité juridique de « responsabilité ». – LAGIER. *Thérapie* 1986; 41: 215

CAUSALITÉ MÉDICALE

Ce jugement de causalité s'applique à un patient singulier. En effet le jugement posé par le clinicien dans sa pratique quotidienne – ainsi que la causalité médicamenteuse (imputabilité) lorsqu'un médicament est soupçonné – est basé sur des critères prédictifs (provenant de l'épidémiologie classique et de l'épidémiologie clinique) et sur des critères diagnostiques – qui sont d'ordre chronologique et

sémiologique lorsqu'il s'agit d'une causalité médicamenteuse. Comme les critères diagnostiques ne concernent que le patient en question, le jugement de causalité n'est applicable *qu'à ce patient*. Dans le présent ouvrage nous utilisons le terme *imputabilité* pour désigner la confiance dans le lien de causalité entre un événement indésirable et un médicament suspect.

CAUSALITY ASSESSMENT

VOIR *Imputation – Imputabilité*

CENSURE

VOIR *Effet de censure*

CENTER FOR BIOLOGICS EVALUATION AND RESEARCH (CBER)

Section de la FDA consacrée à la surveillance des produits biologiques par l'analyse des données provenant du programme Medwatch et par la conduite d'enquêtes de pharmacovigilance.
– SIEGE: FDA, 1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852-1448, USA

CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH (CDER)

Section de la FDA consacrée à la pharmacoépidémiologie et aux enquêtes de pharmacovigilance, notamment par sa *Division of Pharmacovigilance & Epidemiology*. On trouve sur Internet une page de renseignements intitulée *Drug Information* : fda.gov/cder/drug.htm – qui comprend un survol annuel de la pharmacovigilance américaine, *Annual Adverse Drug Experience Report*. Le site général est fda.gov/cder et toute personne active en pharmacovigilance devrait le consulter quotidiennement. Il constitue un bulletin des actualités de pharmacovigilance, des lettres circulaires *Cher Docteur*, et un accès – laborieux mais incontournable pour les enquêtes – à la plus grande banque nationale de notifications, soit plus d'un million en date d'octobre 1997. Pour se familiariser avec la modernisation des opérations de la notification spontanée américaine, on consultera le *Adverse Event Reporting System (AERS)* au site fda.gov/cder/aers/index.htm

CENTRE ANTIPOISON (CAP)

Poison Control Center

Structure clinique de toxicovigilance destinée au renseignement, au diagnostic et au traitement des intoxications causées par l'administration de substances chimiques toxiques ou de surdoses de produits pharmaceutiques, dirigée habituellement par un clinicien toxicologue. Les CAP exercent un rôle irremplaçable en pharmacovigilance des nouveaux produits puisqu'aucun essai de phase III ne peut étudier l'effet d'un surdosage massif survenu à la suite d'une erreur ou un accident (inintentionnels), ou à la suite d'une intention suicidaire ou criminelle. Ce rôle consiste à :

- Reconnaître les premiers cas de surdose intentionnelle ou inintentionnelle
- déterminer les taux sanguins du produit suspect,
- utiliser ou expérimenter un traitement correcteur,
- noter en détail l'évolution avant et après ces traitements, et
- notifier le tout, promptement et soigneusement, à un centre de pharmacovigilance.

Si les suites de la surdose sont graves les premiers cas devraient être publiés car les autres CAP doivent connaître le plus vite possible la nature du meilleur traitement correcteur pour éviter un

risque vital ou un décès lors du prochain surdosage. Aux É-U la base de données regroupant les Centres antipoison (TESS Database) avait comptabilisé en 1996 un total de 2,1 millions d'observations dont 5,7% traduisaient une erreur thérapeutique tandis que 1,5% constituaient des EIM survenus sans erreur thérapeutique – LITOVITZ. *Drug Safety* 1998; 18: 9

CENTRE COLLABORATEUR OMS SUR LA PHARMACOVIGILANCE INTERNATIONALE

VOIR Uppsala : Centre de pharmacovigilance

CENTRE D'INFORMATION PHARMACEUTIQUE (CIP)

Drug Information Centre (DIP)

Parfois désigné en France Centre de renseignement du médicament (CRM) ou Centre d'information sur le médicament, cette structure doit aider les praticiens dans l'exercice de la *pharmacothérapie*, en particulier dans la surveillance des malades exposés aux nouveaux produits avec lesquels les cliniciens sont moins familiers. Elle peut être nationale, régionale, hospitalière ou industrielle et doit avoir accès à la monographie récente de tous les produits, surtout à toute l'information concernant la sécurité d'emploi, afin d'aider le clinicien à : (a) prévenir, (b) détecter et (c) corriger les éventuels EIM.

En France cette fonction est assumée au niveau régional par les CIP jumelés aux CRPV dans les CHU. Au Canada cette fonction est habituellement assumée en CHU par la Pharmacie, plus rarement elle est jumelée à un Centre antipoison. Au Québec les CIP les plus connus sont ceux de l'Hôpital du Sacré-Cœur à Montréal, et celui de la faculté de pharmacie de l'Université Laval dont le site web est cim.gc.ca. En Ontario le plus connu est celui de la faculté de pharmacie de l'Université de Toronto (1982), passé entre les mains du Collège des pharmaciens en 1985, et en 1997 entre celles de l'Association des pharmaciens de l'Ontario (1997) – OMA. *Drug Report* 1997; 59(juin):1

CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE (CRPV)

Regional Pharmacovigilance Center

Structure de pharmacovigilance desservant une région. Il promouvoit, recueille et valide les déclarations; il circule l'information à l'interne (centre national, autres CRPV, fabricant) et à l'externe (notificateurs, professionnels de santé, bulletins, colloques, formation continue). La décentralisation à l'échelle nationale, amorcée en France, commence à s'étendre à l'Espagne, au Canada, à la Suède et à d'autres pays. La formule française qui associe la fonction (a) de renseignement sur le médicament, (b) de conseil thérapeutique, et parfois (c) de centre de renseignement antipoison, est probablement la formule qui se prête le mieux à l'amélioration de la qualité de la pharmacothérapie dans un pays.

FRANCE

On doit à la France le concept de régionalisation de la pharmacovigilance nationale où plus d'une trentaine de centres remplissent en plus le rôle de Centres d'information pharmaceutique et de conseil thérapeutique. Ils sont insérés dans un service ou unité de pharmacologie, de pharmacologie clinique et plus rarement, annexés à un Centre antipoison. Quelques uns offrent des compétences particulières, par exemple en tératovigilance (Dr BAVOUX, Dr ÉLÉFANT). Le CRPV français peut piloter une *enquête nationale de pharmacovigilance* dont il a choisi l'objectif; cette caractéristique administrative est motivante et on souhaiterait qu'elle se répande dans d'autres pays qui commencent à mettre sur pied

des centres régionaux.

Certains CRPV émettent périodiquement un Bulletin régional de pharmacovigilance comme celui de Rennes à titre d'exemple. Les CRPV ont un site web commun pharmaxie.com/pharmaco.htm [] tandis que d'autres ont leur propre site; celui de Rouen est chu-rouen.fr/pharmaco/crpv.html [] et celui de Dijon est epidaure.com/pharmaco/phindex.html [] – MAISTRELLO. *PEDS* 1998; 7: 183

CANADA

Les cinq CRPV sont financés par Santé Canada, gérés par des pharmaciens et insérés dans une structure concernant le domaine du médicament.

- *Colombie britannique*. A Vancouver, le BC Regional ADR Centre est greffé dans le BC Drug and Poison Information Centre
FAX: 604.631.6262 – COURRIEL: adr@dpic.bc.ca
- *Provinces Maritimes*. A Halifax, le Atlantic Regional ADR Centre est annexé au Drug Information Centre
FAX: 902.473.8612 – COURRIEL: rxkls1@qe2-hsc.ns.ca
- *Provinces des Prairies*. A Saskatoon, le Sask ADR Regional Centre est inséré dans le College of Pharmacy and Nutrition
FAX: 306.966.6377 – COURRIEL: voqt@duke.usask.ca
- *Québec*. A Montréal, le Centre régional du Québec de notification des effets indésirables des médicaments est jumelé au Centre d'information pharmaceutique du Département de pharmacie de l'Hôpital du Sacré-Coeur et la responsable est M^{me} Sylvie HÉBERT
FAX: 514.338.36.70 COURRIEL: cip.hscm@sympathico.ca
- *Ontario*. A London, l'Ontario Regional ADR Centre est associé au LonDIS Drug Information Centre dans le London Health Sciences Centre
FAX: 519.663.2968 – COURRIEL: adr@lhsc.on.ca

ESPAGNE

Ce pays comptait quatorze centres en opération en 1998

ÉTATS UNIS

L'expérience ponctuelle du Rhode-Island n'a pas eu de suite.

ROYAUME UNI

L'expérience de quelques CRPV comme le *Northern Regional Monitoring Centre*, se continue sans toutefois se généraliser.

RUSSIE

Le Centre fédéral fut créé en mai 1997. Un décret gouvernemental oblige toutes les régions du pays à mettre sur pied un CRPV et le Centre fédéral agit comme Centre coordonnateur.

CHALLENGE

Emprunt de nécessité à l'anglais – du moins en pharmacovigilance – pour désigner en pharmacovigilance l'exposition médicamenteuse à imputer, par opposition aux expositions antérieures désignées « *préchallenges* » et aux expositions ultérieures appelées « *rechallenges* »; on utilise aussi ce terme pour désigner une simple augmentation de dose d'un produit suspect, lorsque l'EIM est de type A et que celui-ci apparaît seulement à la suite de l'augmentation posologique. – Piège terminologique à éviter : les allergistes anglo-saxons utilisent le terme « *challenge* » ou « *challenge test* » pour désigner une réintroduction à visée diagnostique, mais nous préférons « *rechallenge* » pour une réintroduction capable de reproduire l'EIM original et « *test d'allergologie* » pour les épreuves cutanées visant à produire une réaction locale.

CHLORAMPHÉNICOL

Cet antibiotique s'avéra capable de provoquer des aplasies médullaires (= *aplastic anemia*). Le signal provint de notifications spontanées après commercialisation au début des années 1950 alors même que la pharmacovigilance n'était même pas organisée. Cette observation tient sa valeur historique du fait qu'elle mena le *Council on Pharmacy and Chemistry* de l'*American Medical Association* à instituer le *Committee on Blood Dyscrasias* pour enregistrer les dyscrasies sanguines.

– ERSLEV. *JAMA* 1962; 181: 1140 – On voulut élargir le champ de cette surveillance en 1961, mais ce fut l'année où la FDA commençait à prendre le relais de la pharmacovigilance aux É-U.

Le mécanisme est probablement mi-allergique, mi-toxique. La confirmation du signal se fit surtout par registre des cas puis par enquête cas-témoins. Le produit demeure utile dans le tiers monde où le bénéfice escompté l'emporte sur le risque d'un effet rarissime bien que grave et parfois fatal.

– WALLERSTEIN. *JAMA* 1969; 208: 2045 – BAUM. In: STROM 1994 – Les collyres à base de chloramphénicol sont soupçonnés d'avoir très rarement causé des aplasies médullaires; l'usage ophtalmique dans les pays industrialisés demeure donc objet de discussions. – YUNIS. *Semin Hemat* 1973; 10: 225 et *Prog Hematol* 1964; 4: 138

CIH

VOIR **Conférence internationale d'harmonisation**

CIM-10

VOIR Classification statistique internationale des maladies et problèmes de santé, dixième édition

CIOMS

COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES

Le Conseil des Organisations internationales des Sciences médicales est un organisme international et non gouvernemental formé en 1949 sous les auspices de l'OMS et de l'UNESCO pour « *recueillir et diffuser certaines opinions sur les nouveaux développements en biologie et en médecine et pour explorer leurs implications sociales, éthiques, morales, administratives et légales* ». En 1977 on recommandait de « *faciliter les discussions sur les problèmes de politique du médicament entre les compagnies pharmaceutiques orientées vers la recherche et les autorités nationales administratives* ». – ROYER *Thérapie* 1991;46:173

Nous utilisons dans cet ouvrage l'acronyme anglais CIOMS. Six groupes de travail sur la déclaration internationale des EIM ont depuis été formés et désignés CIOMS I, Ia, II, III, IV et V.

SECRETARIAT: D' Zbigniew BANKOWSKI, CIOMS, OMS, avenue Appia, 1211 Genève 27, Suisse

CIOMS I, GROUPE DE TRAVAIL

CIOMS Working Group I

Comité ayant conçu la fiche de *notification accélérée – expedited report form*, aussi appelée fiche de notification CIOMS, que les fabricants doivent présenter aux autorités nationales en vertu d'une réglementation, le plus souvent dans les 15 jours calendaires (*15-day report*) lorsque les observations cliniques impliquent un EIM grave et inattendu (= non libellé) survenu à l'étranger. Elle ne contient pas de jugement de causalité et correspond au rapport ICH E2A de la Conférence internationale d'harmonisation. Le P^r René ROYER a publié la version française du rapport final. – CIOMS. *International Reporting of Adverse Drug Reactions*. Genève: Final report of CIOMS Working Group I, 1990 – ROYER. *Thérapie* 1991; 46: 173

CIOMS Ia

Groupe de travail ayant harmonisé le format et le contenu destinés à la notification électronique des EIM délimités par le CIOMS I. Correspond au dossier ICH E2B (*Data elements for transmission of ADR reports*) de la Conférence internationale d'harmonisation et aux Directives préliminaires (*Draft Guidelines*) du 1^{er} octobre 1996 à la FDA.

CIOMS REPORTING FORM

VOIR Fiche de notification CIOMS

En réglementation, équivaut souvent à Fiche de notification accélérée.

CIOMS II : GROUPE DE TRAVAIL

CIOMS Working Group II

Comité ayant proposé la normalisation du format et du contenu des rapports périodiques de pharmacovigilance (*periodic drug safety update reports*) que les fabricants doivent soumettre aux autorités sanitaires en vertu d'une réglementation propre à chaque Administration nationale. Correspond au document ICH E2C (*Periodic safety update reports*) de la Conférence internationale d'harmonisation et aux directives préliminaires du 5 avril 1996 à la FDA. – CIOMS. *International Reporting of Periodic Drug-Safety Update Summaries*. Geneva: Final Report of CIOMS Working Group II, 1992

CIOMS II PERIODIC REPORT

Rapport périodique CIOMS II

En réglementation, cette locution équivaut à Rapport périodique de pharmacovigilance

CIOMS III

Groupe de travail ayant proposé la normalisation des données [cliniques] de pharmacovigilance dans le résumé des caractéristiques du produit (*Core Safety Information*). – Report of CIOMS Working Group III. *Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs*. Geneva: CIOMS, 1995

CIOMS IV

Groupe de travail sur l'enquête de pharmacovigilance. Le groupe s'est penché sur les aspects théoriques et pratiques de cette «évaluation de signal», qui peut mener à la prise de mesures administratives après prise en compte de l'équilibre avantage : risque. Le rapport final *Benefit-Risk*

Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals est disponible depuis 1998, on peut le commander auprès de l'OMS par le courriel publications@who.ch

La lecture de ce rapport de 160 pages est recommandée. Pour faciliter la compréhension on résume quelques vraies enquêtes dont voici le produit suspect et le type d'EIM – CIOMS IV 1998: 12

- quinine : hémopathies immunes
- felbamate : dyscrasies sanguines
- dipyrone : agranulocytose
- témafloxacin : insuffisance rénale, hypoglycémie
- remoxipride : dyscrasies sanguines
- clozapine : agranulocytose
- sparfloxacin : phototoxicité

CIOMS V

Groupe de travail récemment formé pour normaliser la transmission électronique des données de pharmacovigilance.

CLAIMS DATABASE

Littéralement «base de données de facturations», cette expression anglaise désigne une base de données d'un assureur – privé ou gouvernemental – constituée des factures reliées à des services médicaux, hospitaliers ou pharmaceutiques. Ces bases peuvent servir aux pharmacoépidémiologistes: enquêtes de pharmacovigilance, études pharmacoéconomiques, revues d'utilisation de médicaments. Exemples: Medicaid (É-U), Assurance-maladie des provinces du Québec et de la Saskatchewan (Canada). Il ne faut pas confondre une base de facturations avec une base de données constituée de fichiers médicaux comme la *General Practice Research Database* (GPRD) en GB (Voir cette entrée), car l'interprétation des résultats d'une recherche doit tenir compte de la source des données.

CLASSIFICATION STATISTIQUE INTERNATIONALE DES MALADIES ET PROBLÈMES DE SANTÉ CONNEXES, DIXIÈME ÉDITION (CIM-10) ICD-10, International Classification of Diseases

Dictionnaire des maladies produit par l'OMS. Volume 1: Liste pour la mise en tableaux. Volume 2: Manuel d'utilisation. Volume 3: Index alphabétique. Il y a une version sur CD-ROM, 1998. Dans une fiche de notification, on peut s'en servir pour normaliser et coder (en chiffres) les indications, le diagnostic primaire, les diagnostics secondaires, les antécédents et le terrain, les maladies concomitantes et intercurrentes et la cause de la mort. On se rappellera que des erreurs peuvent facilement se glisser chaque fois que l'on code. De nouvelles catégories pour le codage des troubles post-thérapeutiques ont été créées. La précision du codage pour les affections provoquée par les médicaments a été accrue. Ne pas confondre avec WHO-ART, le dictionnaire synonymisé du Centre de pharmacovigilance d'Uppsala, ni avec le thésaurus COSTART de la FDA.

CLIN-ALERT

C'est en 1962 que fut créé ce premier Bulletin de pharmacovigilance résumant des observations cliniques d'EIM. Ce feuillet semi-mensuel de huit pages contient environ seize résumés d'observations

cliniques publiées ou ayant fait l'objet de litige aux EU. Le montant des compensations obtenues Hors Cour ou après procès est souvent divulgué et peut s'avérer utile en expertise médico-légale. SIEGE: 143 Old Marlton Pike, Medford NJ 08055, USA

CLINICAL RESEARCH ORGANIZATION (CRO)

VOIR **Entreprise de recherche clinique contractuelle**

CLIOQUINOL : HISTORIQUE A RETENIR

INTRODUCTION

Amoebicide iodé et chloré dérivé de l'oxyquinoléine. La dénomination commune clioquinol correspond au di-iodo-hydroxy-quinoléine. Responsable d'une véritable épidémie de neuropathie myélo-optique subaigue, un des grands drames de la pharmacovigilance moderne. L'enquête de pharmacovigilance accusa de sérieux retards dans l'obtention du retrait. Il avait été synthétisé en Allemagne au début du siècle et d'abord vendu comme désinfectant cutané; il fut ensuite proposé et utilisé comme antiseptique intestinal contre la diarrhée, dont la diarrhée des voyageurs (*tourista*). Le retrait survint seulement après avoir entraîné des dégats majeurs au Japon; la neuropathie myélo-optique subaigue entraîne la chaise roulante chez jusqu'à 15% des victimes et affecte la vision chez jusqu'à 30% des personnes atteintes. Il s'est passé 35 années entre les premières publications argentines de 1935 et le jugement de 1979 à Tokyo. Il s'est passé 15 ans entre les premières et les dernières des 11 000 victimes japonaises entre 1955 et 1970. Un si long délai dans nos systèmes d'alerte est inquiétant.

DÉCOUVERTE DU SYNDROME

En 1930 le produit est proposé en comprimés comme amoebicide désinfectant intestinal appelé Entero-Vioform^{MD}. Il est commercialisé au Japon en 1934. En décembre 1935 deux articles écrits en espagnol par des médecins argentins GRAWITZ et BARROS rapportent des complications neurologiques apparues après la consommation de doses excessives. Ces deux cas-signaux furent totalement ignorés de la communauté médicale et pharmaceutique. Les premiers rapports chez l'animal datent de 1939. Le produit peut causer des désordres neurologiques et des convulsions chez le chat. En 1944 la neurotoxicité est démontrée dans trois autres espèces mais ces observations ne sont pas publiées. En 1952 un D^r KIYONO de Yomagata décrit le syndrome.

Dès 1955 l'usage du clioquinol se répand et on observe de plus en plus souvent un syndrome neurologique caractérisé par une encéphalopathie, une neuropathie périphérique (sensori-motrice) ou des atteintes du nerf optique : les *signaux cliniques* sont présents au Japon dès 1956. Le terme *SMON* est consacré lors d'une réunion d'internistes japonais tenue en 1964, pour *subacute myelo optic neuropathy*. L'épidémie japonaise est inéluctable.

NOUVELLES OBSERVATIONS

En 1965 surgissent de nouveaux rapports chez l'animal : des vétérinaires rapportent des convulsions et des troubles psychiques chez des chats et chiens absorbant des doses thérapeutiques. En 1966 paraît en anglais un article relatant une atrophie optique menant à la cécité. En 1967 apparaissent

1 452 nouvelles observations. Les cas les plus sévères souffrent d'une paralysie ou d'une cécité permanente. 1968 voit s'ajouter 1 653 nouveaux cas aux 4 500 déjà recensés. En 1969 l'on fait 1 240 autres observations.

MESURES RÉGLEMENTAIRES

L'enquête de pharmacovigilance débute sous la présidence du P^r KONO en 1968. Le 7 août 1970 un rapport japonais conclut à l'imputabilité du clioquinol, quinze ans après le début de cette « épidémie ». Deux mois plus tôt on identifie le clioquinol dans les urines des cas affectés du SMON. Un mois plus tard les autorités Japonaises banissent ce produit de son marché et du même coup les 186 hydroxy-quinolones halogénées. Ce retrait est suivi d'un impact évident sur la santé publique : la baisse spectaculaire de cas observés. L'observation de seulement dix-huit cas nouveaux en trois ans constitue un véritable *déchallenge collectif positif*. La même disparition fut observée dans chaque pays qui retira le produit par la suite. – KONO R. In: SODA T, Editor. *Drug induced sufferings*. Princeton: Excerpta Medica, 1980: 11

POURSUITES LÉGALES

Recours collectif au Japon en 1972. Le 3 août 1978 la Cour du District de Tokyo condamne le fabricant principal et tous les autres intervenants, le fabricant doit offrir des excuses et une compensation monétaire substantielle aux victimes. La Cour prétend que le risque était prévisible depuis 1956; que des tests de toxicité n'avaient pas été faits après les premiers soupçons; que les fabricants sous licence (186 produits) partageaient la responsabilité avec l'innovateur; que les médecins prescripteurs n'auraient pas dû se fier entièrement aux prétentions des fabricants; que le fabricant continuait d'avoir des responsabilités même après la mise sur le marché et l'inclusion dans des formulaires nationaux; que les autorités sanitaires japonaises ne l'avaient pas réglementé de façon adéquate.

POURQUOI AU JAPON ?

Cette « épidémie » de l'ère moderne fut presque entièrement limitée au Japon, seulement 200 cas furent connus à l'étranger en 1980; même les japonais émigrés en Amérique du Sud furent épargnés. D'autres pays du Sud-Est asiatique furent de grands consommateurs de clioquinol mais les cas furent rares. L'existence d'une prédisposition est possible et la posologie moyenne était plus élevée au Japon qu'ailleurs; les personnes le plus sévèrement atteintes prenaient les plus hautes doses. On sait que les japonais ont un moindre poids corporel que d'autres peuples et sont en général plus susceptibles aux EIM. Une interaction environnementale n'est pas exclue.

ÉPILOGUE

En 1982 le fabricant annonce son intention de diminuer graduellement la vente du produit dans les autres pays. En 1984 le manufacturier annonce son intention de cesser la fabrication l'année suivante. En 1989 du clioquinol distribué par des laboratoires génériques demeure en vente dans le tiers monde. – GRAWITZ. *Semana Med* 1935; 42: 525 – BARROS. *Semana Med* 1935; 42: 907 – RÉDACTION. *Rev Prescr* 1983; 3(29): 28 et 1985; 5(44): 10 – DUKES MNG, SWARTZ B. *Responsibility for drug-induced injury*. Amsterdam: Elsevier, 1988: 77-79 – CLAESON. *BMJ* 1989; 299:

COCHRANE : LIBRAIRIE (ÉLECTRONIQUE)**Cochrane Library**

Ce collectif comprend quatre bases de données utiles à la décision médicale fondée sur la science clinique (médecine factuelle, *Evidence Based Medicine*) :

- un recensement des articles de synthèse sur les effets des soins sanitaires (*Cochrane Database of Systematic Reviews*),
- un registre des essais cliniques publiés et non publiés, références et résumés à l'appui (*Cochrane Controlled Trials Register*),
- une collection d'analyses critiques et de résumés structurés des meilleurs articles de synthèse disponibles mondialement sur l'efficacité des interventions sanitaires (*York Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*),
- une bibliographie sur la méthodologie de la méta-analyse (*Cochrane Review Methodology Database*).

Cette librairie électronique – unique en son genre – est surtout importante pour la pratique de la médecine factuelle et l'analyse de décision en soins de santé, mais elle permet aux pharmaco-épidémiologistes de prendre connaissance des profils d'effets indésirables au cours des essais thérapeutiques. Elle est actualisée trimestriellement et disponible en CD-Rom ou diskette formatée-Windows.

COCHRANE : RÉSEAU DE CENTRES**Cochrane Centers Network**

Ces Centres nationaux sont animés par des collaborateurs dans le domaine des synthèses d'essais cliniques et reliés entr'eux par Internet. Ils représentent un des piliers de la science clinique sur laquelle se fonde l'exercice de la médecine factuelle. Un exemple français : P^r Jean-Pierre BOISSEL, Centre Cochrane Français, Centre Léon Bérard, 28 rue Laënnec, 69373 Lyon Cedex 08 France

COURRIEL:

ccf@upcl.univ-lyon1.fr**CODING SYMBOLS FOR THESAURUS OF ADVERSE REACTION TERMS (COSTART)**

A la FDA, système de classification normalisée des termes et synonymes d'effets indésirables, disponible en version informatisée ou imprimée. On peut commander ce thésaurus par la *Drug Information Association*. Un logiciel existe pour traduire ces termes en équivalents WHO-ART, le dictionnaire synonymisé de l'OMS.

COHORTES, SUIVI DE

Étude clinique, structurée, analytique, observationnelle et prospective conduite en trois étapes :

- Sélection d'un échantillon de patients exposés à un produit suspect et sélection d'un autre échantillon constitué de patients non exposés mais comparables (groupe de référence).
- Suivi pour mesurer la survenue des événements indésirables ciblés dans chaque groupe.
- Comparaison des taux d'événements indésirables par le calcul du risque relatif et du risque attribuable.

Noter que la *démarche* prospective du suivi de cohortes peut être appliquée à des données déjà

saisies et informatisées, permettant le croisement de fichiers médico-pharmaceutiques. Les données témoignant de la présence d'un événement indésirable et de l'exposition à un produit sont déjà toutes saisies à l'avance et le plus souvent sélectionnées dans un but administratif ou comptable; il s'ensuit qu'il faudra conclure avec prudence et réserve lors de l'application de tests statistiques. – Noter aussi que l'on peut effectuer un suivi de *cohorte unique* composée seulement de patients exposés au produit suspect. Ce devis, qui ne peut être considéré *analytique* puisqu'il n'y a pas de groupe comparatif, correspond souvent à celui des enquêtes dites de phase IV.

COLITE PSEUDO-MEMBRANEUSE

Une définition stricte de cette maladie iatrogène s'impose à cause de la confusion possible avec une simple diarrhée. Selon le CIOMS, les trois critères diagnostiques sont:

- La *sévérité* de la diarrhée; *et*
- La présence dans les selles de la cytotoxine du *Clostridium difficile*; *ou*
- La présence de *pseudo-membranes* à la recto-sigmoidoscopie. CIOMS. *PEDS* 1992; 1: 133

COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY (CCDSM)

Centre dont la permanence est à Oslo (Norvège) et à qui l'on doit la détermination et l'actualisation des doses quotidiennes certifiées (DQC). VAN BOXTEL. *PEDS* 1993; 2: S7

COLLECTION, PROCESSING AND REPORTING

Dans le contexte de notification spontanée cette locution anglaise désigne le recueil, le traitement des données et la communication des déclarations d'EIM reçues par le service de pharmacovigilance d'un fabricant ou d'une agence gouvernementale.

COMITÉ DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES (CSP)

Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)

Ce comité assure la liaison entre Conseil de la communauté européenne et l'Agence européenne pour l'évaluation du médicament en ce qui concerne les Autorisations de mise sur le marché et la Pharmacovigilance. C'est donc l'équivalent du *Center for Drug Evaluation and Research* à la FDA. Il est présidé par le pharmacien français Jean-Michel ALEXANDRE et offre sur Internet les Communiqués européens d'évaluation du médicament (consulter cette entrée). – SITE: eudra.org/emea/cpmp.html

COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (CPMP)

VOIR ***Comité des spécialités pharmaceutiques***

COMMITTEE FOR THE SAFETY OF MEDICINES (CSM)

Structure britannique de la pharmacovigilance à l'intérieur de la *Medicines Control Agency* (MCA). La contrepartie canadienne est le Bureau de surveillance pharmaceutique, la contrepartie française est l'Unité de pharmacovigilance.

COMMUNIQUÉS EUROPÉENS D'ÉVALUATION DU MÉDICAMENT

European Public Assessment Reports (EPAR)

Depuis 1995 l'Agence européenne pour l'évaluation du médicament (AEÉM) a rendu publics, par écrit et sur Internet au eudra.org, les résumés d'évaluation de 37 produits homologués par la procédure «centralisée». Deux problèmes ont été vigoureusement soulevés par l'*International Society of Drug Bulletins* [HOEN] lors de l'atelier de l'AEÉM sur la «transparence et l'accès aux dossiers» tenu à Londres en décembre 1997 : (a) les produits enregistrés par la procédure «décentralisée», nationale, ne sont pas l'objet de tels communiqués; (b) ces résumés sont trop succints car ils excluent :

- les détails des essais cliniques, dont les EIM;
- l'opinion des experts soumise au Comité des spécialités pharmaceutiques;
- les compte-rendus des discussions du Comité des spécialités pharmaceutiques;
- les motifs de refus d'homologation d'un nouveau produit ou d'une nouvelle indication.

COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)

Résumé des caractéristiques du produit du détenteur d'autorisation (*Marketing Authorization Holder – MAH*). Ce document doit accompagner les Rapports périodiques de pharmacovigilance (*Periodic Safety Update*), selon les recommandations de ICH E2C. En plus de la pharmacovigilance, on trouve des renseignements sur les indications, les doses, la pharmacologie, etc.

COMPANY CORE SAFETY INFORMATION (CCSI)

Résumé du dossier de pharmacovigilance contenu dans le Résumé des caractéristiques du produit du Détenteur d'autorisation. Selon les recommandations de ICH E2C, ce document sert de référence – lors de la préparation d'un Rapport périodique de pharmacovigilance – pour déterminer si un EIM est «listé» ou «non listé», mais pas pour déterminer si un EIM est «attendu» ou «inattendu». Cette distinction est d'ordre réglementaire.

COMPENDIUM DES PRODUITS ET SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES (CPS)

Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (CPS)

Répertoire des médicaments disponibles aux prescripteurs canadiens, il s'agit plutôt d'un formulaire national. Les trois-quarts du livre résumet et compilent des extraits des Résumés des caractéristiques des produits soumis volontairement par les fabricants. Quelques monographies dites « générales » concernent des principes actifs plutôt que des produits. L'industrie est mise à contribution, des encarts publicitaires sont faciles à repérer. Il n'y a pas de logos pour signaler dans leurs monographies respectives les nouvelles entités moléculaire, ce qui serait pourtant utile pour inciter le clinicien à prescrire avec prudence et notifier tout EIM grave et inattendu (non libellé).

Des rubriques générales constituent un quart des plus de 2000 pages couvrant de nombreux sujets utiles pour améliorer la sécurité des prescriptions :

- Deux de notification : une pour la pharmacovigilance et une pour la vaccinovigilance
- Concentration sérique des médicaments sujets à monitoring sanguin à cause d'un index thérapeutique étroit
- Précautions durant la grossesse et durant l'allaitement
- Précautions en gériatrie

- Interactions médicamenteuses
- Excipients

GILLIS MC et coll, rédacteurs. *Compendium des Produits et Spécialités pharmaceutiques/Compendium of Pharmaceuticals and Specialties*, 33^e édition, Ottawa, Ontario: Association pharmaceutique canadienne/Canadian Pharmaceutical Association, 1998 – FAX: 613.523.04.45 – Un CD-Rom de la version anglaise est distribué par Login Brothers

COMPENDIUM PHARMACEUTIQUE NATIONAL

Les extraits des monographies officielles des médicaments approuvés et commercialisés sont regroupés sous le même couvert et actualisés annuellement dans chaque pays industrialisés. Nous avons choisi arbitrairement de désigner ces ouvrages «compendiums» même s'il s'agit en fait d'un dictionnaire des médicaments présentés par ordre alphabétique, d'un répertoire des produits disponibles, d'un formulaire national.

Allemagne : *Rote Liste*

Australie : *MIMS*

Canada : *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques/Compendium of Pharmaceuticals and Specialties*

États-Unis : *Physician's Desk Reference (PDR)*

France : *Dictionnaire Vidal*

Grande Bretagne : *Data Sheet Compendium*

Suède : *Farmaceutiska Specialiteter i Sverige*

La façon dont le dossier d'effets indésirables (*safety information*) y est traité fait toujours l'objet de critiques de la part des prescripteurs pour la grande majorité desquels il constitue le principal accès aux risques médicamenteux car même si l'on peut toujours se procurer auprès du fabricant la monographie complète, très peu et trop peu de médecins le font.

La sévérité et la fréquence des EIM sont rarement présentées avec la perspective voulue, elles concernent la plupart du temps les patients homogènes d'études de phase III, avec toutes les limites qu'on leur connaît. Les EIM observés après commercialisation ne comportent presque jamais d'estimés de la fréquence ou de la gravité, on noie des EIM parfois fatals ou invalidants dans des mares d'EIM bénins et rares, Voir e non imputables; même si cela peut protéger un fabricant contre une poursuite, il demeure que ce n'est pas le meilleur moyen d'aider le prescripteur à porter un jugement bénéfice:risque. Certains compendiums n'incluent pas de logos pour identifier les nouvelles entités moléculaires, ce qui pourrait prouant être utile en incitant le clinicien à prescrire avec prudence et à déclarer tout EIM grave et inattendu (non libellé) – LITTLEJOHN. *Drug Inf J* 1987; 21: 63 – GRAHAM. *Drug Inf J* 1991; 25: 211 – CIOMS III...1995: 8

COMPLETENESS

VOIR Informativité

COMPLIANCE

compliance

Dans le sens d'observance, ce terme est un anglicisme qui ne porte pas à confusion en pharmacologie clinique. En physiologie pulmonaire et cardiovasculaire, ce terme de physique représente – dans les deux langues – l'augmentation de volume d'une cavité en réponse à une augmentation de pression interne. VOIR Observance

CONCOMITANT : MÉDICAMENT

Dans le contexte d'une observation clinique d'EIM, tout produit pharmaceutique non suspecté mais consommé *peu avant* l'apparition de l'événement indésirable est un médicament concomitant. Combien de temps *avant*? cela dépend de la cinétique du produit et des limites de la fenêtre temporelle du délai d'apparition. A distinguer des médicaments *suspects* ainsi que des médicaments *correcteurs* utilisés pour traiter l'événement indésirable. Ces trois catégories de médicaments doivent être notées sur une fiche de notification pour satisfaire aux exigences d'une informativité optimale.

CONCOMITANTES, INTERVENTIONS

Dans le contexte d'une observation clinique, composantes du bilan médical qui doivent être connues du clinicien pour les exclure ou les inclure parmi les étiologies alternatives, les produits suspects, les facteurs favorisants ou les traitements correcteurs. Elles peuvent être de deux types :

Pharmacologiques : Médication concomitante, Voir e polymédication. Le clinicien ne doit pas oublier les produits sans ordonnance, les produits dits naturels ou nutritionnels et les plantes médicinales.

Non pharmacologiques : Alimentation, alcool, hydratation, chirurgie, hospitalisation, alitement, posture, stress, exercice, ensoleillement...

CONDITIONNEMENT

Au sens large : formulation galénique (comprimé, gélule, injectable, suspension...), notice et présentation. Au sens strict – le plus courant : présentation primaire et secondaire. Primaire pour le contenant immédiat (flacon, blister, bouteille foncée à couvercle étanche...), secondaire pour l'emballage (boîtier, étiquette, accessoire d'administration comme un compte-goutte, un aérosol-doseur). Les défauts de conditionnement peuvent être indirectement à l'origine d'erreurs d'administration menant à des EIM. La *revue Prescrire* cote chaque nouveau produit introduit en France sur une échelle de qualité à quatre niveaux. – 1998; 18(183): 269

CONFÉRENCE INTERNATIONALE D'HARMONISATION (CIH)

International Committee on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

Comité international pour l'harmonisation des exigences techniques d'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain. Le comité de pilotage représente l'Union européenne, l'Industrie du médicament (Fédérations européenne et internationale, associations Japonaise, Européenne et Américaine), le ministère de la Santé du Japon, la FDA. L'OMS, le Canada et la Zone

européenne de libre échange (*European Free Trade Area*) y siègent comme observateurs. Le secrétariat est assuré par la Fédération internationale des Associations des industries pharmaceutiques (*International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association – IFPMA*) : ICH Secretariat, c/o IFPMA, 30 rue de St Jean, POB 9, 1211 Geneva 18, Switzerland – FAX: +41 (22) 345.82.75

En uniformisant les terminologies et les procédures associées au développement, à l'enregistrement et à la surveillance des nouveaux produits en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité, les travaux de ce groupe de travail faciliteront aux multinationales du médicament la tâche de soumettre les dossiers d'AMM et de s'acquitter des exigences de la pharmacovigilance – WORDEN. *Drug Inf J* 1995; 29: 1663S

CONSEIL DES ORGANISATIONS INTERNATIONALES DES SCIENCES MÉDICALES VOIR CIOMS

CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

Informed Consent

Mesure administrative prise à la suite d'une enquête de pharmacovigilance qui montre que le maintien sur le marché d'un produit n'est acceptable que si des mesures exceptionnellement sévères sont prises. Le prescripteur doit obtenir du patient la signature d'un consentement éclairé sur les risques encourus. A titre d'exemple:

- l'isotrétinoïne en dernier recours contre l'acné grave résistant
- le felbamate en deuxième ligne dans le syndrome épileptique de Lennox-Gastaut
- le tolcapone comme agent adjuvant dans la maladie de Parkinson

CONSOMMATEURS : DÉFENSE

consumer advocacy groups

Les associations de consommateurs exercent des pressions auprès des autorités et des fabricants en vue de rendre plus sécuritaire l'utilisation des produits médicaux offerts sur le marché. Leur philosophie est que l'on n'est jamais mieux servi que par soi-même. A titre d'illustration :

- **Public Citizen/Health Research Group**, éditeur aux EU du *Worst Pills-Best Pills*, destiné au grand public.
- **Health Action International**, éditeur du fascicule *Problem Drugs*.
- **Consumers' Association**, organisme américain qui a inspiré la création de la *Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, destinée aux prescripteurs et pharmaciens.
- **Consumers' Association**, organisme britannique.
- **DES-Action**, groupe d'entraide aux victimes atteintes d'un cancer du vagin.
- **Social Audit**, présidée en GB par Charles MEDAWAR, journaliste d'enquête, auteur
 - du manuel *Power & Dependence: Social Audit on the Safety of Medicines*, 1992
 - d'un essai paru dans le *SEDA*
 - d'un article paru dans le *Int J Risk Safety Med* en 1997 : *The Antidepressant Web: Marketing depression and making medicines work*, sur le potentiel de dépendance des antidépresseurs sérotoninergiques, où il souligne que la pharmacovigilance britannique avait reçu jusqu'en mars 1997 un total de 59 syndromes de sevrage à la fluoxétine et 802 autres à la paroxétine. S'agirait-il d'un signal ignoré ou d'un faux signal ?

- **Medical Lobby for Appropriate Marketing (MALAM)**, organisme de défense des consommateurs qui invite poliment les fabricants à utiliser une publicité mieux balancée et souligne souvent la faible place occupée par les risques, avertissements et mises en garde dans la publicité et même dans la monographie. Depuis 1994 la direction a été confiée au D^r Joel LEXCHIN, urgentologue à Toronto. La section française se nomme *Pour une information Médicale Éthique (PIME)*.

CONTROLE DE QUALITÉ

En pharmacovigilance, validation d'une notification, ce qui inclut (a) la fiabilité factuelle, (b) l'informativité et (c) la plausibilité.

CONTROL GROUP

Terme anglais désignant un groupe témoin, un groupe de référence. L'expression groupe contrôle est un anglicisme répandu mais il ne porte pas à confusion. La présence d'un groupe témoin dans une étude épidémiologique lui mérite le qualificatif d'*analytique*, sinon elle ne serait que *descriptive*.

CONTROLS

Terme anglais désignant dans une étude comparative les témoins, les sujets appartenant à un groupe de référence

CONTROVERSE

En pharmacovigilance, lorsqu'un signal est difficile à confirmer ou infirmer, *ou* lorsque des pressions sont exercées pour qu'il ne le soit pas ou tarde à l'être *et* que la confirmation implique une chute libre des ventes ou même un retrait du marché, on assiste à des controverses au niveau scientifique (opinions contradictoires), administrative (règlements différents d'un pays à l'autre) et même juridique (recours collectifs; poursuites par des associations de consommateurs, par des particuliers). Parmi les controverses plus notoires, certaines sont encore en cours, consulter les entrées Fluoxétine et Inhibiteurs calciques. D'autres sont maintenant résolues :

La nicotine et l'accoutumance. Les fabricants de cigarettes ont longtemps nié que le risque de dépendance était relié à la dose mais la FDA a statué en 1996 que la nicotine pouvait être considérée comme un médicament parce que le maintien de fortes concentrations de nicotine dans la cigarette avait pour intention de soutenir la dépendance à la cigarette. [L'industrie était allée pour se défendre jusqu'à menacer certains médias écrits américains de poursuites civiles pour des montants tellement exorbitants que ces médias ont du faire marche arrière en s'autocensurant.]

Le triazolam et les troubles du comportement. L'existence du risque de troubles graves de comportement fut longtemps niée mais la FDA imposa finalement l'incorporation à la monographie d'une liste exhaustive des EIM mentaux possibles ainsi que l'ajout de restrictions sévères s'appliquant au conditionnement et à la notice d'information. La partie la plus inquiétante de cette enquête de pharmacovigilance fut peut-être, pour la profession médicale, la poursuite intentée contre un respectable

professeur écossais de psychiatrie; consulter l'entrée Triazolam.

CORE DATA SHEET	VOIR Résumé des caractéristiques du produit
CORE LABEL	VOIR Résumé des caractéristiques du produit
CORE PRODUCT MONOGRAPH	VOIR Résumé des caractéristiques du produit
CORE SAFETY DATA (CSD)	VOIR Résumé de pharmacovigilance
CORE SAFETY INFORMATION (CSI)	VOIR Résumé de pharmacovigilance
CORRECTEUR, MÉDICAMENT	VOIR Médicament correcteur
CORRESPONDANT MÉDICAL	medical reporter
COSTART	VOIR Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms

COTE **odds**

Ratio formé par la probabilité de survenue d'un événement divisée par sa probabilité de non survenue. Le terme vient des paris sportifs; le cheval favori à «4 contre 1» a quatre chances de gagner et une chance de perdre sur un total de cinq chances. L'addition du numérateur et du dénominateur est égale au nombre total de chances : on dit que le dénominateur d'une cote est le *complément* du numérateur. En pratique on ramène le dénominateur à 1 pour en normaliser la présentation. La cote peut être transformée en proportion décimale – et exprimée en pourcentage – par la formule :

$$\text{Numérateur} / [\text{Dénominateur} + 1] = \text{Probabilité (x 100 pour un pourcentage)}$$

Par exemple une cote de 4:1 correspond à 0,8 (80 %) puisque $4 / [4 + 1] = 0,8$ ($\times 100 = 80\%$). En imputation bayésienne elle sert à exprimer la cote antérieure ainsi que l'imputabilité finale (cote postérieure). Dans un tableau 2 x 2 de type **abcd**, une cote est le nombre dans une case divisé par le nombre dans une autre case contiguë, par exemple **a/b** ou **a/c**.

COTE ANTÉRIEURE **prior odds**

En imputation bayésienne, ratio désignant le risque d'un événement indésirable *attribuable* au type de produit suspect dans une population exposée, divisé par le risque *de référence* de cet événement indésirable dans une population de malades non exposés mais en tout point comparables. Algébriquement le dénominateur est le *complément* du numérateur et on le ramène à 1 pour en normaliser la présentation numérique. Comme le risque est un taux d'incidence, la même fenêtre temporelle est utilisée au numérateur comme au dénominateur pour déterminer le risque.

COTE ANTÉRIEURE GÉNÉRALE

Cette cote est dite *générale* parce que basée sur des connaissances épidémiologiques du produit et de l'indication, avant de connaître les détails de l'exposition au produit suspect et du bilan médical du cas particulier :

$$\frac{P(D_t \rightarrow Et | B)}{P(A_t \rightarrow Et | B)}$$

qui se lit : «probabilité qu'un produit suspect (D) de ce type causera un événement indésirable de ce type, selon la bibliographie; divisée par la probabilité qu'une étiologie alternative (présente chez un patient du type habituellement traité) causera un événement indésirable de ce type». A cette étape on ne sait rien de l'exposition au produit suspect et du bilan du patient et on ignore si l'EIM est survenu ou non.

COTE ANTÉRIEURE PARTICULIERE

Une fois calculée la cote antérieure générale, on pourra la modifier en la multipliant par les risques relatifs basés sur des facteurs favorisant l'hypothèse iatrogène ou pathogène. Les facteurs favorisants sont retrouvés dans l'histoire de l'exposition au produit suspect et du bilan médical du malade particulier, ce qui mène à la cote antérieure *particulière* :

$$\frac{P(D \rightarrow Et | B)}{P(A \rightarrow Et | B)} \times \frac{RR(Hi)}{RR(Hi)}$$

qui se lit «probabilité que le produit suspect (D) causera un événement indésirable de ce type, selon la bibliographie et selon l'histoire de l'administration du produit; divisée par la probabilité que l'étiologie alternative (A) causera chez ce patient un événement indésirable de ce type, compte tenu de son histoire de cas». A cette étape on connaît l'exposition suspecte et le bilan médical mais l'on ignore – aux deux sens du terme – si l'EIM est survenu ou non.

COTE POSTÉRIEURE

posterior odds

En imputation bayésienne, expression mathématique de l'imputabilité, équivalent à probabilité subjective – la confiance – que l'événement ait été causé par un produit suspect, divisée par la probabilité que l'événement ait été causé par une étiologie alternative pathogène. Elle est obtenue en multipliant la cote antérieure par les rapports de vraisemblance. Comme pour toute cote le dénominateur est le complément du numérateur et on ramène le dénominateur à 1 pour en normaliser la présentation.

COTE POSTÉRIEURE AJUSTÉE

adjusted posterior odds

En imputation bayésienne, rapport désignant l'imputabilité d'un produit suspect D1 ajustée en fonction d'un ou de plusieurs autres produits suspects D2, D3... La méthode bayésienne est le seul type d'imputation permettant cet ajustement. On s'en sert quand l'objectif de l'imputation est une décision clinique importante, une expertise médico-légale, une publication à forte valeur de signalement, ou un cas-signal mettant en jeu la survie d'un produit.

COTES, RAPPORT DES

odds ratio

VOIR Risque relatif approché

COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES (CIOMS)

VOIR *Conseil des Organisations internationales des sciences médicales*

COURRIER DE RELANCE

follow-up letter

Lettre provenant d'un Centre de pharmacovigilance, destinée à obtenir d'un notificateur des précisions complémentaires lorsqu'il n'a pas répondu à des questions pertinentes dans la lettre de réponse à une notification dont l'informativité est insatisfaisante. Toute structure de pharmacovigilance qui se respecte se doit de faire parvenir cette correspondance lorsque la valeur de signalement, la gravité, l'inacceptabilité et l'évitabilité sont jugées potentiellement importantes. Il faut par contre éviter un zèle excessif en relançant un notificateur de rash à la pénicilline qui aurait omis la date de la dernière dose et la durée exacte de l'éruption...

COURRIER DE RÉPONSE

Toute structure de pharmacovigilance qui se respecte – gouvernementale, industrielle, professionnelle – se doit de faire parvenir avec empressement à chaque notificateur une lettre personnalisée en réponse à chaque déclaration, pour procurer des informations en guise de feedback et éventuellement demander des renseignements complémentaires par un courrier de relance s'il n'y a pas de réponse aux questions posées. La courrier de réponse devrait :

Procurer dans tous les cas

- un accusé-réception;
- des remerciements;
- une fiche/enveloppe de remplacement;
- la capacité préalablement documentée du produit suspect;

Si l'EIM est grave et inattendu, offrir

De présenter sur demande un listage sommaire (*line listing*) des réactions rapportées avec le même produit suspect. Ceci demande de la transparence et ne se produit qu'exceptionnellement. Ce service est déjà offert par le CSM britannique à chacun de ses notificateurs.

Demander des précisions additionnelles quand

- l'informativité est déficiente;
- l'observation présente une valeur de signalement élevée;
- la réaction est d'une gravité inacceptable;
- l'EIM suspecté est évitable par des restrictions d'emploi ou par des médications ou des thérapies non-pharmacologiques alternatives.

COURSE

Ce terme anglais peut s'appliquer en clinique soit à un traitement médicamenteux, soit à un événement indésirable.

Traitement. Désigne la durée d'une cure, d'un cycle, d'une période de traitement. Il n'existe

malheureusement pas d'équivalent heureux en français... La durée d'une ordonnance moyenne sert souvent à estimer, à défaut d'une meilleure méthode, le nombre de patients exposés à partir du chiffre des ventes.

Événement. Désigne l'évolution d'un événement indésirable – médicamenteux ou non – iatrogène ou pathogène.

CPS

VOIR **Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques**

CREUTZFELDT-JACOB, SYNDROME DE

Encéphalopathie spongiforme fatale, présumément due à un prion et caractérisée par une longue période de latence (8 à 15 ans), résultant de l'administration d'hormone de croissance extraite de cadavres humains avant l'avènement de l'utilisation de somatotrophine de synthèse vers 1988. En 1993 la France décomptait 20 décès et 24 enfants atteints : l'État accorde une indemnisation de 350 000 \$ par enfant. L'épidémie de la vache folle en GB a fait évoquer plus récemment la possibilité d'une nouvelle source de transmission en Europe. GERSON. *Rev Prescr* 1093;13: 337

CRISE DE PHARMACOVIGILANCE

drug safety crisis

Un fabricant fait face à une crise lorsque s'accumulent en peu de temps une série de réactions inattendues dont la survenue remet en question le rapport bénéfice/risque du produit. La gestion des alertes (*crisis management*) fait partie des fonctions de la pharmacovigilance industrielle. La crise est habituellement déclanchée par une alerte basée sur un signal provenant de notifications spontanées. Il faut alors décider d'une enquête de pharmacovigilance pour confirmer ou infirmer le signal, négocier avec les autorités, faire face aux éventuelles poursuites des consommateurs, répondre aux questions des journalistes d'enquête et se résigner aux mesures réglementaires qui s'imposent.

CRITERE DIAGNOSTIQUE [EN IMPUTATION]

Critère d'imputation basé sur des informations obtenues ou obtenables seulement *après* la survenue de l'événement indésirable, par opposition aux critères prédictifs. Ces renseignements sont d'ordre chronologique et sémiologique. En imputation bayésienne ils sont exprimés sous la forme d'un rapport de vraisemblance (*likelihood ratio*).

CRITERE DIAGNOSTIQUE CHRONOLOGIQUE

On peut distinguer cinq types de liens temporels entre l'administration du produit et la survenue de l'événement :

- **Les délais d'apparition**

Il s'agit des intervalles temporels entre les *doses critiques* (première dose, dernière dose, dose erronée, surdose, chaque dose...) et la première manifestation de l'événement

- **L'évolution déchallenge indépendante**

- Première situation: l'EIM est apparu et disparu durant le traitement
- Seconde situation: l'EIM est apparu durant le traitement et a persisté durant la continuation du traitement

– Troisième situation: l'EIM est apparu après la dernière dose ou la dose unique. C'est toujours ainsi en vaccinovigilance.

• **L'évolution au déchallenge.** C'est l'évolution après l'arrêt ou après la réduction de dose pour un effet dose dépendant, du produit suspect.

• **La durée totale.** Cette notion peut s'appliquer à

- Une réaction irréversible; on parlera de séquelle permanente
- L'addition de la durée durant traitement et après déchallenge
- La durée d'un EIM apparu après la dernière ou l'unique dose

• **L'évolution au rechallenge.** C'est la réapparition ou non lors d'une réintroduction fortuite ou volontaire du produit.

Même si les préchallenges présentent un élément de chronologie, on peut les considérer comme des facteurs favorisants liés au malade car ils font partie des critères prédictifs présents *avant* la survenue de l'événement indésirable.

CRITERE DIAGNOSTIQUE SÉMÉIOLOGIQUE

Critère de type non-chronologique d'un événement indésirable. On peut décomposer la sémiologie en pharmacologique, pathologique, topographique ou sémiologique proprement dite:

• **Pharmacologique**

Nature de l'EIM

Bêtabloquant. Si une manifestation indésirable comprend une bradycardie et si l'un des produits suspects est un bêta-bloquant, il s'agit d'un critère pharmacologique favorisant l'imputabilité.

Réponse à un antagoniste correcteur

Naloxone. Utile pour corriger les surdosages en opiacés (dihydrocodéine, morphine...), il aide aussi à l'imputation lorsqu'un patient toxicomane ou suicidaire arrive en coma aux urgences sans diagnostic étiologique évident. Un coma ou une dépression respiratoire rapidement corrigé par le naloxone argumente en faveur d'une étiologie opiacée.

• **Pathologique**

De rarissimes pathologies sont toujours d'origine médicamenteuses, comme l'érythème pigmenté fixe. D'autres sont spécifiques à un produit, comme les griffes de chat cornéennes sous amiodarone

• **Topographique**

Les réactions au site (a) d'application, (b) de transit ou (c) de concentration présentent des critères sémiologiques des plus probants. Il faut évidemment tenir compte de la plausibilité (a) biologique, (b) temporelle et (c) épidémiologique.

VOIR Réactions in situ

• **Sémiologique proprement dit**

Il est trop rare – mais fort utile au clinicien – de savoir que quelques pathologies se présentent légèrement différemment quand elles sont médicamenteuses.

Carcinome hépatocellulaire. Quand il est associé à un androgène au long cours (compétition athlétique oblige...), ce cancer se distingue de celui qui suit une cirrhose : l'âge est inférieur à 45 ans, les métastases sont rares, l'alpha-foetoprotéine. – ISHAK. *Semin Liver Dis* 1987; 7: 230 – LARREY. In: GUILLEVIN...1993; 121

Lupus érythémateux médicamenteux. Cet EIM aussi désigné syndrome de type lupique est connu depuis une quarantaine d'années et diffère de la maladie naturelle par sa présentation clinique plutôt incomplète : fièvre, malaise et polyarthralgie sont fréquents, pleurite ou péricardite sont possibles, une atteinte rénale est rare. Il y a des anticorps antinucléaires, des antihistones, des cellules LE, mais rarement des anti-DNA natifs. Le délai de disparition, lors de déchallenge positif, est plus court pour les signes cliniques que pour les signes biologiques. Dans la forme cutanée subaiguë plusieurs patients présentent des anticorps anti-Ro positifs, un type d'ENA (*extractable nuclear antibody*)

Nécrolyse épidermique toxique. Elle présente des caractères cliniques légèrement différents lorsqu'elle est d'origine médicamenteuse.

Réactions médicamenteuses auto-immunes. Les anticorps auto-immuns diffèrent selon le médicament et la réaction.

- Pour l'hépatite à l'acide tiélinique c'est l'auto-anticorps antimicrosome de foie.
- Pour le lupus à la pénicillamine, c'est l'anticorps anti-DNA natif.
- Pour la myasthénie à la pénicillamine, c'est l'anticorps antirécepteur acétylcholine.
- Pour le pemphigus à la pénicillamine c'est l'anticorps antisubstance intercellulaire.
- Pour l'anémie hémolytique à la méthylidopa (3% des patients) c'est l'anticorps Coombs + et l'anticorps antirhésus (30% des patients).
- Pour le lupus à la procainamide, la carbamazépine, l'isoniazide, l'acide nalidixique, les sulfamides, la nitrofurantoïne, c'est l'anticorps antinucléaire, et les cellules LE (50% des patients). – VIALLET. *Cahiers Méd* 1982; 8: 601 – IMBS. *Rev Prescr* 1985; 5(49): 18

Torsade de pointe. Forme particulière de tachycardie ventriculaire, décrite et nommée en France [DESSERTENE. *Arch Mal Coeur* 1966; 59: 263 et *Presse Méd* 1969; 77: 193], elle est souvent d'origine médicamenteuse, se greffe sur un allongement préalable de l'intervalle QT à l'ECG, se manifeste habituellement par une syncope et peut mener à une fibrillation ventriculaire suivie d'arrêt cardiaque. Ce qui différencie les torsades de pointe des tachycardies ventriculaires pathogènes est une oscillation électrocardiographique résultant de variations cycliques de la durée et de l'amplitude des ondes QRS. L'antihistaminique anti-H1 non sédatif terféndine fut récemment suspendu aux EU à cause de cet EIM. Depuis peu il fut reconnu par notification spontanée et par

enquête de pharmacovigilance que le cisapride présente aussi ce risque; des restrictions d'emploi ont été ajoutées à la monographie – WYSOWSKI. *NEJM* 1996; 335: 290

CRITERE PRÉDICTIF [EN IMPUTATION]

Critère basé sur des informations générales accessibles *avant* de savoir si le produit suspect fut administré – et avant de savoir si l'événement indésirable est survenu – chez le patient particulier. On distingue deux catégories :

GÉNÉRAL

Il est basé sur des informations épidémiologiques d'ordre général, accessibles *avant* de connaître les facteurs favorisant l'étiologie médicamenteuse (par les détails de l'exposition) et *avant* de connaître les facteurs favorisant l'étiologie alternative pathogènes (par les détails du bilan médical) chez le patient concerné. En imputation bayésienne, on commence par évaluer la cote antérieure générale, qui répond à la question de LANE : « *Will it ?* », équivalente au risque attribuable au *type de produit suspect* avant de savoir comment il fut administré, divisé par le risque attribuable au *type d'alternative pathogène* habituellement présente dans l'indication avant de connaître le bilan pathologique du malade. Si on connaît le risque relatif des patients-types exposés au produit suspect, on obtient la cote antérieure générale par la formule $[RR - 1]$.

PARTICULIER

Il est basé sur les facteurs favorisants. Après avoir pris connaissance des détails de l'observation clinique (*case history, case details*) on évalue les facteurs favorisants présents chez le patient concerné, afin de modifier la cote antérieure générale, qui est ainsi transformée en cote antérieure particulière qui répond à la question de LANE : « *Will it in this case ?* ». Les facteurs favorisants liés au produit peuvent argumenter en faveur de l'étiologie médicamenteuse (dose élevée...) ou contre cette étiologie (dose faible...). Les facteurs favorisants liés au bilan médical peuvent appuyer l'étiologie médicamenteuse (pré-challenges positifs, insuffisance rénale...) ou non (pré-challenges négatifs, pré-apparitions sans exposition...). Ils peuvent aussi supporter l'étiologie pathogène si l'on est en présence d'une maladie reconnue comme cause fréquente de l'événement indésirable, ou ne pas l'appuyer quand on a exclu la présence de toutes les pathologies pouvant causer l'événement indésirable.

CRITERE PRÉDICTIF [EN IMPUTATION]

Critère d'imputation basé sur des informations générales accessibles *avant* de savoir si l'événement indésirable est survenu chez le patient particulier. Dans le premier temps d'une imputation bayésienne on compare le *risque attribuable au type de produit suspect* au *risque de référence* équivalent au risque attribuable au bilan médical du malade type présentant l'indication. On distingue deux catégories :

GÉNÉRAL

Il est basé sur des informations épidémiologiques d'ordre général, accessibles *avant* de connaître les facteurs favorisant l'étiologie médicamenteuse (par les détails de l'exposition) et *avant* de

connaître les étiologies alternatives pathogènes (par les détails du bilan médical) chez le patient concerné. En imputation bayésienne, on commence par évaluer la cote antérieure générale, équivalente au risque attribuable au type de produit suspect avant de savoir comment il fut administré, divisé par le risque attribuable au type d'alternative pathogène habituellement présente dans l'indication avant de connaître le bilan pathologique du malade, qui correspond au *risque de référence*. Si on connaît le risque relatif des patients-types exposés au produit suspect, on obtient la cote antérieure générale par la formule $[RR - 1]$.

PARTICULIER

Équivalent au facteur favorisant. Après avoir pris connaissance des détails de l'observation clinique (*case history, case details*) on évalue les facteurs favorisants présents chez le patient concerné, afin de modifier la cote antérieure générale qui est ainsi transformée en cote antérieure particulière. VOIR Facteur f

CROISEMENT DE FICHIERS

record linkage

Type d'enquête pharmaco-épidémiologique effectuée dans une base de données médico-pharmaceutiques déjà compilées à partir de réclamations d'assurance ou de dossiers-patients informatisés, contenant :

- Un fichier d'événements indésirables (indices ou marqueurs de diagnostics);
- Un fichier de produits suspects (indices ou marqueurs d'exposition);
- Un fichier de patients (identification) permettant de croiser l'exposition avec l'événement

Le croisement permet une interrogation « rétrolective », pour utiliser la formule proposée par FEINSTEIN, mais la démarche peut être rétrospective (cas-témoins, cas-témoins intra cohorte – *nested case-control*, prospective (suivi de cohorte) ou transversale (registre ou étude de prévalence). On s'en sert surtout pour évaluer la rationalité, les conséquences et la valeur des prescriptions mais occasionnellement pour quantifier un taux d'EIM ou tester le signal d'un nouvel EIM. Exceptionnellement, cette technique pourra générer le signal d'un nouvel EIM. Les dossiers médicaux et hospitaliers ainsi que les statistiques de mortalité et de morbidité, peuvent témoigner des événements.

Les dossiers pharmaceutiques, le volume des ventes en gros et en pharmacies sentinelles, le volume d'ordonnances prescrites, délivrées ou facturées, peuvent tous servir à témoigner de l'exposition. Pour des enquêtes internationales les deux grandes banques de données sont celles du fabricant et celle de Intercontinental Medical Statistics (IMS). Les bases de données sont principalement maintenues par des assureurs privés comme les HMO aux EU, ou des assureurs publics comme les programmes provinciaux canadiens. Il existe aussi des banques contenant des données choisies à partir des dossiers-patients des cabinets de médecins participants, comme celle de la General Practice Research Database (alias VAMP) en GB

CRPV

VOIR **Centre régional de pharmacovigilance**

CSM

VOIR **Comittee for the Safety of Medicines**

CURRENT CONTENTS

Système de repérage automatisé des tables des matières des périodiques scientifiques, produit par l'*Institute for Scientific Information*. Les lettres à la rédaction, par exemple, ne sont pas toujours répertoriées par d'autres systèmes de repérage et si l'on veut être exhaustif il faut parcourir les tables des matières des périodiques les plus susceptibles d'avoir publié un EIM spécifique. La consultation des *Current Contents* est essentielle à toute recherche documentaire approfondie lors d'une enquête de pharmacovigilance et au cours de la préparation d'un article de synthèse

CURRENT PROBLEMS IN PHARMACOVIGILANCE

Bulletin national de la pharmacovigilance britannique, fort bien coté dans sa catégorie. Ce feuillet de 4-6 pages est produit 3-4 fois l'an par le *Committee for Safety of Medicines (CSM)* et la *Medicines Control Agency (MCA)*. Pour toute information : Editor, Current Problems in Pharmacovigilance, Medicines Control Agency, Market Towers, 1, Nine Elms Lane, London SW8 5NQ, UK – Il n'y a aucune raison de s'en passer car il est maintenant disponible sur Internet:

www.open.gov.uk/mca/cuprblms.htm

D

DATA CUT-OFF DATE

Expression réglementaire concernant les Rapports périodiques de pharmacovigilance (ICH E2C) **VOIR Date de tombée**

DATA LOCK-POINT

Expression réglementaire concernant les Rapports périodiques de pharmacovigilance (ICH E2C) **VOIR Data Cut-off Date**

DATA SHEET

Terme britannique équivalent de monographie officielle, fiche signalétique, mention légale

DATA SHEET COMPENDIUM

Dictionnaire, pharmacopée, compendium « officiel » des médicaments en GB, produit par l'Association britannique de l'industrie du médicament.

DATA SHEET : CORE

VOIR Résumé des caractéristiques d'un produit

DATE DE NAISSANCE INTERNATIONALE (DNI)

International Birth Date (IBD)

Date de la première Autorisation de mise sur le marché d'un nouveau produit pharmaceutique dans un pays quelconque (ICH E2C). Sert à calculer l'âge commercial du produit. Sert aussi à fixer les dates des Rapports périodiques de pharmacovigilance. – En pharmacovigilance il serait plus logique d'utiliser le jour du lancement dans le premier pays où il est commercialisé plutôt que le jour de l'autorisation, puisque l'exposition de la population aux risques inattendus d'un nouveau produit ne commence que le jour du lancement.

DATE DE TOMBÉE

Data Cut-off Date, Data Lock-Point

Terme de réglementation concernant les Rapports périodiques de pharmacovigilance (ICH E2C). C'est le dernier jour de l'intervalle couvert par le Rapport, intervalle dont la durée est souvent de 6 mois et le point de départ est la Date de naissance internationale.

DEAR DOCTOR LETTER

VOIR Lettre circulaire

DEAR HEALTH PROFESSIONAL LETTER

VOIR Lettre circulaire

DÉCHALLENGE

dechallenge; discontinuation

Cessation, arrêt de l'administration d'un produit suspect. Désigne aussi une simple réduction de dose d'un produit suspect, sans arrêt complet, lorsque l'EIM est dose-dépendant et régresse à la suite de cette manoeuvre (= déchallenge positif). Cet terme constitue un emprunt de nécessité à l'anglais dans le contexte de la pharmacovigilance.

ÉVOLUTION AU DÉCHALLENGE

course upon dechallenge

L'évolution comprend deux composantes. L'une est qualitative, c'est la direction de la sévérité de la réaction. L'autre est quantitative, c'est la durée de la réaction après la dernière prise du produit suspect ou après la réduction de dose pour un EIM dose-dépendant.

L'effet indésirable peut

- S'aggraver (*worsen*)
- Persister, perdurer (*persist*)

- S'atténuer (*abate*)
- Disparaître (*disappear*)

L'interprétation correcte de l'évolution au déchallenge met à l'épreuve l'acuité diagnostique du clinicien et sa familiarité avec le bilan médical du patient, la maladie traitée et le produit suspect. On relira avec profit le questionnaire de YALE – KRAMER. *JAMA* 1979; 242: 623

DÉCHALLENGE INCONCLUANT

inconclusive dechallenge

En imputation le jugement d'une évolution non concluante sera posé après l'interruption du produit suspect si

- L'évolution est favorable mais probablement spontanée
- La manifestation persiste mais est «naturellement» irréversible
- L'événement disparaît après administration d'un traitement correcteur non spécifique ou spécifique
 - La déclaration est faite avant d'avoir un recul suffisant, en fonction de la cinétique du produit et de la physiopathologie de la manifestation
 - La déclaration est faite avant d'avoir revu le malade

DÉCHALLENGE NÉGATIF

negative dechallenge

En imputation le jugement d'un déchallenge négatif, d'évolution non suggestive, est une interprétation médicale. Ce jugement est posé quand un EIM réversible persiste malgré l'arrêt du produit suspect. Ce jugement prend en compte l'évolution naturelle de la réaction et la pharmacocinétique du produit suspect. Si l'événement s'aggrave ou persiste on conclura à un déchallenge négatif, à condition que cette évolution ne corresponde ni à l'irréversibilité naturelle de la manifestation ni à une cinétique prolongée du produit.

DÉCHALLENGE POSITIF

positive dechallenge

En imputation le jugement d'un déchallenge positif, d'une évolution suggestive, découle d'une interprétation médicale. Ce jugement est posé quand un EIM réversible régresse ou disparaît après l'arrêt du produit suspect. Si l'événement s'atténue ou disparaît on conclura au déchallenge positif à condition que cette évolution ne corresponde ni à la réversibilité naturelle de la manifestation, ni à l'arrêt concomitant d'autres produits potentiellement suspects, ni à l'administration de traitements correcteurs, ni à un délai de disparition hors des limites de la fenêtre temporelle compatible avec la cinétique du produit suspect.

DÉCHALLENGE COLLECTIF

collective -, populational dechallenge

Expression pouvant décrire le retrait du marché d'un produit suspect, par analogie avec l'arrêt du produit chez un patient. Quand un registre, une tendance séculaire, une statistique vitale ou une enquête cas-témoins démontre que l'EIM disparaît dans la population après ce retrait, on peut parler de «déchallenge collectif positif» qui appuie l'hypothèse de l'étiologie médicamenteuse.

Exemples. Le retrait du thalidomide fut suivi d'un retour du taux des phocomélies aux valeurs infimes préalables. Le cancer du vagin à cellules claires redevint rarissime après l'abandon du DES durant la grossesse. L'épidémie suisse d'hypertension pulmonaire régressa après le retrait de l'Aminorex. Le retrait du clioquinol mit pratiquement fin à l'épidémie japonaise de *SMON*.

DÉCLARANT

VOIR Notificateur

reporter**DÉCLARATION****report**

En pharmacovigilance, équivalent de notification – l'action de déclarer un EIM ou la fiche qui contient cette déclaration. Le terme «rapport» est un anglicisme qui ne porte pas à confusion dans ce contexte.

DÉCLARATION D'ERICEVOIR **Pharmacotransparence: Déclaration d'Erice****DÉCLARATION D'UPPSALA**VOIR **Pharmacotransparence: Déclaration d'Uppsala****DÉCLARATION FACULTATIVE****voluntary reporting**

En réglementation – Notification que le fabricant n'est pas tenu de soumettre rapidement ou de soumettre périodiquement aux autorités. Par exemple les EIM bénins et attendus (= libellés) survenus à l'étranger sont exemptés de la déclaration obligatoire dans de nombreux pays.

En déontologie professionnelle – Observation clinique qui n'est pas à déclaration obligatoire comme le sont celles associées aux vaccins et aux dispositifs médicaux.

DÉCLARATION OBLIGATOIRE**compulsory reporting**

En réglementation – Notification que le fabricant est tenu de soumettre aux autorités. Cette obligation est répandue dans les pays développés ayant une structure de pharmacovigilance.

En déontologie professionnelle – Observation clinique comportant une certaine obligation morale de notifier les EIM graves et inattendus (= non libellés), surtout quand ils sont inacceptables et évitables. Le médecin étant un témoin privilégié, sa conscience devrait l'inciter à témoigner. Il n'y a que quelques pays qui rendent la notification «obligatoire» aux cliniciens par l'effet d'une législation. C'est le cas de la France où selon l'article R.5144-8 du Code de Santé Publique adopté le 24 mai 1984, «*Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet inattendu ou toxique susceptible d'être dû à un médicament qu'il a prescrit doit en faire la déclaration immédiate au CRPV.*» Il semble que cette loi n'aurait pas en soi augmenté le taux national de notification. La notification est également «obligatoire» en Suède et en Norvège.

En matériovigilance et en vaccinovigilance – La déclaration est réellement obligatoire dans les pays développés, la réglementation s'y apparente à celle des maladies à déclaration obligatoire.

DÉFAUT MATÉRIEL**product problem**

Défectuosité matérielle d'une lot ou d'une formulation galénique mal conditionnée, mal fabriquée, mal étiquetée, mal entreposée, mal emballée, contaminée, instable, trouble, incompatible en dilution. La contamination peut être virale, bactérienne, chimique. L'étiquetage peut être illisible, incomplet, trompeur. Les pharmaciens sont habituellement les premiers à s'en rendre compte. Les conséquences peuvent comprendre des EIM de type A ou B ainsi que l'inefficacité pharmacologique. Les EIM résultant d'un défaut matériel font partie des effets dits *extrinsèques*. Voir aussi Hémovigilance : défaut matériel

Injections contaminées dans le tiers-monde. La voie parentérale est plus populaire dans le tiers-monde que dans les pays développés. L'effet placebo de cette voie est renforcé par le contexte historique, les succès obtenus par la pénicilline injectée contre le pian (*yaws*) et ceux de la quinine injectée contre le paludisme (*malaria*) sont demeurés dans la mémoire collective. Le manque de stérilisation des aiguilles tout comme la réutilisation des aiguilles jetables, augmentent le risque de transmission du VIH, de l'hépatite B, du paludisme et de la dengue (*dengue*), non seulement aux malades mais aussi aux soignants. – UNICEF. *The Prescriber* 1998 (May); 15: 1

DEFINED DAILY DOSE

VOIR Dose quotidienne certifiée

DEFINITE CAUSALITY

VOIR Imputabilité très probable

DÉFINITIONS PAR CONSENSUS

Des réunions tenues en France dès 1985 ont servi de modèle pour plusieurs autres réunions de consensus européennes et internationales, parrainées depuis 1990 par le CIOMS, l'OMS et des fabricants, dont Roussel Uclaf. On s'appliqua à définir qualitativement (nature) et quantitativement (sévérité) un petit nombre de manifestations indésirables sélectionnées à juste titre en fonction de trois critères:

- le risque de mésinterprétation,
- la gravité, et
- la fréquence dans les banques de notifications.

La sélection se fit dans la liste des *termes critiques de haut niveau* de l'OMS et à même les *termes préconisés* du thésaurus WHO-ART. – BÉNICHOU. *Drug Inf J* 1989; 23: 71 et 1991; 25: 251 – EDWARDS. In: BÉNICHOU 1994: 261

- **Digestion** – *Colite, hémorragie, atteinte hépatique cytolytique, ulcère, pancréatite* : PEDS 1992; 1: 133
- **Circulation** – *Choc anaphylactique, arythmie, défaillance cardiaque, hypertension, thrombose, embolie* : PEDS 1992; 1: 39 – *Lésions cardiaques* : PEDS 1993; 2: 591
- **Foie** – *Hépatopathies* : *J Hepatol* 1990; 11: 272 et *IJCPTT* 1990; 28: 317 – DANAN. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17: H18 – EDWARDS. In: BÉNICHOU. *Adverse Drug Reactions...*1994: 261
- **Peau** – *Photosensibilité* : ROUJEAU. *Thérapie* 1989; 44: 223 – *Principales toxidermies* : CIOMS. PEDS 1997; 6: 115
- **Poumons** – *Principales affections pulmonaires* : CIOMS. PEDS 1997; 6: 115
- **Système urinaire** – *Principales affections* : CIOMS. PEDS 1997; 6: 203
- **Sang** – *Aplasie/hypoplasie médullaire, coagulation, agranulocytose, thrombophlébite* : PEDS 1992; 1: 191 – *Cytopénies* : BÉNICHOU. *Nouv Rev Fr Hematol* 1991; 33: 257 et *IJCPTT* 1991; 29: 75
- **Système nerveux** – *Dyskinésie, dépression, myopathie, neuropathie, paralysie, convulsions* : PEDS 1993; 2: 149
- **Yeux** – *Troubles visuels, kératite, cataracte, rétinopathie* : PEDS 1993; 2: 189

DÉLAI D'APPARITION

time to onset

Intervalle temporel entre le moment de la *dose critique* et la première manifestation d'un EIM. Il constitue le principal critère diagnostique de type chronologique en imputation. La dose critique

correspond le plus souvent à la première dose mais parfois à :

- **La dernière dose** : (a) si l'effet en est un de rebond ou de sevrage; (b) si l'EIM est intermittent et survient après chaque dose, il peut y avoir deux doses critiques à prendre en compte : celle du début du traitement et la dernière qui précède immédiatement chaque réaction.
- **La dose erronée**, qu'elle soit la première, l'unique ou la dernière.
- **La première dose augmentée**, pour un EIM dose-dépendant qui régresse après réduction posologique.
- **La première dose d'un second** médicament suspecté d'interaction médicamenteuse, dont l'administration agit comme facteur déclencheur de l'événement indésirable.
- **Chaque dose**, d'un produit administré quotidiennement et associé à un EIM qui survient chaque jour après le même délai

Ne pas confondre avec *temps de latence*, intervalle entre la dernière dose et la première manifestation d'un effet indésirable (sauf dans le cas d'un effet de rebond/sevrage).

Exemples. – Le cancer du vagin apparu dans la vingtaine après exposition in utero au diéthylstilbestrol représente un temps de latence de 20 ans après la dernière exposition chez une fille-DES. – Les anomalies congénitales présentent toutes un certain temps de latence relié au fait que l'observation d'une dysmorphologie ne se fait habituellement que le jour de la naissance, plusieurs mois après l'exposition tératogène. – Dans les hépatites aiguës liées à un produit dont la cinétique est courte, on peut exclure ce suspect si le temps de latence dépasse 15 jours pour une hépatite cytolytique, 30 jours pour une hépatite mixte ou cholestatique [BÉNICHOU].

DÉLAI D'APPARITION DE LONGUEUR TROMPEUSE

Délai trompeur pour le clinicien quand la longueur du délai atténue sa suspicion. Et sans suspicion il n'y a pas de notification !

- **IECA : urticaire profonde.** Cet EIM aussi désigné angioédème peut commencer à survenir après plusieurs années sous traitement et se produire une fois ou par contre récider aussi longtemps que le produit ne sera pas soupçonné puis cessé. Dans l'expérience australienne la réaction apparaît au cours de la première semaine de traitement dans 42% des cas, après plus d'un mois dans 32% et après plus de trois mois dans 22% [ADRAC 1995]; les records pour le délai d'apparition sont de sept ans dans trois cas.

Un même malade a subi 36 rechallenges positifs [ADRAC 1996], un autre a subi 36 rechallenges positifs [BLACK] avant de poser le diagnostic de l'étiologie médicamenteuse et un troisième consulta 19 fois les urgences pour une urticaire profonde avec difficulté respiratoire (FINLEY). Il est pourtant risqué de continuer le traitement par l'IECA incriminé ou par un autre IECA car après l'épisode initial le risque relatif augmente de dix fois et l'on ne sait jamais si le prochain épisode n'impliquera pas la région laryngée. Les pharmacoéconomistes songent-ils parfois à calculer les coûts induits par tous ces rechallenges ?

Des cas fatals ont été rapportés au moins une fois avec la plupart des IECA d'usage répandu. Le mécanisme est probablement relié à la classe pharmacologique et secondaire à la production de kinines par inhibition de la kininase. La longueur du délai est source d'interférence diagnostique car elle tend à faire hésiter le médecin entre l'hypothèse iatrogène et l'hypothèse pathogène; celle-ci consisterait en l'absence d'inhibiteur de la C1 estérase (C1 INH), qui augmente les kinines par production accrue, alors que les IECA induisent la production de kinines par réduction de leur catabolisme. – FINLEY. *Am J Emerg Med* 1992; 10: 550 – CAREER. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30: 793 – BLACK. *Austr NZ J Med* 1995; 25: 746 – ADRAC. *Australian ADR Bulletin* 1993; 12(1): 3 et 1996; 15: 15

• **Épididymite et amiodarone.** Le délai de survenue de cet EIM rarissime peut se prolonger jusqu'à 71 mois durant un traitement au long cours à posologie quotidienne située entre 200 et 800 mg d'amiodarone. SADEK. *Can J Cardiol* 1993; 9: 833

DÉLAI DE DÉCOUVERTE

Certains EIM ne furent découverts qu'après des années, Voir e des décades; des délais aussi longs n'ont peut être plus qu'un intérêt historique mais ils invitent à la réflexion.

AAS : hémorragie digestive. Découverte après 39 ans, l'alerte fut diffusée après 59 ans.

AAS : syndrome de Reye. Pourquoi 133 ans entre l'introduction de l'AAS en médecine en 1899 et le retrait en 1982 aux EU de son indication dans la fièvre de l'enfant à cause du risque du syndrome de Reye? Il faut dire à la décharge de tous que le syndrome de Reye ne fut découvert qu'en 1963.

Amidopyrine : aplasie médullaire. Reconnue 47 ans après les premiers signaux.

Chloramphénicol : dyscrasie sanguine. L'alerte fut diffusée plus de 20 ans après la détection de ce risque au début des années cinquante.

Chloroforme : incidents cardiaques. Utilisé en 1831 comme anesthésique, incriminé dans des arrêts cardiaques en 1877, le délai fut de 47 ans.

Cincophène : ictère. Découvert après 15 ans d'utilisation, alerte donnée après 26 ans.

Clioquinol : SMON. Il s'est passé 35 années entre les premières publications argentines de 1935 et le jugement de 1979 par une cour de Tokyo. Un signal confirmé trop tard peut repousser indument le moment du retrait du marché. C'est le cas du clioquinol responsable du SMON. En décembre 1935 deux articles écrits en espagnol par des médecins argentins – GRAWITZ. *Semana Med* 1935; 42: 525 – BARROS. *Semana Med* 1935; 42: 907 – rapportent des complications neurologiques apparues après la consommation de doses excessives. Ces deux cas-indices furent totalement ignorés de la communauté médicale et pharmaceutique! Les cas quasi-exclusivement japonais de SMON finiront par être reconnus 23 ans plus tard en 1956. L'acronyme SMON est créé en 1964 pour *subacute myelo optic neuropathy*. VOIR Clioquinol : historique à retenir

Neuroleptiques : syndrome malin. Huit ans s'écoulent entre l'observation du premier cas-signal en 1960 et l'identification du syndrome par la même équipe en 1968. DELAY. *Ann Med Psychol* 1960; 118: 145

DÉLAI DE DISPARITION

time to disappearance

Élément d'information dans une notification : intervalle temporel entre la dernière prise du produit suspect et soit le début de l'atténuation (*abatement*), soit la résolution complète de l'événement indésirable. – La fiabilité (*reliability*) du délai de disparition lorsqu'il est observé médicalement, peut être plus grande que celle du délai d'apparition raconté par un patient exposé au biais de mémorisation (*recall bias*). Il offre en effet l'avantage d'être observable en milieu médical ou hospitalier, surtout quant il s'agit d'une anomalie paraclinique exigeant un contrôle par épreuves de laboratoire (enzymes hépatiques, comptage globulaire).

DÉLAI DE PUBLICATION D'OBSERVATIONS CLINIQUES

Le CRPV de Bordeaux s'est penché sur le délai moyen entre la date du diagnostic d'une observation d'un EIM inattendu et sa parution dans l'un des cinq grands journaux suivants : *Lancet*, *BMJ*, *JAMA*, *NEJM* et *Presse Médicale*. Le délai moyen pour des rapports initiaux – premiers cas à forte valeur de signalement – est de 62 semaines tandis que pour l'ensemble des notifications il est de 69 semaines. Les auteurs concluent que les observateurs de nouveaux EIM devraient s'empressez de les soumettre et que les éditeurs devraient s'empressez de les accepter, à tout le moins comme lettres à la rédaction. Quand il s'agit d'un EIM fatal ou invalidant, combien de victimes aurait-on pu protéger si le délai de publication avait été inférieur à 16 mois ? – HARAMBURU. *Lancet* 1985; ii:550

DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

New Drug Application (NDA), Submission (NDS)

Dossier soumis à une Agence du médicament après avoir rempli les exigences de l'évaluation clinique (phases I, II et III). L'approbation est requise avant de commencer la commercialisation.

DEMANDE D'AUTORISATION DE NOUVEAU MÉDICAMENT DE RECHERCHE

Investigational New Drug Application (INDA)

Dossier soumis à une Agence du médicament après avoir complété la recherche préclinique d'un médicament en développement. L'approbation est requise avant de débiter l'évaluation clinique.

DÉNIGREMENT DE LA COMPÉTITION

Cette locution peut être utilisée pour désigner l'exagération des EIM d'un produit ou d'une classe pharmacologique bien connus, dans la promotion d'un nouveau produit ou d'une nouvelle classe plus rentables pour le promoteur. C'est dans le traitement de l'hypertension que l'on trouve l'exemple par excellence.

D'une part les fabricants d'IECA et d'inhibiteurs calciques se sont évertués pour souligner et exagérer l'intolérance et les risques liés aux diurétiques ainsi que l'intolérance aux bêtabloquants afin d'inciter les médecins à choisir en première ligne des classes pharmacologiques plus coûteuses. Ces campagnes promotionnelles ont eu plus de succès aux EU et au Canada qu'en Europe, en Australie [STEVEN] et en Nouvelle Zélande [ARROLL]. – STEVEN. *Med J Aust* 1992; 156: 641 – ARROLL. *NZ Med J* 1995; 108: 55 – Les économies réalisées par l'utilisation de diurétiques et de bêtabloquants génériques sont pourtant substantielles. – EDELSON. *JAMA* 1990; 263: 407

D'autre part les seuls antihypertenseurs prouvés capables, par essais cliniques contrôlés, de réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire sont les diurétiques et les bêtabloquants. C'est pourquoi ils

sont recommandés en première intention par quatre conférences de consensus impliquant des experts canadiens [OGILVIE], américains [JNC V] et britanniques [SERVER] ainsi que ceux de l'Organisation mondiale de la Santé et de l'*International Society of Hypertension* [OMS/ISH]. – OGILVIE. *CMAJ* 1993; 149: 575 – JNC V. *Arch Intern Med* 1993; 153: 154 – WHO/ISH. *BMJ* 193; 307: 1541

Enfin, il est démontré par quatre essais cliniques contrôlés que les diurétiques et bêtabloquants de seconde génération utilisés à faible dose sont aussi bien tolérés en première intention que les IEAC et les inhibiteurs calciques. – L'étude HANE: PHILIPP. *BMJ* 1997; 315: 154 – L'étude de STAMLER: NEATON. *JAMA* 1993; 270: 713 – L'étude de Freis: MATERSON. *NEJM* 1993; 328: 914 – L'étude de BOISSEL: BOISSEL. *J Hyperten* 1995; 13: 1059

DÉNOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE (DCI)

International Nonproprietary Name (INN)

Une liste récapitulative des dénominations proposées et recommandées pour les substances pharmaceutiques est maintenue par l'OMS. Il arrive rarement que la dénomination commune d'un pays ne corresponde pas exactement à la DCI. Par exemple «*acetaminophen*» est la dénomination commune américaine (*United States Adopted Name – USAN*) tandis que «*paracétamol*» est la dénomination commune française (DCF). Autre exemple, «*cephalexin*» est la dénomination commune américaine (USAN), britannique (*British Approved Name – BAN*) et canadienne, tandis que la dénomination commune française (DCF) est «*cefalexinum*» et la DCI est «*cefalexine*».

DÉPENDANCE, POTENTIEL DE

dependence, abuse liability

VOIR Pharmacodépendance

DERMATOVIGILANCE

Surveillance des EIM affectant la peau et les muqueuses. Les réactions peuvent être d'ordre systémique ou topique. Les principales manifestations systémiques sont l'acné, l'alopecie, l'eczéma, l'érythème polymorphe (mineur), l'exanthème, l'érythrodermie (exfoliative), l'érythème pigmenté fixe, l'éruption lichénoïde, le lupus, la photosensibilité, la pigmentation, la porphyrie, le prurit isolé, le purpura, les toxidermies vésico-bulleuses (Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), l'urticaire et l'urticaire profonde, les vergetures et la vasculite. Les principales réactions locales sont l'eczéma de contact, l'irritation et la photostimulation.

Terminologie française. Des dermatologues francophones travaillent à la normalisation du vocabulaire. Pour une évolution de la terminologie dermatologique en langue française on lira: Groupe de travail. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994; 121: 207-225

Manuel. Les cliniciens trouveront utile un ouvrage récent : LITT JZ. *Drugs and rashes: determining the connection.* Pearl River, NY; Parthenon, 1998

Site web. On visitera le site *Cutaneous Drug Reactions Database* [MAISTRELLO. *PEDS* 1998; 7: 183] : gopher://gopher.dartmouth.edu/11/research/biosci/cdrd []

Aides à l'imputation. Des questionnaires ont été proposés pour aider à l'imputation des réactions cutanées :

- Principes généraux
- Photosensibilité
- Purpura vasculaire

SHEAR. *Arch Dermatol* 1990; 126: 94

ROUJEAU. *Thérapie* 1989; 44: 223

GUILLAUME. *Ann Dermatol Venereol* 1987; 114: 721

DES

VOIR **Diéthylstilbestrol**

DES-ACTION

Mouvement de protection des consommatrices qui regroupe les femmes atteintes du cancer du vagin – ou à risque de l'être –, parce que leur mère avait consommé du DES prescrit en début de grossesse.

Canada. Fondé en 1982, *DES Action Canada* vise à informer la population et les professionnels de santé des conséquences de cet oestrogène synthétique sur la descendance des quelque 200 000 à 400 000 canadiennes exposées en début de grossesse, entre 1941 et 1971. Cet organisme publie des dépliants, un Bulletin, une liste de gynécologues et urologues à travers le Canada, une ligne sans frais 1.800.482.1DES. Cet organisme – qui bénéficie d'un soutien financier de Santé Canada – intervient également dans les débats publics portant sur la médicalisation excessive de la vie des femmes. SIEGE SOCIAL: 5890, avenue Monkland, bureau 203, Montréal, Qc, Canada H4A 1G2 ADRESSE POSTALE: CP 233, Succursale Snowdon, Montréal, Québec

DÉTENTEUR D'AUTORISATION

applicant; licence, marketing authorization holder

Organisation, corporation ou personne morale qui demande aux autorités sanitaires le permis de commercialisation d'un nouveau produit pharmaceutique ou de l'utilisation d'une nouvelle indication d'un produit déjà sur le marché.

DEXFENFLURAMINE : RETRAIT

Cet anorexiant utilisé dans le traitement de l'obésité fut retiré du marché mondialement le 15 septembre 1997 en même temps que son isomère stéréochimique fenfluramine, après publication de séries de cas associant des valvulopathies cardiaques chez des obèses utilisant un seul de ces produits ou l'un des deux en association avec un autre anorexiant comme la phentermine – association familièrement désignée *fen-phen*. Noter que pour l'instant ce signal n'a pas été solidement confirmé, «un effet causal n'a pas été démontré» [ADRAC]. – CDC. *JAMA* 1997; 278: 1729 – CONNOLLY. *NEJM* 1997; 337: 581 – CANNISTRA. *NEJM* 1997; 337: 636 – ADRAC. *Australian ADR Bulletin* 1998; 17(1): 3

VOIR Anorexiants : hypertension pulmonaire

DGPS

VOIR **Direction générale de la protection de la santé**

DICTIONNAIRE DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Thésaurus, répertoire synonymisé des termes désignant les événements indésirables déjà observés en association avec une exposition médicamenteuse. Les plus connus sont WHO-ART à l'OMS et COSTART à la FDA mais il existe des thésaurus-maison dans quelques grandes boîtes pharmaceutiques.

DICTIONNAIRE VIDAL

VOIR *Vidal : Dictionnaire*

DIÉTHYLSTILBESTROL (DES) : HISTORIQUE A RETENIR

INTRODUCTION

Le diéthylstilbestrol est un estrogène synthétisé en Allemagne en 1938, responsable de l'une des catastrophes de l'histoire de la pharmacovigilance moderne en termes de personnes exposées et l'un des plus grands en termes de personnes atteintes. La lésion causée par le DES est un cancer du vagin apparaissant dans la vingtaine, mortel dans 20% des cas en l'absence d'une intervention chirurgicale mutilante. Le délai de détection a plusieurs explications : la manifestation indésirable n'est pas visible à la naissance; les lésions vaginales ne sont décelées qu'après la puberté, lors d'un examen gynécologique; les troubles obstétricaux n'apparaissent que s'il y a grossesse. La notification spontanée a du être complétée par la publication d'une première série de cas et par une analyse cas-témoins faite par des experts neutres.

En 1971 l'accumulation des cas éveille des soupçons car ce cancer survient trop rarement en si bas âge. Malgré sa valeur de signalement irremplaçable, la seule notification spontanée n'aurait pu confirmer l'alerte : il fallut une enquête de pharmacovigilance après la publication des premiers signaux par HERBST. Sept études épidémiologiques furent conduites depuis les années 1970 avec la participation de gynécologues du monde entier. Pour un EIM aussi répandu, c'est celui dont le délai d'apparition après la dernière dose (temps de latence) est parmi les plus longs.

INDICATION NON FONDÉE

En 1946 le médecin bostonnais OW SMITH suggère à partir de théories endocriniennes non fondées que l'administration durant la grossesse pourrait prévenir les fausses couches et le travail prématuré; il publie en 1948 et en 1949. Les obstétriciens américains le croient. En 1953 un certain DIECHMANN publie un essai contrôlé bien planifié, bien exécuté et bien analysé. Les conclusions sont que dans le groupe exposé au DES il y a plus d'avortements, de prématurités, de mortalités néonatales. Une nouvelle analyse statistique de cet essai par BRACKBILL et BERENDES en 1978 confirme ces conclusions. Le drame est impressionnant par le nombre de femmes que l'on croit avoir été exposées entre les années 1941 et 1971 : 2-3 millions d'américaines et 4 millions d'européennes; en Hollande, plus de 280 000 femmes enceintes qui désiraient éviter la fausse-couche; l'estimation de 3-400 000 vaut pour le Canada; elle est de 160 000 en France où l'on prévoit qu'en l'an 2015 cinquante cancers du vagin auront fait leur apparition.

MALIGNITÉ A RETARDEMENT

Vers l'âge de 19 ans (entre la naissance et 34 ans), on estime qu'environ une sur 3 000 filles nées de femmes exposées sera atteinte d'un adénocarcinome à cellules claires de la vulve : l'intervalle de confiance à 95% s'étend de 1/1 000 à 1/10 000. D'autres problèmes obstétricaux et gynécologiques sont observés, moins graves mais plus fréquents :

- Adénose cervicale d'évolution favorable.
- Anomalies génitales comme l'hyperplasie cervicale, l'utérus hypoplasique, l'utérus en T.
- Troubles fonctionnels : fécondité diminuée, grossesse ectopique, fausses couches [RR = 9,2:1], prématurité [RR = 5:1].
- Chez les hommes exposés in utero on retrouve des malformation génitales bénignes : petits testicules, kystes de l'épididyme.
- Il persisterait quelques séquelles même à la 3^e génération.

MESURES ENTREPRISES

En 1977 la France retire l'indication obstétricale. Le 17 octobre 1991 le fabricant règle hors cour pour 4,25 millions \$US la plainte d'une fille-DES (2^e génération) déposée dans l'état de New York, sans quoi la cour se préparait à imposer un règlement de 12,75 millions. En Hollande, les recours collectifs sont déboutés. Les poursuites des petites filles-DES (3^e génération) dans l'État de New-York sont également refusées. On assiste à la formation du mouvement DES-Action aux EU en 1975, au Canada en 1982, au Québec en 1986 – DES Action Canada, CP 233, Montréal (Québec) H3X 3T4 – TÉL: 514.482.32.04 – FAX: 514.482.14.45

Ce sera au tour de la France en 1987 et de la GB en 1989. Il est voué au dépistage des femmes exposées in utero, à l'organisation de recours collectifs, au conseil des médecins et des femmes au sujet de leur surveillance médicale. Ce mouvement a révélé l'importance des groupes de consommateurs pour mener à bien le suivi de ces femmes, suivi qui doit durer toute la vie pour elles et doit s'étendre à la troisième génération.

ÉPILOGUE

On ne peut rejeter le blâme sur un fabricant peu consciencieux qui chercherait à rentabiliser son nouveau produit en ralentissant les démarches qui mènent au retrait de l'indication car dans le cas du DES ce sont les médecins qui décidèrent d'utiliser un produit dans une nouvelle indication sans preuves à l'appui et malgré la démonstration d'inefficacité et d'effet nuisible dans ces indications. (Médecine factuelle, où étais-tu ?) La profession médicale a montré des réticences, une quasi résistance passive.

HERBST AL, ULFELDER H, POSKANZER DC. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *NEJM* 1971; 284: 878-881 – RÉDACTION. *Rev Prescrire* 1991; 11(109): 359 – SULLIVAN. *New York Times* 1991; 18 Oct – BRAHAMS. *Lancet* 1991; 338: 2 nov – WILCOX. *NEJM* 1995; 332: 1411 – GIUSTI. *Ann Intern Med* 1995; 122: 778 – AURICHE. *Rev Prescr* 1996; 16(164): 571

DIFFÉRENCE DE RISQUE

VOIR Risque attribuable

risk difference

DIGITALIQUE : INTOXICATION

Historiquement, premier syndrome indésirable médicamenteux décrit spontanément et correctement en Occident grâce à l'acuité d'observation du D^r WITHERING en 1785.

DINITROPHÉNOL

Produit d'intérêt historique puisqu'il fut associé au premier cas de cataracte «toxique» observé en 1935. On avait «essayé» le 2-4 dinitrophénol contre l'obésité après l'observation fortuite d'un effet amaigrissant; le retrait fut aussi spontané que la notification. Le gros bon sens prévalut et l'on décida qu'il n'était guère acceptable de risquer la cécité pour perdre quelques kilos.

DIPHÉNYXOLATE : APNÉE

Si cet anti diarrhéique ne pouvait causer d'apnée chez l'enfant qu'après une surdose franche, cela releverait uniquement de la toxicovigilance, mais on observe parfois cet EIM après administration de doses normales en pédiatrie. Après avoir reçu 45 notifications du type illustré ci-après, la pharmacovigilance australienne decida sans hésitation de révoquer l'AMM de la suspension pédiatrique

du produit incriminé.

Le bébé était bleu. Un garçonnet de deux ans et demi retrouvé apnéique dans son lit nécessite 14 heures de réanimation durant lesquelles on finit par découvrir le produit suspect dans le liquide gastrique. – ADRAC. *Med J Austr* 1980; 2: 292

DIRECTION DU MÉDICAMENT

Drugs Directorate

Structure du ministère de la Santé responsable de l'enregistrement des nouveaux produits et du programme national de pharmacovigilance dans les pays développés. Synonyme de Agence du médicament. Au Canada elle est depuis 1996 nommée *Therapeutic Products Directorate*. En GB c'est la *Medicines Control Agency (MCA)*, aux EU elle se nomme *Food and Drug Administration (FDA)* et en Australie c'est la *Therapeutic Goods Administration (TGA)*.

DISCLAIMER

Terme anglais désignant le déni ou la dénégation de responsabilité accompagnant le résumé d'une notification ou d'une série de notifications présentées sous forme de listage (*line listing*), préparé par un fabricant ou une agence gouvernementale. On dit aussi *caveats*.

DISCONTINUATION

En réglementation pharmaceutique, terme anglais plus neutre que *suspension* ou *withdrawal* pour désigner un arrêt de commercialisation.

En pharmacothérapie, terme anglais équivalent à l'arrêt, la cessation, l'interruption de l'administration du produit suspect. Abrévié D/C dans les dossiers médicaux rédigés en anglais.

DOCUMENTATION QUALITY

Quand cette locution anglaise concerne une notification spontanée elle équivaut à la validité au sens large – fiabilité factuelle, plausibilité biologique, informativité. Attention, certains auteurs anglo-saxons confondent la qualité avec l'imputabilité (*Did it?*) ou encore avec la capacité (*Can it?*).

DOCUMENTED REACTION

Cette locution anglaise, qui sous-entend "*well documented reaction*", équivaut à *préalablement documenté* et concerne la capacité de produire un effet indésirable que l'on reconnaît à un médicament. VOIR Capacité préalablement documentée

DOCUMENTED REPORT

Cette locution anglaise, qui sous-entend "*well documented report*", équivaut à *notification valide* au sens large du mot, la validité comprenant la fiabilité factuelle, la plausibilité et l'informativité. Certains auteurs anglo-saxons qui utilisent *documented* au lieu de *causally related* confondent validité et imputabilité; confusion à éviter.

DOCUMENT SOURCE

source document

Originaux des écrits relatant une notification faite à un Centre de pharmacovigilance. Le dossier consigné et archivé peut inclure plusieurs éléments :

- Fiche de notification originale (courrier postal ou électronique, télécopie) signée par le notificateur;
- Photocopie du rapport du médecin-légiste ou du pathologiste, le cas échéant;

- Photocopie du compte rendu d'hospitalisation tiré du dossier;
- Photocopie de résultats d'analyses paracliniques;
- Notes originales du responsable du Centre en cas de notification verbale faite en personne ou par téléphone;
- Réponses du notificateur aux questions contenues dans le courrier de réponse et dans le courrier de relance s'il y a lieu.

Les autres documents refléteront la série d'échanges de renseignements déclenchés par la déclaration originale :

- Impression (*printout*) de l'observation après sa saisie dans la base de notifications;
- Courrier de réponse du Centre, dans tous les cas;
- Courrier de relance du Centre, si jugé opportun;
- Notes prises lors de la consultation du Centre avec des médecins spécialistes, avec le fabricant, et avec un Comité d'évaluation des EIM, le cas échéant.

DOPAGE

doping

Utilisation de substances – dont plusieurs sont des médicaments ordonnancés – visant à améliorer la performance sportive. L'objectif n'est pas médical ni thérapeutique car les sujets sont sains, non malades. L'implication – pour ne pas dire la complicité – des professions médicale et pharmaceutique résulte de la nécessité d'une ordonnance pour que l'athlète obtiennent la substance de façon réglementaire sur le plan commercial. Le prescripteur qui prend à coeur la santé de l'athlète devrait éviter de prescrire dans ce contexte et, s'il le fait pour éviter une utilisation sans surveillance médicale, devrait redoubler de vigilance quant à la prévention, la détection et la correction des éventuels EIM dont certains peuvent être graves

DOSAGE PLASMATIQUE

En clinique – Le dosage plasmatique d'un médicament fait partie de la *surveillance des patients en pharmacothérapie*, quand le produit présente une fenêtre thérapeutique étroite. On dit aussi monitoring du médicament (*therapeutic drug monitoring*). L'objectif est d'atteindre des taux assez élevés pour exercer l'effet pharmacologique tout en évitant des taux trop élevés qui seraient nocifs, «toxiques». Il constitue donc un moyen de *prévention* des EIM dose-dépendants plutôt qu'un moyen de détection de ces EIM.

En imputation – Quand un EIM est lié à la prise d'une dose suprathérapeutique ou d'une surdose franche, le dosage plasmatique du produit suspect peut s'avérer très utile. On l'utilise systématiquement dans les Centres antipoison et au cours des autopsies médico-légales. Idéalement le prélèvement est fait juste avant le début de la réaction indésirable. Noter qu'en imputation bayésienne le dosage plasmatique fait logiquement partie des critères prédictifs particuliers puisqu'il s'agit d'un facteurs favorisant.

DOSE CRITIQUE

Celle dont le moment de la prise sert à calculer le délai d'apparition d'un EIM.
VOIR Délai d'apparition

DOSE QUOTIDIENNE STANDARDISÉE

Defined Daily Dose (DDD)

Dose quotidienne d'entretien recommandée chez l'adulte dans l'indication principale du médicament. L'abréviation DDD est d'usage en français. Une dose représente un jour-traitement pour une personne dans une population. Elle est calculée dans un pays donné d'après le volume des ventes et la population. L'OMS utilise la DDD par 1 000 habitants comme unité internationale pour comparer la consommation entre les pays. La réalité est parfois différente, d'où la notion complémentaire de dose quotidienne moyenne. La détermination des DDD est effectuée par le Centre collaborateur OMS pour la Méthodologie statistique du médicament (*WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*) à Oslo en Norvège.

DOSSIER D'ÉVALUATION CLINIQUE

Document présenté aux autorités pour obtenir l'AMM d'un nouveau produit dans au moins une indication, contenant le résultat des études de phase I, II et III. Dans le cas d'un produit déjà commercialisé il faudra soumettre un nouveau dossier contenant des études additionnelles pour obtenir une nouvelle indication. La confidentialité de ce dossier – sous prétexte de «secret industriel» – empêche les pharmaco-épidémiologistes de prendre connaissance de tous les EIM observés durant les essais cliniques; cet état de fait a été dénoncé comme un manque de transparence inacceptable.

VOIR AEÉM : Transparence – Erice : Déclaration – Uppsala : Déclaration

DOUBLE BLIND TRIAL

Essai à double insu, en double aveugle.

DOUBLE INSU

Aussi désigne *double aveugle*, cette mesure de contrôle utilisée au cours d'un essai thérapeutique comparatif désigne l'ignorance (du traitement assigné) par :

LE MALADE

- En tant qu'évaluateur des critères de jugement, par exemple l'angineux qui évalue ses crises sur un questionnaire; l'insu est inutile si le critère d'évaluation est une variable biologique, par exemple un taux de glycémie mesuré par un appareil entièrement automatisé. L'insu du malade-évaluateur assure la *comparabilité des mesures* entre les groupes de traitement.

- En tant que sujet dont les symptômes peuvent être influencés par la confiance dans le traitement, par exemple au cours d'une évaluation d'un antimigraineux. L'insu du malade-sujet assure la *comparabilité des conditions expérimentales* entre les groupes de traitement.

L'EXPÉRIMENTATEUR

- Tout membre de l'équipe d'expérimentation, en tant qu'évaluateur des critères de jugement, par exemple le médecin qui questionne le malade, le radiologiste qui interprète un cliché. L'insu de l'évaluateur assure la *comparabilité des mesures* entre les groupes de traitement.

- Tout membre en tant que thérapeute, peut influencer le sujet et lui communiquer sa confiance s'il connaît le traitement assigné. L'insu du thérapeute assure la *comparabilité des conditions expérimentales* entre les groupes de traitement.

DOUBLON

duplicate report

Seconde notification ou publication de la même observation clinique – même patient, même réaction, même produit, même date – dans une base de notifications ou dans la littérature. Le notificateur n'est pas nécessairement le même. Hantise du fabricant lorsqu'il s'agit d'un signal important. Ne pas confondre avec notifications *multiplés* concernant des patients différents ayant présenté un même EIM associé au même produit suspect.

La notion de *faux doublon* est intéressante : il s'agit bien d'un seul et même incident mais les informations des deux rapports sont complémentaires. Par exemple la déclaration du pharmacien ne contient pas les mêmes renseignements que celle du prescripteur; ou encore la notification du médecin traitant de la réaction, d'abord soumise par téléphone au fabricant, ne contient pas les mêmes informations que dans la version électronique déclarée par Internet aux autorités.

DRUG

Terme anglais utilisé dans trois sens différents en pharmacovigilance :

- **Principe actif** (= *active ingredient*).
- **Médicament, produit pharmaceutique** pris dans son entier (= *medicine*; = *drug product*), comprenant un principe actif et des excipients.
- **Drogue illicite** (= *street drug*).

DRUGDEX

Dictionnaire du médicament présenté sur CD-Rom par la maison Micromedex, outil d'enseignement couvrant les produits commercialisés aux EU. Une large partie consacrée aux EIM est bien commentée et bien référencée. L'abonnement est cher pour les particuliers mais un accès gratuit est offert dans plusieurs bibliothèques de santé d'où l'on peut faire imprimer les sections pertinentes d'une monographie. Les pharmaciens nord-américains sont familiers avec cet outil d'emploi facile.

DRUG INFORMATION ASSOCIATION (DIA)

Cette société fondée en 1964 aux É-U se présente ainsi : *An independent, non-profit, international association [that] for the exchange and dissemination of information that is intended to advance the discovery, development, evaluation and utilization of medicines and related health care technologies. Members represent all areas of the pharmaceutical, industry, government regulatory agencies, contract companies and academic institutions [...]*

L'inscription donne droit aux « produits » suivants :

- **Drug Information Journal** trimestriel. Voir cette entrée
- **DIA Newsletter**, un bulletin trimestriel des nouvelles de l'association qui contient un répertoire des publications sur les réglementations américaine et européenne : 177 documents étaient disponibles en 1994 par commande postale grâce au Regulatory Publications Service. Une douzaine de documents comme le thésaurus *COSTART* (imprimé ou informatisé) ou le compte-rendu *FDA Postmarketing reporting of adverse reactions DIA workshop* sont également disponibles;
- **DIA Membership Directory**, répertoire des plus de 18 000 membres;
- **Pharmaceutical/Biotech Contract Support Organization Register**, un répertoire des entreprises contractuelles;
- **Calendar of Events**, annonce plus d'une centaine d'activités annuelles de **formation** (ateliers, séminaires, cours et symposia). Par exemple, le 9th *Euromeeting* a été tenu à Dusseldorf, Allemagne en mai 1997 et un quart des séances ont été consacrées à la pharmacovigilance.

Le coût d'adhésion à la DIA est modeste et il n'est pas question de s'en passer si l'on est relié de quelque manière que ce soit à l'industrie. Pour l'année 1999 on propose plusieurs activités de formation continue à l'intention des pharmacovigilants de chaque côté de l'Atlantique; voici quelques exemples des événements proposés:

- *Drug Safety Surveillance and Epidemiology (USA)*
- *Monitoring Drug Safety Through the Life Cycle of a Pharmaceutical Product (UK)*
- *Monitoring Drug Safety: An Update on the Important CIOMS Initiatives (UK)*
- *Drug Safety Monitoring in Third Party Joint Projects (UK)*
- *Adverse Event Reporting: from theory to practice (USA)*: Le programme de cette activité de formation, prévue du 22 au 24 février 1999 à Washington, comprend: CIOMS – ICH (E2a, E2b, E2c, M1, M2) – MedDRA – Nouvelles exigences américaines, européennes et japonaises – Produits en vente libre – Effets indésirables durant les essais cliniques – Impact d'Internet – Détection de signaux – Évaluation de la causalité – Pharmacoépidémiologie et utilisation des banques de données médico-pharmaceutiques – Le libellé des effets indésirables – Retraits du marché – MedDRA et notification électronique au programme AERS à la FDA – Répartition des tâches entre un fabricant innovateur et ses partenaires détenteurs de licences d'exploitation

La pharmacovigilance était représentée au programme de la 35^e réunion annuelle en juillet 1999 à Baltimore, MD. On aborde les thèmes suivants : MEDDRA – Bonnes pratiques cliniques – Rôle des centres antipoison – Libellé des EIM – Surveillance en pédiatrie – Utilisation promotionnelle d'une bonne gestion de la sécurité – Rapport avantage:risque selon CIOMS IV – Sécurité des produits biotechnologiques – Soumission électronique des notifications – Sécurité de l'hormonothérapie substitutive – Rapport périodique – Effets indésirables durant les essais cliniques – Apports de l'informatique

ADRESSE É-U	501 Office Center Drive, Suite 450, Fort Washington, PA 19034-3211
ADRESSE EUROPE	Postfach, 4012, Basel, Switzerland
TÉL: 215.628.22.88	FAX: 215.641.12.29
COURRIEL	dia@diahome.org
SITES WEB	diahome.org et diahome.org/index.htm
COURRIEL EUROPÉEN	diaeuropa@stepnet.de

DRUG INFORMATION JOURNAL

Organe officiel de la Drug Information Association (DIA). Les articles concernant l'industrie du médicament et la médecine pharmaceutique sont consacrés à la production, au traitement et à l'utilisation de l'information au cours de toutes les phases du développement des médicaments. – Consulter la page web : diahome.org/English/dhp5a.htm – On trouve dans ce trimestriel des articles, Voir e des numéros entièrement consacrés à la pharmacovigilance. Par exemple les comptes-rendus de trois ateliers tenus en 1984, 1986 et 1987 à Arlington, VA, dans la foulée du premier symposium de ce type organisé par le D^r Jan VENULET à Morges en Suisse en 1981, pour faire le point sur l'imputation :

- **Atelier sur l'imputation** : HERMMAN RL, Editor. Drug-event association : perspectives, methods and uses. *Drug Inf J* 1984; 18(#3-4, Special issue): 195-352

- **Atelier consacré à la méthode bayésienne** qui y est présentée de façon magistrale. On ressort de cette lecture convaincu de la valeur de l'approche probabiliste comme une alternative supérieure aux algorithmes et au jugement clinique non structuré d'un non expert. Même si ses exigences sont rigoureuses parce qu'elles font appel à des données épidémiologiques précises qui sont rarement disponible et dont la seule recherche documentaire s'avérerait trop laborieuse – ce qui rend la méthode inapplicable en pratique courante – cette nouvelle approche à l'imputation est essentielle à la

compréhension du processus diagnostique des EIM. On le retrouvera en bibliothèque s'il est épuisé à la DIA. Lecture essentielle aux imputologues. – JONES JK, HERMAN RL, eds. The future of adverse drug reaction diagnosis: computers, clinical judgement and the logic of uncertainty. *Drug Inf J* 1986; 20(#4, Special issue): 383-566

• **Atelier consacré à la pharmacovigilance durant le développement du médicament**: Adverse events. *Drug Inf J* 1987; 21 (#1, Special issue): 1-107

DRUG MONITOR

Terme anglais désignant le responsable de la pharmacovigilance d'un produit dans l'industrie, avant ou après l'AMM, équivalent de *Local Safety Officer*. Difficile à traduire, on a proposé pharmacovigile, moniteur(trice), pharmacovigilant(e)...

DRUG MONITORING

En pharmaco-épidémiologie : Équivaut à surveillance médicamenteuse, surveillance pharmaceutique, pharmacovigilance (*Drug Surveillance*).

En pharmacothérapie : Équivaut à une surveillance serrée du patient sous traitement, parfois désignée monitoring ou monitoring pharmacothérapeutique (*Therapeutic Drug Monitoring*).

VOIR Monitoring

DRUG MONITORING CENTER

VOIR Centre de pharmacovigilance

DRUG ORIENTED SURVEILLANCE

VOIR Pharmacovigilance

DRUG PRODUCT

VOIR Produit pharmaceutique

DRUG REGULATORY AGENCY

Agence de réglementation pharmaceutique

VOIR Agence du médicament

DRUG SAFETY

Cette expression anglaise a deux sens selon le contexte : (a) L'innocuité, la sécurité d'un produit pharmaceutique (*safety of a drug*); ou (b) La pharmacovigilance, la surveillance médicamenteuse (*drug safety surveillance*)

DRUG SAFETY

Publication mensuelle chez Adis International pour faire le point sur les connaissances acquises en pharmacovigilance, par des articles de synthèse sur des EIM classés selon le produit, la classe, la manifestation, le système, l'organe ou la catégorie de malades. Traite parfois de la méthodologie de l'acquisition de nouvelles connaissances. Lecture et abonnement fortement recommandés. Consulter les sites de l'éditeur Adis : adis.com/frames.html et adis-usa.com – SIEGE: Suite F-10, 940 Town Center Drive, Langhorne PA 19047, USA – TÉL: 1.800.876.70.82 – FAX: 215.741.52.51

DRUG SAFETY ALERT

VOIR Alerte de pharmacovigilance

DRUG SAFETY CRISIS

VOIR Crise de pharmacovigilance

DRUG SAFETY INVESTIGATIONVOIR **Enquête de pharmacovigilance****DRUG SAFETY REPORTING**VOIR **Pharmacovigilance**

Équivaut à la pharmacovigilance au sens restreint de système de notification spontanée.

DRUG SAFETY SURVEILLANCEVOIR **Pharmacovigilance****DRUG SAFETY UPDATE**VOIR **Rapport périodique de pharmacovigilance****DRUGS AND THERAPEUTIC BULLETIN**

Second bulletin du genre, fondé en 1963 par un pharmacologue clinicien britannique, le P^r Andrew HERXEIMER avec le parrainage de la *Consumers' Association* britannique, membre de l'ISDB. Il fut un certain temps traduit en français sous le nom de *D & TB France*. Ce bulletin présentait l'originalité d'utiliser le symbole «S» pour identifier les références à des comptes-rendus de symposia financés par un laboratoire pharmaceutique, compte-rendus qui n'ont habituellement pas fait l'objet de la même évaluation rigoureuse par les pairs que subissent les manuscrits destinés aux numéros réguliers de ces journaux. Le tirage dépassait 100 000 en 1997.

DRUGS DIRECTORATEVOIR **Direction du médicament****DRUG UTILIZATION REVIEW (DUR)**VOIR **Revue d'utilisation de médicaments (RUM)****DRUG UTILIZATION RESEARCH GROUP (DURG)**

Ce Groupe de travail effectue des revues d'utilisation de médicaments (RUM) depuis ses bureaux de Copenhague au Danemark pour surveiller les profils de prescriptions en plus de collaborer avec le Centre de pharmacovigilance d'Uppsala de l'OMS.

DURÉE D'UN ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE**adverse event duration**

En imputation, l'évolution d'un événement indésirable fait partie des critères diagnostiques de type chronologique. Nous proposons de départager l'évolution en deux segments, l'un est déchallenge-dépendant et l'autre est déchallenge-indépendant.

SEGMENT DÉCHALLENGE-DÉPENDANT

Intervalle entre la dernière dose du produit et la disparition de la réaction. Deux types d'évolution sont à prévoir :

- L'événement disparaît et cette disparition pourra être interprétée en faveur du lien de causalité médicamenteuse (= déchallenge positif). Si le déchallenge est positif on notera alors l'intervalle entre la dernière dose et soit le début de l'atténuation (= délai d'atténuation), soit la résolution complète (= délai de disparition). On notera le temps de disparition (*time to disappearance*), élément d'information souvent important comme critère diagnostique chronologique au cours d'une imputation. Il est clair que cet intervalle entre la cessation du produit et la disparition de la réaction ne peut se mesurer que si la réaction a débuté avant la dernière prise et la réaction est disparue après la dernière prise. On dit aussi évolution au déchallenge (**course upon dechallenge**). VOIR Déchallenge positif

- L'événement persiste ou s'aggrave et cela pourra être interprété en défaveur de la causalité médicamenteuse (déchallenge négatif). VOIR Déchallenge négatif

SEGMENT DÉCHALLENGE-INDÉPENDANT

Ce segment déchallenge-indépendant de l'évolution d'un EIM existe dans deux types de circonstances, selon que l'événement a débuté avant la dernière dose ou après la dernière dose :

L'événement a débuté avant la dernière prise

- L'événement dure aussi longtemps que le traitement avec le produit suspect (*event lasts as long as the treatment with the suspect drug*). Quand l'événement indésirable persiste ainsi durant toute la durée du traitement, cette persistance parfois contribue à l'imputation car il peut être interprété tantôt en faveur de l'étiologie médicamenteuse, tantôt en faveur d'une étiologie pathogène, ou encore être peu contributif.

- L'événement disparaît avant l'arrêt du produit suspect (*event disappears before stopping suspect drug*). Cela se produit quand le traitement n'est pas interrompu à cause de la réaction indésirable. La durée de ce segment avant l'arrêt du produit suspect pourra être interprété en faveur du lien de causalité médicamenteuse, en faveur d'une étiologie alternative, ou encore être non-contributif à l'imputabilité.

L'événement a commencé après la dernière dose

Dans ce cas la durée de l'événement indésirable se trouve à être chronologiquement «hors traitement». Rappelons qu'une dose unique à la fois la première et la dernière dose. Pour les vaccins et les autres formes de prises uniques, la durée est toujours de ce type.

DYSPNÉE

Conscience d'une difficulté à respirer. Elle peut résulter d'un médicament provoquant une bronchoconstriction, un œdème laryngé, une défaillance cardiaque. CIOMS. *PEDS* 1997; 6: 115

E

EARLY WARNING SIGNAL

VOIR **Signal d'alerte**

ÉCHELLE DE CAPACITÉ [PRÉALABLEMENT] DOCUMENTÉE

VOIR Capacité documentée : échelle

ÉCHELLE DE VALEUR DE SIGNALEMENT

VOIR Signalement : échelle de valeur

ÉCHELLE D'IMPUTABILITÉ

VOIR Imputabilité : échelle

ÉCHELLE D'IMPUTABILITÉ EXTRINSEQUE

VOIR Capacité documentée : échelle

ÉCHELLE D'INNOVATION THÉRAPEUTIQUE

VOIR Innovation thérapeutique : échelle

ÉCHELLE DU RISQUE TÉRATOGENÈ

VOIR Tératogène : échelle du risque

EFFET ATTENDU

Il y a trois usages de ce terme : en réglementation, en pharmacologie et en imputation. Pour éviter toute confusion nous limitons son usage dans le présent ouvrage à son sens réglementaire.

En réglementation

expected

EIM libellé dans sa pleine expression dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP), la monographie officielle. Équivalent au niveau **4** = *attendu/libellé* de capacité documentée. C'est le sens que donne la FDA au terme "*expected*". L'utilisation du terme *libellé* dans un contexte réglementaire pourrait éviter la confusion avec le sens pharmacologique. Plusieurs instances officielles continuent d'utiliser *attendu (expected)* dans le sens de libellé dans la monographie. C'est le sens que nous utilisons dans cet ouvrage.

En pharmacologie

expected, predictable

Effet indésirable dont le mécanisme est une *extension* de propriétés pharmacologiques connues du principe actif. L'ICH E2A recommande de ne pas utiliser en pharmacovigilance le sens pharmacologique du terme, "*anticipated from the pharmacological properties of a medicinal product*". Nous préférons dans cet ouvrage dire prévisible (*predictable*)

Un effet peut être prévisible

- par effet *exagéré* sur un récepteur visé;
- par effet *exagéré* ou *normal* sur un récepteur non visé, le mécanisme étant alors dit *latéral, parallèle (side effect)*. On reconnaît le mécanisme des effets de type A, qui sont généralement dose dépendants, moins graves et plus fréquents que ceux de type B.

En évaluation d'une notification (case report evaluation)

Pour déterminer la valeur de signalement d'une notification, il faut connaître, en plus de l'imputabilité, le niveau de capacité documentée (*documented capability, expectedness*), i.e. le degré de reconnaissance de cette capacité par la communauté médicale et par le fabricant dans sa monographie

officielle.

EFFET BÉNÉFIQUE MÉDICAMENTEUX INATTENDU

Unexpected Beneficial Drug Reaction

Un des avantages – pour les malades comme pour les promoteurs – de la surveillance des médicaments après leur mise sur le marché est l'observation de nouveaux effets bénéfiques sur le plan thérapeutique. Parfois ces nouveaux effets sont confirmés par des essais thérapeutiques contrôlés et le fabricant peut obtenir l'inscription de la nouvelle indication dans la mention légale du produit. Par contre il peut s'agir d'un « effet bénéfique médicamenteux orphelin » lorsque cet effet est observé isolément mais de façon assez convaincante. Voici une illustration:

L'oméprazole guérit sa colite ulcéreuse - Un homme de 34 ans souffre de colite ulcéreuse depuis l'adolescence, s'astreint à éviter les produits laitiers et prend de la sulfasalazine. Il endure néanmoins depuis deux ans 3 selles sanguinolentes par jour accompagnées de crampes abdominales. Voilà qu'il prend l'oméprazole pendant 2 semaines à cause d'une oesophagite; 4 jours après la première dose les selles se normalisent et les produits laitiers deviennent tolérables. La colite reprend de plus belle 7 jours après la dernière dose d'oméprazole. Une réadministration d'oméprazole est faite à la demande du patient et 5 jours plus tard la colite ne se fait plus sentir – HEINZOW. *Lancet* 1994; 343: 477 – L'imputabilité, en dehors d'un effet placebo, serait au moins de niveau 3 = *probable*, à cause des courts délais d'apparition (4 jours), de disparition (7 jours) et de réapparition (5 jours).

Nicotine : agitation. Un cancéreux hollandais de 68 ans en phase terminale, traité par une multithérapie appropriée, cesse soudainement sa consommation quotidienne de 30 cigarettes : en 24 heures il se met à présenter pâleur, agitation, soubresauts et confusion accompagnée de cris. Le midazolam sous-cutané s'avère peu efficace comme traitement correcteur. Un patch de nicotine améliore considérablement les symptômes en 3 heures. Voilà un « effet bénéfique inattendu orphelin » qui présente aussi l'avantage de supporter le diagnostic d'un sevrage à la nicotine – KRJNIK. *Lancet* 1995;346:1044

EFFET DE REBOND

rebound effect

Manifestation indésirable qualitativement identique à l'indication mais quantitativement plus sévère, survenant après l'arrêt d'administration d'un médicament. C'est en quelque sorte le retour en force de la manifestation traitée. On dit aussi phénomène de rebond. Paradoxalement, le délai d'apparition se calcule depuis la dernière dose jusqu'au premier symptôme. A distinguer du syndrome de sevrage qui est qualitativement différent de l'indication. L'arrêt brusque d'une médication inductrice de dépendance physiologique est inapproprié et constitue souvent une erreur thérapeutique.

En pharmacothérapie les prescripteurs doivent renseigner le malade sur trois points :

- La façon de **prévenir** l'effet de rebond, par la cessation graduelle plutôt qu'un arrêt brusque,
- Comment **reconnaître** les symptômes de l'effet de rebond, et
- La **conduite à tenir**, comme la reprise du traitement à dose réduite, la substitution par un autre produit ou par une approche non pharmacologique.

Thiazidique : oedème malléolaire. Un gériatre peut juger qu'un thiazidique n'est pas requis contre un œdème des chevilles quand celui-ci est ni cardiaque, ni rénal, ni

hépatique. Il fera alors savoir au patient qu'un œdème rebond temporaire a 23% de chances de survenir, vers la troisième semaine. – DE JONGE. *BMJ* 1994;308:511

EFFET DE SEVRAGE

withdrawal effect

Le syndrome ou effet de sevrage est une manifestation qualitativement différente de la pathologie qui constituait l'indication, survenant après l'arrêt d'un produit. Il y a trois conditions de survenue :

- l'arrêt doit être suffisamment brusque;
- la durée de traitement doit avoir été suffisamment longue;
- la demi-vie du produit suspect doit être assez courte.

En imputation le délai d'apparition se calcule – paradoxalement – de la dernière dose au premier symptôme. En psychogériatrie un sevrage bien fait peut exiger une longue période. Les syndromes ne sont pas limités à l'arrêt de substances comme l'alcool et les benzodiazépines, comme en font foi quelques exemples :

Antidépresseurs sérotoninergiques : accouchement. L'accouchement représente un exemple « naturel » de sevrage pour le bébé quand la mère prend une médication traversant la barrière placentaire. La pharmacovigilance australienne fait état de deux notifications impliquant la sertraline et deux autres liées à la fluoxétine. – ADRAC. *Australian ADR Bulletin* 1997;16(4):14

Antidépresseurs sérotoninergiques : symptômes de sevrage. Une forme atténuée de sevrage – qualifiée de syndrome d'interruption (*discontinuation syndrome*) – potentiellement génératrice de dépendance, pourrait expliquer la difficulté qu'éprouvent certains consommateurs d'antidépresseurs à demi-vie plus courte quand vient le temps de cesser le traitement au moment où leur état dépressif évolue favorablement. – SCHATZBERG. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(suppl 7): 5 – MEDAWAR C. *Int J Risk Safety Med* 1997;??] La pharmacovigilance britannique avait reçu jusqu'en mars 1997 un total de 59 notifications de réactions de sevrage à la fluoxétine dont la demi-vie est de 3 jours, et de 802 réaction à la paroxétine dont la demi-vie est de 21 heures, malgré un volume d'ordonnances 50% plus élevé pour la fluoxétine [MEDAWAR, *Ibid.*].

Myorelaxant : troubles neuropsychiques. Hallucinations, convulsions et autres troubles similaires peuvent survenir à l'arrêt brusque du baclofène, dérivé de l'acide gamma-aminobutyrique utilisé comme myorelaxant des muscles volontaires. – MCA/CSM. *Current Problems in Pharmacovigilance* 1997; 23: 3

Corticothérapie : hypertension intracrânienne. Cet EIM plutôt rare fait partie des nombreux autres qui peuvent compliquer la cessation trop brusque d'une corticothérapie au long cours. – LAROCHE. *Ophthalmologie* 1993; 7: 467 (In French)

Nicotine : agitation. Un cancéreux hollandais de 68 ans en phase terminale, traité par une multithérapie appropriée, cesse soudainement sa consommation quotidienne de 30 cigarettes : en 24 heures il se met à présenter pâleur, agitation, soubresauts et confusion

accompagnée de cris. Le midazolam sous-cutané s'avère peu efficace comme traitement correcteur. Un patch de nicotine améliore considérablement les symptômes en 3 heures. – KRJNIK. *Lancet* 1995;346:1044

Antidépresseur : manie. Un canadien de 49 ans qui prend la sertraline depuis six mois, décide tout à coup de ne pas renouveler son ordonnance. En moins de deux semaines il présente des symptômes de manie. Deux jours après la reprise du traitement, les symptômes commencent à s'atténuer. – PROPST. *Can J Clin Pharmacol* 1997;4:115

EFFET DE TYPE A

La classification en effets de type A et B est due aux britanniques RAWLINS et THOMPSON de Newcastle – In DAVIES 1981: 29 – En pharmacologie, classe de mécanisme d'action. Se dit d'un EIM qui résulte d'une extension des propriétés pharmacologiques du principe actif. Étymologie : augmenté. On dit aussi attendu, orthoergique, prévisible, anticipé, dose-dépendant. Ces effets sont généralement moins graves et plus fréquents que ceux de type B. On les détecte habituellement lors des essais cliniques pré-AMM. On distingue deux sous-classes :

L'exagération non désirée de l'effet pharmacologique désiré, après une dose normale chez un sujet susceptible ou après une dose supra-thérapeutique, par *stimulation exagérée des récepteurs ciblés* par le thérapeute. L'hypotension orthostatique d'un antihypertenseur, la somnolence diurne d'un hypnotique, le choc hypoglycémique de l'insuline...

L'apparition d'un effet pharmacologique non désiré. C'est l'effet dit *latéral, parallèle* survenant après une dose normale ou supra-thérapeutique chez un sujet susceptible, par *stimulation de récepteurs non ciblés* par le thérapeute. La constipation morphinique, l'irritation digestive d'un AINS, la toux aux IECA...

EFFET DE TYPE B

La classification en effets de type A et B est due aux britanniques RAWLINS et THOMPSON de Newcastle – In DAVIES 1981: 29 – En pharmacologie, classe de mécanisme d'action. Se dit d'un EIM qui ne résulte pas d'une extension des propriétés pharmacologiques du principe actif. Étymologie: bizarre. On dit aussi (pharmacologiquement) inattendu, imprévisible, dose-indépendant. Les sous-classes incluent :

L'IMMUNOLOGIE

L'allergie est aussi désignée *hypersensibilité*. Le mécanisme est une réaction immunitaire de l'organisme.

La pseudo-allergie est aussi désignée réaction *anaphylactoïde*. Le mécanisme implique la libération des mêmes médiateurs que lors d'une réaction immunologique médiée par les IgE. Comme lors de réactions aux AINS ou aux opacifiants.

L'IDIOSYNCRASIE

On dit souvent *idiosyncrasie* au sens large, pour désigner une sorte d'intolérance individuelle, en attendant d'élucider le mécanisme d'action d'un EIM rarissime dont la survenue implique le plus souvent une anomalie enzymatique génétique ou acquise, de type dynamique ou cinétique, parfois avec

formation de métabolites toxiques.

Les anomalies enzymatiques congénitales sont aussi désignées idiosyncrasies proprement dites, par exemple l'anémie hémolytique par déficience de G6PD.

Les anomalies enzymatiques acquises. C'est le cas de celles qui résultent d'une interaction médicamenteuse par induction ou inhibition.

EFFET DE TYPE C

La lettre « C » pour usage continu dans une indication chronique. Cette classe ne concerne pas un mécanisme d'action et celui-ci demeure souvent inconnu. Ce type d'effet est souvent une augmentation légère de la fréquence d'une manifestation indésirable (taux chez les exposés) par rapport au taux chez les non exposés (taux de référence). Le délai d'apparition peut être long et surtout très variable. Le signal est souvent de source épidémiologique, donc de nature *quantitative* et seule une approche épidémiologique peut tester l'hypothèse soulevée. Parmi les exemples, le cancer de l'endomètre sous estrogénothérapie substitutive, le cancer du sein sous estrogénothérapie, le cancer de l'endomètre sous tamoxifène, la thrombo-embolie sous anovulants ou durant l'hormonothérapie de substitution. On lira avec profit l'article de MEYBOOM. *PEDS* 1997; 16: 355

EFFET DE TYPE D

La lettre « D » comme dans dose. Cette classe ne concerne pas un mécanisme d'action mais un facteur favorisant lié à l'administration du produit; ce facteur est la dose excessive. Ce sont des EIM de type A qui sont clairement dose-dépendants. Ils résultent souvent d'un mésusage du produit par le prescripteur ou le consommateur.

EFFET DE TYPE E

La lettre « E » comme dans "end of use". Il s'agit des effets de rebond et de sevrage. Ils résultent souvent d'un mésusage du produit par le prescripteur ou le consommateur.

EFFET EN CASCADE

secondary effect

Se dit d'un EIM qui n'est pas l'effet indésirable immédiat, proximal, primaire d'un médicament suspect. Par exemple l'hémorragie digestive est un EIM immédiat mais l'anémie ou même l'état de choc hémorragique seraient des complications, des conséquences, des effets en cascade, tandis que la mort reliée serait une suite ultime. En français on devrait logiquement imiter les anglo-saxons et dire *effet secondaire (secondary effect)* mais la tradition veut que ce terme soit déjà utilisé pour désigner un effet latéral, parallèle (*side effect*) ou même – familièrement – un effet indésirable (*adverse reaction*). Voir aussi les entrées Interférence diagnostique – Mort reliée

Benzodiazépines : fractures de la hanche. Grâce à une approche cas-témoins appliquée au croisement des fichiers médico-pharmaceutiques de la province de Saskatchewan, on a pu observer une augmentation du risque de fracture de la hanche chez les utilisateurs de benzodiazépines à longue demi-vie. L'EIM primaire est une dépression diurne résiduelle du système nerveux central, suivie d'une diminution de la vigilance au cours des déplacements, suivie d'une chute, suivie d'une fracture. – RAY. *JAMA* 1989; 262: 3303

Benzodiazépines : pneumopathie de déglutition (*aspiration pneumonia*). Chez

l'enfant épileptique l'utilisation de benzodiazépines peut entraîner des troubles de déglutition, suivis d'aspiration de matières alimentaires, suivie de pneumonie manifestée par la fièvre et la toux. L'EIM primaire est la dysphagie. – WYLLIE. *NEJM* 1986; 314: 35

Gomme de guar : impaction oesophagienne. Quelques heures après ingestion de trois comprimés de gomme de guar, résidu hydrophile, un américain de 39 ans se présente aux urgences parce qu'il ne peut plus avaler même sa salive. L'oesophagoscopie par tube rigide est requise et déchire l'oesophage, qui doit être réparé chirurgicalement. Quelques jours plus tard survient une embolie pulmonaire massive qui emporte le pauvre obèse. La mort est secondaire à l'embolie, elle même secondaire à l'état post-chirurgical, lui même secondaire à l'endoscopie qui est elle-même secondaire à l'obstruction. L'EIM primaire est une obstruction au site de transit. – FDA. *Desk Guide*...1996

Néphrovigilance. On sait qu'une insuffisance rénale peut être secondaire à une embolie, une hémolyse, une myoglobunurie ou une lithiase médicamenteuses plutôt que qu'un effet primaire sur la fonction rénale (tubulopathie, inhibition des prostaglandines...).

Pancréatovigilance. On sait qu'une pancréatite peut découler d'une hyperlipémie. Le tamoxifène, antiestrogène utilisé contre le cancer du sein, peut exceptionnellement induire une hypertriglycémie suffisamment élevée pour provoquer une pancréatite secondaire. C'est ainsi qu'une japonaise de 36 ans atteinte de cancer du sein fut emportée par une pancréatite survenue quand ses triglycérides atteignirent 36,7 g/l après quatre mois de traitement – NOGOCHI. *Br J Surg* 1987;74: 586

Antifongique azolé : nécrolyse épidermique toxique. Quelques jours après administration vaginale d'ovules et de crème d'un antifongique azolé une canadienne de 25 ans présente un érythème polymorphe généralisé suivi en 24 heures de nécrolyse épidermique toxique précédant une septicémie conduisant à une défaillance rénale aiguë suivie d'une asystolie fatale. HEALTH CANADA. *Canadian ADR Newsletter*. 1997; 7(#4, Oct)

EFFET EXTRINSEQUE

extrinsic effect

Expression utilisée pour désigner les EIM qui ne découlent pas du principe actif d'un produit mais plutôt d'un défaut matériel : excipient, contamination, vice de fabrication, défaut de conditionnement, erreur d'étiquetage, conservation ou préparation inadéquate. VOIR Défaut matériel

EFFET INDÉSIRABLE MÉDICAMENTEUX (EIM)

adverse drug reaction (ADR)

EN PHARMACOVIGILANCE D'UN PRODUIT COMMERCIALISÉ

La définition la plus utilisée est celle de l'OMS. Technical Report 498; 1972 – en harmonie avec le CIOMS et la ICH E2A: «*Toute réponse à un médicament qui est nocive et non recherchée survenant à des doses normalement utilisées chez l'humain dans le but de prévenir, diagnostiquer ou traiter une maladie, ou pour modifier une fonction physiologique.*» – "A response to a drug which is noxious and

unintended and which occurs at doses normally used in man for prophylaxis, diagnosis, or therapy of disease or for modification of physiological function."

Noter que cette définition ne comprend pas l'inefficacité pharmacologique, ce qui ressemble à celle de KARCH et LASAGNA. *JAMA* 1975; 234: 1236 qui avaient ajouté une précision à la définition de l'OMS «[...] à l'exclusion de l'inefficacité à produire l'effet attendu.»

La définition de la FDA est plus large car elle inclut les notions de surdosage accidentel et intentionnel, d'automédication et d'abus, de sevrage, et d'inefficacité pharmacologique : « *Toute manifestation indésirable associée à l'usage d'un médicament chez l'humain, au cours de la pratique professionnelle, après un surdosage accidentel ou intentionnel, ou résultant d'un abus ou d'un sevrage, ainsi que l'incapacité significative de produire un effet pharmacologique attendu.* »

EN COURS D'ESSAI CLINIQUE.

Selon ICH E2A, "*All noxious and unintended responses to a medicinal product related to any dose should be considered adverse drug reactions.*" Le mot "response" implique qu'il s'agit plus que d'un simple événement; une relation de causalité entre le produit et la réponse demeure une possibilité raisonnable.

Précision sur la terminologie française. Les termes de « réaction » ou « effet », de même que « indésirable » ou « nocif » sont interchangeables quant à leur signification. La notion de suspicion de causalité, aussi faible soit-elle, est toujours présente dans l'expression « effet » ou « réaction », contrairement à l'expression « manifestation » ou « événement » qui désigne cette survenue soit chez des malades non exposés à un produit suspect, soit chez des patients exposés sans considération d'un quelconque lien de causalité avec le produit.

EFFETS INDÉSIRABLE MÉDICAMENTEUX INATTENDU **unexpected adverse drug reaction**

Selon ICH E2A, "*An adverse reaction, the nature or severity of which is not consistent with the applicable product information*". Pour un produit commercialisé l'information est celle de la monographie, du résumé des caractéristiques du produit. En pharmacologie clinique d'un médicament de recherche pré-AMM, c'est la brochure investigateur qui représente la source d'information. Au lieu de inattendu, on dit souvent non libellé (*unlabeled*).

EFFET INTRINSEQUE **intrinsic effect**

Terme utilisé pour désigner un EIM découlant du principe actif contenu dans un produit pharmaceutique, par opposition aux EIM attribués à des composants non-actifs ou à la suite d'un défaut matériel. Comprend les effets de type A et ceux de type B. Voir aussi Effet extrinsèque

EFFET LATÉRAL **side effect**

Les effets latéraux sont ceux qui résultent de la stimulation de *récepteurs autres que ceux ciblés* en vue de l'effet thérapeutique. Ils font partie des EIM de type A et constituent une extension des propriétés pharmacodynamiques du principe actif sur des récepteurs, ce qui les rend prévisibles et dose-dépendants.

L'appellation effet « latéral », et jusqu'à un certain point effet « parallèle », représente une

traduction littérale de *side effect* au sens spécifique du terme. Le terme anglais est logique puisqu'il rend compte de la notion de récepteurs à côté de ceux que l'on désire affecter. La tradition semble cependant préférer *effet secondaire*. BÉGAUD. *Dictionnaire...*1995;24 (In French)

Un EIM latéral peut devenir l'effet pharmacologique sous-jacent à un effet thérapeutique lorsque le prescripteur change d'indication:

Térazosine. Cet alphabloquant adrénergique que l'on prescrit dans le prostatisme peut causer de l'hypotension indésirable; mais le même produit destiné à un hypertendu peut occasionner des symptômes mictionnels indésirables.

EFFET LISTÉ

Listed ADR

Terme réglementaire concernant les Rapport périodiques de pharmacovigilance (ICH E2C). Tout EIM dont la nature, la sévérité, la spécificité et les suites sont conformes aux renseignements du Résumé de pharmacovigilance préparé par le Détenteur d'AMM (**Company Core Safety Information**). A distinguer de effet attendu.

EFFET MASQUANT

VOIR Interférence diagnostique

On peut aussi appliquer ce terme aux interactions avec les épreuves paracliniques (*interactions with laboratory tests*).

VOIR Interaction : laboratoire

EFFET NOCEBO

nocebo effect

Effet indésirable médicamenteux dont le mécanisme est psychologique, basé sur la méfiance envers le produit, par opposition à effet placebo qui est un effet thérapeutique désirable et recherché basé sur la confiance.

Zidovudine. Un immunodéprimé était pris de panique après chaque prise de zidovudine. Au cours d'un essai à double insu effectué avec son plein consentement pour comparer placebo et zidovudine, il paniquait aux deux produits. Il en guéri par la divulgation du code de randomisation des jours-traitements de cet essai à effectif unique (*N of 1 trial*).

EFFET NON LISTÉ

Unlisted ADR

Terme réglementaire concernant les Rapport périodiques de pharmacovigilance (ICH E2C). Tout EIM dont la nature, la sévérité, la spécificité et les suites sont non conformes aux renseignements du Résumé de pharmacovigilance préparé par le Détenteur d'AMM (**Company Core Safety Information**). A distinguer de effet inattendu.

EFFET PARALLELE

side effect

VOIR Effet latéral

EFFET PARADOXAL

paradoxical effect

Se dit d'un EIM dont les conséquences sont à l'opposé de l'effet pharmacologique ou thérapeutique recherché. On dit aussi *effet pervers*. Il constitue l'exemple par excellence d'effet indésirable pratiquement impossible à imputer au cours d'une observation clinique et parfois même à suspecter. Le plus souvent un essai clinique comparatif est requis pour confirmer ou exclure la suspicion. Le paradoxe peut être pharmacologique quand l'effet pharmacodynamique observé va dans le

sens opposé à l'effet recherché. Le paradoxe peut être thérapeutique quand le produit provoque une manifestation indésirable à l'opposé du bénéfice clinique recherché; c'est ici que l'appellation effet pervers prend le plus son sens puisqu'on obtient un effet clinique ultime contraire à celui visé. Voyons quelques illustrations d'ordre pharmacologique ou thérapeutique ou les deux à la fois:

Anti-arythmiques de type I qui causent un arrêt cardiaque fatal - L'histoire de l'encainide et de la flécainide est typique. Au cours des essais de phase III des cliniciens notaient des arrêts cardiaques fatals mais comme le but du traitement était justement de prévenir les arythmies fatales chez des survivants d'arrêt cardiaque associés à un infarctus, il était pratiquement impossible d'imputer ces cas au produit car l'arrêt cardiaque est une complication typique de la maladie traitée et l'objectif du traitement était d'en réduire la fréquence. Il fallut pour trancher la question recourir à l'essai thérapeutique comparatif CAST. Le paradoxe est pharmacologique (arythmies plus fréquentes) et thérapeutique (morts subites plus fréquentes).

Corticoïdes : allergie paradoxale. L'EIM est une allergie immédiate, respiratoire ou cutanée, parfois grave, causée par le principe actif, surtout par voie IV, apparaissant entre quelques secondes à quelques heures, impliquant les glucocorticoïdes courants (hydrocortisone, méthylprednisolone, dexaméthasone, prednisone, prednisolone, etc), survenant dans deux tiers des cas chez des patients atopiques. Imprévisible et rarissime puisqu'il n'y avait que 23 cas publiés en 1994 et seulement une notification sur 3413 dans un CRPV français. Cet EIM doit dans tous les cas être noté au dossier car un rechallenge serait positif dans la moitié des cas. Il est paradoxal quand un corticoïde est utilisé comme traitement correcteur d'une allergie mais il n'est pas paradoxal quand le produit est utilisé ontrre une maladie auto-immune – RÉVEILLEAU-RICHARD. *Thérapie* 1994;49:57 (In French)

Agoniste bêta-adrénergique : asthme mortel. Le fénotérol est un bronchodilatateur administré en inhalation, dont l'usage au long cours fut soupçonné d'aggravations mortelles ou quasi-mortelles des crises d'asthme. La confirmation de ce signal fut fournie par une approche cas-témoin greffée sur un croisement des fichiers médico-pharmaceutiques de la province du Saskatchewan; sa publication est un classique du genre. La notification spontanée pouvait soulever cette hypothèse sans toutefois pouvoir la confirmer ni l'infirmier. – SPITZER WO et al. The Use of Beta-agonists and the Risk of Death and Near-death from Asthma. *NEJM* 1992; 326: 501-506

Un fibrate : mortalité. Le clofibrate, un des traitements hypolipémiants expérimentaux lors du Coronary Drug Project (CDP), visait à réduire la mortalité coronaire. On observa toutefois que la mortalité toutes causes et la mortalité non-cardiovasculaire étaient plutôt en augmentation. Le CDP était un essai contrôlé de prévention primaire – chez des hommes non coronariens au départ Å, ce qui rend évidemment cet excès de mortalité encore plus inacceptable que s'il s'était agi d'un essai de type curatif ou, à la limite, de prévention secondaire sur la mortalité cardiovasculaire. Cet effet nocif paradoxal fut observé jusqu'à 4 ans après la dernière dose du produit. Le mécanisme demeure toujours inexpliqué. – *Br Heart J* 1978; 40: 1069 – *Lancet* 1980; 2: 379

Inhibiteurs calciques et morbi-mortalité cardiovasculaire. Cette famille de médicaments à visée cardiovasculaire a fait l'objet de signaux originant d'enquêtes épidémiologiques de type cas-témoins – PSATY. *JAMA* 1995; 274: 620 – et de type suivi de cohortes – PAHOR. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 1191 Å, semant un doute non pas sur l'effet pharmacologique antihypertenseur ou antiangineux mais sur le service médical rendu en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues. La controverse fut orageuse. Quand la poussière retomba, on finit par limiter la suspicion d'effet thérapeutique paradoxal à l'usage

- en monothérapie
- à pleine dose
- de nifédipine orale
- à libération immédiate
- en première intention
- dans le traitement au long cours
- de l'angine stable et de l'hypertension artérielle.

Dihydropyridine sublinguale : utilité controversée dans la crise hypertensive.

Qu'arrive-t-il quand une indication n'a jamais été officielle et que des mesures préventives semblent de Voir s'imposer ? Après-tout une Administration ne peut retirer une indication qu'elle n'a jamais admise dans la monographie d'un produit. Il y a ainsi controverse aux EU au sujet de l'administration sublinguale des gélules de nifédipine à libération immédiate dans les crises hypertensives vues aux urgences, controverse basée sur quatre éléments :

- l'absence d'indication officielle;
- la survenue de complications parfois mortelles;
- l'efficacité pharmacologique indiscutable;
- l'absence de bénéfice thérapeutique démontré.

La FDA n'a jamais approuvé cette indication mais les urgentologues ont d'eux-même décidé de cet usage. La rationnelle est qu'une tension très élevée pourrait mener à une complication hémorragique, la nifédipine est antihypertensive, et l'absorption par voie sublinguale est plus rapide que par voie digestive.

Effet pharmacologique – La tension chute rapidement, parfois trop, entraînant un risque de stimulation sympathique réflexe. L'effet hypotensif est un critère intermédiaire d'efficacité, à distinguer d'un éventuel bénéfice thérapeutique qui serait la prévention d'hémorragie cérébrale ou de défaillance cardiaque imminente induite par la crise hypertensive.

Complications – Des hypotensions profondes après la prise de gélules sublinguales peuvent être suivies d'oedème pulmonaire, d'infarctus myocardique, d'accident vasculaire cérébral, Voir e de décès. C'est un article de GROSSMAN. *JAMA* 1996; 276: 1328 qui déclencha l'enquête dans la littérature; ces auteurs estiment maintenant le total des décès rapportés à onze. La recherche documentaire de SEMPLICINI. *JAMA* 1997; 277: 787 a repéré 34 EIM graves chez 3792 hypertendus exposés.

Rapport bénéfice-risque peu favorable – Si chaque urgence hypertensive s'accompagnait d'un risque substantiel d'hémorragie cérébrale, d'encéphalopathie ou de défaillance myocardique, il eut été facile de vérifier l'impact de la nifédipine en la comparant avec d'autres hypotenseurs grâce à un essai thérapeutique comparatif. WINKER. *JAMA* 1996;276:1342 et 1997;277:790

Warfarine : thrombose. La nécrose cutanée par anticoagulant oral de type antivitamine K résulte d'une thrombose des capillaires et veinules périphériques, secondaire à une chute brutale de la protéine C inhibitrice de la coagulation. La warfarine a été impliquée dans plus de 300 observations publiées depuis une quarantaine d'années et la perte d'un pénis, d'une jambe, d'un ou des deux seins, fait malheureusement partie de son palmarès iatrogène. La suspicion ne fut pas immédiate après la première observation clinique de FLOOD. *NYSJM* 1943; 43: 1121 car il fallut attendre 11 ans pour lire le second rapport de VERHAGEN. *Acta Med Scand* 1954; 148: 453 et cet EIM ne fut reconnu (capacité documentée de niveau **3 = reconnue**) qu'après la publication de deux autres cas par KIPEN. *NEJM* 1961; 265: 638, soit 18 ans après la première publication.

EFFET PLACEBO

placebo effect

Effet désirable médicamenteux d'origine psychologique dont le mécanisme, plutôt que d'être lié à un effet pharmacologique du principe actif, est basé sur la *confiance dans le produit*. Cette confiance peut être potentialisée par la confiance qu'inspire le médecin, le pharmacien, la publicité, la culture populaire, l'expérience personnelle du produit. Dans le cadre d'un essai thérapeutique comparatif, l'effet placebo peut être renforcé en raison de l'encadrement, l'attention et l'enthousiasme de l'équipe de recherche.

EFFET SECONDAIRE

Cette expression est utilisée en pharmacovigilance dans trois sens différents :

Sens large, familier

adverse reaction

Il désigne un effet indésirable iatrogène, médicamenteux ou non.

Premier sens restreint

side effect

Il est l'équivalent d'effet latéral ou effet parallèle, expressions qui portent moins à confusion; la tradition fait toutefois que c'est dans ce sens qu'il est présentement le plus souvent utilisé.

Second sens restreint

secondary effect

Il désigne une conséquence découlant d'un événement initial, par un effet en cascade. Ainsi un décès peut être *secondaire* à l'effet pro-arythmique de l'encaïnide ou de la flécaïnide, une intoxication digitalique peut être *secondaire* à l'effet hypokalémiant d'un diurétique. Pour éviter toute confusion avec les deux premiers sens, nous utilisons dans cet ouvrage l'expression «effet en cascade». – RIEDER. *Drug Safety* 1994;11:196

EFFET TOXIQUE

Cette expression est utilisée dans deux sens différents et pour éviter toute confusion il serait préférable de l'éviter dans le contexte de la pharmacovigilance.

En toxicovigilance

Réaction déclenchée par une surdose franche, massive, intentionnelle ou accidentelle, une « intoxication » qui joue ainsi le rôle de facteur favorisant. Par exemple une intoxication à l'acétaminophène qui sera traitée dans un Centre antipoison.

En pharmacovigilance

Certains se servent du terme pour désigner un mécanisme d'action : effet nocif pour des systèmes enzymatiques plutôt que sur des récepteurs. On dit souvent *idiosyncrasie* jusqu'à élucidation du vrai mécanisme.

En réglementation française

On se rappellera que depuis 1984 en France, « *tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet inattendu ou toxique susceptible d'être dû à un médicament qu'il a prescrit doit en faire la déclaration immédiate au CRPV* ». Le terme « toxique » désigne un EIM résultant d'une dose supra-thérapeutique ou d'une surdose franche (suicide, accident), deux modalités d'administration qui ne surviennent qu'après la mise sur le marché.

BÉGAUD. *Dictionnaire...*1995;26

EIM

VOIR **Effet indésirable médicamenteux**

ELECTRONIC STANDARDS FOR THE TRANSFER OF REGULATORY INFORMATION (ESTRI)

Les standards de transmission électronique d'informations normalisées à des fins administratives ont été l'objet du Groupe de travail ICH M2 de la Conférence internationale d'harmonisation.

ELSEVIER SCIENCE

Éditeur d'ouvrages irremplaçables en pharmacovigilance, comme *Meyler's Side Effects of Drugs, Side Effects of Drugs Annual*, et le périodique recommandé *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. La liste complète est disponible sur Internet.

SITE WEB

www.elsevier.nl/locate/ContentsDirect

COURRIEL

csubsub@elsevier.co.uk

EMBASE DRUGS AND PHARMACOLOGY

Ce service de repérage automatisé de la littérature, produit par *Excerpta Medica* et disponible sur CD-Rom, est un outil de recherche documentaire qui s'avère souvent supérieur à *Medline* pour recenser les observations cliniques d'EIM (*ADR case reports*), surtout celles publiées dans une langue autre que l'anglais. Il faut toujours mentionner les limites temporelles de la recherche effectuée soit pour vérifier la capacité documentée d'un EIM, soit pour préparer un article de synthèse sur le profil d'effets indésirables d'un produit.

EMEA

European Medicines Evaluation Agency

VOIR Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (AEÉM)

ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE

**safety signal evaluation (CIOMS IV);
signal follow-up, tracking**

Démarche scientifique déclenchée par un signal potentiellement important et conduite pour

évaluer ce signal. On dit aussi *évaluation de signal*. La démarche est dite scientifique parce qu'elle vise à acquérir de nouvelles connaissances au sujet de la sécurité d'un produit. La source du signal peut être une série de notifications spontanées, une nouvelle observation en toxicologie expérimentale, les résultats d'une enquête épidémiologique ou d'un essai thérapeutique. Quand un signal mérite de déclencher une enquête on dit parfois que c'est un signal d'alerte (*early warning signal*). Un signal est dit important si sa confirmation entraînerait une rupture de l'équilibre avantage: risque et nécessiterait d'entreprendre une ou plusieurs mesures (*actions taken*). – CIOMS IV 1998 – MEYBOOM RHB, EGBERTS ACG, IR EDWARDS et coll. Principles of signal detection in Pharmacovigilance. *Drug Safety* 1997; 16: 355-365

La génération (détection) de signal et la poursuite d'enquête de pharmacovigilance représentent la fonction principale des structures réglementaires ou industrielles de pharmacovigilance. On cherchera d'abord à confirmer la validité du signal, quelle que soit son contenu et sa source, puis à effectuer une recherche documentaire; ces deux procédures représentent des volets internes, où la circulation de l'information est limitée aux intervenants gouvernementaux et industriels.

Qualitatif et quantitatif. Un signal par notification est considéré qualitatif par rapport aux signaux quantitatifs provenant d'étude épidémiologiques. Noter que le contenu d'un signal qualitatif peut être

- la **nature** d'un nouvel EIM (première hépatite...),
- un degré de **gravité** (première hépatite fulminante...),
- une précision sur la **spécificité** (première hépatite cytolytique...),
- un nouveau **facteur favorisant** (hépatite par interaction médicamenteuse...).

Par contre le contenu d'un signal quantitatif est limité à une augmentation de fréquence. Par exemple au cours d'un essai clinique ou d'un suivi de cohortes, une augmentation des transaminase plus fréquente dans le groupe traitement que dans le groupe témoin; au cours d'une enquête cas-témoins, thromboembolies plus fréquentes dans le groupe sous anovulant que dans le groupe témoin

Si le signal est alarmant et semble poser un risque grave et immédiat à la population des malades visés, on pourra provisoirement prendre des mesures préventives immédiates avant d'attendre que l'évaluation du signal ne soit complétée. Cette procédure appartient à la gestion d'une crise (*crisis management*).

Défaut matériel. Quand l'EIM résulte d'un défaut matériel l'enquête peut être conduite très rapidement et les mesures préventives peuvent être prise sans délai. Par exemple, si l'on observe quelques décès et si une contamination criminelle au cyanure est aussitôt mise en cause, le rappel des stocks est la mesure préventive appropriée qui peut être prise immédiatement, suivi d'un changement d'emballage le rendant plus sécuritaire. Vous avez reconnu l'histoire de la contamination criminelle de Tylenol^{MD} survenue aux É-U, où le fabricant a fait ce qu'il convenait de faire.

Appel à la notification. Si l'imputabilité d'un signal détecté par notifications spontanées valides n'est pas convaincante (à cause de facteurs confondants) et si la recherche documentaire ne contient pas d'arguments favorables, et si malgré cela le signal est jugé suffisamment inquiétant, on passera au besoin à une prochaine étape. Ce pourra être un appel à la notification intensifiée, ciblée sur l'EIM en

question, auprès des professionnels de santé. Ce volet est externe, public, puisqu'il implique toute la communauté des soignants.

Études structurées. Si l'appel à la notification intensifiée s'avère insuffisant ou inadapté au signal, on aura recours à une autre étape, épidémiologique, constituée soit

- d'enquêtes analytiques épidémiologiques de type observationnel (cas-témoins, cohortes), soit
- d'études sur bases déjà constituées: réclamations (*claims data*), fichiers médico-pharmaceutiques *computerized records*), ou exceptionnellement
- d'essai thérapeutique comparatif, ou
- d'expérimentation toxicologique chez l'animal.

Quand le signal est confirmé, l'enquête débouchera sur la prise de mesures de prévention de ce nouvel EIM. VOIR Mesures

ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE : DÉROULEMENT

Les aspects opérationnels de la conduite d'une enquête peuvent varier selon la nature et la source du signal mais ils tendent de plus en plus à s'uniformiser. Les principales étapes présentées peuvent s'appliquer à la conduite d'une enquête par une Agence gouvernementale et par un fabricant. – CIOIMS IV 1998 – MEYBOOM RHB, EGBERTS ACG, IR EDWARDS et coll. Principles of signal detection in Pharmacovigilance. *Drug Safety* 1997; 16: 355-365 – DEAUVILLE 1998 (In French)

DÉSIGNATION D'UN RESPONSABLE

Il faudrait choisir un responsable (parfois plus d'un) qui assurera le suivi de l'enquête et servira de rapporteur lors du rapport final. Sa qualité (compétence) devra être adaptée au produit suspect, à l'atteinte suspectée et aux méthodes de détection et d'évaluation du signal. Cela vaut pour une Agence comme pour une industrie.

DÉLIMITATION DE L'ENQUETE

Signal. Si le signal est basé sur une série de notifications il faut les identifier. Il faut aussi préciser si le signal est considéré alarmant, méritant une enquête et des mesures urgentes.

Durée. L'enquête aurait avantage à être limitée dans le temps, c'est la durée de sa mission. Pour éviter des retards dans la prise éventuelle de mesures préventives il faut que le travail se fasse rapidement et vaut mieux se fixer un point de chute (*data lock-point*) après lequel on ne recueillera plus de nouvelles données, et une date de présentation du rapport final.

Étendue. Il faut aussi circonscrire le champ d'investigation (*scope of investigation*). Examine-t-on seulement les hépatites fulminantes ou tous les cas d'ictère, seulement les cholestases ou toutes les élévations de transaminases ? ictères

VALIDATION DU SIGNAL

Si le signal provient de notifications spontanées, on appliquera les principes de validation exposés dans l'entrée Validation. Comme l'Agence et l'industrie doivent collaborer, il faudra rapidement éliminer les doublons (*duplicate reports*) mais non sans avoir extrait de chacun les informations complémentaires.

Si le signal provient de la toxicologie animale, d'études épidémiologiques, d'études sur bases de données ou d'essais thérapeutiques, le responsable consultera au besoin des experts dans la discipline d'où provient le signal. En effet ni l'Agence ni le fabricant ne devraient hésiter à consulter des spécialistes de la réaction (dermatologue, hématologue, gastro-entérologue...), des spécialistes du produit (rhumatologue, psychiatre, microbiologiste...) et des experts en pharmacologie, toxicologie, pharmacologie clinique et pharmaco-épidémiologie.

LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Si le signal provient de notifications

On validera et on imputera toutes les notifications disponibles auprès de la maison-mère du fabricant et des détenteurs de licence, ainsi que dans les grandes bases de notifications comme celle de l'OMS et celle de la FDA. Sans oublier les EIM publiés.

Le nombre de malades exposés sera estimé, surtout par les données de ventes du fabricant et celles de l'Intercontinental Medical Statistics (IMS). On cherchera à connaître le volume des ventes dans les pays d'où originent les signaux.

La validation collective est basée sur les mêmes critères de validité que la validation individuelle – fiabilité factuelle, plausibilité (biologique, épidémiologique, chronologique) et informativité. Si l'informativité pose problème dans les cas indices (*index cases*), il faudra avec empressement pousser le suivi de certains patients pour obtenir des données manquantes de la part des notificateurs.

Études publiées ou non publiées, dossiers confidentiels

Suivi de cohortes, enquête cas-témoins, étude sur base de fichiers, essai thérapeutique, expérimentation animale, toute étude pertinente doit être repérée. On doit en particulier faire l'examen minutieux

- des dossiers pré-cliniques (toxicologie expérimentale),
- des dossiers d'évaluation clinique pré-AMM non publiés, souvent à l'abri des regards indiscrets en vertu du «secret industriel». Les résumés accessibles par Internet dans les EPAR de l'EMA et dans les Sommaires de la FDA ne sont pas suffisants. VOIR Recherche documentaire

IMPUTATION

L'imputation collective tiendra compte des mêmes principes que l'imputation d'une observation clinique individuelle (*case causality*), soit la capacité documentée, les facteurs favorisants, les critères diagnostiques chronologiques et sémiologiques. Il faut y ajouter d'autres éléments :

- L'uniformité (*consistency*) de la nature de l'EIM, des facteurs favorisants (dose, âge...), des critères chronologiques et sémiologiques d'un cas à l'autre,
- Le nombre de cas rapportés puisque chaque nouvelle observation vient augmenter le risque relatif de l'EIM chez les exposés, indépendamment du dénominateur estimé.
- Le nombre de cas notifiés rapportés au nombre de malades exposés, afin d'estimer ne serait-ce que grossièrement, le taux de survenue de l'EIM et son risque attribuable.

VOIR Imputation – Notification : caractères – Plausibilité

ANALYSE ET CONCLUSION

Le rapporteur discutera avec tous les intervenants : agence nationale, fabricant, au besoin les auteurs du signal (praticien observateur, expérimentateur clinique, toxicologue). . Après analyse de l'hypothèse générée on en arrivera à soit

- la confirmation, soit
- l'indécision, soit
- le rejet.

Les recommandations suivront. C'est à ce stade que l'on tiendra compte de

- l'incidence minimale estimée de l'EIM,
- l'évitabilité de l'EIM par la prise de précautions,
- l'indication officielle et de l'indication sur le terrain,
- l'existence de traitements alternatifs
- l'évolution de l'indication en l'absence de traitement,
- l'importance et la fréquence du bénéfice escompté par la prescription du produit suspect,
- la gravité et la fréquence de l'EIM.

STRUCTURE DU RAPPORT FINAL

Le Groupe de travail CIOMS IV 1998 a proposé que les rapporteurs suivent le plan suivant : Introduction, incluant une brève description du nouvel EIM important, qu'il soit suspecté ou confirmé. Évaluation des bénéfices du produit. Évaluation du nouveau risque et de son impact sur le profil d'effets indésirables du produit. Comparaison avec les autres produits disponibles et les autres alternatives thérapeutiques incluant le pronostic sans thérapie. Évaluation du rapport avantage:risque du produit suspect et des autres thérapies, suivi d'une conclusion. Analyse des mesures éventuelles (*options analysis*) à entreprendre.

CONSULTATION GOUVERNEMENT-INDUSTRIE

L'atelier de DEAUVILLE 1998 recommandait qu'il y ait réunion de concertation entre l'Agence et le fabricant pour discuter du rapport final et des mesures à prendre.

MESURES ENTREPRISES

L'Agence peut recommander des mesures que l'industrie accepte. Ce sont les mesures «volontaires». Si le fabricant refuse, il peut en appeler mais l'Agence peut imposer des mesures «obligatoires, *mandatory*». Les procédures varient d'un pays à l'autre.

ENQUETE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Terme administratif en France pour désigner une enquête de pharmacovigilance confiée à l'un des CRPV. Si le signal provient de la notification spontanée, le responsable commencera par valider les notifications faites à l'ensemble du réseau national et au fabricant. Le fait de confier les enquêtes nationales à un Centre régional est unique parmi les pays industrialisés et contribue vraisemblablement à motiver les responsables des CRPV.

ENQUETE PROMOTIONNELLE

seeding study

Terme péjoratif attribué par INMAN, par STEPHENS, par la *Medicines Control Agency* en GB,

par l'Association américaine de pharmacologie clinique, par le *NEJM* et par plusieurs autres témoins de la scène pharmaceutique, aux enquêtes pseudo-scientifiques ayant l'apparence de suivi de cohorte unique, commanditées pour promouvoir un produit. La cohorte présente :

- Un grand nombre de médecins judicieusement répartis géographiquement;
- Un petit nombre de patients par médecin;
- Une pénurie flagrante de mesures de contrôle;
- Une compensation financière exagérée par rapport au travail exigé du médecin.

Un des problèmes éthiques posés par ces enquêtes est la mise du prescripteur en situation de conflit d'intérêt puisqu'on le rétribue pour exposer des patients à un nouveau produit mais simultanément on lui demande de ne les inclure que si la substitution avec le nouveau produit est médicalement justifiée. – *NEJM* 1985;313:54 – MCA. *BMJ* 1992;304:1470 – MCA & STEPHENS. *PEDS* 1994;3:1

Il est exceptionnel que des données scientifiques valables soient tirées d'une enquête dont l'objectif primordial est la promotion des ventes. Nous avons malgré tout réussi à trouver un exemple d'enquête promotionnelle dont les conclusions semblent valides :

Inhibiteur calcique utilisé en hypertension. Une étude de la nicardipine, organisée par un expérimentateur clinique réputé et conduite chez 7274 hypertendus traités par 2651 médecins, a permis de conclure qu'un régime posologique impliquant 2 prises par jour, théoriquement plus facile à observer, ne contrôlait pas mieux la tension artérielle que 3 prises par jour. – BOISSEL. *Thérapie* 1997; 51: 667 (In French)

ENREGISTREMENT, DOSSIER D'

New Drug Application dossier

VOIR Autorisation de mise sur le marché

ENTREPRISE CONTRACTUELLE DE RECHERCHE CLINIQUE

Clinical Research Organisation (CRO), Contract Research Organisation (CRO)

Société privée de recherche clinique, chargée par un commanditaire détenteur d'un brevet pharmaceutique, de (a) planifier, (b) exécuter et (c) présenter aux autorités le compte-rendu des essais pré-cliniques et cliniques – et autres analyses exigées par réglementation – d'un produit en développement. Une nouvelle tendance se dessine, celle de déléguer la pharmacovigilance d'un produit commercialisé à une telle organisation (*outsourcing ADR reporting to a CRO*). Cette pratique administrative peut convenir à des petites entreprises mais elle ne dispense pas le fabricant de ses responsabilités quant aux normes gouvernementales en la matière.

EUROPEAN MEDICINES EVALUATION AGENCY (EMA)

Agence européenne d'évaluation du médicament (AEEM)

ÉPIDÉMIOLOGIE

Science appliquée à une population pour y étudier l'apparition, la fréquence, la distribution, l'évolution, les déterminants (facteurs favorisants) et les impacts des maladies.

On dit aussi «épidémiologie classique» par opposition à «épidémiologie clinique». Les équipes responsables de toute structure centrale de pharmacovigilance – autorités de tutelle, siège sociaux,

organismes internationaux – devraient inclure des personnels formés en épidémiologie, surtout si des enquêtes observationnelles ou des croisements de fichiers sont prévus.

En français. On pourra s'initier aux principes d'épidémiologie dans un manuel d'introduction : JENICEK M, CLÉROUX R. *Épidémiologie: principes, techniques, applications*. St-Hyacinthe/Paris: Edisem/Maloine, 1982

ÉPIDÉMIOLOGIE CLINIQUE

Science appliquée aux déterminants et aux impacts des décisions médicales lors d'interventions à visée diagnostique, pronostique, préventive, curative et palliative.

Dans un récent ouvrage publié en 1995 le P^f Milos JENICEK la désigne aussi « science clinique » – JENICEK M. *Epidemiology: The logic of modern medicine*. Montréal: Epimed, 1995 – Il existe plusieurs manuels d'introduction à cette discipline. Celui du P^f Michael KRAMER comporte un chapitre sur la causalité et l'approche bayésienne. – KRAMER M. *Clinical epidemiology and biostatistics*. New York: Springer-Verlag, 1988

ÉPIDERMOLYSE NÉCROSANTE TOXIQUE

VOIR **Nécrolyse épidermique toxique**

ÉPONGE VAGINALE

Un dispositif médical de ce type fut associé aux EU à des chocs toxiques parfois mortels. La monographie du contraceptif Today^{MD} fut donc modifiée de façon appropriée.

ERREURS D'ADMINISTRATION

medication errors

Les causes d'EIM reliées à une administration inappropriée sont de type varié. La surdose est la plus fréquente, mais il ne faut pas oublier les erreurs concernant la voie (intra-artérielle plutôt qu'IV...), le produit (étiquetage trompeur...), le conditionnement (blister avalé tout rond...), la préparation (dilution incompatible...), l'identité du patient (l'homonyme dans la chambre d'à côté...), la préparation du patient (avalé couché et sans verre d'eau...).

SURDOSE ERRONÉE

Elle est non intentionnelle et survient à la suite d'une erreur qui s'est glissée dans le processus qui s'étend de l'intention du prescripteur de rédiger une ordonnance jusqu'à la pénétration de la dose totale dans les tissus. Elle exclue habituellement dans les statistiques la surdose du suicidaire. Chaque année des patients meurent par surdoses à l'hôpital. Ces décès peuvent entraîner une poursuite civile, une enquête du coroner, une sanction disciplinaire, un recours pénal, mais une proportion importante demeure à l'abri de témoins gênants. En GB un quart des poursuites contre les omnipraticiens résultent d'EIM associés à une erreur d'administration.

Les erreurs de calcul peuvent être commises par le médecin, le pharmacien, l'infirmière, le patient. On a suggéré d'éviter les décimales en changeant d'unité : par exemple on prescrira 10 mg plutôt que 0,01 g ou 1×10^{-2} g; de plus on écrira au long milligramme ou gramme. La conversion du système américain au système métrique ajoute le risque d'erreur de conversion. Les pédiatres tentent de remplacer par des fourchettes d'âge les calculs fastidieux basés sur la surface corporelle et même sur le poids corporel. Dans les pharmacies hospitalières modernes on utilise le système unitaire de distribution

(*unit dose system*). Encore mieux on y installe la prescription informatisée dont le logiciel prévient le prescripteur d'une surdose. ANONYMOUS. *Lancet* 1997; 349: 369

VOIE ERRONÉE

Ce type d'erreur peut être commise par le dispensateur – anesthésiste, infirmière, pharmacien, consommateur. La réaction est parfois in situ quand l'erreur porte justement sur le site d'administration ou de transit, VOIR Réaction in situ

Méthylphénidate : ne pas mâcher. Un garçon de 11 ans souffrant d'hyperactivité répondait bien au méthylphénidate per os. Au retour des vacances d'été il se mit à présenter des symptômes intermittents et quotidiens après chaque prise : céphalées, étourdissements, palpitations, Voir e une syncope après un exercice violent. Au questionnaire il répondit avoir pris à l'automne l'habitude de mâcher le produit plutôt que de l'avalier. L'absorption se faisait par la muqueuse buccale plutôt que par la voie digestive. – ROSSE. *Am J Psychiatry* 1995;152:811

DÉCES RELIÉS

La série de cas du coroner de Birmingham. Cette série démontre bien la diversité des erreurs possibles. – FERNER. *J Roy Soc Med* 1994;87:145 – Les décès suivants sont imputables à un EIM provoqué par une erreur de prescription ou de dispensation.

- Une nouveau-née prématurée reçoit 2,5 ml/kg/j plutôt que 2,5 mmol/kg/j de KCl
- Une maniaque-dépressive sans lithémie depuis 6 mois croyait prendre du lithium dosé à 1,2 g/j, ce qu'on lui donne lors d'une urgence; comme elle prenait réellement 600 mg/j, elle trépassa en 3 jours
- Une femme souffrant de lombalgie sévère et déjà sous propoxyphène reçoit durant la journée une dihydrocodéine lente, en début de soirée une mépéridine (péthidine) IM et 4 heures plus tard de la diamorphine. Elle ne se réveillera pas
- Une bronchitique est oxygénée par cannule nasale au taux de 4,5 l/min au lieu de 1 ml/ml tel que recommandé : la dépression respiratoire l'emportera
- Une britannique anticoagulée d'urgence à l'étranger par un comprimé par jour de warfarine 2,5 mg revient chez son médecin en GB et il substitue des comprimés dosés à 3 mg (disponibles en GB) et cette augmentation de 20 % entraînera sa dernière hémorragie
- Un homme en fibrillation auriculaire prend l'AINS azapropazone et l'anticoagulant warfarine, une association contre-indiquée : l'hémorragie cérébrale sera sans pardon
- Une surdose de propoxyphène, diclofénac et dihydrocodéine mène un psychotique à une dialyse péritonéale : des doses répétées de chlorpromazine PO et IM viendront à bout de ses crises d'agitation et après les derniers 75 mg, de sa respiration
- Le dernier cas est un sevrage : un schizophrène contrôlé depuis 10 ans par 5 mg d'halopéridol tid est ramené à 0,5 mg tid à la suite d'une erreur de l'ordonnance informatisée de son généraliste: il s'en suit une catatonie et une pneumonie, sa dernière.

ÉRYTHEME MACULO-PAPULAIRE

Éruption simple, bénigne dont le mécanisme de survenue n'est pas toujours élucidé. Communément rapportée sous le nom de *rash* ou *éruption*, elle constitue l'un des EIM les plus souvent notifiés tant à cause de sa fréquence que de sa visibilité. Cette fréquence est encore plus grande quand la notification provient de personnel sans formation médicale. La notification de ces EIM bénins et

attendus (libellés) embarrasse et surcharge malheureusement les banques de notifications, surtout si le diagnostic dermatologique n'est pas fiable parce que posé par un observateur qui n'a pas l'expérience requise pour distinguer entre un exanthème, une urticaire, une dermatite, une éruption fébrile, un début d'érythème polymorphe...

Il y a fort probablement une surnotification relative des EIM cutanés par rapport aux effets paracliniques rénaux, hépatiques et hématologiques qui passent inaperçus quand ils demeurent sub-cliniques et qui seraient pourtant bien plus importants à signaler. Les facteurs favorisants bien connus de la survenue d'érythèmes maculo-papulaires sont le sexe féminin, la séropositivité, certaines infections comme la mononucléose, et les interactions médicamenteuses.

ÉRYTHEME PIGMENTÉ FIXE

fixed drug eruption

En dermatovigilance, seule forme de toxidermie dont l'étiologie est toujours associée à un médicament – ou à un xénobiotique – pris par voie systémique. Le délai d'apparition varie de 30 minutes à moins de 8 heures, rarement jusqu'à 16 heures. Le rechallenge par la même voie, à posologie réduite, sous supervision médicale, avec le consentement du malade, est l'intervention la plus sensible pour vérifier l'imputabilité lorsque plus d'un produit est suspect. La sensibilité des tests allergologiques cutanés est faible mais un résultat positif demeure utile. Quand une seule substance est soupçonnée, l'imputabilité est souvent de niveau **4 = très probable** si la notification est valide. Quand il s'agit d'un produit qui vient tout juste d'être commercialisé et dont la capacité documentée est **0 = inconnu mondialement**, la valeur de signalement de la notification est maximale. – KNOWLES. *Can J Clin Pharmacol* 1994;1:145

ESOP

VOIR *European Society of Pharmacovigilance*

ESSAI A EFFECTIF UNIQUE

N of 1 trial

Aussi désigné essai de taille 1, il s'agit d'un essai thérapeutique conduit à double insu chez un seul patient où l'on randomise la séquence d'administration d'un médicament suspect et d'un produit-placebo afin de confirmer un effet indésirable ou un effet bénéfique. Ce devis et sa désignation furent proposés par des épidémiologistes de l'Université McMaster à Hamilton en Ontario au Canada. – GUYATT. *NEJM* 1986;314:889 et *CMAJ* 1988;139:497 – GUYATT. In: STROM 1994: 507

Baclofène : hallucinations. Cet EIM survint à l'arrêt brusque du produit lors d'un essai en aveugle contre placebo. – LEES. *Lancet* 1977;i:858

Zidovudine : panique. Un immunodéprimé était pris de panique après chaque prise de zidovudine. Au cours d'un essai à double insu effectué avec son plein consentement pour comparer placebo et zidovudine, il paniquait aux deux produits. La divulgation du code de randomisation le guérit.

ESSAI THÉRAPEUTIQUE COMPARATIF

controlled clinical trial

Étude clinique, structurée, analytique, comparative, prospective, expérimentale et randomisée. La locution *essai clinique contrôlé* est calquée de l'anglais mais ne porte aucunement à confusion. La notion d'*essai* implique son caractère expérimental, le concept de **clinique** indique la limite aux personnes malades, et le terme *contrôlé* veut dire que des mesures de contrôle ont été prises, la

comparaison n'en étant qu'une parmi bien d'autres qui sont souhaitables.

DÉFINITIONS

- **Clinique** : Par opposition à l'expérimentation animale
- **Structurée** : Contrairement, par exemple, aux observations cliniques notifiées spontanément.
- **Analytique, comparative** : La présence d'un groupe témoin comparatif permet d'inférer à la causalité, de tester une hypothèse, dans la mesure évidemment où l'on a *contrôlé* les sources de biais lors de cette comparaison. On dit aussi *comparative* et l'antonyme est *descriptive*.
- **Prospective** : Les groupes traités sont suivis dans le temps pour la mesure des critères d'évaluation. Par opposition à *rétrospective*.
- **Expérimentale** : C'est le chercheur plutôt que le thérapeute qui choisit à quel traitement sera attribué chaque patient. Il pourra choisir la stratification, la randomisation ou les deux. La stratification peut assurer la comparabilité de facteurs pronostiques *connus*. L'antonyme est *observationnelle*.
- **Randomisée** : La méthode d'attribution des patients à l'un ou l'autre traitement sera le tirage au sort. Elle vise à répartir le plus également possible les facteurs pronostiques *connus* et *inconnus* parmi les groupes comparatifs. Aucune autre méthode ne peut même prétendre répartir plus également les facteurs pronostiques inconnus, ce qui en fait le type de devis le plus probant de tous, supérieur au suivi de cohortes.

Les facteurs pronostiques connus peuvent être répartis parfaitement par stratification (par exemple les femmes et les hommes seront assignés séparément) mais cela peut mener à des effectifs insuffisants dans chaque sous-groupe ainsi formé a priori. On peut vérifier l'efficacité d'un tirage au sort, par exemple la moyenne d'âge dans chaque groupe de traitement peut être comparée. On assume que la répartition aléatoire est aussi efficace dans la répartition des facteurs *inconnus* – ce qui est impossible à vérifier – que dans celle des facteurs pronostiques *connus*. Pratiquement universelle en phase III, l'utilisation de l'essai thérapeutique comparatif demeure exceptionnelle en phase IV; l'exemple le plus notoire est l'essai CAST (*Cast Arrhythmia Suppression Trial*) où l'effet pro-arythmique fatal de la flécaïnide et de l'encaïnide fut confirmé de façon probante et spectaculaire grâce à une comparaison avec un groupe placebo.

VALEUR EXPLICATIVE

Plusieurs sources de biais peuvent amoindrir, voir e annihiler, la valeur scientifique des résultats quand ceux-ci démontrent une «différence» entre deux groupes. Il est à charge de l'expérimentateur de démontrer qu'il a pris les mesures de contrôle qui s'imposent avant de conclure que cette différence est causée par, expliquée par le traitement étudié. Ces mesures de contrôle permettent d'effectuer une analyse de causalité entre les groupes (*group causality assessment*). Elle sont habituellement regroupées en cinq grandes catégories :

- La **similitude des malades** entre chaque groupe de traitement, quant aux facteurs pronostiques du critère d'évaluation, et ce, du début (randomisation) à la fin de l'étude (minimisation et prise en compte des perdus de vue).
- La **comparabilité des méthodes de mesure** des critères de jugement – notamment par le double insu des mesures, qui implique l'usage d'un placebo.
- L'**égalité des interventions concomitantes**, des cotraitements, des conditions expérimentales – notamment par le double insu thérapeutique, qui implique l'usage d'un placebo.

- L'**inégalité de l'exposition** entre les deux groupes : observance positive dans le groupe traité, observance négative dans le groupe témoin (prise en compte des arrêts de traitement).
- La validité de l'**inégalité statistique** des critères d'évaluation entre le groupe traité et le groupe témoins – alias signification statistique. La différence observée ne doit pas être due au hasard de la dispersion des chiffres autour d'une moyenne ou d'une proportion.

VALEUR PRAGMATIQUE

Les mesures de contrôle portent aussi sur la valeur décisionnelle des résultats, fondée sur la pertinence (*relevance*). Il est à charge de l'expérimentateur de démontrer à quel point l'échantillon étudié permet la généralisation des résultats à la pratique courante, en s'assurant de :

- La ressemblance des malades étudiés avec ceux de la population cible.
- La comparabilité des critères d'évaluation de l'essai avec les bénéfices/effets indésirables cliniquement importants.
- La pertinence des interventions concomitantes avec ceux rencontrés parmi la population cible;
- La pertinence de l'observance avec celle attendue parmi la population cible; prise en compte des arrêts de traitement dus aux effets indésirables et aux coûts.
- La pertinence des critères statistiques de jugement (risque attribuable plutôt que risque relatif, nombre de malades à traiter pour en améliorer un.

ESSAI THÉRAPEUTIQUE EXPÉRIMENTAL

experimental clinical trial

Forme d'essai où c'est l'investigateur qui décide à quel groupe de traitement chaque patient sera assigné. Le plus souvent l'expérimentateur préférera la répartition par table de nombres aléatoires comme méthode d'attribution des traitements, mais même s'il n'utilisait que l'alternance (numéros de dossiers, jours d'admission...), l'essai demeurerait expérimental parce que ce serait le chercheur et non le thérapeute qui déciderait de l'assignation des traitements.

ESSAI THÉRAPEUTIQUE RANDOMISÉ

Randomized Clinical Trial (RCT)

Forme d'essai expérimental où le tirage au sort, l'assignation au hasard, la répartition aléatoire est le moyen utilisé par l'expérimentateur pour attribuer chaque patient à l'un ou l'autre traitement. Les statisticiens français ont emprunté le terme «randomisé» des statisticiens anglais et il est évident que dans une langue comme dans l'autre ce n'est pas l'essai qui est randomisé mais les sujets.

ÉTUDE STRUCTURÉE

La conduite d'une enquête de pharmacovigilance peut mener à la décision d'entreprendre des études structurées dans le but de confirmer, préciser ou rejeter un signal. Ce type d'étude représente un volet externe de l'enquête puisque l'information diffusée et demandée concerne les professionnels de santé. On lira avec intérêt le chapitre de CARSON JL dans le STROM 1994: *Screening for Unknown Effects of Newly Marketed Drugs* – On envisage des études structurées quand la notification spontanée intensifiée ne répond pas – ou ne peut pas répondre – à la question posée. Vu leur coût, leur longueur et leur complexité, les études structurées ne sont appliquées que pour tester des signaux importants.

- Le *croisement de fichiers* et les démarches cas-témoins, suivi de cohorte, cas-témoins intra-cohorte dans une banque d'assurance médico-pharmaceutique, comme celles du Québec et de la

Saskatchewan au Canada, s'avère habituellement l'approche la plus rapide quand elle convient à l'hypothèse soulevée. On peut aussi utiliser une base de fichiers médicaux comme celle GPRD (ex-VAMP) en GB.

- La mise sur pied d'un *registre* des cas, comme prérequis à une analyse cas-témoins.
- Une étude observationnelle *cas-témoins*, plus coûteuse et moins rapide que la méthode précédente mais indiquée si l'événement indésirable est rarissime; elle permet d'estimer le risque relatif.
 - Étude observationnelle par *suivi de cohorte(s)*, indiquée si l'événement indésirable n'est pas très rare, encore plus coûteuse et plus longue que la méthode précédente mais moins biaisée. Elle permet d'estimer le risque attribuable (différence de risque) en plus du risque relatif.
 - Le système de la *carte verte* de Southampton (*Prescription Event Monitoring*), qui applique la démarche de suivi de cohorte aux fichiers médicaux de généralistes qui exercent en cabinet.
 - Exceptionnellement, *essai thérapeutique comparatif*, encore plus coûteux et plus long mais irremplaçable pour étudier un EIM paradoxal quand le risque de référence de l'événement indésirable n'est pas négligeable dans la population cible du produit suspect; on se rappellera que l'essai CAST permit ainsi de démontrer un effet pro-arythmique des anti-arythmiques.
 - Exceptionnellement, étude *toxicologique* chez l'animal, pour compléter le dossier préclinique.

ÉTUDE OBSERVATIONNELLE

observational study

Aussi appelée enquête observationnelle, elle comprend principalement le suivi prospectif de cohortes et l'enquête rétrospective cas-témoins. Elle est :

- **Structurée** par opposition à la notification spontanée.
- **Clinique** par opposition au croisement de fichiers médico-pharmaceutiques où l'information est déjà sélectionnée et informatisée.
 - **Analytique**, contrairement aux études descriptives qui ne comprennent pas de groupe de comparaison.
 - **Non expérimentale**, contrairement à l'essai clinique, car c'est le thérapeute qui attribue les chaque malade à l'un ou l'autre traitement.
 - **Sans randomisation**, ce qui découle du caractère précédent.

EUDRANET

VOIR *European Union Drug Regulatory Authority Network*

EUROPEAN MEDICINES EVALUATION AGENCY (EMA)

VOIR *Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (AEÉM)*

EUROPEAN PUBLIC ASSESSMENT REPORTS (EPAR)

EUROPEAN SINGLE CASE PHARMACOVIGILANCE EXCHANGE (EUROSCAPE)

Système de transmission électronique proposé par MOORE pour communiquer les observations cliniques individuelles d'EIM notifiés, mis à l'épreuve en 1994-96 entre la France, la GB, l'Espagne et l'Allemagne. L'harmonisation du format et du contenu ont été l'objet du groupe E2B de la Conférence internationale d'harmonisation, du groupe de travail CIOMS Ia et des Directives préliminaires du 1 octobre 1996 à la FDA. Le groupe de travail M2 à la CIH étudie les standards de transmission électronique pour les informations normalisées par réglementation.

EUROPEAN SOCIETY OF PHARMACOVIGILANCE (ESOP) Société Européenne de Pharmacovigilance

Cet organisme a prévu sa réunion annuelle de 1999 à Ankara en Turquie les 22-23 septembre juste après celle des représentants des Centres nationaux collaborateurs au Programme de l'OMS.

EUROPEAN UNION DRUG REGULATORY AUTHORITY NETWORK (EUDRANET)

Réseau de base de données et système télématique d'échange d'informations de la Réglementation pharmaceutique de l'Union Européenne, visant à améliorer la collaboration entre les agences nationales et les industries. Une page web sur EUDRANET répertorie la documentation disponible et les projets en cours: www.eudra.org/ [] – MAISTRELLO. *PEDS* 1998; 7: 183 – Consulter aussi EUDRAWATCH et EUDRATRACK

ÉVALUATION D'UNE OBSERVATION CLINIQUE

ADR Case Report Evaluation

Consiste à examiner tous les caractères d'une notification ou publication : validité, informativité, capacité documentée, imputabilité, valeur de signalement, gravité, acceptabilité et notifiabilité.

ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE

adverse event

Toute manifestation médicale indésirable survenant chez un malade, indépendamment du fait qu'il soit exposé ou non à une médication, et s'il est exposé, indépendamment du fait que le médicament soit suspecté ou non.

ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE MÉDICAMENTEUX POUR UN PRODUIT COMMERCIALISÉ

adverse drug event, – experience (ADE)

Toute manifestation clinique indésirable survenant chez une personne exposée à un médicament, sans qu'il existe nécessairement un lien de causalité avec ce traitement.

- même si le médicament n'est pas soupçonné (un médicament concomitant par exemple),
- même si le médicament a déjà été soupçonné puis disculpé après validation et imputation,
- même si l'imputation n'a pas été possible.

Selon BÉNICHOU, « Anomalie clinique ou biologique survenant au cours d'un traitement [...]. sans préjuger de son mécanisme ».

Selon l'OMS et l'ICH en consultation, «Manifestation clinique survenue chez un patient exposé à un médicament sans toutefois nécessairement avoir de lien causal avec ce traitement» "*Any untoward medical occurrence in a patient administered a pharmaceutical product and which does not necessarily have to have a causal relationship with this treatment*" – EDWARDS IR et al. Harmonisation in Pharmacovigilance. *Drug Safety* 1994; 10(2): 93-102 et ICH E2A 1994

Selon le CIOMS, les fiches de notification accélérée ne sont pas destinées à rapporter les événements indésirables pour lesquels un jugement de causalité n'a pas été posé. Un événement (*event*) devient un effet (*reaction*) lorsqu'un médecin ou autre professionnel de santé a conclu à une «possibilité raisonnable» d'un lien de causalité. – CIOMS I 1990: 14

Dès qu'il y a soupçon par un clinicien, suivi ou non d'une imputation en bonne et due forme, le simple *événement* devient un *effet*. Lorsqu'une imputabilité s'avère nulle pour une notification valide,

l'effet indésirable médicamenteux redevient un simple événement indésirable médicamenteux et son imputabilité est alors nulle, de niveau -1 = **exclue** (*ruled out*). On devrait logiquement la retirer de sa base de pharmacovigilance (gouvernementale ou industrielle). Cependant plusieurs pays exigent par réglementation de conserver ces notifications comme s'il s'agissait d'un effet indésirable médicamenteux.

En français on réserve l'abréviation EIM aux seuls effets indésirables médicamenteux, on n'utilise pas EIM pour «événement indésirable médicamenteux» à cause du risque de confusion dans l'abréviation.

POUR UN MÉDICAMENT DE RECHERCHE

Selon ICH, "*Any untoward medical occurrence in a clinical investigation subject administered a pharmaceutical product and which does not necessarily have to have a causal relationship with this treatment*". – ICH E2A 1994

Selon CIOMS I:1990:14, "*Events are completely and routinely recorded during a study and the rates of these events for different study groups are compared. Only those study events which a physician has judged it reasonable to suspect...should be considered as possible subjects of CIOMS reports*".

Il est clair que durant les essais thérapeutiques pré-AMM, deux types d'analyse de causalité sont possibles. Une analyse statistique non biaisée pour comparer la fréquence des événements indésirables entre les groupes (*group causality assessment*), et une imputation (*case causality assessment*) des effets indésirables individuels qui se fait cas par cas.

EN PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE

On se souviendra que les manifestations indésirables observées durant les enquêtes cas-témoins et les suivis de cohortes servent à comptabiliser la fréquence des événements indésirables pour chaque groupe; ils deviendront des effets indésirables pour le groupe de patients exposés si une association statistique sans biais est démontrée entre l'exposition au produit suspect et la survenue des événements indésirables.

EVIDENCE-BASED MEDICINE

VOIR Médecine factuelle

ÉVITABILITÉ

preventability

En pharmacovigilance

A l'échelon de la *population* une réaction indésirable est évitable si on peut la prévenir par des mesures préventives.

En pharmacothérapie

A l'échelon *individuel* une réaction indésirable est évitable si elle résulte d'une utilisation inadaptée, d'un mésusage allant du simple manque de précaution jusqu'à l'erreur ou la négligence grossière de la part de n'importe quel intervenant, du fabricant jusqu'au consommateur.

Noter que tous les EIM résultant de prescriptions inutiles ou imprudentes sont évitables. Il est probable qu'un grand nombre d'EIM seraient évités si le lancement des nouveaux produits n'était pas

suivi de prescriptions soit à des patients qui n'en n'ont pas besoin (élargissement des indications), soit à des patients prenant déjà un produit standard efficace et toléré (substitution, *drug switching*).

ÉVOLUTION

Terme utilisé dans deux sens. D'abord pour désigner les **suites** (*outcome*) comme dans les expressions évolution favorable, évolution fatale, évolution inconnue. VOIR Suites: gravité

Ensuite pour décrire la **durée** et la **direction** (aggravation, stabilisation, atténuation, disparition, réapparition, inconnue) d'un événement indésirable depuis son apparition (*clinical course*).

VOIR Durée d'un événement indésirable

EXCIPIENT

additive; excipient; non medicinal ingredient

Au sens large, composant inactif ajouté à la formulation galénique d'un produit pharmaceutique. Comprend les diluants, liants, lubrifiants, désintégrateurs, colorants, saveurs, solvants, agents de conservation, etc. Il n'est pas rare d'en trouver plusieurs dizaines dans chaque formulation galénique. Pour une compilation des excipients médicamenteux, alimentaires et cosmétiques, on pourra consulter: WEINER N, BERNSTEIN IL. eds. *ADR to drug formulation agents, a handbook of excipients*. Marcel Dekker; 1989 – SMOLINSKE SC. *Handbook of food, drug and cosmetic excipients*. Boca Raton: CRC Press, 1992 – Sur Internet on consultera le site ipec.org, produit par le *International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC)*. []

On doit au D^r Edward NAPKE d'avoir convaincu la communauté internationale de l'importance des excipients dans la production des EIM, d'où l'utilité de spécifier le « produit suspect » au lieu de se borner au « principe actif suspect ». On lui doit aussi d'avoir convaincu l'OMS d'amorcer un programme de surveillance à cet effet. Son essai paru dans le SEDA est un classique sur le sujet.

– NAPKE. *CMAJ* 1984;131:1449 et 1994;151:529 – NAPKE E. Adverse reactions: some pitfalls and postulates. *In: SEDA* 1983;7:xv-xxvi

Dans le cas des produits naturels, l'australien MYERS a proposé de classer les EIM en *intrinsèques* (de type A ou B, liés au principe actif) et *extrinsèques*, liés à un défaut matériel associé à une fabrication défectueuse dont l'étiquetage ne fait pas état. Les EIM reliés aux excipients nocifs pourraient ainsi faire partie des EIM extrinsèques.

Alcool benzylique : mortalité néonatale. La FDA fut notifiée en 1981 de décès de nouveau-nés exposés à un agent de conservation dans le salin servant au rinçage des cathéters installés dans une veine centrale de prématurés pesant moins de 2,5 kg : dix cas survinrent en six mois dans une institution tandis que six cas furent observés dans un autre hôpital en 16 mois. La FDA recommanda de ne plus faire usage de l'alcool benzylique dans ce contexte et cette « épidémie » de décès prit fin, ce qui peut être considéré comme un « déchallenge populationnel positif » – GERSHANIK. *Clin Res* 1981;29:895a – *MMWR* 1982;31:290

Antinéoplasique et alcool : ébriété. Quelque deux heures après le début d'une perfusion rapide et fortement dosée de paclitaxel, une américaine atteinte de métastases pleurales d'un cancer du sein, cotraitée par opiacés, présente des

symptômes neuropsychiques (ataxie, dysarthrie, agitation...) qui durent quelques heures malgré le naloxone administré comme antagoniste des opiacés. Lors d'une réintroduction qui s'avère positive, on mesure une alcoolémie de 0,98 g/l découlant de la présence de 50 ml par perfusion d'un excipient appelé éthanol. – WILSON. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 873 – RÉDACTION. *Rev Prescr* 1998; 18(181): 124

Antiépileptique et sulfate de calcium : biodisponibilité perturbée. Peu après une modification de la formulation galénique de phénytoïne par un fabricant australien, 51 épileptiques préalablement stables présentent des EIM graves allant jusqu'au coma. On découvre que la substitution du sulfate de calcium à la place du lactose avait considérablement accéléré l'absorption et produisait des niveaux toxiques du principe actif. – TYRER. *BMJ* 1970;4:271

Sulfanilamide et diéthylène glycol. Un élixir de sulfanilamide tua au début du siècle plus d'une cinquantaine d'adultes et une cinquantaine d'enfants; on découvrit que le coupable était le diéthylène glycol. – LEECH. *JAMA* 1937;109:1724 – CALVERY. *South Med J* 1939;32:1105

EXPECTED

VOIR attendu

Ce terme anglais peut être utilisé dans trois sens :

Réglementaire. Capacité préalablement documentée de pouvoir causer l'EIM en question.

Répond à la question : Ce produit *peut-il* (*Can it?*) causer cet effet indésirable ? Est-il reconnu comme étant capable de causer cet événement ? Quand cette capacité est mentionnée dans la monographie officielle du produit suspect, on dit que l'EIM est libellé, attendu (*labeled; expected*). Dans le présent ouvrage nous utilisons *attendu* uniquement dans ce sens.

Pharmacologique. Les EIM de type A étant une extension de l'effet pharmacologique, ils sont dits prévisibles, attendus (*predictable, expected*).

Imputation. Au cours d'une analyse de causalité de type bayésien, la cote antérieure générale est faite du risque attribuable de l'EIM au numérateur (*drug attributable risk, – excess risk*) et du risque de référence (*baseline risk*) au dénominateur. Ces deux risques sont des données épidémiologiques, des taux. Certains auteurs diront par exemple "*Lyell's syndrome is generally expected to be drug induced*". Dans cette phrase le terme *expected* exprime une notion de fréquence, qui rappelle que deux-tiers à trois-quarts des cas de syndrome de Lyell sont d'origine médicamenteuse.

EXPECTEDNESS

Ce terme anglais désigne le plus souvent la capacité documentée, pour un produit, de causer un EIM. Répond à la question «Peut-il? *Can it?*»

EXPECTEDNESS SCALE documentée

VOIR échelle de capacité

EXPEDITED REPORT

VOIR notification accélérée

Les anglophones disent parfois *alert report*.

EXPÉRIMENTATEUR CLINIQUE**clinical investigator, trialist**

Chercheur responsable d'une étude clinique de type expérimental, par opposition à l'épidémiologiste qui conduit des études de type observationnel. «Investigateur clinique» est un anglicisme répandu qui ne porte pas à confusion, comme dans brochure-investigateur (*Investigator's brochure*).

F

FACTEUR FAVORISANT

risk factor

En imputation, critère prédictif particulier que l'on recherche *après* avoir pris connaissance des modalités d'exposition au produit suspect et du bilan médical du patient, *avant* de tenir compte de la survenue de la réaction. On dit aussi facteur de risque; pour les épidémiologistes les facteurs favorisants inévitables sont des *marqueurs* de risque, comme le sexe et l'âge en guise d'exemples.

En imputation bayésienne les facteurs favorisants **connus** sont exprimés en risque relatif. Leur prise en compte vient modifier la cote antérieure générale (*prior odds*) et la transforme en cote antérieure particulière (*case prior odds*). Les facteurs favorisants qui demeurent **inconnus** rendent chaque patient aussi unique que son code génétique, ce que les cliniciens d'expérience savent depuis longtemps.

CEUX LIÉS À L'EXPOSITION AU PRODUIT SUSPECT

Ils sont capables de modifier la probabilité d'une étiologie médicamenteuse, donc le *risque attribuable* au produit suspect chez un type de patient exposé à ce type de produit :

- La **classe pharmacologique**, la nature particulière du **produit**
- La **dose totale**/quotidienne administrée, qui peut être suprathérapeutique ou franchement toxique, par erreur, négligence, accident ou intention.
- La **durée** du traitement.
- La **voie** d'administration.
- La **formulation** galénique : dosage unitaire, excipients
- La **vitesse** d'administration.
- L'**horaire** : sommeil, alimentation, cycle circadien, intervalle entre les prises.

CEUX LIÉS AU BILAN MÉDICAL

Ils sont capables de modifier :

- (a) le risque attribuable au produit suspect,
- (b) le risque attribuable aux alternatives pathogènes, modifiant ainsi la probabilité d'une étiologie pathogène chez un type de patient comparable à celui qui fut exposé au produit suspect; ou
- (c) ces deux types de risques attribuables, ce qui parfois neutralise l'influence d'un facteur favorisant.

- Les **antécédents** : préchallenges positifs au même produit ou à la même famille; survenue antérieure de l'événement indésirable sans exposition au produit suspect
- La **comorbidité**
- Le **terrain démographique** : âge, sexe
- Le **terrain physiologique** : poids, grossesse
- Le **terrain physiopathologique chronique** : immunodéficience (sida), allergies, insuffisances rénale, insuffisance hépatique, insuffisance cardiaque, insuffisance pulmonaire...
- Le **terrain physiopathologique aigu** : état de choc, état de déshydratation
- Les **médicaments concomitants**
- Les **co-interventions** non pharmacologiques (alcool, tabac, exercice, chirurgie, alimentation, hydratation...)

Piège à éviter : un test d'allergologie ou un dosage sanguin du médicament, même effectués après avoir noté le début de la réaction, renseignent sur l'état immunologique et l'exposition au produit respectivement, avant la survenue de l'événement. Paradoxalement ils ne font pas partie, logiquement du moins, des critères diagnostiques d'imputation mais plutôt des critères prédictifs d'imputation.

Metformine et acidose lactique. Les facteurs favorisant de cet hypoglycémiant oral de type biguanide sont bien connus, constituent des contre-indications et sont liés au bilan médical :

- Antécédents : acidoacétose avec ou sans coma, diabétique ou non
- Comorbidité : diabète insulino-dépendant
- Terrain physiologique : grossesse
- Terrain physiopathologique chronique : insuffisance rénale, cardiaque, respiratoire, hépatique grave (avec ou sans alcoolisme)
- Terrain physiopathologique aigu : déshydratation, infection sévère, acidoacétose diabétique ou non, état de choc cardiovasculaire
- Co-interventions : opacifiant (risque d'insuffisance rénale aiguë après angiographie, urographie...), chirurgie

FARMACOTHERAPEUTISCH KOMPAS

Répertoire hollandais de pharmacothérapie très bien fait, indépendant de l'industrie pour sa rédaction et son financement. Pendant les deux premières années de commercialisation un logo identifie les nouvelles entités moléculaires, mesure qui peut inciter le clinicien à la prudence dans la prescription et à la déclaration des EIM graves et inattendus (non libellés). Il est rédigé par la *Centrale Medisch Pharmaceutisch Commissie*, une Commission du *Ziekenfondsraad*, le Conseil consultatif de l'Assurance maladie. – RÉDACTION. *Prescrire* 1999;19(191):70 (In French)

FAST-TRACK APPROVAL

VOIR Autorisation accélérée

FAUSSE ALERTE

Tout signal non confirmé constitue théoriquement un faux signal mais en pharmacovigilance on réserve habituellement l'expression *fausse alerte* à un signal d'EIM inacceptable qui, tout en n'étant pas confirmé par enquête de pharmacovigilance et même en étant infirmé, est suivi de conséquences négatives pour le promoteur, et aussi – bien que beaucoup plus rarement que veulent bien nous laisser croire les agences de publicité des promoteurs Å, de conséquences négatives pour la santé publique. On utilise dans cet ouvrage l'expression *faux signal* pour désigner les signaux non confirmés n'ayant pas déclenché d'alertes importantes et étant restés sans conséquences au niveau de la réputation des produits.

La conséquence la plus redoutée du fabricant est la chute libre des ventes et des profits à cause : (a) soit de la mauvaise publicité, (b) soit de mesures réglementaires sévères qui restreignent l'emploi, (c) soit d'un retrait du marché imposé par les autorités, ou (d) soit par une accumulation de recours civils, on qu'à penser au Bendectin^{MD} soupçonné de provoquer des malformations congénitales ou au silicone des implants mammaires suspectés d'induire des maladies auto-immunes. Consulter les entrées suivantes : Bendectin – Déclaration d'Uppsala – Faux signal – Résépine – Silicone – Thalidomide : effet mutagène

FAUX DOUBLON

Les faux doublons (*duplicate but complementary reports*) sont deux notifications qui même si elles concernent le même EIM, procurent des renseignements complémentaires. En regroupant les informations on obtient une meilleure informativité. Par exemple la déclaration faite par le médecin traitant contiendra des détails cliniques de la manifestation indésirable tandis que celle rédigée par le pharmacien contiendra tous les détails posologiques du produit suspect.

FAUX SIGNAL

false signal

Voyons un exemple de signal faible et non confirmé, qui n'a pas déclenché d'alerte. Sinon on le qualifierait de fausse alerte.

Chondrotoxicité et AINS. Après la publication en 1965 de quelques observations cliniques de coxarthrose aggravée concomitamment à la prise d'AINS, et d'une certaine action anti-ostéoformatrice de l'indométacine observée in vitro (deux signaux faibles), une enquête rétrospective publiée en 1979 impliquant 58 patients traités à l'indométacine favorisa l'hypothèse chondrotoxique – RONNINGEN. *Acta Orthop Scand* 1979;50:169 – Un essai clinique contrôlé suggérait 10 ans plus tard que le besoin d'une pose de prothèse totale de la hanche survenait un peu plus précocément sous indométacine que sous azaprozazone – RASHAD. *Lancet* 1989;2:519 – Deux études cliniques moins biaisées ne purent confirmer ces conclusions et des études animales in vivo et in vitro s'avèrent contradictoires – BERTIN. *Thérapie* 1998;53:17
S'il est vrai que les fluoroquinolones causent des atteintes aiguës évidentes in vitro et chez l'animal – déplétion des protéoglycanes, mort des chondrocytes Ä, et qu'elles doivent être évitées chez la femme enceinte et chez les enfants, d'autres produits ont donné lieu à des signaux non confirmés, c'est le cas des corticoïdes intra-articulaires injectés « à bon escient et avec modération » et des AINS au long cours pour lesquels on n'a pu démontrer d'effet nocif ni, soit dit en passant, d'effet chondroprotecteur, qui serait mieux désigné par le terme « structuromodulateur ». – BERTIN. *Thérapie* 1998;53:17 – LEQUESNE. *Thérapie* 1998;53:7

FDA

VOIR *Food and Drug Administration*

FELBAMATE : QUASI RETRAIT

Ce produit offre l'occasion de revoir le processus d'homologation et les exigences de l'évaluation clinique ainsi que les techniques de promotion. Un dossier à lire par ceux qui doutent encore de la nécessité de surveiller les produits réellement innovateurs.

Promotion. En décembre 92 la FDA approuve le produit. En juillet 1993 c'est le lancement à grands frais de publicité et de promesses. Ce qui fera écrire dans le *Lancet* que « *Il est inacceptable de vendre un nouvelle molécule comme s'il s'agissait d'une nouvelle marque de savon en poudre.* » En août 1993 le magazine *Time* vante le produit. Les gros prescripteurs de nouvelles entités se mettent en branle et exposent 100 000 épileptiques américains.

Signal. En juillet 1994 l'aplasie médullaire commence à être notifiée.

Mesures. Le 1 août 1994 le fabricant expédie une lettre circulaire d'avertissement aux 240 000 médecins américains à la demande de la FDA, préconisant (a) l'arrêt de sa promotion, (b) le sevrage des épileptiques jugés aptes à s'en passer, et (c) le maintien sur le marché assorti d'indications fort restrictives. Le *sevrage des patients sous traitement de première intention* est une mesure réglementaire exceptionnelle qui fut prise après 20 rapports d'aplasies médullaires – dont trois fatales, après une exposition estimée à seulement 100 000 patients. Le taux d'incidence d'aplasie médullaires est estimé chez les exposés entre 1:1000 à 1:5000 et jugé inacceptable car l'aplasie médullaire «spontanée» chez les épileptiques serait 100 fois moins fréquente [RR = 100:1]. De plus on ne croit pas qu'une surveillance hématologique en préviendrait la survenue.

Bilan alourdi. En septembre 1994, six des sept membres d'un sous-comité de la FDA recommandent le maintien sur le marché alors que huit défaillances hépatiques – dont quatre fatales – sont déjà connues. Une enquête non publiée révèle que seulement un neurologue sur 37 souhaite le retrait du marché. En 1995 on recense déjà 32 aplasies médullaires – dont 10 fatales – après exposition moyenne de 163 jours. L'hépatopathie primaire vient s'ajouter au bilan – cinq décès parmi les dix neuf cas notifiés; l'incidence d'hépatite fatale est estimée à environ 1:28 000 patients exposés. Les épileptiques américains encore sous traitement souffrent d'épilepsie réfractaire aux autres produits ou du syndrome de Lennox-Gastaut. – NIGHTINGALE. *JAMA* 1994;272:995 – BRODIE. *Lancet* 1995;346:777 et 918

FENETRE TEMPORELLE

time horizon, window

Intervalle temporel à l'intérieur duquel un événement indésirable est capable de se produire chez des patients exposés au produit suspect. La fenêtre temporelle est utilisée à trois étapes de l'imputation bayésienne : validation, risques attribuables et rapports de vraisemblance.

LANE. *Drug Inf J* 1986;20:455

PLAUSIBILITÉ CHRONOLOGIQUE

Si un EIM survient en dehors d'une fourchette temporelle raisonnable, l'imputabilité peut être *exclue*. Le délai d'apparition peut s'avérer :

- **Négatif.** Le premier signe survient avant la première prise. Par exemple un ictère apparaît six jours après la première prise du produit suspect mais lorsque le médecin questionne bien le malade il apprend qu'une anorexie, une asthénie et un malaise s'étaient installés huit jours avant la première prise.

- **Trop court après le début du traitement.** Des dépôts cornéens en « griffes de chat » apparus après les trois premiers comprimés d'amiodarone ne pourraient lui être imputés.

- **Trop long après prise unique.** Un choc anaphylactique survenant trois semaines après la prise unique d'un comprimé de pénicilline ne pourrait lui être imputé.

- **Trop long après la dernière dose.** Une hépatopathie cholestatique apparue plus de deux mois après la dernière prise d'un produit métabolisé rapidement – ou encore une hépatopathie cytolytique survenue plus d'un mois après la dernière prise d'un tel produit [BÉNICHOU], ne pourraient être attribuées au produit suspect.

• **Hors de la fenêtre tératogène.** Dans un cas d'anomalie congénitale à imputer il faut prendre en compte la période d'administration du produit suspect à la mère et la période tératogène critique qui varie selon l'âge de la grossesse; on parle alors de fenêtre tératogène.

Thalidomide. Le thalidomide consommé vers la fin du second trimestre de la grossesse ne peut être accusé d'avoir provoqué une phocomélie. En fait il existe des bornes temporelles des stades de grossesse pour chacune des malformations :

- 34-38 jours pour l'absence d'oreille;
- 38-45 jours pour l'absence de pouces ou de membres;
- 38-50 jours pour le rétrécissement des bras ou la dislocation des hanches;
- 42-46 jours pour l'absence de jambes.

CALCUL DES RISQUES ATTRIBUABLES

Pour évaluer les critères prédictifs généraux – dite cote antérieure (*prior odds*) en imputation bayésienne – on doit faire le calcul du risque attribuable au produit suspect (iatrogène) et celui du risque de référence, attribuable à l'alternative non-médicamenteuse (pathogène); le risque attribuable étant un taux d'incidence, son dénominateur comprend un intervalle temporel. On choisira d'abord la fenêtre temporelle pertinente au produit suspect, puis on utilisera le même intervalle temporel pour calculer le taux d'incidence à l'alternative pathogène.

Vaccin. Si l'on choisit six semaines comme fenêtre post-vaccination pour estimer la probabilité de survenue d'un syndrome de Guillain-Barré d'origine vaccinale, on utiliserait la même fenêtre pour estimer la probabilité de survenue d'un Guillain-Barré d'origine spontanée, non-vaccinale. Si par pure spéculation on évaluait le risque attribuable vaccinal (en 6 semaines) à 0,000 001 et le risque de référence (en 6 semaines) à 0,000 000 1, la cote antérieure générale serait estimée à 10:1, avant même de connaître les détails de l'exposition et du bilan clinique, et avant même de savoir un Guillain-Barré est survenu.

CALCUL DES RAPPORTS DE VRAISEMBLANCE CHRONOLOGIQUES

Pour évaluer les critères diagnostiques chronologiques au cours d'une imputation bayésienne, on doit estimer la probabilité du délai d'apparition observé si l'hypothèse médicamenteuse est vraie et la comparer à la probabilité de ce délai si l'hypothèse pathogène alternative est vraie. La probabilité de ce délai correspond à une fraction d'une distribution de fréquence limitée par la fenêtre temporelle, celle-ci étant égale à 100%.

Amoxicilline. Si la fenêtre pour une diarrhée par amoxicilline orale était estimée à 7 jours, la probabilité de survenue d'une diarrhée iatrogène au jour 2 pourrait être de 30% (selon la littérature en antibiothérapie pédiatrique) et la probabilité de survenue d'une diarrhée infectieuse pourrait être de 14% si l'épidémiologie pédiatrique nous apprend que les chances d'infection sont également réparties chaque jour parmi les 7 jours [$100 \div 7 = 14\%$]. Il en découlerait un rapport de vraisemblance de $30\% \div 14\% = 2:1$

FENETRE THÉRAPEUTIQUE

therapeutic index, window

Écart entre la concentration sanguine « toxique » et la concentration sanguine « efficace ». La recherche d'une dose maximale tolérée est l'objet des évaluations cliniques de phase I lors du développement d'un médicament de recherche. On tolère la commercialisation de médicaments ayant une fenêtre étroite lorsque (a) le bénéfice attendu est important et (b) il n'y a pas d'alternative thérapeutique : anticoagulants, lithium dans la maladie bipolaire, antibiotiques de dernier recours... Le terme « toxique » désigne des EIM inacceptables, le terme « efficace » désigne une activité pharmacologique. Le monitoring des taux plasmatiques d'un médicament est indiqué dans le cadre de la surveillance des patients en pharmacothérapie lorsque la fenêtre thérapeutique est étroite. Bien que des expressions comme *intoxication digitalique* soient consacrées par l'usage, il s'agit plutôt de doses supra-thérapeutiques. Les toxicologues cliniques des centres antipoison préfèrent les termes d'*intoxication* et de *surdose massive* pour désigner les doses accidentelles ou suicidaires qu'ils ont à traiter. VOIR Monitoring médicamenteux

FÉNOTÉROL

VOIR Effet paradoxal

FIABILITÉ FACTUELLE

factual reliability

La conformité des faits rapportés avec la réalité (authenticité) constitue un des éléments de validité (contrôle de qualité) d'une notification spontanée. Ces faits concernent :

L'ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE

Il doit être confirmé, authentifié médicalement (*medically substantiated*). La confirmation médicale d'un événement indésirable est l'un des quatre éléments requis pour qu'il y ait eu *réception* d'une notification par un fabricant, laquelle réception en détermine la *notifiabilité* (*reporting requirements*) soit dans les 15 jours calendaires pour un EIM grave et/ou inattendu (non libellé), soit dans le prochain Rapport périodique – ou Rapport ad hoc – de pharmacovigilance.

Par exemple il ne faudrait pas confondre :

- Une fièvre médicamenteuse avec une réaction de type sérique ou avec une fièvre infectieuse,
- Une syncope suivie de convulsions, avec une crise d'épilepsie suivie de perte de conscience.

En effet la syncope, même si elle peut comprendre la faiblesse, la sudation, la chute molle sans blessure, une vue qui se voile... peut néanmoins s'accompagner de pseudo-convulsions. La crise épileptique comprendra souvent une morsure de la langue, une blessure en tombant, un lent retour à la conscience, une certaine amnésie...

- Une convulsion fébrile avec une convulsion non fébrile chez l'enfant,
- Une crise d'angor avec une récurrence d'ulcère gastro-duodéal,

Si l'événement indésirable est biologique, le résultat de laboratoire anormal doit provenir du bon patient et avoir été effectué et interprété correctement. Les erreurs de laboratoire et d'interprétation ne sont pas moins fréquentes que les erreurs de médication. Quand l'événement indésirable est un résultat anormal sans contrepartie clinique, il convient le plus souvent de répéter le test avant d'incriminer un médicament (kaliémie, aminotransférase...)

En vaccinovigilance. La fiche de notification canadienne des incidents post-vaccinaux recommande la confirmation par un médecin des événements indésirables suivants:

- Cellulite

- Choc anaphylactique
- Convulsions
- Encéphalopathie.
- Méningite et/ou encéphalite
- Anesthésie/paresthésie
- Paralysie
- Syndrome de Guillain-Barré
- Thrombocytopénie

LE PRODUIT SUSPECT

L'identité du produit – de marque ou générique – doit être vérifiée, parfois son numéro de lot est essentiel, ainsi que la dose effectivement consommée, la voie réellement utilisée, l'administration à la bonne personne.

LE BILAN MÉDICAL

La présence d'étiologies alternatives susceptibles d'être à l'origine de l'EIM doit être vérifiée, exclue ou confirmée, ainsi que la présence de facteurs favorisant la causalité médicamenteuse ou l'alternative pathogène.

LE NOTIFICATEUR

L'identification du notificateur (*authentication*) est rarement difficile mais le risque d'un plaisantin ou d'un malfauteur augmentera si l'on accepte que les observateurs cliniques notifient directement par le réseau Internet. L'identité de la profession du notificateur doit parfois être confirmée pour évaluer la fiabilité d'un diagnostic différentiel. L'introduction du courriel pour déclarer des EIM soupçonnés soulève un problème : comment peut-on savoir qui est vraiment le notificateur ? Est-ce un farceur, un esprit mal tourné qui veut se venger d'un fabricant, un incompetent ? Une agence ou un fabricant qui accepte les notifications spontanées par courriel doit avoir des moyens de contrôler l'identité du déclarant : par courrier postal, par télécopie ou par téléphone. On recommande d'accuser réception de toutes les notifications; on peut alors choisir pour le faire un autre mode de communication que le courriel, c'est ce que font la grande majorité des fabricants – COBERT. *Drug Safety* 1999

LA NOTIFICATION

Les vrais doublons (*duplicate reports*) doivent être détectés afin de ne pas augmenter faussement la fréquence d'un EIM dans un rapport périodique de pharmacovigilance.

Un rapport initial doit être distingué d'un second rapport de suivi; la fiche CIOMS exige de cocher dans une case pour faire cette distinction (*type of report: initial/followup*)

Les faux doublons (*duplicate but complementary reports*) sont deux notifications qui même si elles concernent le même EIM, procurent des renseignements complémentaires. En regroupant les informations on obtient une meilleure informativité. Par exemple la déclaration faite par le médecin traitant contiendra des détails cliniques sur la manifestation tandis que celle rédigée par le pharmacien contiendra tous les détails posologiques du produit suspect.

FIALURIDINE

VOIR Phase II

FICHE DE NOTIFICATION

reporting form

Formulaire destiné à recueillir l'information pertinente à une observation clinique d'EIM. On dit aussi fiche de recueil, fiche de pharmacovigilance. Un tel formulaire n'est pas un algorithme d'imputation. La fiche est dite *universelle* si elle convient à tout produit et toute réaction :

CIOMS – ROYER. *Thérapie* 1991;46:173 (En français)
Roussel Uclaf – BÉNICHOU. *Guide pratique...*1994 (En français)
Roussel Uclaf – BÉNICHOU 1994 (English)
MEDWatch 3500 – FDA. *Desk guide...*1996

La fiche est dite *appliquée* lorsque destinée à une catégorie de produits (vaccins, dispositifs médicaux, produits sanguins) ou de réactions associées à un système ou organe (hépatique, cutanée, rénale).
VOIR Fiche de notification appliquée

FICHE DE NOTIFICATION ACCÉLÉRÉE

expedited report form

Formulaire universel proposé par le groupe de travail CIOMS I pour la *notification accélérée* que les fabricants doivent soumettre aux autorités dans les 15 jours calendaires lorsque l'EIM rapporté à l'étranger est grave et inattendu (= libellé). Plusieurs pays demandent aux fabricants de s'en servir également pour déclarer dans les 15 jours tous les effets graves survenus sur le territoire national.

ROYER. *Thérapie* 1991;46:173

FICHE DE NOTIFICATION APPLIQUÉE

On retrouvera dans les versions anglaise et française du BÉNICHOU 1994 des fiches de notification appliquées à certaines manifestations indésirables.

- **Hemolysis**, Appendix
- **Hépatotoxicité**, page 305/*Liver injury*, Appendix
- **Neutropénie**, page 308/**Neutropenia**, Appendix
- **Réaction cutanée**, page 307/**Skin disorder**, Appendix
- **Réaction rénale**, page:306/**Kidney disorder**, Appendix
- **Thrombopénie**, page 309/**Thrombopenia**, Appendix

FICHE DE NOTIFICATION : AUSTRALIE

La fiche australienne est en fait une « carte bleue » – question de prendre ses distances de la mère patrie – repliable, autocollante, préadressée et préaffranchie, ne mesurant que 17 x 24 cm. Cette fiche entre dans la catégorie des fiches courtes par sa dimension, elle est en général bien pensée et fait partie d'un système qui fonctionne bien.

PATIENT • initiales ou # de dossier • âge • sexe • poids • taille • antécédents pertinents, allergies, préchallenges • produits concomitants

Commentaires: Pourquoi demander la taille, d'utilité rarissime en pharmacovigilance. Pourquoi demander le poids, d'utilité rare en pharmacovigilance.

PRODUITS SUSPECTS • nom de marque • dose quotidienne • voie • date du début • date de la fin
• indication

Commentaires: Un tableau permet l'entrée d'un maximum de six produits suspects ou concomitants. La durée de traitement peut être calculée depuis la date de début et celle de la

fin

EFFET INDÉSIRABLE • description • date du début • traitement correcteur • suites : décès et date du décès • séquelles: oui/non/décrire • rétablissement: oui/date du rétablissement/non/inconnu
Commentaires: La durée de l'EIM découle des date de début et de rétablissement. Aucune question sur l'invalidité temporaire ni sur le besoin hospitalier. Le titre de la fiche appelle à la notification des EIM suspectés incluant les malformations congénitales

NOTIFICATEUR/NOTIFICATION • nom • adresse • signature • date de notification.
Commentaires: On ajoute que les noms du malade, du notificateur et de l'institution demeureront confidentiels. Pourquoi demander l'adresse du notificateur à l'intérieur de la fiche quand il doit la répéter entièrement sur le côté extérieur de la fiche ?

FICHE DE NOTIFICATION CIOMS

Assez fortement inspirée de la fiche de la FDA, elle fut proposée par le Groupe de travail CIOMS I. Au début elle était destinée aux industries pour déclarer aux autorités nationales les réactions graves survenues à l'étranger. Avec le temps elle est devenue un outil de communication pour les réactions graves ou inattendues, nationales (*domestic*) ou étrangères, accélérées (*expedited*) ou faisant partie de rapports périodiques de pharmacovigilance. La langue anglaise est de rigueur. Aux É-U on s'en sert pour les notifications accélérées (*15-Day Form*).

PATIENT

- Initiales Sert à l'identification du patient seulement, pour éviter les doublons
- Pays Utile dans une base internationale de notifications
- Date de naissance (Jour – Mois – Année)
 On demande l'abréviation alphabétique du mois plutôt que son expression numérique, par exemple JAN au lieu 01
 Sert à l'identification du patient; aide à la validation de l'âge; important pour le calcul de l'âge d'un nouveau-né
- Age/DdeN Sert à l'identification du patient; sert aussi à l'imputation en tant que facteur favorisant une étiologie médicamenteuse ou alternative
- Sexe Sert à l'identification du patient; sert aussi à l'imputation en tant que facteur favorisant une étiologie médicamenteuse ou alternative
- Médicaments concomitants et dates d'administration (en excluant ceux utilisés pour corriger l'événement indésirable)
 On souhaite le nom générique du principal principe actif et des autres principes actifs
 Cette liste peut aider à l'imputation en suggérant des interactions médicamenteuses ou encore des étiologies alternatives; ils peuvent compliquer l'interprétation du déchallenge quand ils sont cessés en même temps que le produit suspect
- Antécédents pertinents (e.g. diagnostic; allergies; grossesse avec date des dernières règles, etc)
 Ces renseignements aident à l'imputation en suggérant des étiologies alternatives et des facteurs favorisant une étiologie ou l'autre

PRODUIT SUSPECT

- Produit(s) suspect(s) (inclure le nom générique)
- Dose(s) quotidienne(s); voie(s) d'administration
- Indication(s) Cet élément d'information renseigne sur les possibles étiologies alternatives non-médicamenteuses
- Dates de traitement (début/fin)
- Durée du traitement Cette question peut porter à confusion. S'agit-il de la durée complète ou du délai d'apparition, i.e. la durée entre la première prise, la dernière prise ou la dose critique et le début de la réaction ?
- Réaction atténuée à l'arrêt du produit:
 - oui Le déchallenge fut positif
 - non Le déchallenge fut négatif
 - non applicable Le déchallenge est inconnu ou n'eut pas lieu, ou encore l'évolution en est inconnue ou non concluante
- Réaction réapparue après réintroduction:
 - oui Le réchallenge fut positif
 - non Le réchallenge fut négatif
 - non applicable Le réchallenge est inconnu ou n'eut pas lieu, ou encore l'évolution en est inconnue ou non concluante

ÉFFET INDÉSIRABLE

- Date du début (Jour – Mois – Année)
Élément essentiel pour calculer le délai d'apparition
- Décrire la ou les réaction(s) (incluant les épreuves paracliniques et les résultats)
On demande de traduire la réaction en anglais si sa description si elle fut initialement rédigée dans un autre langue

SUITES

- Cocher les réponses appropriées
 - patient décédé
 - hospitalisation requise ou prolongée
 - incapacité/invalidité persistante ou importante
 - risque vital

FABRICANT/NOTIFICATION

Pour les autorités c'est le fabricant qui est le notificateur immédiat

- Nom et adresse du fabricant
- Numéro de contrôle du fabricant
- Date où le fabricant fut notifié
Ce renseignement est important pour vérifier si le fabricant respecte les délais de notifiabilité aux autorités
- Source de la notification
 - étude Essai clinique, enquête épidémiologique
 - littérature La référence sera incluse
 - professionnel de santé Notification spontanée
- Type de rapport
Cette question aide à prévenir les doublons
 - initial

– suivi (*followup*)

FICHE DE NOTIFICATION COMPLETE

Il est toujours délicat de proposer un modèle de fiche complète mais il importe de connaître un tel modèle car la fiche CIOMS, même si elle suffit comme véhicule de transmission à des fins réglementaires, est trop brève pour constituer un outil de première ligne pour le clinicien notificateur ou pour le novice en pharmacovigilance.

NOTIFICATEUR

• Nom (en lettres moulées) • Signature (si la déclaration se fait par écrit) • Profession • Spécialité médicale • Numéro de permis d'exercice • Une coordonnée : adresse, téléphone, télécopieur, courriel

Commentaire. L'identification du notificateur ne fait pas partie de l'informativité mais de la validité. Le numéro de permis d'exercice contribue à la validité (en évitant les plaisantins); l'adresse du notificateur peut être trouvée facilement dans un CRPV en consultant le bottin professionnel en question, et sauve du temps au clinicien occupé qui ne dispose pas d'une étampe.

NOTIFICATION

• Date de la notification • Notification initiale ou de suivi • Qui d'autre a été notifié?
• Le notificateur permet-il aux autorités de transmettre l'information

Commentaire. Les trois premières questions aident à éviter les doublons.

MALADE

Identification/démographie

• Sexe • Age • Date de naissance • Initiales

Commentaire: Les quatre premières questions aident à éviter les doublons. L'âge et le sexe peuvent être des facteurs favorisants.

• Numéro de dossier (cabinet/hôpital) • Poids • Taille • Race • Occupation

Commentaire: Le # de dossier peut aider à effectuer un suivi de l'EIM lorsque des renseignements complémentaires sont demandés au clinicien et lorsque l'évolution de l'EIM nécessite de revoir le malade ou d'effectuer des examens complémentaires. Le poids est utile à connaître uniquement aux extrêmes de la vie (bébé, vieillard) lorsque la cinétique du produit et sa dose sont des facteurs favorisants de l'EIM. La taille ne serait utile à connaître que si le calcul du degré d'obésité permettait d'identifier un facteur favorisant, et si l'EIM concernait la croissance d'un enfant. La race n'est utile que pour des EIM bien particuliers. L'occupation est rarement utile à connaître.

• Parité • Date des dernières règles (pour calculer l'âge de la grossesse)

Commentaire: Ces deux renseignements ne sont utiles qu'en tératovigilance et en fécondation assistée.

Antécédents d'EIM (prior ADR history)

• Exposition au produit suspect avec apparition de la réaction – Si oui, c'est un préchallenge positif et il convient d'inclure les détails sémiologiques et chronologiques
• Exposition au produit suspect sans réaction: si oui, c'est un préchallenge négatif

- Même réaction à un autre produit suspect: si oui, il peut s'agir d'une intolérance croisée
- Même événement indésirable sans exposition médicamenteuse

Chronologie de l'EIM

- Délai d'apparition:
 - Depuis la première dose – Depuis la dernière dose (si applicable)
 - Depuis une dose unique (si applicable) – Dates des doses critiques (première/dernière/unique)
- Déchallenge:
 - Cessation/réduction du produit suspect: non, inconnu, oui
 - Si oui, date de cessation/réduction – Régression de la réaction : oui (déchallenge positif) ou non (déchallenge négatif)
 - Date de début de régression (atténuation, *abatement*), date de régression complète, calcul du délai de disparition
- Rechallenge:
 - Réintroduction du produit suspect ? oui ou non; si oui, date de réintroduction
 - Augmentation de la dose du produit suspect ? oui ou non; si oui, date de réintroduction
 - Réapparition de la réaction ? oui (rechallenge positif) ou non (rechallenge négatif) – Date de réapparition et calcul du délai de réapparition

Bilan médical (*medical condition and past medical history*)

- A la recherche d'autres étiologies (hypothèse alternative):
 - Maladies en cours (dont l'indication du produit suspect), nouvelles, sous-jacentes, intercurrentes, non-exclues, latentes.
 - Médicaments concomitants: indication – nom – dose – dates de début et fin.
Note: L'indication de chaque produit concomitant contribue à connaître le bilan médical. L'évaluateur de la notification pourrait décider de considérer un produit concomitant comme étant un produit suspect ou un produit responsable d'une interaction médicamenteuse.
 - Facteurs non pharmacologiques concomitants: nutrition, alcool, environnement
 - Interventions (chirurgie, anesthésie, radiothérapie...)
- A la recherche de facteurs favorisant l'étiologie médicamenteuse et/ou l'étiologie médicamenteuse:
 - Liés à l'exposition au produit suspect:
 - Dose excessive (si effet pharmacologique exagéré) – Durée de traitement trop longue – Administration trop rapide – Administration erronée – Dosage sanguin du produit suspect
 - Liés au terrain (physiologie du malade):
 - Insuffisance physiologique: rénale, hépatique, autre
 - Predisposition génétique (déficit enzymatique, etc)
 - Interaction nutritionnelle (alcool – déshydratation – dénutrition)
 - État physiologique: grossesse, nourrisson, allaitement,

- Interaction médicamenteuse – Allergies: antécédents, tests
- Interaction avec dispositif médical (hémodialyse...)

PRODUIT SUSPECT

- Nom commercial • Nom générique et fabricant • Forme galénique (comprimé, gélule, suspension, solution...)
- Voie d'administration • Dosage unitaire • Dose par jour ou par prise (selon l'observance, pas selon l'ordonnance) • Dose totale cumulative effectivement administrée • Durée totale du traitement • Taux sanguin: en cas d'autopsie, de surdosage massif, d'index thérapeutique étroit

ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE

- Terme médical du syndrome ou de la manifestations principale • Terme préconisé (MEDDRA ou WHOART ou COSTART)
- Date du début • Date du début d'amélioration et/ou date de la fin • Calcul de la durée totale de la réaction et s'il y a lieu, du segment pendant le traitement et du segment après le traitement
- Spectre clinique: diversité des manifestations. Chronologie: ordre d'apparition. Gradient clinique: sévérité. Signes cliniques et paracliniques, données solides (*hard data*) et données fluides (*soft data*).
- Données de laboratoire : pour chaque résultat pertinent on indiquera cinq éléments :
 - date, – unité, – entité, – résultat, – valeurs normales
- Pour des analyses répétées, on inscrira choisira cinq résultats:
 - avant la première dose (référence) – premier résultat anormal (délai d'apparition)
 - résultat le plus anormal (sévérité) – dernier résultat anormal (durée de la réaction)
 - premier résultat amélioré (délai de disparition)

SUITES

- Classement en grave ou non grave selon les critères en vigueur
- Détails de l'incapacité, de l'hospitalisation, du décès
- Description des interventions requises pour prévenir l'incapacité, l'hospitalisation ou la mort.
- En cas de décès: circonstances – rapport d'autopsie – causes du décès – date du décès
- En cas d'hospitalisation: copie du résumé de dossier d'hospitalisation (*discharge/separation summary*).

FIFTEEN-DAY REPORT

VOIR **Notification accélérée**

FIXED DRUG ERUPTION (FDE)

VOIR **Érythème pigmenté fixe**

FLUMAZÉNIL

VOIR Antidote : valeur diagnostique

FOND DE PRÉVOYANCE

Fond constitué par les assureurs de l'état ou des fabricants pour accorder une indemnisation forfaitaire aux victimes d'EIM quand ceux-ci sont (a) graves, (b) fortement imputables et (c) fortuits, sans nécessité de démontrer une négligence. On peut penser au syndrome de Guillain-Barré après certaines vaccinations. L'avantage d'une assurance dite de responsabilité civile sans faute (*no fault*) est d'abaisser

les frais juridiques, de procurer plus de justice sociale et d'éviter la faillite d'un fabricant – celui d'un vaccin par exemple. Un tel système existe en GB pour les EIM survenant au cours de recherches cliniques. La Régie de l'assurance automobile du Québec protège de cette façon les victimes d'accidents de la circulation mais il n'y a pas de fond de prévoyance au Canada.

LAGIER. *Thérapie* 1986;41:215

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)

Agence gouvernementale responsable du contrôle des médicaments aux É-U – approbation et surveillance. La contrepartie canadienne est le *Therapeutic Products Programme*; en GB le *Medicines Control Agency*; en France c'est l'*Agence du médicament*. Le site web est fda.gov – La notification spontanée est organisée par la section MEDWATCH, l'évaluation des notifications et les enquêtes de pharmacovigilance sont assurées par le Center for Drug Evaluation and Research (CDER) pour les médicaments et par le Center for Biologic Education and Research (CBER) pour les produits biologiques.

FORMATION MÉDICALE CONTINUE

continuing medical education

La formation initiale et continue en pharmacovigilance fait cruellement défaut dans les facultés de médecine dans la majorité des pays. Elle devrait pourtant constituer un élément essentiel de la formation – initiale et continue – en pharmacothérapie. Le support financier de l'industrie aux activités de formation continue n'est peut-être pas étrangère à cet état de fait.

FORMULAIRE DE DÉCLARATION

VOIR Fiche de notification

FRÉQUENCE AUGMENTÉE

increased frequency

Si dit en pharmacovigilance de l'augmentation du nombre des notifications d'un EIM particulier ou des EIM associés à un produit, dans une zone géographique et un espace temporel. La FDA lui donne un sens réglementaire défini par une augmentation de 100% du nombre de notifications, ajusté au volume des ventes par rapport à une période précédente, pour un EIM grave, libellé ou non. En général, une augmentation de fréquence peut servir de signal et éventuellement déclencher une enquête de pharmacovigilance.

FRÉQUENCE D'UN ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE CHEZ LES EXPOSÉS : DÉFINITIONS

Il est difficile mais souhaitable, pour faciliter la communication, de convertir des ordres de grandeur de fréquence par des classes ordinales (rangs). Le numérateur est un cas (atteint d'un EIM), le dénominateur est un patient exposé à la durée moyenne d'un traitement (*course*) ou à un traitement d'une durée spécifiée (jours, mois, années...). Il faut se méfier des fréquences exprimées en nombre de cas par nombre de comprimés vendus aux distributeurs : cette pratique nous impose la conversion en durée moyenne d'un traitement et la prise en compte de la posologie moyenne quotidienne. Le besoin d'harmoniser l'expression des fréquences avait déjà été rappelée par HOLLISTER. *Clin Pharmacol Ther* 1973;3:309

Les ordres de grandeur des six niveaux présentés ci-dessous sont inspirés de l'échelle logarithmique initialement proposée par INMAN puis reprise par différents intervenants dont le Groupe de travail CIOMS III en 1995 qui toutefois n'utilise pas les deux catégories extrêmes:

Très fréquent

> 10%

> un sur 10

Fréquent (<i>common</i>)	1% - 10%	un sur 10 à un sur 100
Peu fréquent (<i>uncommon</i>)	0,1% - 1%	un sur 100 à un sur 1000
Rare	0,01% - 0,1%	un sur 1000 à un sur 10 000
Très rare	0,001% - 0,01%	un sur 10 000 à un sur 100 000
Rarissime	< 0,001%	< un par million

On se rappellera que l'acceptabilité (rapport avantage:risque) ne repose pas seulement sur la fréquence d'un EIM, mais dépend aussi de (a) la gravité de l'EIM, (b) la fréquence et l'importance du bénéfice, de l'évitabilité de l'EIM, et l'existence d'alternatives thérapeutiques et de leurs profils d'effets indésirables.

FRÉQUENCE DES EIM DANS LA POPULATION

L'estimation de l'impact des EIM sur la santé dans des contextes géographique, temporel et médical particuliers demeure difficile à effectuer et pour bien interpréter les résultats observés il faut toujours définir quels ont été les critères d'évaluation et les documents source, ainsi que le contexte (admission à l'hôpital, séjour hospitalier, chirurgie d'un jour, visites à l'hôpital, aux urgences, en cabinet privé...)

Taux des EIM selon les dossiers d'hospitalisation de l'Ontario – Le taux d'incidence des EIM chez les patients hospitalisés en Ontario entre 1992 et 1997 fut mesuré dans les dossiers de l'assurance-hospitalisation publique de cette province canadienne (*Ontario Provincial Health Planning Database & Canadian Institute for Health Information*) en examinant les résumés d'hospitalisation (*hospital discharge/separation summaries*) pour y dénombrer le code ICD-9 portant les numéros E930-E949 (*drug, medicaments and biological substances causing adverse effects in therapeutic care*). Le taux fut de 1 EIM par 196 hospitalisations en 1992 (104 par 10 000) et de 1 EIM par 62 hospitalisations en 1997 (162 par 10 000). On rapporta aussi le taux d'EIM notés à la suite d'une chirurgie d'un jour, soit de 1 EIM par 1235 chirurgies en 1992 (8.1 par 10 000) et 1 EIM par 926 chirurgies en 1997 (10.8 par 10 000). Ces résultats représentent très probablement une sous-estimation car pour qu'un EIM soit noté au résumé de dossier il faut habituellement qu'il ait été grave, que le produit ait été suspecté, que le médecin l'ait correctement noté au dossier et que les archivistes médicaux l'ait correctement codé – HUNTER. *CMAJ* 1999; 160 : 1585

G

GELÉE ROYALE : ANAPHYLAXIE FATALE

VOIR Produit naturel

GENERAL PRACTICE RESEARCH DATABASE (GPRD)

Autrefois désignée *Value Added Medicinal Products (VAMP)*, il s'agit d'une banque de données contenant les dossiers médicaux de généralistes britanniques. Un nombre limité de données sont saisies par le médecin à partir de chaque dossier de patient et la qualité des données repose évidemment sur la fidélité du médecin participant. Cette banque permet d'effectuer des croisements de fichiers concernant la pratique des omnipraticiens, incluant leurs profils de prescription. – JICK. *PEDS* 1992;1:347

GESTION CLINIQUE DU RISQUE

Clinical Risk

Management

Ensemble des actions éventuellement entreprises auprès du patient par le clinicien face à un événement indésirable suspecté d'être médicamenteux. Il pourra stopper le traitement, réduire la dose, continuer, ajouter un traitement correcteur, substituer un produit similaire, effectuer des dosages sanguins du produit, demander des analyses paracliniques pour préciser l'événement indésirable, etc. Voir l'entrée Mesures thérapeutiques

GESTION ÉPIDÉMIOLOGIQUE DU RISQUE

Epidemiologic Risk

Management

Ensemble des actions entreprises par les autorités et le fabricant pour protéger la population potentiellement exposée au produit suspect. Voir l'entrée Mesures réglementaires

GINKGO BILOBA

VOIR Phytovigilance

GOMME DE GUAR : RETRAIT

Ce résidu hydrophile en vente libre comme produit amaigrissant commença à causer des problèmes en 1985 aux É-U quand une nouvelle marque fit son apparition, le Calban^{MD}. En août 1989, un américain de 39 ans se présente à l'urgence quelques heures après ingestion de trois comprimés parce qu'il ne peut plus avaler même sa salive. L'oesophagoscopie par tube rigide est requise et déchire l'oesophage qui doit être réparé chirurgicalement. Quelques jours après survient une embolie pulmonaire massive qui emporte le pauvre. L'enquête de pharmacovigilance qui s'en suivit dans la base de notifications de la FDA révéla 17 cas de rétention oesophagienne, heureusement moins graves et n'ayant pas nécessité d'hospitalisation ou d'endoscopie. La gomme de guar fut non seulement retirée du marché, mais les stocks furent rappelés, une mesure préventive exceptionnelle. Voir l'entrée Réaction in situ pour d'autres exemples de réactions au site de transit.

GRANDFATHER DRUG

Terme proposé à la FDA pour désigner de vieux médicaments commercialisés avant l'entrée en vigueur de la réglementation actuelle. Ils bénéficient de l'exemption des rapports périodiques de pharmacovigilance, en raison de leur longue utilisation sans risque évident.

GRAVITÉ DES SUITES : CRITERES

seriousness criteria

La gravité des suites est un des critères de la notifiabilité réglementaire (*regulatory reporting requirements*), avec la capacité documentée (*expectedness, documented capability*). La normalisation

résulte des efforts concertés de l'OMS, de ICH E2A, du CIOMS, de la C-E, du Japon et de la FDA. On classe les suites en graves ou bénignes selon trois principaux éléments – la mort, l'hospitalisation et l'invalidité – complétés de quelques catégories plus spécifiques. Remarquer que l'hospitalisation n'est pas un état de santé mais un marqueur puisque le niveau de soins requis est normalement proportionnel à la gravité. Quand les suites ne sont pas jugées graves, on pourrait les désigner comme étant bénignes ou non graves. Dès que la réaction satisfait à au moins l'un des critères, la réaction est considérée grave.

Les critères ICH E2A concernent les événements observés en cours d'étude clinique d'un produit en développement, tandis que les critères des autres instances (CIOMS, FDA, U-E...) concernent les EIM rapportés spontanément au sujet de produits commercialisés. Dans la plupart des situations les définitions sont interchangeables.

LE DÉCÈS

Logiquement la mort ne devrait être un critère de gravité que si elle est reliée à l'EIM, autrement dit si la causalité du lien EIM-décès n'est pas exclue. Cette notion de « mort reliée » semble implicite dans les réglementations. Le décès n'est pas un EIM au sens strict, c'est une conséquence, une complication. L'imputabilité d'une mort implique une double imputation : le lien entre le produit suspect et l'EIM, et le lien entre cet EIM et le décès. Certaines fiches de notification – dont la canadienne – distinguent trois niveaux :

- décès probablement relié, correspondant à une imputabilité de niveau **3 = probable** ou **4 = très probable**;
- décès possiblement relié, équivalent au niveau d'imputabilité **2 = possible** ou **1 = improbable**;
- décès non relié, de niveau **-1 = exclu**.

LE RISQUE VITAL

Un risque vital à court ou long terme *si l'on n'intervient pas* (nécrose hépatique nécessitant une greffe du foie; choc anaphylactique nécessitant une réanimation; surdose d'acétaminophène requérant un traitement correcteur à l'acétylcystéine...). En matériovigilance il suffit que le défaut d'un dispositif médical présente un risque vital potentiel même si aucun patient n'a encore subi de conséquence fâcheuse.

L'HOSPITALISATION

- Une admission *requise*
- Une admission *prolongée*.
- On ne peut s'empêcher de vouloir ajouter *intensifiée*, tel un transfert dans un service plus lourd comme les soins intensifs (pour un syndrome de Lyell...), la chirurgie (pour une hémorragie digestive...). De même le mot « admission » ne doit pas impliquer nécessairement une chambre d'hôpital; il serait en effet raisonnable qu'un patient, non admis dans une chambre (*inpatient*) à cause d'une pénurie de lits, mais retenu plus de 24 heures aux urgences, soit considéré comme ayant requis une hospitalisation, de même que celui qui fut retenu moins de 24 heures mais dut recevoir des traitements non disponibles en ambulatoire. Noter qu'au Japon l'hospitalisation n'entre pas dans les critères de gravité.

L'INCAPACITÉ/INVALIDITÉ

- Elle peut être • *significative* ou • *permanente*.

Un exemple d'incapacité significative sans séquelle serait une ischémie cérébrovasculaire transitoire sous anovulant, d'évolution favorable au bout d'un mois. Un exemple d'invalidité permanente serait une anomalie congénitale associée à l'isotrétinoïne, une surdité reliée à un antibiotique aminoside, une rétinopathie associée à l'antimalarien hydroxyquinoléine...

AUTRES CATÉGORIES

– *Malformation congénitale* : Même si ce type d'affection représente une incapacité ou invalidité permanente, la FDA, entre autres agences, considère que toute malformation congénitale soit automatiquement classée comme une suite grave.

– *Cancer* : Bien que ce type de maladie implique presque toujours l'un des trois critères majeurs de gravité, la FDA a longtemps considéré que toute malignité constituait une suite grave.

– *Surdosage* : L'intoxication accidentelle ou volontaire n'est pas une suite mais un mésusage médicamenteux et par conséquent un facteur favorisant d'EIM et souvent un facteur favorisant de la gravité. Cependant certaines réglementations l'incluent parmi les critères de gravité, non seulement parce que ce mésusage mène habituellement à une visite aux urgences mais aussi pour rappeler aux responsables des Centres antipoison et des Urgences l'importance de faire connaître (

- la dose consommée,
- la présentation clinique de l'intoxication et
- la réponse au traitement choisi.

En effet, il n'y a pas d'autres moyens de faire connaître ces renseignements que par la notification spontanée de ces professionnels.

– *Sevrage* : Le syndrome de sevrage n'est pas une suite mais un facteur favorisant lié à l'administration et impliquant un mécanisme pharmacologique particulier au niveau des récepteurs. Certaines Agence incluent ce critère pour rappeler que ces syndromes font partie à part entière des EIM du produit suspect même s'il n'est plus consommé le jour où débutent les symptômes.

– *Intervention requise* : Certaines instances – dont la FDA et la CIH – veulent introduire avec raison la mention *nécessitant une intervention médicale pour prévenir une incapacité ou une lésion permanente*. On ne peut s'empêcher de croire que cette précision devrait être implicite à la classe *hospitalisation* et à la classe *invalidité*; elle est déjà explicite pour la classe *décès* puisqu'un *risque vital* est considéré aussi grave.

– * v nement médical significatif* : Certaines instances – dont le CIOMS – ajoutent cette catégorie pour s'assurer de l'inclusion de certains certains EIM dont la signification médicale est importante (intervention requise, risque à long terme) même si leur présentation clinique n'a pas entraîné d'emblée la mort ni l'hospitalisation ni l'invalidité. On peut rapprocher cette notion de la *liste des événement critiques*  tablie par l'OMS pour les même raisons.

GUIDES INDÉPENDANTS DE PHARMACOTHÉRAPIE

Ces manuels sont différents des Compendiums pharmaceutiques nationaux. Ils sont indépendants de l'industrie. Ils incluent une évaluation du rapport avantage:risque des classes de médicaments. Ce sont des ouvrages de formation autant que d'information.

INTERNATIONAL

Martindale – The Extra Pharmacopoeia – Voir cette entrée

AUSTRALIE

Australian Medicines Handbook, 1st edition. Adelaide: AMH Pty Ltd, 1998. 927 pages.

Voir cette entrée

FRANCE

Guide National de Prescription (GNP)

GRANDE BRETAGNE

British National Formulary (BNF)

H

HARMONISATION

L'harmonisation internationale des termes d'EIM (MEDDRA), des fiches de notification entre fabricants et gouvernements, des procédures de notification accélérée et des rapports périodiques de pharmacovigilance, et des bonnes pratiques de pharmacovigilance font partie des objectifs poursuivis par des instances telles que les groupes CIOMS et les Conférences internationales d'harmonisation (CIH).

HAUT NIVEAU : TERME DE

high-level term

VOIR Terme de haut niveau

HEALTH ACTION INTERNATIONAL (HAI)

Groupe international de défense des consommateurs, basé en Hollande, éditeur de *Problem Drugs* : HAI-Europe, Jacob van Lennegpkade 334T, 1053 NJ Amsterdam, The Netherlands
TÉL: 31.20.683.36.84 – FAX: 31.20.685.50.02 – SITE: haiweb.org – COURRIEL: bas@hai.antenna.nl

HEALTH CARE PROVIDER

Équivalent de *health worker, health personnel*. Quand elle se dit d'une personne, cette expression équivaut à soignant, personnel soignant, agent sanitaire, prestataire de soins. Les anglophones s'en servent parfois pour désigner une institution publique ou privée qui offre des prestations de soins médicaux, hospitaliers et pharmaceutiques.

HEALTH INSURANCE

assurance-maladie

HEALTH MAINTENANCE ORGANIZATION (HMO)

Aux É-U, entreprise de prestation de services médicaux, hospitaliers et pharmaceutiques

HEALTH PROTECTION BRANCH (HPB)

Direction générale de la protection de la santé (DGPS)

Au Canada.

HEALTH RESEARCH GROUP, PUBLIC CITIZENS'

Le D^r Sidney WOLFE fonda avec Ralph NADER en 1971 ce groupe de défense des consommateurs qui publie *Health Letter & Worst Pills Best Pills News*, bulletin destiné au grand public. Membre de l'*International Society of Drug Bulletins*. Ce groupe demande occasionnellement sous la forme de pétition à la FDA, de prendre des mesures réglementaires comme une restriction d'emploi ou un retrait du marché. Il recommande parfois de ne pas utiliser une nouvelle classe de médicaments, un nouveau produit ou une nouvelle indication. – SIEGE: Public Citizen, 1200 20th Street NW, Washington, DC 20009 – TÉL: 202.588.10.00 – FAX: 202.588.77.96

HÉMATOVIGILANCE

Surveillance des hématopathies d'origine médicamenteuse. Le D^r BOUR maintient une base micro-informatisée des données bibliographiques en hématovigilance, désignée *Hématox*

HEMATOX

Base micro-informatisée des « médicaments bibliographiquement hématotoxiques », permettant

de connaître le nombre de références indexées pour chaque médicament et pour chaque type d'atteinte. Cette banque est maintenue par le D^r BIOUS à Paris et actualisée chaque semaine. Les antinéoplasiques et immunodépresseurs, connus pour leur hématotoxicité, ne sont pas inclus dans ce fichier; cela confirme la séparation traditionnelle qui existe entre la pharmacovigilance et l'oncovigilance. Chaque 6 mois un tableau de fréquence est produit. Les 26 pages de *Hematox Janvier 1999* présentent en tableau la fréquence des 10254 références bibliographiques indexées depuis 1983, une rangée pour chacun des 846 médicaments et une colonne pour les types d'atteintes hématologiques dont voici la classification :

Lignées blanches

Agranulocytose, leucocytose – leucopénie, neutropénie – leucémie, pancytopénie

Lignée rouge

Anémie hémolytique immune ou non-immune – anémie centrale ou non précisée
– méthémoglobinémie

Lignée plaquettaire

Thrombopénie centrale, périphérique ou non précisée – thrombocytose

Coagulation

Troubles de l'hémostase

Facteurs favorisants

Déficit en G6PD, contre-indication, réaction croisée

COORDONNÉES: D^r Michel BIOUS, CRPV Paris-Saint-Antoine, Hôpital Saint-Antoine, 184, Rue du F^g St-Antoine, 75571 Paris Cedex 12, France – FAX: 01.43.07.07.11

HÉMOVIGILANCE

blood safety surveillance

Surveillance des effets indésirables reliés aux produits sanguins, aux dérivés du sang. Des scandales concernant le sang contaminé par le virus de l'hépatite et celui du VIH ont récemment éclaboussé le Canada, le Japon et la France. On se rappellera qu'au Canada le rapport KREVER publié à Ottawa en novembre 1997 faisait état de 1148 contaminés par le VIH et 28 600 contaminés par le VHC.

Par tradition la surveillance des EIM reliés aux produits sanguins relève plutôt de l'agence responsable de la distribution de ces produits, comme la Croix-Rouge au Canada jusqu'en 1997 et depuis lors par le *Canadian Blood Services* et par *HémaQuébec*. Les produits dérivés sont variés: immunoglobuline humaine, albumine, immunoglobuline tétanique, thrombine bovine, hémine, antithrombine III, facteur antihémophilique, fragments antidigoxine ovins...Les effets indésirables liés aux produits sanguins peuvent résulter de défauts matériels (contamination...), de réactions immunes (type B), d'erreurs d'administration...

SURVEILLANCE DU PATIENT EN HÉMOTHÉRAPIE VS. SURVEILLANCE D'UN PRODUIT SANGUIN

Analysons un exemple de défaut matériel, inspiré d'un cas simulé proposé par SLINGER. *CMAJ* 1999; 160: 535, pour apprendre à distinguer les deVoi s du clinicien impliqué en hémothérapie et ses deVoi s en matière d'hémovigilance.

Observation clinique en hémothérapie. Un clinicien note une fièvre et des frissons 2 heures après une transfusion plaquettaire chez un leucémique. Pour différencier une

réaction non-infectieuse d'une contamination, il commande une culture du sang périphérique du malade, du cathéter central et du sac de plaquettes – se rappelant que le taux de contamination des plaquettes est estimé à 1:2000 unités transfusées selon BLAJCHMAN. *Blood* 1994; 84(Suppl 1): 529. Le laboratoire rapporte aux 3 endroits la présence de *Staphylococcus epidermidis*. Le clinicien entreprend un traitement correcteur par la vancomycine. Voilà pour la conduite à tenir envers ce malade.

Hémovigilance. En tant que témoin privilégié le thérapeute doit notifier les autorités responsables de la distribution des produits sanguins (hôpital, région, pays), en notant bien le numéro de lot des plaquettes. Le juge qui enquêta sur la sang contaminé au Canada recommanda que "*It becomes a standard of practice that physicians report adverse reactions from transfusion of blood components*" – KREVER 1997

Dans le présent exemple les responsables de l'hémovigilance

- analyseront ce lot par culture de chaque sac et identifieront les autres patients exposés par un appel à la notification (*call for reports*) auprès des banques de sang et des hôpitaux;
- si un lot est effectivement contaminé, ils s'en débarrasseront;
- par souci de prévention, ils essaieront d'identifier les donneurs qui présentent une fièvre, qui viennent de subir une extraction dentaire, etc.

Voilà comment un signal est détecté puis évalué, et suivi de mesures préventives à l'échelle collective en cas de défaut matériel en hémovigilance. Les enquêtes déclenchées par le signal d'un défaut matériel doivent se dérouler – et se déroulent – plus rapidement que les enquêtes habituelles de pharmacovigilance car

- la cause est un défaut matériel identifiable et remédiable,
- le problème est limité, le plus souvent à un lot,
- il y a un besoin pressant d'agir puisque l'EIM est évitable, et
- il est possible d'agir rapidement.

FRÉQUENCE DE CONTAMINATION DES PRODUITS SANGUINS

Prenons pour exemple le risque de contamination, exprimé par nombre d'unités transfusées aux É-U – BLAJCHMAN. *Blood* 1994; 84(Suppl 1): 529 – SLINGER. *CMAJ* 1999; 160: 535

Bactérienne

Plaquettes	1/2000
Globules rouges	1/500 000

HIV (virus du Sida)

Plaquettes	1/913 000
-------------------	-----------

HCV (virus de l'hépatite C)

Plaquettes	1/103 000
-------------------	-----------

La proportion des produits contaminés diffère du risque d'être infecté si l'on est exposé à un produit contaminé. Selon le *MMWR CDC Surveill Summ* 1998;47(sept), le risque d'être infecté par le VIH si l'on reçoit une tranfusion de sang infecté est de 19:1 (cote, *odds*) ou 95% et le risque d'être infecté par une seringue IV infectée est de 1:148 ou 0.67%

HÉPATO-VIGILANCE

Surveillance des EIM affectant le foie. Les atteintes mineures et modérées provoquent une cytolysse (élévation des aminotransférases ALT, AST) et/ou une cholestase (bilirubine, phosphatase alcaline élevées) tandis que les atteintes profondes perturbent les fonctions de synthèse (déficit en albumine, en prothrombine). Le diagnostic différentiel des hépatopathies médicamenteuses peut s'avérer difficile et exiger une consultation avec un hépatologue.

Définitions des EIM. Les termes décrivant les atteintes hépatiques médicamenteuses ont été standardisés lors de réunions internationales de consensus. – *J Hepatol* 1990;11:272 – DANAN. *Gastroenterol Clin Biol* 1993;17:H18 – EDWARDS. In: BÉNICHOU 1994:261

Aides appliqués à l'imputation. Des instruments aidant à évaluer la causalité des réactions hépatiques ont été validés et publiés dans les deux langues. DANAN. *J Hepatol* 1988;7:132 – BÉNICHOU C, DANAN G, FLAHAULT A. *Application de RUCAM aux atteintes hépatiques aiguës.* In: BÉNICHOU 1996:268-270 – En anglais: BÉNICHOU B, DANAN G. *Application of RUCAM to acute liver injuries.* In: BÉNICHOU 1994; 280-283

HEPATOX

Base micro-informatisée des « médicaments bibliographiquement hépatotoxiques », permettant de connaître le nombre de références indexées pour chaque médicament et pour chaque type d'atteinte. Cette banque maintenue par le D^r Michel BIOUR à Paris et actualisée chaque semaine. Chaque 6 mois un tableau de fréquence est produit. Les 36 pages de *Hepatox Janvier 1999* présentent en tableau la fréquence des 13038 références bibliographiques indexées depuis 1981, une rangée pour chacun des 1120 médicaments et une colonne pour les types d'atteintes dont voici la classification :

Sémiologie

Hépatite aiguë, chronique – cytolytique, cholestatique, mixte – biologique/clinique – cirrhose, granulomateuse, vasculaire, stéatose – tumeur bénigne, maligne – anticorps anti-microsomes, anti-mitochondries, anti-noyaux, anti-muscle lisse – hyperplasie focale nodulaire, nodulaire régénérative – cirrhose biliaire primitive, syndrome de type monocucléose

Chronologie

Délai d'apparition; pour ce caractère la fréquence est avantageusement remplacée par les limites d'amplitude exprimées en cure, jour, semaine, mois ou année – rechallenge positif

Capacité

Toxicité animale

Mécanisme d'action

Immunoallergique, dose-dépendant, toxique – métabolite réactif, toxique – interaction médicamenteuse, réaction croisée

Le tableau de fréquence d'HEPATOX est publié une fois l'an dans *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. – D^r Michel BIOUR, CRPV Paris-Saint-Antoine, Hôpital St-Antoine, 184, Rue du F^b St-Antoine, 75571 Paris Cedex 12, France – FAX: 01.43.07.07.11

HERB, MEDICINAL

VOIR Plante médicinale

HERBAL MEDICINEVOIR **Plante médicinale**

Cette expression anglaise peut aussi désigner la pratique de la «médecine par les plantes»

HIGH LEVEL TERMVOIR **Terme de haut niveau****HOLDER OF MARKETING AUTHORIZATION (HMA)**

Équivalent de *licence holder*. Titulaire d'autorisation de mise sur le marché.

HOMÉOVIGILANCE**Homeopathic Product Surveillance****HOSPITALISATION : RÉSUMÉ DU DOSSIER****hospital discharge, separation summary**

Compte-rendu d'hospitalisation dicté par le principal médecin traitant. L'examen de ces dossiers est utilisé dans les enquêtes par croisement de fichiers, pour valider un événement indésirable ou une exposition médicamenteuse. Il sert aussi à constituer les registres exhaustifs de cas et à les valider, à valider les cas lors des enquêtes cas-témoins, et à valider les cas lors de suivis de cohortes. Aux É-U "separation" inclut le congé (*discharge*) et le décès.

ICD-10CM International Classification of Diseases, 10th revision, Clinical Modifications

ICH **International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use**
VOIR *Conférence internationale d'harmonisation (CIH)*

ICH M1 **Standardization of medical terminology for regulatory purposes**

Groupe de travail de l'ICH s'étant penché sur l'harmonisation de la terminologie médicale à des fins de normalisation administrative. Le thésaurus MEDDRA a été proposé.

ICH M2 **Electronic standards for the transfer of regulatory information (ESTRI)**

Groupe de travail de la CIH qui s'est penché sur les standards de transmission électronique d'informations normalisées à des fins administratives.

ICH E2A **Expedited Reporting**

Groupe de travail de la CIH qui s'est penché sur la normalisation des notifications accélérées, à l'instar du Groupe de travail CIOMS I.

ICH E2B **Data elements for transmission of ADR reports**

Groupe de travail de la CIH qui s'est penché sur le format et le contenu des notifications accélérées destinées à la notification électronique correspondant aux activités du Groupe de travail CIOMS I et aux Directives préliminaires (= *Draft Guidelines*) du 1 octobre 1996 à la FDA.

ICH E2C **Periodic Safety Update Reports**

Groupe de travail de la CIH qui s'est penché sur la normalisation du format et du contenu des rapports périodiques de pharmacovigilance, correspondant aux activités du Groupe de travail CIOMS II et aux Directives préliminaires du 5 avril 1996 à la FDA.

IMPUTABILITÉ **attributability; case causality; imputability**

Niveau de confiance, probabilité subjective dans le lien de causalité entre la prise d'un produit suspect et une manifestation indésirable survenue chez un patient exposé à ce produit. Résulte d'une action désignée imputation.

IMPUTABILITÉ : ÉCHELLE

Nous faisons référence dans le Dictionnaire à une échelle ordinale à six rangs [BIRON] inspirée de celles utilisées par l'OMS, par la Communauté européenne [MEYBOOM] et par la France [BÉGAUD]. Noter que le rang 0 relève de la validité/informativité, donc de la qualité de l'information. – BÉGAUD. *Thérapie* 1985;40:111 – MEYBOOM. *PEDS* 1992;1:87 et *Drug Safety* 1997;17:374 – BIRON. *PEDS* 1993;2:5792

• Niveau 4	Très probable	definite, certain
• Niveau 3	Probable	probable
• Niveau 2	Possible	possible
• Niveau 1	Improbable	unlikely, doubtful

- Niveau 0 **Ininterprétable** **unassessable**
- Niveau -1 **Exclue** **ruled-out**

Note sur la méthode française. Les niveaux 0, *ininterprétable* et 1, *improbable* sont regroupés en France dans un seul niveau I-1, *douteux*. Le niveau 4, *très probable* y est désigné *très vraisemblable*.

Note sur l'échelle de la CE. Dans l'article de MEYBOOM le niveau A, *probable* équivaut aux niveaux 4 et 3 [BIRON] regroupés, et le niveau B, *possible* correspond aux niveaux 2 et 1 [BIRON] réunis. Le niveau 0, *ininterprétable* de MEYBOOM est utilisé tel quel dans notre échelle [BIRON] et il concerne l'informativité/validité plutôt que l'imputabilité, mais son incorporation est justifiable sur le plan pratique.

Note sur la terminologie de l'OMS. La numération se fait en sens inverse des autres échelles : 1 = *certain*, 2 = *probable*, 3 = *possible*; 4 = *peu probable*; 5 = *conditionnelle*; 6 = *ininterprétable*. Les niveaux 5 et 6 de l'OMS correspondent au niveau 0, *ininterprétable* de la présente échelle [BIRON]. Le niveau 5 de l'OMS signifie « *conditionnelle, ininterprétable pour l'instant, exige un complément d'information* »; noter que l'information requise peut porter non seulement sur l'informativité (quantité et qualité des renseignements) de la notification mais aussi sur la bibliographie (capacité préalablement documentée, plausibilité). Le niveau 6 veut dire « *ininterprétable définitivement, validation impossible* ».

IMPUTABILITÉ EXCLUE

unrelated; ruled out

Rang d'imputabilité nulle sur une échelle ordinale. S'applique particulièrement aux observations présentant :

- un délai d'apparition négatif, le premier symptôme précédant la première dose;
- un dosage tissulaire négatif après surdosage présumé;
- une erreur de laboratoire (quand l'agranulocytose concernait le voisin de chambre d'hôpital...);
- une comorbidité sous-jacente qui explique facilement l'événement indésirable mais qui est découverte après la notification initiale, à tel point que si cette comorbidité avait été décelée plus tôt le clinicien n'aurait jamais soupçonné le produit.

Crise épileptique : deux exemples. Un méningiome ultérieurement découvert chez un patient qui avait présenté une convulsion peu après le début d'un anti-dépresseur tricyclique. – Une convulsion d'abord attribuée à une fluoroquinolone antibiotique, qui se reproduit deux semaines après déchallenge chez un patient où l'on découvre finalement un hématome sous-dural.

Hépatite : un exemple. Une hépatite coïncidant avec une exposition médicamenteuse peut permettre d'exclure cette étiologie lorsque le bilan médical est complété par la sérologie : c'est ainsi que l'AINS kétorolac fut disculpé après confirmation d'une hépatite virale de type A.

CHIASSON. *Can J Clin Pharmacol* 1995;2:96

IMPUTABILITÉ EXTRINSEQUE

Dans la méthode française d'imputation, terme désignant la capacité préalablement documentée.

IMPUTABILITÉ IMPROBABLE

doubtful; improbable; unlikely

Niveau 1, **improbable** d'imputabilité minimale non nulle. Appliqué aux EIM dont les caractères chronologiques et sémiologiques sont peu suggestifs, chez des patients dont la comorbidité ou la comédication peut clairement expliquer l'événement indésirable mais chez qui néanmoins on ne peut écarter entièrement la contribution du produit suspect. Correspond à une probabilité bien inférieure à 5% mais néanmoins supérieure à 0%. Équivalent de *douteux, peu probable*. Ne pas confondre avec *ininterprétable (unassessable)* ni avec *exclue (= ruled out)*.

IMPUTABILITÉ ININTERPÉTABLE

unassessable

Le niveau 0, *ininterprétable* concerne l'informativité et non l'imputabilité, mais son incorporation est justifiable sur le plan pratique. Il reflète une informativité insuffisante, ne permettant pas de déterminer l'imputabilité.

IMPUTABILITÉ INTRINSEQUE

causality

Dans la méthode française d'imputation, terme désignant l'imputabilité.

IMPUTABILITÉ POSSIBLE

possible

Niveau 2, **possible** d'imputabilité sur l'échelle du présent ouvrage, témoignant d'une confiance (probabilité subjective) située entre << 5% et 50%. Se dit généralement d'un EIM survenu chez un malade dont la comorbidité ou les co-interventions sont plus suspectées que le produit imputé, après examen des critères prédictifs et diagnostiques.

IMPUTABILITÉ PROBABLE

probable

Niveau 3, **probable** sur l'échelle d'imputabilité de cet ouvrage, correspondant à une confiance (probabilité subjective) située entre 50% et >> 95%.

IMPUTABILITÉ TRES PROBABLE

definite

DÉFINITIONS

Terme utilisé dans le Dictionnaire pour désigner le rang de niveau 4, **très probable** d'imputabilité correspondant à une confiance (probabilité subjective) de >> 95%. Équivalent de *vraisemblable* [BÉNICHOU], *très vraisemblable* [BÉGAUD], *confirmé, certain*; les anglosaxons substituent indifféremment *confirmed* et *certain* à *definite*. Se dit généralement d'un EIM présentant un ou des critères prédictifs et diagnostiques très probants. Nous proposons des exemples pour rappeler au lecteur qu'une observation clinique ne sert pas exclusivement à soulever des hypothèses; il arrive, bien que rarement, qu'elle puisse à la fois la soulever et l'appuyer fortement. Il faudrait être de mauvaise foi pour ne pas accorder de confiance à l'étiologie médicamenteuse d'un premier cas de réaction au site d'administration, au premier cas de surdosage massif, à la première réaction apparue dans la minute suivant une injection intraveineuse... BÉNICHOU. *Guide pratique...*1992 – BÉGAUD. *Thérapie* 1985;40:111

Voyons quelques exemples :

Critère prédictif particulier :

- surdose accidentelle ou suicidaire avec témoin, confirmée par dosage tissulaire spécifique valide.

Critères diagnostiques de type chronologique :

- délai d'apparition très court, plausible avec la cinétique du produit suspect;
- délais d'apparition et de disparition tous deux très suggestifs;

- réapparition après réintroduction.

Critères diagnostiques de type sémiologique :

- réaction au site (a) d'application, (b) de transit ou (c) de concentration;
- réaction spécifique au produit (malheureusement rarissime);
- réaction presque toujours d'origine médicamenteuse, en présence d'un seul produit suspect tel un érythème pigmenté fixe chez un consommateur d'un seul médicament;
- pharmacodépendance ou abus (par définition);
- disparition dans les temps prévus, par antidote *spécifique au produit* suspect;
- disparition dans les temps prévus, par traitement antagoniste *spécifique à une classe* pharmacologique, en présence d'un seul produit de cette classe, tel un coma répondant au flumazénil chez un malade exposé à une seule benzodiazépine.

IMPUTATION

case causality assessment

Action d'estimer l'imputabilité médicamenteuse d'une manifestation indésirable chez un patient exposé. Le diagnostic d'un EIM, comme tout diagnostic médical, « est l'art difficile de reconnaître des maladies dont l'expression n'est jamais identique d'un cas à l'autre » – JENICEK 1997

Le résultat de cette action est l'imputabilité (*case causality*), qui peut s'exprimer sur une échelle binomiale (relié/non relié), ordinale (2 à 6 rangs, parfois plus) ou quantitative (0 à 100%). L'imputabilité reflète le degré de confiance dans la causalité médicamenteuse; elle correspond à une probabilité subjective. L'imputation peut se faire

- Sans « aides », par intuition clinique, introspection globale;
- Avec un aide : ce peut être un algorithme, un questionnaire ou une table de décision; ils peuvent être universels ou appliqués à un type de réaction (hépatique, hématologique...); ils sont souvent accompagnés de scores exprimés sur une échelle semi-quantitative (ordinale, de rangs). Le nombre de rangs ainsi obtenus peut varier de deux à 6. Voir l'entrée Imputabilité: échelles
- Grâce à une approche bayésienne (probabiliste) semi-quantitative ou quantitative.
- Grâce à un système expert

IMPUTATION : AIDES

case causality aids

Développés sous forme de d'algorithme, de questionnaire ou de table de décision, ils sont applicables soit à tout EIM (aide universel) ou à une catégorie particulière d'EIM (aide appliqué par exemple, aux atteintes hépatiques, au fœtus, aux vaccins). Le raisonnement bayésien, probabiliste est basé sur des probabilités conditionnelles qui sous-tendent non seulement le jugement et les algorithmes dans l'imputation des EIM mais aussi lors des diagnostics médicaux en général. On peut en tirer une logique, un questionnaire semi-quantitatif, une équation quantitative.

IMPUTATION : ALGORITHMES

Un algorithme d'imputation est une séquence de questions dont la réponse détermine le choix de la prochaine question. Les réponses sont d'abord converties en scores numériques (arithmétiques ou algébriques) portés sur une échelle dont les rangs sont ensuite convertis en catégories nominales.

Irey. Auteur du premier algorithme d'imputation. Le D^r NS IREY était pathologiste dans l'armée

américaine et responsable du *Registry of Tissue Reactions to Drugs* de l'*Armed Forces Institute of Pathology* à Washington DC. – IREY N. Tissue reactions to drugs. *Am J Pathol* 1976; 82: 617-647 et IREY. *JAMA* 1976;236:575

Karch et Lasagna. Second algorithme d'imputation universel et court, publié après celui de IREY, dont l'utilisation connut un certain succès aux EU. Il servit de point de départ à l'algorithme utilisé par la FDA autour des années quatre-vingt. LASAGNA fut l'un des pionniers de la pharmacologie clinique aux EU. – KARCH FE, LASAGNA L. Toward the operational definition of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1977;21:247-254

FDA. Développé par le P^r Judith JONES dans le sillage de IREY puis de KARCH et LASAGNA, il était limité à cinq questions couvrant trois critères chronologiques – délai d'apparition, déchallenge et rechallenge – tandis que la sixième question concernait la présence/absence d'étiologies alternatives dans le bilan médical. – TURNER. *Drug Inf J* 1984;18:259

IMPUTATION : CONFÉRENCES

Trois conférences ont particulièrement marqué le développement de l'imputologie.

Conférence de Morges en Suisse – L'organisateur de cette première qui visait à faire le point sur l'imputation fut organisée par le Dr Jan VENULET, directeur de la pharmacovigilance chez Ciba-Geigy en Suisse et auteur d'un algorithme long d'imputation – VENULET. *Drug Inf J* 1984;18:315 et 1991;25:229 – On y insista sur neuf éléments appartenant à cinq caractères importants d'une notification :

Capacité

- **Capacité documentée**

Reaction known with suspected drug

Validité

- **Fiabilité factuelle d'un délai d'apparition positif**
- **Plausibilité chronologique**

Drug given prior to event

Compatible time to onset

Facteur favorisant

- **Préchallenge positif**

Same reaction to same drug before

Critère diagnostique chronologique

- **Délai d'apparition très court**
- **Déchallenge positif**
- **Déchallenge positif pour les produits concomitants**

Acute onset

Positive dechallenge

Concomitant drugs stopped at the same time

- **Rechallenge positif**

Positive rechallenge

Critère diagnostique sémiologique

- **Réaction in situ**

At site of application

Première conférence d'Arlington en Virginie – Cette réunion tenue en banlieue de Washington, DC en 1984 fut publiée dans un numéro spécial du *DIJ*. – HERMMAN RL, Editor. Drug-event association: perspectives, methods and uses. *Drug Inf J* 1984;18(#3-4, Special issue):195-352

Seconde conférence d'Arlington, tenue en 1986 pour présenter l'application de la méthode

bayésienne à l'imputation. – JONES JK, HERMAN RL, Editors. The future of adverse drug reaction diagnosis : computers, clinical judgement and the logic of uncertainty. *Drug Inf J* 1986; 20: 383-566 VOIR Bayésienn

IMPUTATION : CRITERES

causality assessment criteria

VOIR Critères d'imputation

IMPUTATIONS MULTIPLES

On peut effectuer plus d'une imputation lors de l'évaluation d'une observation clinique d'EIM.

Plus d'un produit suspect

• Deux produits suspects A et B peuvent être imputés séparément. Chacun peut être imputé séparément contre l'étiologie pathogène; c'est ce que l'on fait en France avec la méthode officielle d'imputation. L'imputation bayésienne se prête très bien à cette opération.

• Un produit suspect A peut être imputé contre un produit B, quand on a raisonnablement exclu une étiologie pathogène. Aucun aide à l'imputation ne prévoit cette possibilité. L'imputation bayésienne s'y prête bien.

• Un produit suspect A peut être imputé contre l'interaction médicamenteuse [A + B], quand on a raisonnablement exclu une étiologie pathogène. L'imputation bayésienne s'y prête bien.

Plus d'un événement indésirable

En vacinovigilance, lorsqu'il se produit une réaction locale au site d'administration et une réaction systémique, on recommande de décrire les deux événements indésirables séparément et de les imputer séparément. Attention aux doublons!

IMPUTATION : QUESTIONNAIRES APPLIQUÉS

Contrairement aux questionnaires universels, les aides appliqués concernent une manifestation indésirable particulière ou un organe/système atteint. Ils représentent le plus souvent une modification d'un questionnaire universel, comme RUCAM ou la méthode française.

FOIE

• **Réactions hépatiques aiguës** – DANAN. *J Hepatol* 1988;7:132 - BÉNICHOU C, DANAN G, FLAHAULT A. Application de RUCAM aux atteintes hépatiques aiguës. In: BÉNICHOU. *Guide pratique...*1996:268-270 – BÉNICHOU B, DANAN G. Application of RUCAM to acute liver injuries. In: BENICHOU. *Adverse Drug Reactions...*1994; 280-283

PEAU

- **Purpuras vasculaires** – GUILLAUME. *Ann Dermatol Venereol* 1987;114:721
- **Photosensibilité** – ROUJEAU. *Thérapie* 1989;44:223 – ICM. *J Hepatol* 1990;11:272

POUMON

- **Pneumonites interstitielles** – FOURNIER. *Press Méd* 1989;18:1333

REIN

- **Néphropathies** – BÉNICHOU. *Guide pratique...*1994 et *Drug Adverse Reactions...*1994
- **Insuffisances rénales** – VIGERAL. *Néphrologie* 1989;10:157

SANG

- **Cytopénies** – SOLAL CÉLIGNY. *Nouv Rev Fr Hematol* 1987;29:265 - BÉNICHOU. *Ibid.* 1991;33:257
- **Anémies hémolytiques** – HABIBI. *Thérapie* 1988;43:117

IMPUTATION : QUESTIONNAIRE DE L'OMS

Il ne s'agit pas à proprement dit d'un algorithme mais plutôt d'une définition des rangs sur une échelle d'imputabilité associée à une échelle d'informativité. Elle comprend six niveaux : **1** = *certain*, **2** = *probable*, **3** = *possible*; **4** = *peu probable*; **5** = *conditionnel-non classé*; **6** = *ininterprétable-inclassable*. Les niveaux **5** et **6** correspondent au niveau **0**, *ininterprétable* de l'échelle du présent ouvrage; le niveau **5** est appelé *conditionnel, non classé* pour indiquer que la notification est ininterprétable pour l'instant mais le serait éventuellement moyennant un complément d'informativité. Le niveau **6** est désigné *non évaluable, inclassable* pour indiquer que la notification est ininterprétable de façon définitive parce que l'information requise (informativité) ne pourra être complétée ou vérifiée (validité).

IMPUTATION : QUESTIONNAIRE DE ROUSSEL UCLAF

Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM)

Dans sa dernière version, cet algorithme universel contenait sept critères généraux, l'attribution de scores aux différents choix de réponses et cinq niveaux d'imputabilité obtenus par la somme algébrique des scores, correspondant aux niveaux **-1** et **+1** à **+4** utilisés dans le Dictionnaire. Tout comme dans la méthode française, l'algorithme de Roussel Uclaf ne prévoit pas de niveau **0** pour désigner une notification *ininterprétable*. – BÉNICHOU B, DANAN G. A new method for drug causality assessment: RUCAM. In: BÉNICHOU ed. *Adverse Drug Reactions - A practical guide to diagnosis and management* New York: Wiley, 1994; 277-279

CRITÈRES PRÉDICTIONNELS

La formulation de la question appelée *previous information on drug* s'apparente à celle de la *capacité* préalablement documentée (= imputabilité extrinsèque) mais elle semble ici tenir lieu du *risque attribuable au produit suspect*; celui-ci cependant ne fait pas explicitement partie de l'algorithme RUCAM. La question sur les *non-drug causes* s'apparente au *risque attribuable aux étiologies alternatives pathogènes*. Les facteurs favorisants sont prévus comme tels. La question sur la médication concomitante complète l'*informativité* mais semble être incorporée à l'imputation, ce qui laisse croire que cette médication concomitante ne serait pas hors de tout soupçon.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

- *Chronologiques*. Délai d'apparition, évolution au déchallenge, rechallenge
- *Sémiologiques*. Le surdosage, prévu par une question sur la concentration plasmatique du produit suspect, fait logiquement partie des *facteurs favorisants* mais est considéré ici comme une donnée paraclinique spécifique. La question sur des tests paracliniques validés complète les critères sémiologiques.

IMPUTATION : QUESTIONNAIRE DE STEPHENS

Les critères sont appelés "facteurs". Chacun est évalué sur une échelle à 10 niveaux, le point de neutralité étant de 5 à 6. Le facteur 1 correspond à l'imputabilité extrinsèque [BÉGAUD] ou capacité préalablement documentée [BIRON], elle est désignée *historical evidence*. Les facteurs 2 à 4

correspondent aux critères diagnostiques de type chronologique : délai d'apparition dont l'interprétation varie selon que l'EIM est de type A ou B; évolution au déchallenge; rechallenge. Le facteur 5 concerne la présence/absence d'étiologies alternatives (pathogènes, iatrogènes). Le facteur 6 correspond aux critères diagnostiques de type sémiologique (non chronologique) : laboratoire, biopsie, autopsie, site d'application. Il est dommage que cet algorithme n'utilise pas l'information précieuse provenant des risques attribuables au produit suspect et de ceux attribuables à l'alternative pathogène, correspondant à la *cote a priori générale* en imputation probabiliste. – STEPHENS. *Drug Inf J* 1984;18:307 et 323 et 323 – STEPHENS MDB. *The detection of new adverse drug reactions*. London: Macmillan, 1985: 49-54

IMPUTATION : QUESTIONNAIRE DE YALE

Méthode développée à l'Université Yale à New Haven, Connecticut dans le service du P^r Alvan FEINSTEIN, un pionnier américain de l'étude des sources de biais en pharmacologie et en épidémiologie cliniques. Aussi connu sous le nom d'algorithme de KRAMER. Les 57 questions réparties en six "axes" contribuèrent de façon importante au progrès de l'imputologie :

- **Axe 1 : capacité préalablement documentée.** Elle est nommée "*Expérience avec le médicament*" et correspond à l'imputabilité extrinsèque de la méthode française. La question "*Réaction mentionnée dans le compendium national*" correspond au niveau **4**, attendu [= libellé]. La question "*Réaction reconnue*" correspond au niveau **3**, reconnu. La question "*Réaction rapportée une fois avec imputabilité très probable, trois fois avec imputabilité probable ou cinq fois avec imputabilité possible*" correspond au niveau **2**, anecdotique.

La question "*Utilisation élargie du produit*" nous rappelle que pour un nouveau produit un dossier de pharmacovigilance vierge ne veut rien dire. La question "*Réaction reconnue à cette posologie*" nous rappelle que les fortes doses, les surdoses accidentelles et les traitements prolongés peuvent être suspectés même quand la monographie n'en tient pas compte.

- **Axe 2 : l'exclusion/inclusion des autres étiologies.** Elle correspond au dénominateur de chaque critère d'imputation lorsqu'on fonctionne en mode bayésien.

- **Axe 3 : le délai d'apparition.** De judicieuses sous-questions permettent d'interpréter différentes éventualités.

- **Axe 4 : la preuve de surdosage.** Par le taux sanguin, gastrique ou tissulaire du produit suspect; noter qu'il s'agit en toute logique d'un facteur favorisant présent avant la survenue de l'événement indésirable et non d'un critère diagnostique proprement dit..

- **Axe 5 : l'évolution au déchallenge.** Un premier groupe de sous-questions rappelle les situations où le déchallenge doit être considéré non-concluant, un second groupe permet de conclure à un déchallenge positif.

- **Axe 6 : le rechallenge.** Une réponse positive à un premier groupe de sous-questions ne permet pas de coter le rechallenge tandis qu'une réponse positive au second groupe permet de conclure à un rechallenge positif.

La lecture de cet article est indispensable à tout apprenti en pharmacovigilance, surtout s'ils ne possèdent pas une formation clinique, car il fera apprécier les difficultés rencontrées lors d'un diagnostic médical étiologique. – KRAMER MS, LEVENTHAL JM, HUTCHINSON TA, FEINSTEIN AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions - I. Background, description and instructions for

IMPUTATION : TABLE DE DÉCISION FRANÇAISE

La méthode française officielle d'imputation prend la forme d'une table de décision. Sa seconde version est encore utilisée par les fabricants et les CRPV en vertu d'une réglementation. – BÉGAUD B, ÉVREUX JC, JOUGLARD J et LAGIER G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments: Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985; 40: 111-114

IMS

VOIR *Intercontinental Medical Statistics*

INATTENDU

Adjectif, se dit d'un EIM. L'usage de ce terme dans deux sens différents peut porter à confusion :
En pharmacologie **unexpected, unpredictable**

Désigne un mécanisme d'action de type B, l'EIM n'étant pas l'extension d'un effet pharmacologique et n'étant pas prévisible par son action sur des récepteurs cibles.

En réglementation

unexpected, unlabelled

Les autorités comme l'OMS, la FDA, l'AEÉM, le CIOMS et la CIH désignent ainsi « *par extension, et de manière quelque peu abusive* » [BÉGAUD 1995] un EIM qui n'est pas libellé dans sa pleine expression – nature/spécificité, sévérité/gravité, facteurs favorisants – dans le résumé des caractéristiques du produit, en vigueur le jour de l'ordonnance pour un produit commercialisé ou dans la brochure investigateur pour un produit en développement. En imputation on dirait que la *capacité* du produit de causer l'événement n'est pas *préalablement documentée*. Afin d'éviter toute confusion possible dans l'esprit du lecteur, nous réitérons souvent dans le présent ouvrage que le terme *inattendu* (*unexpected*) y est utilisé strictement dans son sens réglementaire en ajoutant (non libellé).

INCLUS, TERME

[all] included term

VOIR Terme inclus

INDA

Investigational New Drug Application

VOIR Demande d'autorisation de nouveau médicament de recherche

INDEX THÉRAPEUTIQUE

therapeutic index

VOIR Fenêtre thérapeutique

INDICATION

indication; reason for use

Motif d'usage d'un produit pharmaceutique. On distingue l'indication officielle, libellée dans la monographie courante, et les motifs d'usage dits hors-indication (*off-label*). Il arrive que ces indications non homologuées constituent un dérapage, parfois associé à des prétentions exagérées; il se peut aussi que ces indications non libellées soient fondées et conformes aux principes de la médecine factuelle. On se rappellera que tous les EIM découlant d'une indication non fondée demeurent inacceptables.

INEFFICACITÉ PHARMACOLOGIQUE

Absence de réponse pharmacologique après une dose « normale » chez un patient « normal ». La FDA est l'une des seules administrations qui inclut cet effet dans sa définition d'un EIM; le Canada fait de même. C'est une définition plutôt opérationnelle d'un défaut matériel désignant habituellement la conséquence d'une trop faible biodisponibilité affectant toute une production, ou seulement une formulation, ou limitée à un lot. L'exemple type serait une copie ou une nouvelle préparation galénique

d'un bêtabloquant qui ne serait pas bradycardisant à dose normale chez une personne sans anomalie métabolique. Il demeure préférable de ne pas confondre les EIM – qui appartiennent aux pathologies iatrogènes – avec les *défauts matériels* (*product problems*), qui appartiennent plutôt au contrôle de la qualité pharmaceutique ou encore à la *matériorvigilance*.

INEFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE

Absence de production de l'effet thérapeutique attendu lorsqu'utilisé dans une indication reconnue après une posologie suffisante, résultant soit d'une inefficacité pharmacologique liée à une biodisponibilité insuffisante, soit de l'administration à un patient non répondeur à une dose usuelle. Avec raison cette caractéristique n'est pas considérée par l'OMS comme faisant partie des EIM. L'inefficacité thérapeutique est présente même au cours des essais cliniques de phases I à III et elle augmente après l'AMM, en raison des erreurs dans (a) le diagnostic, (b) la stratégie thérapeutique, (c) le choix de classe, (d) le choix de produit, (e) la posologie, (f) la dispensation, (g) l'observance, et (h) la variabilité inévitable – génétique ou acquise – de la réponse cinétique et dynamique dans la population des consommateurs.

INFORMATIVITÉ

completeness

Quantité, complétude de l'information pertinente dans une notification spontanée, suffisante pour permettre de procéder à l'imputation, de poser un jugement de causalité. La complétude demeure toujours relative car la quantité requise de renseignements pertinents est fonction de (a) la complexité diagnostique de l'événement indésirable et de (b) la multiplicité des étiologies alternatives à rechercher chez le malade. L'évaluation de l'informativité exige souvent une formation clinique. Ne pas confondre l'informativité avec la *fiabilité factuelle* d'une notification.

Ä Critères minimaux

CIOMS

Certains éléments de l'informativité, déterminants du *seuil réglementaire de notifiabilité*, ont été proposés par le CIOMS :

- Un **événement** indésirable indentifiable;
- Un **médicament** suspect indentifiable;
- Un **malade** indentifiable;
- Un **notificateur** indentifiable.

OMS

Le Centre de pharmacovigilance d'Uppsala a déjà proposé la distinction entre six renseignements qualifiés de « essentiels » et cinq informations jugées « désirables ». – EDWARDS.

Lancet 1990;336:156

Essentiels

- Sexe du malade
- Identification du malade
- Description de la réaction
- Nom du produit suspect
- Dates de traitement
- Date de la réaction

Désirables

- Identification du notificateur
- Age du malade
- Maladies en cours
- Suites (*outcome*)
- Médication concomitante

Informativité insuffisante

Une informativité insuffisante mène à une imputabilité de niveau **0**, *ininterprétable* et devrait inciter tout responsable de pharmacovigilance compétent et consciencieux à entreprendre immédiatement un suivi auprès du notificateur *si* la réaction est grave *et* pourrait avoir une forte valeur de signalement. Les retards de suivi mènent souvent à une non-réponse du notificateur qui a (a) perdu de vue le malade, (b) égaré son dossier ou (c) simplement perdu sa motivation à répondre.

Une informativité insuffisante peut aussi mener à une « fausse alerte » individuelle si l'imputabilité est surestimée par l'observateur clinique dont la déclaration fut soumise avant de compléter le suivi de l'événement indésirable :

Kétorolac : hépatite. Un homme de 36 ans commence à présenter les symptômes d'une hépatite aigue de type mixte le 16^e jour après sa première prise de l'AINS kétorolac, et dont les signes commencèrent à s'atténuer quelques jours après l'arrêt du produit suspect. Ce n'est qu'après avoir interrogé le malade une seconde fois sur ses antécédents alimentaires (ingestion de moules non cuits, 27 jours avant le début de l'hépatite) et après avoir reçu le résultat de la sérologie virale (anti-HA IgM+) que l'on parvint à diagnostiquer une hépatite A et ainsi disculper l'AINS. – CHIASSON. *Can J Clin Pharmacol* 1995;2:96

INNOVATION THÉRAPEUTIQUE : ÉCHELLE

Lorsqu'un produit est homologué, il convient de l'évaluer en fonction des bénéfices thérapeutiques escomptés dans l'indication proposée tout en prenant en compte les alternatives thérapeutiques déjà disponibles (pharmacologiques ou non), les effets indésirables prévus par les essais cliniques et les coûts directs et indirects. La *revue Prescrire* et *Prescrire International*, qui a le mérite d'être l'un des seuls périodiques de renom à le faire, utilise depuis longtemps une échelle à sept niveaux et que la Rédaction applique à toutes les nouveautés introduites en France. Cette échelle est très proche de l'échelle d'évaluation de l'amélioration du service médical rendu de la Commission de transparence de l'Agence du médicament en France dont nous présentons en italique la terminologie et la numérotation des niveaux [AVOUAC. *Thérapie* 1992;47:9]

- « **Bravo** » – Innovation majeure
IA **Progrès thérapeutique majeur** **major therapeutic innovation**
- « **Intéressant** » – Innovation importante **a real advance**
Amélioration importante
- « **Apporte quelque chose** » – Apport limité **offers an advantage**
Amélioration modeste
- « **Éventuellement utile** » – Intérêt minime **possibly helpful**
Amélioration mineure
- La rédaction « **ne peut se prononcer** » **judgement reserved**

- **N'apporte « rien de nouveau »**
Absence d'amélioration

nothing new

- **« Pas d'accord » – Pas d'avantage, plus d'inconvénients**
Avis défavorable

not acceptable

STATISTIQUES

Chaque année *Prescrire* classe les nouveautés apparues sur le marché français (nouveaux produits, nouvelles indications) durant l'année précédente. Pour l'année 1997, aucune des 184 nouveautés ne se mérita la catégorie I – RÉDACTION. *Rev Prescr* 1998;18:53

INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY (ISS)

Expression américaine désignant la synthèse du profil d'effets indésirables dans le dossier d'AMM (*NDA Dossier*). – MYERS. *Drug Inf J* 1998;32:53

INTERACTION

Au sens usuel et restreint : Facteur favorisant *externe* : exposition concomitante à un autre produit suspect, à un second médicament (interaction médicamenteuse), à un aliment (interaction alimentaire), à un dispositif médical, à un virus...

Par extension et dans un sens plus large : Facteur favorisant *interne* : composant du bilan médical, une pathologie, une anomalie physiologique, un caractère démographique, enzymatique, génétique...

INTERACTION ALIMENTAIRE

Les exemples ne manquent pas. On sait bien que le régime pauvre en sel potentialise l'effet antihypertenseur d'un salurétique, mais ici l'interaction est un effet désirable. Par contre un régime pauvre en potassium potentialise l'effet hypokalémiant d'un salurétique kaliurétique, et cela devient un effet indésirable si la kaliémie s'abaisse trop. Le sel alimentaire augmente l'élimination au premier passage de la quinidine orale — DARBAR. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61 : 292 — La réglisse influence la cinétique de la prednisolone CHEN. *Endocrinologia Japonica* 1991 : 38 : 167

Bière et phénelzine. Certaines bières et certains antidépresseurs ne font pas bon ménage. Deux ontariens de 27 ans sous l'IMAO phénelzine éprouvèrent une crise d'hypertension artérielle symptomatique 45 minutes après avoir commencé à boire de la bière en fut qui contenait suffisamment de tyramine. – SCHULMAN. *Can J Psychiatry* 1997;42:310

Jus de pamplemousse et terféndine. Cet aliment contient des flavonoïdes comme la naringénine, interfère avec la transformation hépatique de la terféndine (cardiotoxique) en féxofénadine (non cardiotoxique) – RAU. *Clin Pharmacol Ther* 1997;61:401
Un verre de ce jus peut inhiber l'isoenzyme hépatique CYP 3A4 du système cytochrome P-450 et ainsi augmenter jusqu'à 24 heures le taux plasmatique d'inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridines comme la nifédipine – BAILEY. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:91

INTERACTION : LABORATOIRE

Interaction with laboratory testing

Plusieurs épreuves paracliniques peuvent être faussées par un médicament. Ces interférences avec les épreuves complémentaires sont plus fréquentes que les interférences diagnostiques. Des manuels entiers sont consacrés aux faux positifs et aux faux négatifs. Le mécanisme peut être :

Analytique

Quand le produit interfère avec la méthode de dosage.

Mammographie faussement négative. Une enquête américaine rétrospective révèle un risque relatif de 5,3 d'obtenir un résultat faussement négatif d'une mammographie de dépistage du cancer chez les femmes exposées à une estrogénothérapie de substitution de la ménopause. – LAYA. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:643

Une autre étude suggère que la contracture capsulaire et la position d'un implant mammaire en silicone pourraient réduire de 30 à 50% la proportion de tissu mammaire visualisé par une mammographie de dépistage – HANDEL. *JAMA* 1992;14:1913

Métabolique

Si le produit modifie le métabolisme d'une composante chimique du sang.

Pharmacologique

Lorsque le produit modifie le niveau d'une variable physiologique; un exemple d'actualité est le dosage faussement négatif de l'antigène prostatique spécifique (APS) chez les hommes exposés au finastéride.

INTERACTION MÉDICAMENTEUSE

drug interaction

Cette expression désigne soit un mécanisme d'action, soit un EIM découlant de ce mécanisme.

Mécanisme d'action : Un EIM peut être causé par l'administration concomitante de deux produits. On dira ainsi que c'est « par interaction » avec l'érythromycine que la terfénadine déclenche des torsades de pointe.

EIM résultant de ce mécanisme d'action : On écrira par exemple que la torsade de pointe sous terfénadine et érythromycine est « une interaction » médicamenteuse.

La notification spontanée demeure le moyen quasi exclusif de découvrir les interactions entre les médicaments nouveaux et tous les autres qui sont déjà commercialisés. En effet un essai de phase III implique la comparaison d'un produit expérimental avec un placebo et tout au plus avec un traitement standard.

Trois éléments d'une interaction médicamenteuse sont importants à connaître pour le clinicien: (a) la gravité de l'impact clinique, (b) le niveau de preuve et (c) la fréquence prévisible. Par exemple pour les torsades de pointe mentionnées ci-haut, (a) l'impact peut être fatal, (b) l'imputabilité est indiscutable et (c) même si la fréquence est faible, il devint inapproprié depuis 1997 de rédiger une ordonnance de terfénadine concomitante avec l'érythromycine.

Il existe de bons manuels dont il faut périodiquement consulter les mises à jour : HANSTEN PD, HORN JR. *Drug Interactions & Updates Quartely*. Malvern, Pa: Lea & Febiger – ZUCCHERO FJ,

HOGAN MJ. *Evaluations of Drug Interactions*. St-Louis, MI: PDS Publishing – TATRO DS, OLIN BR. *Drug Interaction Facts*.

INTERACTION MÉDICAMENT : DISPOSITIF

drug-device interaction

Les interactions médicament-dispositif médical sont parfois parfois lentes à être découvertes à cause d'un faible degré de suspicion. La FDA a sciemment introduit dans sa fiche MEDWatch une section réservée aux dispositifs.

Latex versus baryum. On se souviendra de ces décès par allergie au latex de cannules servant à administrer un lavement baryté, le baryum avait été faussement suspecté.

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Administrés à des insuffisants rénaux en dialyse, les IECA peuvent mener à des réactions immunes avec le matériel des membranes dialysantes – TIELMANS. *Lancet* 1991;337:370
De même les IECA prescrits aux hyperlipidémiques sous plasmaphérese peuvent contribuer avec le dextran à une réaction anaphylactoïde – KELLER. *Lancet* 1993;341:60

INTERACTION MÉDICAMENT : VIRUS

drug-virus interaction

Un petit nombre d'EIM comptent parmi leurs facteurs favorisant une infection virale. Voyons quelques exemples – LEVY. *Drug Safety* 1997;16:1

Ampicilline + virus d'Epstein-Barr = éruption. La grande majorité des patients atteints de mononucléose infectieuse risquent de présenter un rash à l'ampicilline. Cette interaction virale est la plus fréquente que nous connaissions.

AAS + influenza B ou varicella-zona = syndrome de Reye. Contrairement à l'exemple précédent cette interaction est rarissime et l'excès de risque (= risque attribuable) est trop faible pour avoir pu être mesuré. Il s'agit d'une association encéphalopathie-hépatopathie par atteinte mitochondriale, observée surtout chez des enfants atteints d'infections respiratoires supérieures, notifiée originalement en 1963 en Australie, supportée par études cas-témoins, et d'évolution parfois fatale. Une chute de l'utilisation d'AAS chez l'enfant aux É-U a été associée à une baisse de la fréquence des cas, ce qui a été interprété comme un « déchallenge populationnel positif ».

Sulfonamides + HIV = hypersensibilité. Une majorité des sidéens traités au cotrimoxazole encourent le risque d'une réaction d'hypersensibilité (éruption fébrile, neutro/thrombopénie, hépatite)

Nitrites + HIV = sarcome de Kaposi. L'inhalation de ce vasodilatateur à des fins érotiques par des homosexuels serait associée à un plus grand risque de présenter le sarcome de Kaposi, en comparaison avec les sidéens contaminés par transfusion sanguine.

INTERCONTINENTAL MEDICAL STATISTICS (IMS)

Société privée qui analyse le volume des ventes des médicaments par des panels de prescripteurs, de consommateurs ou de pharmacies agissant comme sentinelles. Cela permet l'estimation approximative du nombre de personnes exposées, de la dose moyenne quotidienne, de la dose quotidienne certifiée. On peut aussi connaître les « gros prescripteurs de nouveautés », vérifier l'influence des leaders d'opinion bénéficiant de la générosité des promoteurs, etc. Les clients sont pratiquement limités aux fabricants car l'abonnement coûte prohibitivement cher et les compilations sont confidentielles. Les auteurs de la Déclaration d'Uppsala sont préoccupés de cette situation qui nuit aux enquêtes de pharmacovigilance tentées par des pharmaco-épidémiologistes universitaires qui ne sont pas à l'emploi d'un fabricant ou d'une administration gouvernementale. En France les autorités ne permettent pas que les pharmaciens vendent ainsi les profils de prescriptions des médecins.

Le Canada est le seul pays où se publie une synthèse des profils de ventes de l'année précédente à travers le pays. Cette publication est destinée aux universitaires. – *Guide de référence universitaire d'IMS*, 1^{re} édition. Canada: IMS Health Canada, 1998 [FAX: 514.428.6006] VOIR Déclaration d'Uppsala

INTERDICTION DE PUBLICITÉ

VOIR Publicité : interdiction de

INTERFÉRENCE DIAGNOSTIQUE

La conséquence d'un EIM peut être, en plus d'une pathologie provoquée indirectement (effet en cascade, secondaire, *secondary*), l'induction d'une erreur diagnostique qui peut parfois s'avérer plus grave que la pathologie iatrogène, à cause des risques inhérents à des manoeuvres diagnostiques comme une endoscopie ou thérapeutiques comme une chirurgie. On distingue les interférences sémiologiques (*interference with clinical diagnosis*) et les interférences avec des épreuves paracliniques (*interaction with laboratory testing*). VOIR Interaction : laboratoire

SÉMIOLOGIE CLINIQUE FAUSSEMENT POSITIVE

Cela est possible quand le produit peut mimer les symptômes ou les signes d'une affection pathogène qui mènera le clinicien non averti à poser des gestes diagnostiques, thérapeutiques ou chirurgicaux qui peuvent être coûteux, incommodants, invalidants, risqués, Voir e fatals. Les coûts associés, parfois non négligeables, sont à charge des malades ou de leurs assureurs, les pharmacoéconomistes se doivent de les comptabiliser.

Acide éthacrynique : diarrhée, biopsies. Six semaines après la première dose de ce diurétique de l'anse, une patient âgée de 69 ans présente 7 selles par jour accompagnées de vomissements. Elle consulte le corps médical qui réussit en l'espace de deux semaines à l'exposer à rien de moins que 7 interventions : hospitalisation, consultation en chirurgie, biopsie de l'estomac, biopsie du duodénum, biopsie du côlon, biopsie du rectum et série radiologique du grêle. Le produit est cessé 2 mois après la première dose, avec résolution dramatique des symptômes 24 heures après la dernière dose (déchallenge positif). Parfois la réalité dépasse la fiction. – ADRAC. *Australian ADR Bulletin* 1992;11(3):11

Un AINS : cystite chronique, cystoplastie. L'acide tiaprofénique peut causer une «cystite chronique médicamenteuse» facilement confondue avec la cystite interstitielle aseptique idiopathique confirmée par biopsie, que des urologues de bonne foi corrigent,

après échec de traitements pharmacologiques dont certains sont administrés in situ, par des interventions aussi mutilantes que la cystoplastie. La littérature fait état de plusieurs cas de chirurgie inutile et d'un décès. L'imputabilité est bien établie, dans les banques de notifications le risque relatif de cystite dépasse 20:1 par rapport aux autres AINS.

AHMED. *BMJ* 1991;303:1376 – WHO. *Drug Inf* 1994;8(3):156 – ADRAC. *Australian ADR Bulletin* 1993;12(1):2 et 1994;13(1):2 – CSM/MCA. *Current Problems in Pharmacovigilance* 1994;20:10 – HARRISON. *BMJ* 1994;309:574 – MAYAGLL. *BMJ* 1994;309:599 – HEALTH CANADA. *Canadian ADR Newsletter* 1995;5(3):65 – BRAMBLE. *Br J Urol* 1997;79:3 – CRAWFORD. *Br J Urol* 1997;79:578 – CREW. *Br J Clin Pract* 1997;51:59 – HENLEY. *Br J Urol* 1997;79:585 – LINDQUIST. *Pharmacol Toxicol* 1997;80:211

Une céphalosporine de troisième génération : boue biliaire, cholécystectomie. La ceftriaxone, particulièrement utile en pédiatrie par voie parentérale, peut causer des précipitations biliaires donnant des signes échographiques de boue biliaire accompagnée de signes cliniques de colique hépatique. Très rarement une cholécystectomie inutile sera effectuée. – LEE. *Pediatr Infec Dis J* 1990;9:422 – Elle peut induire chez l'enfant un précipité heureusement réversible. Un délai d'apparition de seulement 48 heures a été rapporté une fois, alors que la documentation préalable (*prior documentation*) fait état de délais de 9 à 11 jours. Les radiologistes doivent vérifier la médication avant d'interpréter une image qui imite la cholélithiase vraie – BLAIS. *Pediatric Radiology* 1994;24:218 – La présence de sels de calcium de ceftriaxone supporte la causalité de cette réaction in situ au site de concentration. Les signes disparaissent en quelques jours après la dernière dose (déchallenge positif).

Chlorambucil : convulsions. Lorsque ce cytotoxique sert au traitement d'un cancer du sang, il occasionne parfois une crise convulsive généralisée qui peut donner le change pour une localisation cérébrale et mener à une exploration neurologique – SALLOUM. *Cancer* 1997;79:1009

Cotrimoxazole : cholécystectomie. Après un traitement au cotrimoxazole une femme de 42 ans est hospitalisée pour malaise et ictère cholestatique; elle subit une cholécystectomie parce qu'on attribue l'ictère à une vésicule petite et contractée selon la cholangiographie. Elle reprend du cotrimoxazole et présente le même malaise; cette fois son médecin pense que « sa vésicule a probablement été enlevée inutilement ». – JICK. *Pharmacotherapy* 1995;15:428

Gemfibrozil : chirurgie du canal carpien. Un hyperlipidémique sous fibrate présente un syndrome du canal carpien, un chirurgien bien intentionné le libère mais sans succès. Les symptômes disparaissent 3 jours après cessation du produit (déchallenge positif). – ADRAC. *Australian ADR Bulletin* 1993;12(2):6

IECA : toux, bronchoscopie. Lors de l'exploration pour une toux, les hypertendus qui oublient de rappeler à leur médecin qu'ils sont sous inhibiteur de l'ECA peuvent subir

des explorations respiratoires qui sont anxiogènes, souvent coûteuses et envahissantes
Dihydropyridine à délitement prolongé : colonoscopie inutile. Un pharmacobézoard peut donner le change en radiologie pour un polype. Noter que c'est la forme galénique à délitement prolongé qui est en cause et non le principe actif. – RAUFMAN.
Gastrointest Endosc 1993;39:213 – GREENSTEIN. *South Med J* 1994;87:808

Dihydropyridine : gingivoplastie inutile. Combien de fois l'hyperplasie gingivale aux dihydropyridines, dont la nifédipine, ne mène-t-elle pas les patients tout droit chez le parodontiste si elle n'est pas imputée au médicament ? Très cher pour rien.

Dihydropyridine : prostatectomie inutile. Un hypertendu de 64 ans sous nifédipine depuis six mois présente pollakiurie et nocturie, l'urologue pose un diagnostic d'hypertrophie bénigne après échographie montrant un volume vésical résiduel augmenté. La prostatectomie ne procure pas d'amélioration mictionnelle. Deux jours après cessation du produit la pollakiurie et la nocturie disparaissent. – EDITORS.
Australian Prescriber 1997;20:4

Neuroleptique et syndrome extrapyramidal - Un patient âgé exposé à la phénothiazine à cause d'un problème psychiatrique peut présenter des manifestations extrapyramidales; elles peuvent être confondues avec un parkinsonisme idiopathique, que le médecin corrige par le dopaminergique lévo-dopa au lieu d'utiliser un anticholinergique. Le médicament correcteur peut ne pas être le bon.

Tétracycline et pigmentation périunguéal - La minocycline peut causer un noircissement périunguéal. Le clinicien averti devra éliminer un mélanome subunguéal par biopsie, dont le résultat sera évidemment négatif. Attention, cet EIM peut persister après l'arrêt du produit – *SEDA* 1990; 14: 217

CONFUSION DE L'EIM AVEC L'INDICATION

Anaphylaxie fatale par antibiotique. Le dossier clinique d'une femme de 72 ans révèle clairement qu'elle avait subi un choc anaphylactique après avoir été exposée à l'amoxil pour traiter une infection respiratoire. Deux semaines plus tard elle reçoit encore ce produit et présente une seconde réaction anaphylactique grave. Trois semaines plus tard elle est exposée à une (1) dose de céfaclor et elle entre rapidement en anaphylaxie fatale (réaction croisée). Pourtant le rapport d'autopsie avait attribué le décès à l'infection respiratoire! — PUMPHREY.
Lancet 1999;353;1157

SÉMIOLOGIE FAUSSEMENT NÉGATIVE

Cela devient possible quand un produit exerce un *effet masquant*. Parmi les exemples les mieux connus:

- un bêtabloquant prévient l'apparition des symptômes précurseurs d'une hypoglycémie,
- une corticothérapie cache les signes d'une infection

INTERNATIONAL AGRANULOCYTOSIS AND APLASTIC ANEMIA STUDY (IAAAS)

Enquête internationale de type cas-témoins de l'agranulocytose et de l'aplasie médullaire, deux pathologies souvent associées à une médication. Malgré ses effectifs atteignant près de 23 millions, elle

n'est pas indemne de sources de biais – KRAMER. *J Chron Dis* 1987;40:1073 – et elle a surtout contribué à quantifier des risques déjà connus – IAAAS. *JAMA* 1986;256:1749 et *BMJ* 1988;297:262

INTERNATIONAL CAMPAIGN AGAINST SECRECY IN DRUG REGULATION

Groupe de travail international sur la pharmacotransparence et le contrôle public des décisions officielles concernant les médicaments. VOIR Uppsala : Déclaration

INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF DISEASES, 10th REVISION, CLINICAL MODIFICATIONS (ICD-10-CM)

Équivalent de la CIM-10. Ne pas confondre avec WHO-ART, COSTART ou MEDDRA. Avant l'an 2000 c'est MEDDRA qui deviendra réglementaire en matière de terminologie des EIM.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH)

VOIR *Conférence internationale d'harmonisation (CIH)*

INTERNATIONAL FEDERATION OF PHARMACEUTICAL MANUFACTURERS ASSOCIATION (IFPMA)

Fédération internationale de l'industrie du médicament; son site web est : ifma.org/

INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL MEDICINE

Périodique s'adressant aux praticiens de la médecine pharmaceutique (consulter cette entrée). Visiter le site web thomsonscience.com/pm/

INTERNATIONAL JOURNAL OF RISK & SAFETY IN MEDICINE (IJRSM)

Périodique trimestriel fondé en 1990 par le P^r Graham DUKES, le « grand prêtre » de la pharmacovigilance, qui en est le rédacteur en chef. – P^r MNG DUKES, Trosterudveien 19, 0386 Oslo, Norway – FAX: 47.22.92.11.35 – COURRIEL: 100321.2275@compuserve.com

Les articles de ce journal sont de haut niveau scientifique et témoignent de fortes préoccupations éthiques. On y traite des aspects réglementaires, légaux, éthiques et historiques de la surveillance des risques iatrogènes comme ceux associés aux vaccins, aux médicaments, à la chirurgie et à l'anesthésie, aux produits et dispositifs médicaux, aux interventions obstétricales et gynécologiques ainsi qu'aux médecines dites alternatives. Les articles de synthèse sont habituellement rédigés sur invitation. Ce périodique mérite de se retrouver sur les tablettes des bibliothèques de santé publique, de droit/éthique médico-pharmaceutique ainsi que celles des industries et agences gouvernementales. L'éditeur est IOS Press, son site web est : iospress.nl

Médecine pharmaceutique. Un médecin pharmaceutique a écrit un texte de 203 pages sur l'organisation générale de la pharmacovigilance industrielle et l'a publié comme supplément dans ce périodique : AMERY WK. Post-marketing drug safety management : a pharmaceutical industry perspective. *International Journal of Risk & Safety in Medicine* 1994; 5: 67-270

Pharmacotransparence. A titre d'exemple le numéro 9 paru en 1996 est consacré aux conséquences néfastes du secret pharmaceutique qui rend la politique et la réglementation du

médicament moins transparentes et moins responsables qu'elles le devraient. On y retrouve la version anglaise de la *Déclaration du Groupe de travail international sur la transparence et le contrôle public des décisions officielles concernant les médicaments*, faite après une réunion tenue à Uppsala en septembre 1996 sous le parrainage de *Health Action International* et de la *Fondation Dag Hammarskjöld*. VOIR Déclaration d'U

INTERNATIONAL NON-PROPRIETARY NAME (INN) VOIR Dénomination commune internationale (DCI)

INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS COUNCIL (IPEC)

VOIR Excipient

INTERNATIONAL SOCIETY FOR PHARMACOEPIDEMIOLOGY (ISPE)

Cette société tient son congrès annuel en août, alternativement de chaque côté de l'Atlantique. Les frais d'adhésion annuels sont raisonnables et l'abonnement au *Pharmacoepidemiology and Drug Safety (PEDS)*. Le bulletin *Pharmaco-Epidemiology Newsletter* contient les formulaires de présentation de communications au congrès annuel et la liste des principaux intérêts de recherche et sujets d'enseignement des membres du milieu universitaire.

Fondée par le P^r Stanley EDLAVITCH, cette organisation comptait en 1997 un total de 1100 membres de 45 pays dont 40,8% du milieu universitaire, 35,6% du milieu industriel et 11% du milieu gouvernemental. – ISPE, University of Kansas Medical Center, Department of Preventive Medicine, 3901 Rainbow Boulevard, Robinson 4004, Kansas City, KS 66160-7313, USA – FAX: 913.588.27.91 – COURRIEL: ispe@kumc.edu – SITE: pharmacoepi.org/

INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS (ISDB)

Société dont l'appartenance est limitée aux éditeurs des rares bulletins et périodiques pharmaco-thérapeutiques *indépendants* dans le monde. Elle fut fondée en 1986 et présidée jusqu'en 1996 par un pharmacologue clinicien britannique, le P^r Andrew HERXHEIMER de Londres avec le parrainage du bureau régional européen de l'OMS. En 1998 elle regroupait 52 membres (dont 33 en Europe) et 35 membres correspondants. Face aux moyens des agences de promotion et de relation publiques des multinationales, ce regroupement à but non lucratif peut être comparée à David contre Goliath. La coordonnatrice actuelle est M^{me} Ellen 't HOEN – COURRIER: ISDB, BP 459, 75527 Paris Cedex 11, France – TÉL: 1.47.00.33.20 – FAX: +33.1.47.00.28.64 – Site web: <http://prn.usm.my/sits/isdbdru1.html> – COURRIEL: isdb@compuserve.com

Signalons parmi les membres bien connus : *The Australian Prescriber* (Australie), *la revue Prescrire* (France) et le *Drugs and Therapeutic Bulletin* (GB). Signalons aussi *The Informed Prescriber* (Japon), *Pharma-Kritik* et *Pharma-Flash* (Suisse). Les membres à part entière étaient au nombre de 54 en 1997; on compte aussi 33 correspondants. Même si la *Medical Letter on Drugs and Therapeutics* n'en fait pas partie, elle poursuit aux É-U des objectifs similaires.

Participation aux ateliers de l'EMEA. Lors de l'atelier de l'AEÉM tenu à Londres en octobre 1997 pour traiter de la transparence en information pharmaceutique et de l'accès aux dossiers d'AMM, M^{me} HOEN a présenté le point de vue de l'ISDB et applaudi l'introduction des Communiqués européens d'évaluation (European Public Assessment Reports) et leur accessibilité par Internet tout en exprimant le souhait que le contenu de ces rapports ne se limite pas à des sommaires; les médecins, les éditeurs, les consommateurs devraient avoir accès à tous les résultats des essais cliniques et à tous les procès-

verbaux des réunions où sont prises les décisions réglementaires. Le 26 juin 1998 un atelier conjoint EMEA/ISDB fut tenu à Londres : *The EMEA Information provision and policy and the needs of independent bulletins*. On y discuta du document intitulé: *ISDB assessment of nine EPARs published by the EMEA*

INTERNET

L'utilisation croissante de l'internet en pharmacovigilance rend incontournable l'utilisation de cet outil, autant pour la poursuite de recherches documentaires lors d'enquêtes de pharmacovigilance et lors de préparation d'articles de synthèse, que pour les agences gouvernementales et les organismes internationaux qui veulent disséminer leurs directives et recommandations au plus grand nombre possible d'intervenants et – souhaitons le – divulguer par souci de pharmacotransparence les données de pharmacovigilance acquises avant et après le mise sur le marché. – COBERT. *Int J Pharmaceut Med* 1998;12:83 – MAISTRELLO. *PEDS* 1998;7:183 – COBERT. *Thérapie* 1999 – COBERT. *Drug Safety* 1999;2 – Dans les adresses ci-dessous l'abréviation <http://www>. (= Hypertext Transfer Protocol on World Wide Web) a été omise pour alléger le texte:

ARGENTINE

National Administration of Food, Drug and Medical Technology (ANMAT), agence argentine
anmat.gov.ar/principal.html
National Pharmacovigilance/Adverse Reporting System
anmat.gov.ar/fvging.html

ASSOCIATIONS

Drug Information Association
• Drug Information Journal, périodique
diahome.org et diahome.org/index.htm
diahome.org.dhp5a.htm
Health Action International, protection du consommateur
haiweb.org
International Conference on Harmonization (ICH)
ifpma.org/ichl.html
• E2B, directives de la télématicque des notifications
ifpma.org/ich5e.html#safety
• M1 (IMT, MEDDRA), terminologie
ifpma.org/ich5m.html
International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association (IFPMA)
ifpma.org
[Selon MAISTRELLO. *PEDS* 1998;7:183 : pharmweb.net/pwmirror/pw9/ifpma/ifpma.html]
International Society for Pharmacoepidemiology
pharmacoepi.org
• Pharmacoepidemiology and Drug Safety, périodique
pharmacoepi.org/jpeds.html
• Programme des activités offertes
pharmacoepi.org/ispeconf.html
Public Citizen/Health Research Group, protection du consommateur
citizen.org/hrq

AUSTRALIE

Therapeutic Goods Administration (TGA), agence nationale
health.gov.au/tga
• Australian Adverse Drug Reactions Bulletin
health.gov.au/hfs/tga/tgapubs/aadrbltn/aadrbidx.htm
• Australian Drug Device Bulletin
health.gov.au/hfs/tga/tgapubs/tdbuln/tdindex.htm
Australian Prescriber, bulletin indépendant de pharmacothérapie
australianprescriber.com

CANADA

Ottawa, Canadian Health Protection Branch (HPB), agence nationale
hwc.ca/hpb
• Therapeutic Products Program, fiche de notification

- hc-sc.gc.ca/hpb-dgpps/therapeut/drhtmeng/forms.html
- Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter, bulletin de pharmacovigilance
hc-sc.gc.ca/hpb-dgpps/therapeut/drhtmeng/publication.html
 - Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program, organisation de la notification
- Toronto
- Motherisk Update, bulletin de tératovigilance cpfp.ca
- Montréal
- Pharmacologie, Médecine, Université de Montréal,
La pharmacovigilance de A à Z (En français) pharmco.umontreal.ca
- ESPAGNE
- Centro espanol de investigacion farmacoepidemiologica (CEIFE), Universidad
Comlutense de Madrid ceife.es/home.htm
- ÉTATS-UNIS
- Food and Drug Administration (FDA), agence nationale fda.gov
- CDER, banque des notifications notifications américaines fda.gov/cder/adr
 - CDER, bulletin fda.gov/cder/pike.htm et [/whatsnew.htm](http://fda.gov/whatsnew.htm)
 - Medwatch, directives aux notificateurs fda.gov/medwatch/how.htm
 - Medwatch, lettres circulaires fda.gov/medwatch/safety.htm
 - Information pharmaceutique fda.gov/cder/drug.htm
 - AERS, organisation de la notification spontanée fda.gov/cder/aers/index.htm et [concept.htm](http://fda.gov/concept.htm)
 - CBER, produits biologiques fda.gov/cber et [/whatsnew.htm](http://fda.gov/whatsnew.htm)
- Pharmaceutical Research Manufacturers of America phrma.org
- EUROPE
- European Medicines Evaluation Agency (EMA)
- Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) eudra.org/emea/cmpm.html
 - European Pharmaceutical Assessment Report (EPAR)
eudra.org/emea/cmpm - epar/cmpm - epar.html
- European Pharmacovigilance Research Group (EPRG) ncl/ac/uk/~neprg
- FRANCE
- Centre régional de pharmacovigilance - Dijon epidaure.com/pharmaco/phindex.html
 - Centre régional de pharmacovigilance - Rouen chu-rouen.fr/pharmaco/crpv.html
- GRANDE BRETAGNE
- Medicines Control Agency (MCA), agence nationale open.gov.uk/mca/mcahome.htm
<http://roof.ccta.gov.uk/mca//mcahome.htm>
- Current Problems in Pharmacovigilance open.gov.uk/mca/cuprblms.htm
- JAPON
- National Institute of Health Sciences (NIHS) nihs.go.jp
- Information on Adverse Reactions to Drugs nihs.go.jp/dig/iargindex.html

sp

SUEDE

Organisation mondiale de la santé, Uppsala Monitoring Centre (UMC)

who.pharmasoft.se

- Banque partielle des notification spontanées mondiales

Swedish Medical Products Agency (MPA), agence suédoise

mpa.se

- Bulletin de pharmacovigilance, quelques articles en anglais

map.se/eng/press.shtml

INTROSPECTION GLOBALE

global introspection

Expression proposée par les promoteurs de l'imputation probabiliste pour désigner le jugement, l'intuition clinique en tant que méthode d'imputation d'un EIM. L'usage de ce terme ne s'est guère répandu hors des cercles d'imputologie.

LANE. *Drug Inf J* 1986;20:455

INVESTIGATIONAL NEW DRUG APPLICATION (INDA)

VOIR **Demande d'autorisation de nouveau médicament de recherche**

IOS PRESS

Maison d'édition dont deux ouvrages et un périodique peuvent intéresser un pharmacoépidémiologiste ayant des préoccupations éthiques et juridiques. Le site web est iospress.nl

- DUKES MNG, MILDRED M & SWARTZ B. *Responsibility for drug-induced injury*. Amsterdam: IOS Press; 1998, 580 pages. Ce manuel est plutôt rare dans le genre, portant sur la responsabilité médico-légale en pharmacovigilance. Sa lecture sera éventuellement utile aux experts impliqués dans des recours collectifs, des poursuites pénales et des plaintes civiles contre les fabricants, les prescripteurs ou les dispensateurs.

- LENS P & VAN DER WAL G. *Problem Doctors : A Conspiracy of Silence*. Amsterdam: IOS Press; 1997, 284 pages. Éventuellement intéressant pour les éthiciens qui se penchent sur la pratique médicale

- Consulter l'entrée *International Journal of Risk & Safety in Medicine*

IRRÉGULARITÉ ADMINISTRATIVE

Non conformité d'un fabricant avec les règlements entourant l'évaluation clinique d'un nouveau médicament, sa monographie, sa promotion et sa surveillance après la mise sur le marché. L'irrégularité peut concerner la notifiabilité des EIM, les enquêtes de pharmacovigilance et les mesures réglementaires, le libellé des effets indésirables et le rapport avantage:risque dans la monographie et la publicité, ainsi que l'attitude envers les auteurs d'articles sur le risque d'un produit.

VOIR Notifiabilité : irrégularités – Promotion : irrégularités – Publication : irrégularités

IPEC

VOIR *International Pharmaceutical Excipients Council*

ISDB

VOIR *International Society of Drug Bulletins*

ISPE

VOIR *International Society for Pharmacoepidemiology*

J, K, L

JOURNÉES FRANÇAISES DE PHARMACOVIGILANCE

Réunion annuelle scientifique regroupant les responsables du programme national de pharmacovigilance et les scientifiques de la pharmacologie, l'épidémiologie et la thérapeutique. En 1998 la 19^e journée fut tenue à Nancy en mars, intégrée à la réunion de la Société française de Pharmacologie. En 1999 elle fut tenue à Nantes le 15 mars; les résumés de communications de ces vingtièmes journées sont présentés sur le site web www.pharmacol-fr.org. *Prescrire* présente chaque année un excellent compte-rendu de cette réunion.

LABELING OF INDICATIONS

Libellé des indications

Équivalent de *labeling of official indications*, libellé des indications officielles

LABEL; LABELING

Attention aux deux sens de ce terme. En réglementation pharmaceutique, lorsqu'on parle du *libellé* de la monographie officielle ou du résumé des caractéristiques du produit, on se réfère à la façon dont ces textes sont rédigés, donc à leur contenu.

En science pharmaceutique, quand on dit que l'*étiquette (label)* sur la bouteille est illisible ou que l'étiquetage (*labeling*) est trompeur, on pense alors cet autocollant apposé sur le contenant.

On traduira *the labeling of the label* par *le libellé de l'étiquette*.

LABORATOIRE : INFORMATIVITÉ

Si des résultats d'épreuves paracliniques sont pertinents à la description de l'événement indésirable, ils seront idéalement présentés selon le format suivant sur la fiche de notification. Pour chaque résultat on indiquera cinq éléments descriptifs, soit

- la date du test,
- le nom de l'épreuve (créatininémie, bilirubinémie...),
- l'unité de mesure (mg, IU...)
- les limites normales supérieures et inférieures,
- le résultat.

Si l'épreuve a été faite à plusieurs reprises, l'idéal serait de présenter les valeurs observées aux cinq périodes les plus utiles à l'imputation :

- la dernière valeur avant le début de la réaction (valeur témoin);
- la première valeur anormale (délai d'apparition);
- la valeur la plus anormale (pour évaluer la sévérité);
- la dernière valeur avant l'arrêt du produit suspect (pour connaître l'évolution sous traitement);
- la première valeur normale – ou la moins anormale Ä, après l'arrêt du produit suspect (après le déchallenge).

LANCET

Ce prestigieux périodique médical est souvent dans le peloton de tête pour la publication d'observations cliniques d'EIM. Lors d'une enquête réalisée en France par l'équipe de BÉGAUD, le nombre de références indexées au cours d'une année fut comptabilisé dans (a) cinq grands périodiques de médecine interne, dans (b) NICOLINE, une banque de données bibliographiques, et dans (c) sept

périodiques de pharmacologie. Le résultat est de 212 pour le *Lancet*, 115 pour le *BMJ*, 94 pour les *Ann Pharmacother*, 72 pour le *NEJM*, 59 pour le *JAMA*, 57 pour la *Presse Médicale* et 54 pour *Thérapie*. Les titres des deux derniers journaux mentionnés démontrent bien qu'il ne faut pas limiter les repérages bibliographiques aux seuls périodiques anglais lorsqu'on recherche des publications d'EIM. Pour le nombre de produits différents suspectés le *Lancet* arrive en tête dans cette enquête avec 111, suivi du *BMJ* avec 71 et les *Annals of Pharmacother* avec 60. HARAMBURU. *Lancet* 1993; 341: 1030

LATENCE, PÉRIODE DE

latency period

Intervalle temporel entre la dernière dose d'un produit suspect et la première manifestation d'un EIM. Certains auteurs utilisent ce terme pour désigner un très long délai d'apparition après la première dose durant la poursuite du traitement suspect; afin d'éviter toute confusion nous évitons cet usage. Consulter l'entrée Délai d'apparition très long

Cet intervalle est une variété de délai d'apparition et on réserve habituellement son usage aux délais suffisamment longs pour être déroutants et constituer une véritable interférence diagnostique. Il convient de distinguer entre la survenue de la lésion et sa première observation par le clinicien. Comme le montrent les quelques exemples ci-dessous, une période de latence est d'autant plus déroutante qu'elle est prolongée:

– En tératovigilance, il y a un délai entre l'administration au cours du premier trimestre, et la naissance qui permet alors de *constater* une malformation.

– Dans le cas de la fibrose rétropéritonéale au bêtabloquant practolol, le chirurgien ne constatait la lésion que si la fibrose induisait par effet en cascade (*secondary effect*) une occlusion intestinale ou urétérale.

– Lors de la tragédie de l'adénocarcinome vaginal à cellules claires associé à l'exposition in utero au diéthylstilbestrol, le délai de *survenue* fut d'environ 20 ans.

– Dans un cas exceptionnel un délai après la dernière dose peut être court mais quand même très déroutant. C'est ainsi qu'une réaction retardée fut observée sur un site d'administration: onze jours après la fin d'une perfusion intraveineuse de 24 heures, une nécrose cutanée sévère survint au site d'extravasation d'un antinéoplasique, le paclitaxel. – HERRINGTON. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 163

LETTRE CIRCULAIRE

Dear Doctor Letter, Dear Health Professional Letter

Courrier visant à véhiculer auprès des médecins, pharmaciens et autres professionnels de santé, un message concernant la sécurité d'emploi d'un produit. Deux objectifs sont possibles:

Un appel à la notification d'un EIM

Cette forme de pharmacovigilance active (*prompted reporting*) est ciblée sur un signal important que l'on voudrait confirmer, supporter ou rejeter. On incite les professionnels à déclarer toute observation clinique de l'EIM en question. Cette incitation fait partie d'une enquête de pharmacovigilance (*safety signal evaluation*).

Exemple canadien. En octobre 1997 la pharmacovigilance canadienne appelle à la déclaration de « toute réaction soupçonnée avec les inhibiteurs des canaux calciques, notamment ceux qui sont associés au saignement ». – HEALTH CANADA. *Canadian ADR Bulletin* 1997; 7(4) – Cet appel qui était basé sur un signal épidémiologique faible

ne semble pas avoir reçu de confirmation.

Un message à visée préventive

Cet objectif est le plus fréquent, on le qualifie souvent d'avertissement, de mise en garde, d'avis aux prescripteurs. On informe les professionnels d'un risque important de découverte récente et on propose des moyens de le prévenir, de le détecter et/ou de le corriger. La lettre peut émaner des autorités ou du fabricant. Son envoi peut faire partie des mesures réglementaires prises à la suite d'une enquête de pharmacovigilance. En plus de faire un envoi postal aux professionnels concernés, on peut maintenant inscrire le message sur le site web de l'Agence nationale ou le publier dans un Bulletin national de pharmacovigilance (format papier et électronique).

Quelques exemples britanniques. Le CSM fit parvenir en 1986 un courrier pour décourager les pédiatres de l'utilisation d'AAS à cause du syndrome de Reye et pour rappeler aux allergistes les dangers d'anaphylaxie aux allergènes désensibilisateurs. En 1990 c'était pour annoncer le retrait du L-tryptophane tandis qu'en 1991 c'était pour avertir de la cardiotoxicité de la térodiline. En 1993 on annonçait les sténoses du colon après usage de pancréatines fortement dosées en lipase chez l'enfant atteint de mucoviscidose et l'on rappelait les facteurs favorisant la thromboembolie chez les consommatrices d'anovulants combinés. – WALLER. *PEDS* 1996; 5: 363

LIBELLÉ

Substantif

Se dit du résumé des caractéristiques du produit, de la monographie officielle en vigueur. On peut aussi l'utiliser à propos d'une section de cette monographie, comme dans l'expression "*labeling of indication*" qui désigne le libellé de l'indication officielle.

Adjectif

Se dit d'un EIM mentionné dans la monographie officielle, équivalent du terme *attendu* pris dans son sens réglementaire. Les équivalents anglais comprennent *labeled, expected, listed*.

LIBELLÉ, PLEINEMENT

fully labeled

Terme réglementaire, aussi désigné libellé dans sa pleine expression (*labelled in its full expression*), pour désigner le niveau le niveau 4 = *attendu* de capacité documentée d'un EIM, dans le résumé des caractéristiques du produit en vigueur au moment de prescrire. Le libellé concerne quatre éléments : nature spécifique, sévérité/gravité, facteurs favorisants et fréquence relative/absolue.

Nature spécifique. Dans tous les cas la réaction doit être nommée de façon suffisamment spécifique pour être utile au prescripteur-observateur. Exceptionnellement des détails chronologiques ou sémiologiques doivent être inclus pour aider à la détection et à l'imputation.

- «Néphrite interstitielle» est plus spécifique que Insuffisance rénale aiguë.
- «Thrombose cérébrale» est plus précis que Accident vasculaire cérébral.

Il est certain que l'implantation progressive du thésaurus MedDRA en remplacement de WHOART et COSTART va occasionner des problèmes de libellé car MedDRA contient des milliers de termes additionnels qui le rendent plus spécifique que les dictionnaires synonymisés qu'il remplacera. Par exemple la version 2, 1995 de WHOART contient 3486 termes préconisés tandis que la version 1.5

de MedDRA en contient plus de 8000. – WHITE. *Drug Inf J* 1998; 32: 347

Sévérité de l'événement et gravité des suites. Dans tous les cas la sévérité de la réaction et/ou la gravité des suites doit être mentionnée. Il faut aussi spécifier si des réactions fatales ont été rapportées, ne serait-ce qu'une seule.

- Hépatite fulminante, Greffe du foie ou Décès en insuffisance hépatique procurent plus d'information au clinicien que la simple Hépatite aiguë.
- Insuffisance rénale aiguë véhicule plus d'information que la simple mention de néphrite interstitielle

Facteurs favorisants. Il peut arriver que des facteurs favorisants soient si importants que leur prise en compte permettrait d'éviter la réaction ou d'en réduire le risque considérablement; ils sous-tendent les contre-indications relatives et absolues.

Fréquence relative ou absolue. Si la connaissance du taux d'incidence minimum estimé – ou encore du nombre absolu de cas signalés mondialement – est pertinente pour le prescripteur qui doit décider de l'acceptabilité d'une réaction grave de découverte récente, il convient de l'inclure avec empressement et transparence dans le résumé des caractéristiques du produit. En effet, le clinicien devra parfois décider de continuer ou cesser le traitement en se basant sur cette information. Le nombre de décès connus mondialement dont l'imputabilité dépasse le niveau

2 = anectodique/prévisible représente une information utile au clinicien quand le produit est nouveau et le nombre de décès est petit.

Lamotrigine. Le prescripteur doit savoir que le risque d'éruption cutanée menant à l'hospitalisation (Stevens-Johnson, Lyell...) est estimé à 1/1 000 pour la lamotrigine.
– CSM/MCA. *Current Problems in Pharmacovigilance* 1993; 19:3 et 1996; 22: 12

En essai thérapeutique il est très important que la fréquence absolue des réactions graves soit incorporée immédiatement dans la brochure investigateur au fur et à mesure que ces réactions surviennent. On se rappellera le drame récent de la fialuridine; consulter l'entrée Phase II

LICENCE HOLDER

Titulaire d'autorisation, *Holder of Marketing Authorization*

LIFE TREATHENING CONDITION

Locution anglaise désignant une affection comportant un risque vital, une mise en jeu du pronostic vital.

LITERATURE WATCH

VOIR **Veille documentaire**

LISTAGE

line listing

En pharmacovigilance, tabulation informatisée des notifications associées à un produit. Les colonnes contiennent des rubriques concernant le produit, le malade et la réaction tandis que chaque rangée correspond à un nouveau cas.

- *Préparé par un fabricant* : Dans un rapport périodique de pharmacovigilance préparé par un

fabricant à l'intention des autorités, un tableau résume les notifications spontanées associées à un produit. Le CIOMS II a proposé des normes de présentation.

– *Préparé par une agence gouvernementale* : Dans un bulletin de pharmacovigilance ou un périodique médical, il sert de *feedback collectif*. Dans un courrier aux notificateurs il tient lieu de *feedback individuel*. Par exemple, le CSM en GB utilise le programme informatique ADROIT pour informer et encourager les notificateurs en leur expédiant un tableau des EIM notifiés au produit dont ils viennent de rapporter un nouvel EIM suspecté d'y être associé. Voilà un exemple édifiant de pharmacotransparence.

LISTAGE CIOMS II

CIOMS II Line Listing

Le groupe de travail CIOMS II a proposé que les EIM soient classés selon les organes/systèmes atteints, à l'intérieur d'un rapport périodique de pharmacovigilance qui doit comprendre en plus une section textuelle. Les colonnes portent les rubriques suivantes :

Pays – Source (essai clinique, professionnel, littérature) – Age – Sexe – Dose – Délai d'apparition – Description de la réaction (tel que rapporté) – Suites (fatal, récupération...) – Commentaires – Numéro de référence du fabricant

LISTED ADR

VOIR **Effet listé**

LOCAL SAFETY OFFICER

Expression désignant le responsable de la pharmacovigilance dans la succursale nationale ou régionale d'une industrie.

LYELL, SYNDROME DE

VOIR **Nécrolyse épidermique toxique**

M

MaLAM

VOIR *Medical Lobby for Appropriate Marketing*

MANDATORY REPORTING

VOIR **Notification obligatoire**

MAR

Monitored Adverse Reaction

Terme utilisé à la FDA pour désigner un EIM placé « sous surveillance », dans le cadre d'une enquête de pharmacovigilance déclenchée par un signal (*safety-signal evaluation*). Cette intensification de la surveillance est un volet interne tant qu'elle est limitée aux employés du CDER; elle peut devenir un volet externe si l'EIM en question est diffusé sur un Bulletin de la FDA (internet) afin d'appeler les professionnels à la notification intensifiée.

MARKETING AUTHORIZATION HOLDER

Détenteur d'autorisation de mise sur le marché

MARTINDALE

Ouvrage de référence par excellence, manuel sans égal comme dictionnaire international des médicaments et par surcroît, guide de pharmacothérapie. Ce classique britannique incontournable sert à toutes les structures : (a) pharmacovigilance hospitalière, régionale, industrielle, gouvernementale; (b) formation universitaire et continue en pharmacothérapie; (c) information pharmaceutique. Sa qualité est exceptionnelle tout comme son indépendance de l'industrie et des autorités depuis sa création en 1883 par le pharmacien Londonnien William MARTINDALE aidé du médecin Wynn WESTCOTT. Sa publication est ininterrompue depuis 1933 alors que la *Royal Pharmaceutical Society* en prenait le relais. Cet ouvrage est plus encyclopédique et complet que plusieurs contreparties nationales. Les monographies sont courtes et référencées et incluent non seulement plus de quatre mille principes actifs mais près de mille substances rares et quelque cinquante mille noms de marque vendus dans 16 pays.

L'équipe rédactionnelle de 15 personnes exerce une veille documentaire constante. La version papier paraît tous les 3 ans, l'édition de 1996 comportait 2739 pages (4 kilos) dont deux cinquièmes servent de dictionnaire international des médicaments pour une douzaine de pays; le reste constitue un guide de pharmacothérapie présenté en 54 chapitres. L'édition électronique sur CD-Rom est mise à jour une fois par trimestre. SIEGE SOCIAL: Royal Pharmaceutical Society, 1 Lambeth High Street, London SE1 7JN, England

REYNOLDS JEF, Editor. *Martindale - The Extra Pharmacopoeia*, 31th edition. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1996

MATÉRIOVIGILANCE

medical device surveillance, monitoring

Surveillance des effets indésirables des dispositifs médicaux. La déclaration est habituellement obligatoire en vertu d'une réglementation dès qu'un défaut matériel expose à un risque de mort ou de lésion grave, avant même la survenue d'un premier incident.

VOIR Silicone dans les implants mammaires : une fausse alerte

MÉCANISME D'ACTION

LE SYSTÈME A ET B

Le mécanisme d'action des EIM est traditionnellement classé en type A ou B.

Type A (*augmented*)

L'effet est extension de l'effet pharmacologique, que ce soit sur les récepteurs visés (en cas de surdose relative) ou sur des récepteurs non visés (effet latéral, *side effect*). Ce type d'EIM est dose-dépendant, souvent découvert durant les essais thérapeutiques, souvent prévisible par les propriétés pharmacologiques du produit, souvent plus fréquent et moins grave que ceux de type B.

Type B (*bizarre*)

L'effet n'est pas une extension de l'effet pharmacologique. On les subdivise en

- réactions immunoallergiques,
- idiosyncrasies, qui sont soit
 - des anomalies enzymatiques congénitales
 - des anomalies enzymatiques acquises par interactions médicamenteuses

LE SYSTÈME ABCDE

Certains auteurs ont proposé une classification qui inclut mécanisme d'action, facteur favorisant et caractéristique clinique. – LAURENCE 1944

Type C = *continued*, évoquant la longue durée de traitement requise, pour induire par exemple une dyskinésie tardive, une concentration biliaire, une néphrotoxicité;

Type D = *delayed*, impliquant un temps de latence après la dernière dose, par exemple dans le cas des tératogénèses, et

Type E = *ending of use*, désignant un effet de rebond ou de sevrage après la dernière dose

MEDDRA (MEDICAL DICTIONARY FOR DRUG REGULATORY AFFAIRS)

Terminologie médicale destinée à la communication internationale en réglementation pharmaceutique. Initiative de la *Medicines Control Agency* en GB, c'est probablement le meilleur dictionnaire du genre, incorporant un thésaurus d'effets indésirables, un répertoire des maladies (ICD) et une liste de médicaments. Le D^r Susan WOOD, disparue prématurément en 1998, y avait grandement contribué. – WOOD. *PEDS* 1994; 3: 7-13 – CIOMS. *PEDS* 1997; 6: 115

MedDRA (MEDICAL DICTIONARY FOR REGULATORY ACTIVITIES)

Le groupe de travail ICH M1 – Standardization of International Medical Terminology (IMT) for Regulatory Purposes s'est penché sur l'harmonisation internationale de la terminologie médicale à des fins de normalisation administrative. Le thésaurus MedDRA est inspiré du thésaurus MEDDRA – *Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs* développé par la pharmacovigilance britannique. L'ICH a décidé de son adoption comme dictionnaire unique des renseignements médicaux concernant tout le cycle de la vie d'un produit pharmaceutique (développement et post-marketing). Visiter le site ifpma.org/ich5m.html – La FDA a décidé d'adopter MedDRA en pharmacovigilance; visiter le site fda.gov/cder/aers/concept.htm

La mise en oeuvre par les agences gouvernementales et par les fabricants demandera beaucoup de temps, d'effort et d'argent. Il faudra évidemment incorporer des termes de WHO-ART et de COSTART après harmonisation des termes préconisés, de leurs définitions et de leur structure hiérarchique. La conversion à ce thésaurus aura des répercussions sur le sens de l'expression «pleinement libellé» car un EIM pourrait l'être dans WHOART ou dans COSTART sans nécessairement l'être dans MEDDRA.

MEDLINE

Medical Literature Analysis and Retrieval System (MEDLARS) On-Line

Nom de la version informatique du système de repérage automatisé de la *National Library of Medicine* aux EU. On y recense des articles paraissant dans près de 4 100 périodiques de science biomédicale. Pour la recherche documentaire d'observations cliniques d'EIM le système *Embase Drugs and Pharmacology* s'avère souvent supérieur mais il convient d'utiliser les deux systèmes lors d'une recherche documentaire dans le cadre d'une enquête de pharmacovigilance.

MÉDECINE FACTUELLE

Evidence Based Medicine (EBM)

Pratique de la médecine où les décisions – diagnostiques, pronostiques, préventives, et thérapeutiques – sont fondées sur des connaissances cliniques probantes, pertinentes et récentes.

Le concept de l'EBM fut élaboré et défendu au Canada par un groupe d'épidémiologie clinique de l'Université MacMaster à Hamilton en Ontario, animé surtout par SACKETT et GUYATT. D'autres s'inspirent des mêmes principes en GB, c'est la Collaboration COCHRANE fondée par le P^f Ian CHALMERS à Oxford pour effectuer des méta-analyses et des synthèses des essais cliniques publiés et non publiés. Le P^f SACKETT anime maintenant le *Centre for Evidence-Based Medicine* à Oxford, GB d'où il dirige le périodique *Evidence Based Medicine*. En France le groupe VALIDATA est animé à Lyon par le P^f JP BOISSEL qui proposa explicitement l'expression française «médecine factuelle».

EVIDENCE BASED MEDICINE WORKING GROUP. *JAMA* 1992; 268: 2420

BOISSEL JP, COLLET JP, DUPUY C. Médecine factuelle ou comment accomplir une nécessaire et profonde évolution dans la pratique médicale. *Thérapie* 1996; 51: 207-208

JENICEK M. *Epidemiology. The Logic of Modern Medicine*. Montreal: EPIMED International, 1995

SACKETT DL. *Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM*. New York: Churchill Livingstone, 1997

Un problème de traduction

Les rédacteurs francophones des deux côtés de l'Atlantique semblent hésiter la traduction. Depuis que les anglosaxons ont lancé l'expression "*Evidence-Based Medicine*" abrégée EBM, les traducteurs, les enseignants, les auteurs et les rédacteurs sanitaires se conduisent comme si en attendant de créer un néologisme il fallait soit utiliser la locution anglaise entre guillemets – RÉDACTION. *Rev Prescr* 1998; 18(181): 157 – soit recourir à de courtes périphrases comme « médecine fondée sur des preuves » – RÉDACTION. *Rev Prescr* 1998; 18(180): 1 ou « médecine basée sur des données probantes » – NORMAN. *CMAJ* 1997; 158: 177 [Traduction du résumé].

Primo, le mot *medicine* tient lieu de *practice of medicine*, donc une façon ou un aspect de la façon de pratiquer la médecine. Quel est donc cet aspect ? Il faut pour pratiquer la médecine satisfaire à plusieurs conditions (détenir un permis d'exercice, avoir un cabinet ou un poste hospitalier...) mais dans le contexte qui nous intéresse c'est la *prise de décision*, qu'elle soit diagnostique, pronostique, prophylactique ou thérapeutique, qui est concernée.

Secondo, le mot *evidence* s'inspire surtout du droit pour désigner les faits probants dans une cause, mais aussi de la logique pour désigner des arguments en faveur ou défaveur d'une hypothèse

concernant une situation singulière. Quand le juge demande aux procureurs « Quelles sont vos preuves? *What is the evidence?* » il demande des éléments probants et pertinents à la cause : antécédents, témoins, documents écrits, motifs, empreintes, traces de sang, enregistrement vidéo, etc. Quand un patron qui fait sa tournée des malades à l'hôpital demande à un interne « Sur quoi basez-vous votre diagnostic différentiel chez Madame X? » il demande en fait une argumentation qui soit logique et appliquée au cas particulier.

Le concept d'une médecine scientifique fut historiquement mis de l'avant à Paris au début du 19^e siècle et aujourd'hui la médecine occidentale officielle est basée sur un ensemble de connaissances – touchant des science fondamentales explicatives comme la biologie moléculaire, la physiopathologie, et – touchant des sciences cliniques décisionnelles comme l'épidémiologie clinique, la pharmacologie clinique.

JENICEK [1995] considère avec raison que l'épidémiologie appliquée devrait se Voir appelée tout simplement « science clinique ». Elle couvre le diagnostic, le pronostic, la prévention et la thérapeutique, le rapport bénéfice : risque et dorénavant – pour des raisons relevant de la médecine sociale et de la justice sociale – le rapport coût : bénéfice.

Qui dit « science » dit causalité; des informations sont scientifiques quand elles portent non seulement sur une taxonomie forcément limitée à la description, mais surtout sur des phénomènes associés causalement – A cause B, A explique la survenue de B. En médecine nous avons besoin de connaissances sur les maladies et leur évolution – avec et sans intervention. Une « preuve scientifique » est un pléonasme.

Qui dit « clinique » suggère pertinence, pragmatisme, décision, application; des connaissances sur le mécanisme d'action et l'effet pharmacologique de la pénicilline ou de la fluoxétine, même chez l'humain, ne suffisent pas pour décider à qui on va les prescrire, combien de temps, etc. Les essais thérapeutiques comparatifs et d'autres études pharmaco-épidémiologiques répondent à ces questions quant ils sont valides, pertinents et interprétés dans l'intérêt des malades.

Les diplômés des facultés de médecine licenciés par leur Ordre professionnel pour pratiquer la médecine fondée sur la science clinique le font-ils vraiment ? La réponse est plutôt négative, on sait bien que les choix, les décisions des médecins sont influencés par une foule de déterminants qui reflètent souvent les valeurs sociales et les idéologies du thérapeute et de son client, le système de rémunération et les conflits d'intérêt, les ressources financières du système de santé, la formation continue mal offerte ou mal suivie, la publicité pharmaceutique directe et indirecte, la tradition et les automatismes bien ancrés, etc. – BOISSEL JP et le Groupe VALIDATA. L'information thérapeutique: comment transmettre les données actuelles de la science. *Thérapie* 1994; 49: 299-311 – BOISSEL. *Thérapie* 1994; 49: 299 et 1996; 51: 655 – COLLET. *Thérapie* 1996; 51: 221

La « pratique irrationnelle » – terme emprunté de l'anglais – notamment la pharmacothérapie irrationnelle, débute insidieusement durant l'internat-résidence [SACKETT. *CMAJ* 1998; 158:203] et peut s'accroître durant la carrière, sauf dans certaines spécialités où les mauvaises décisions auraient des conséquences immédiatement visibles et dramatiques – comme en anesthésie-réanimation. D'où est

née la nécessité de faire de la recherche sur la façon dont la médecine est pratiquée et d'enseigner par la suite comment elle devrait être pratiquée si elle veut être scientifique, logique. D'où est née par exemple la *Revue Prescrire* à l'intention des généralistes français et *Prescrire International* à l'intention des généralistes anglophones.

MÉDECINE PHARMACEUTIQUE

pharmaceutical medicine

Discipline médicale correspondant à la surveillance et à l'information médicamenteuse, exercée surtout dans l'industrie pharmaceutique; en France l'Association des médecins de l'industrie pharmaceutique (AMIP) regroupe les «médecins pharmaceutiques». Un périodique destiné porte le nom de *International Journal of Pharmaceutical Medicine* et un manuel dont la lecture est recommandée aux industriels est intitulé : GRIFFIN JP, O'GRADY J, WELLS FO. *The Textbook of Pharmaceutical Medicine*, 2nd edition. Belfast: Queen's University, 1994

MEDICAL LETTER

Bulletin bimensuel de 4-6 pages, produit à New Rochelle, NY par un organisme indépendant de l'industrie, à l'instar de la *revue Prescrire*, et dont les opinions sont fort respectées. Premier bulletin indépendant du genre aux EU, il fut fondé en 1959 par deux membres d'une association de consommateurs, la Consumers Union; Harold AARON en était le conseiller médical et Arthur KALLET le directeur. Au cours des années les préoccupations pharmaco-économiques ont pris de l'importance à côté du rapport bénéfice : risque. On peut se procurer une version française (traduction intégrale) en plus de la version originale. – Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 1000 Main Street, New Rochelle, NY 10801-7537, USA

MÉDICAMENT

medicine; drug product

Substance chimique servant à modifier le fonctionnement de l'organisme dans un but médical et administrée sous forme de produit pharmaceutique. Pour l'OMS, c'est :

« *Toute substance administrée à l'homme pour la prévention, le diagnostic ou le traitement d'une maladie, ou pour la modification d'une fonction physiologique* ».

Un médicament est préparé sous la forme d'un *produit* commercial, aussi appelé *spécialité*, dont la forme galénique comprend des excipients en plus du principe actif. Noter qu'une même molécule peut servir à la poursuite d'autres objectifs :

Drogues illicites (drugs, street drugs) : On préférera ce terme pour désigner une drogue de la rue, *street drug*, quand l'usage illicite a un but dit récréatif. Un médicament ordonnancé ou vendu librement, contrôlé ou non, peut être susceptible d'abus et il risque alors d'être obtenu par détournement d'ordonnances ou vol par effraction s'il n'est pas vendu librement.

Dopage sportif. Les sports olympiques et quelques sports professionnels interdisent l'utilisation de certaines substances destinées à améliorer la performance athlétique. La consommation de ces substances interdites est appelée dopage. Certaines d'entre elles sont des médicaments utilisés à visée médicale (érythropoïétine...).

Supplément alimentaire (food supplement) : Cette expression s'applique aux substances dont

l'usage est le plus souvent à visée nutritionnelle (suppléments vitaminiques, minéraux...).

Iode. L'iode distribué aux populations menacées de goitre est un supplément nutritionnel mais l'iode stable distribué aux riverains d'une centrale nucléaire accidentée sert d'antagoniste correcteur d'empoisonnement; en diluant l'iode radioactif qui s'accumule dans la thyroïde, il réduit le risque d'hypothyroïdie.

Mélatonine. Pour les physiologistes c'est une hormone de la glande pinéale. Pour les commerçants c'est un produit naturel, un supplément alimentaire, au gré des lois du pays. Pour les fabricants innovateurs, c'est le point de départ du développement d'analogues qui auront moins d'EIM et une efficacité mieux ciblée; ce sont eux qui deviendront «médicaments» indiqués dans le décalage horaire ou dans d'autres problèmes. Etre un médicament, pour une molécule, n'est-ce pas simplement un point de vue?

Agent diagnostique : Le clinicien peut administrer un produit pharmaceutique dans un but purement diagnostique (opacifiants radiologiques...)

Agent pharmacologique : C'est le terme approprié quand le physiologiste s'en sert comme outil d'exploration biologique (à la recherche de récepteurs...)

MÉDICAMENT CONCOMITANT

concomitant drug

Dans une notification spontanée, médicament administré avant le début de l'événement indésirable mais non suspecté par le notificateur. Par opposition à produit suspect et à médicament correcteur.

MÉDICAMENT CONSEIL

behind-the-counter drug

Produit dispensé par le pharmacien, par opposition au produit en vente libre que le client peut choisir sur les étagères de l'officine et payer son dû sans entrer en contact avec un pharmacien. En principe la dispensation devrait s'accompagner de conseils sur l'indication et la sécurité d'emploi, cette dernière incluant les moyens de (a) prévenir, (b) reconnaître et (c) connaître la conduite à tenir pour corriger ou mettre fin à d'éventuels EIM.

MÉDICAMENT CORRECTEUR

UTILITÉ DIAGNOSTIQUE EN PHARMACOVIGILANCE

Médicament administré après le début d'une réaction indésirable dans le but de corriger cette réaction. Si un correcteur a été utilisé, le clinicien doit l'inscrire dans sa notification, afin d'améliorer l'informativité de sa déclaration. Il doit aussi noter l'effet correcteur – ou son absence – afin de contribuer à l'imputation. L'importance du traitement correcteur utilisé par le clinicien témoigne de la sévérité de l'événement, du moins dans l'esprit du clinicien. Ainsi une crise d'asthme qui mène un généraliste d'expérience à injecter l'adrénaline sous-cutanée et demander un transfert aux urgences peut être considérée comme ayant présenté un risque vital. L'administration d'un médicament correcteur concomitamment au déchallenge rend difficile Voir e impossible l'interprétation d'un déchallenge positif en faveur de la causalité médicamenteuse.

Correcteur spécifique au produit

Une réponse favorable à un correcteur spécifique, dissocié du déchallenge, constitue un argument sémiologique de poids en faveur de la causalité médicamenteuse.

Digitale. La fin d'une arythmie digitalique après administration de fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine milite en faveur de l'étiologie médicamenteuse.

Correcteur spécifique à une classe pharmacologique

Il faut interpréter avec prudence la réponse à un tel correcteur; il devient spécifique pour un produit quand le malade a été exposé à un seul produit appartenant à cette classe.

Naloxone. Antagoniste utilisé comme correcteur de surdosage aux opiacés; il aide aussi à l'imputation lorsqu'un patient toxicomane ou suicidaire arrive en coma aux urgences sans diagnostic étiologique évident. Un coma ou une dépression respiratoire rapidement corrigé par le naloxone appuie l'hypothèse d'une étiologie opiacée; la présence d'un seul opiacé parmi les produits suspects donne de la spécificité à cet appui.

Flumazénil. Si un patient toxicomane ou suicidaire arrive en coma aux urgences sans diagnostic étiologique évident, une correction rapide par cet antagoniste des benzodiazépines appuie l'hypothèse d'une étiologie benzodiazépinique; la présence d'une seule benzodiazépine parmi les produits suspects donne de la spécificité à cet appui.

Bromocriptine ou sumatriptan. Quand l'un de ces deux produits est suspecté d'avoir provoqué une image angiographique de rétrécissement coronarien, la réponse dilatatrice à la nitroglycérine indique qu'il s'agit d'un spasme plutôt que d'un athérome, renseignant ainsi sur un mécanisme et non sur un produit suspect. Une angine variable dite de Prinzmetal est une autre cause de spasme, physiopathologique plutôt que pharmacologique, qui pourrait elle aussi répondre à une vasodilatation pharmacologique. Le contexte chronologique aidera le cardiologue à faire la part des choses.

EN PHARMACOTHÉRAPIE

Le prescripteur peut souhaiter prévenir les EIM d'un premier médicament par l'administration concomitante d'un second produit; on peut aussi viser à corriger les EIM déjà survenus à cause d'un premier produit, en administrant un second médicament.

Ces correcteurs possèdent leurs propres profils d'effets indésirables et il peut devenir difficile pour le clinicien de faire la part des choses entre l'imputabilité du produit suspect et celle du produit correcteur, surtout quand l'EIM est un syndrome de sevrage qui survient après l'arrêt du produit suspect et après le début du produit correcteur, ou encore quand la manifestation indésirable est un effet attendu (libellé) des deux produits. Cependant le premier devoir du clinicien est de corriger les EIM.

MÉDICAMENT SOUS SURVEILLANCE

Dans un bulletin de pharmacovigilance, produit placé dans la liste des médicaments qui sont l'objet d'une notification intensifiée ciblée sur un produit – à cause de sa nouveauté tout court ou de sa nouveauté et de son appartenance à une famille pharmacologique à risque – ou à cause d'un signal signal, pour appeler à la notification intensifiée. Placer un médicament dans cette liste est une mesure à

visée scientifique puisqu'elle ne cherche, dans ce premier temps, qu'à acquérir de nouvelles connaissances au sujet du produit, jusqu'à ce que le signal puisse être confirmé ou rejeté.

La formule australienne. La dernière page du *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin* présente les produits sous surveillance sous la rubrique *Drugs of Current Interest*. La plupart sont des médicaments nouveaux et puissants, quelques-uns ont déjà été l'objet de signaux importants.

MÉDICAMENT SUSPECT

suspect drug

Dans une notification spontanée, médicament administré avant le début de l'événement indésirable et suspecté d'y avoir contribué. Ce qui est suspect est le lien de causalité. Dès qu'une telle suspicion existe dans l'esprit du notificateur, l'événement indésirable devient un effet indésirable. Dès que l'imputabilité devient de niveau **0 = exclue**, le médicament suspect redevient un médicament concomitant et l'effet indésirable redevient un simple événement indésirable ayant une causalité non-médicamenteuse.

MEDICINE

Terme anglais désignant la médecine comme profession, comme science appliquée. On lui connaît un second sens en GB : produit pharmaceutique, médicament, remède, comme dans *Take your medicine !* et dans *Medicines Control Agency*.

MEDICINES CONTROL AGENCY (MCA)

L'Agence du médicament en GB. La pharmacovigilance est effectuée par le Committee for Safety of Medicines. Son bulletin national de pharmacovigilance *Current Problems in Pharmacovigilance* est fort bien coté. SIEGE SOCIAL: MCA. Market Towers, 1 Nine Elms Lane, London SW8 5NQ

MEDWATCH

Nouveau nom depuis 1993 du programme américain de pharmacovigilance, le *FDA Medical Products Reporting Program* introduit pour attirer l'attention des notificateurs sur la nouvelle fiche FDA 3500 qui facilite la tâche quand on soupçonne (a) un dispositif médical (matéiovigilance), (b) un défaut matériel d'un médicament, ou (c) deux produits suspects. On peut trouver sur internet un bulletin de nouvelles contenant des lettres circulaires du type *Dear Health Professional* :

www.fda.gov/medwatch/safety.htm

On peut lire les directives aux notificateurs sur le site web:

www.fda.gov/medwatch/how.htm

ADRESSE: MEDWatch, (HF-2), Rm 9-57, FDA, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857, USA

COURRIEL:

dkennedy@bangate.fda.gov

TÉ

MENTION LÉGALE

labeling

Équivalent de monographie officielle, résumé des caractéristiques, fiche signalétique dont le texte est approuvé par une agence de réglementation.

MESURE RÉGLEMENTAIRE

regulatory action

On dit aussi mesure administrative. Action entreprise durant la conduite ou à la fin d'une enquête de pharmacovigilance dans le but de prévenir de nouveaux EIM jugés inacceptables à l'échelle

populationnelle. Elle peut être prise séparément ou conjointement par les autorités et le fabricant, quand elle est prise par le fabricant ce peut être selon un mode volontaire (*voluntary*) ou obligatoire (*mandatory*). On attend normalement la confirmation d'un signal et l'on met en oeuvre des mesures définitives. Cependant, si l'EIM nouveau semble trop inacceptable et trop évitable pour prendre le risque d'attendre les résultats d'un appel à la notification ou des études structurées, on prendra – dans un contexte d'alerte, de crise – des mesures réglementaires provisoires urgentes.

LA NATURE DE L'INFORMATION

Changement de libellé du Résumé des caractéristiques du produit

Elles sont habituellement incluses non seulement dans le Résumé des caractéristiques, mais aussi dans la notice d'information au professionnel et au patient (notice de conditionnement) et même parfois sur l'étiquette du contenant immédiat.

Si le changement de libellé implique la prise de mesures plus importantes, on qualifie habituellement de mesures réglementaires, administratives, parce qu'elles sont encadrées par des règlements de la loi sur les médicaments dans chaque pays développé. Elles peuvent résulter d'une négociation entre les autorités et le fabricant (mesures volontaires) ou encore être imposées (mesures obligatoires, *mandatory measures*)

• changement important dans la monographie (*labeling changes*) : retrait d'indication, ajout de contre-indications, nouvelles précautions, nouvelles mises en garde, nouveaux avertissements. Ces changements peuvent affecter la notice d'emballage (*package insert*) et l'étiquette sur le contenant (*label*). Le contenu peut être

- une réduction des doses recommandées
- le retrait d'une ou plusieurs indications
- une restriction de la population cible, relative ou absolue
- la contre-indication relative ou absolue dans une pathologie concomitante
- la contre-indication avec un autre principe actif (interaction)
- un recul du rang dans la séquence thérapeutique
- la recommandation d'associer un autre principe actif (prophylactique ou correcteur)
- la recommandation de contrôles biologiques périodiques (ALT pour un produit hépatotoxique...)

Le changement peut être imprimé en caractères gras pour souligner l'addition récente et l'importance.

LA RÉGLEMENTATION DE L'ACCÈS

- changement de liste (on dit « annexe » au Canada) : stupéfiant, drogue contrôlée, prescription restreinte, médicament d'exception, autorisation temporaire d'utilisation
- limitation des prescripteurs (réservée aux spécialistes) pour l'ordonnance initiale ou pour le renouvellement
 - limitation des procédures de prescription : pas de renouvellement automatique, pas d'ordonnance verbale
 - limitation du milieu de délivrance : hôpital (initiale/renouvellement)
 - limitation du milieu de délivrance : pharmacie vente libre (*OTC*) ou conseil pharmacien (*behind the counter*), grande surface
 - surveillance biologique obligatoire
 - justification écrite de l'indication par le prescripteur

- consentement éclairé signé par le malade
- sevrage des patients sous traitement

MODIFICATION MATÉRIELLE DU PRODUIT

- changement de principe actif,
- retrait d'un principe actif,
- retrait de certaines doses unitaires, le plus souvent la dose la plus forte; exceptionnellement ce peut être la dose unitaire la plus faible.

Retrait du 100 mg, maintien du 200 mg. Voilà ce qui est arrivé la sparfloxacine, comme mesure réglementaire à la suite d'une enquête de pharmacovigilance. – CIOMS IV 1998

- changement de forme galénique,
- changement ou retrait d'excipients,
- modification de la quantité par boîte
- modification de l'emballage

RETRAIT DU MARCHÉ

- appliqué à un principe actif, un produit, une formulation
- suspension temporaire ou définitive
- cessation de fabrication et de distribution
- rappel des stocks en pharmacie
- sevrage des malades déjà sous traitement

LE MODE DE COMMUNICATION

- le libellé de la monographie officielle
- le libellé de la notice de conditionnement (feuillet annexé)
- le libellé de l'étiquette (sur la bouteille, la boîte)
- une lettre circulaire aux professionnels de santé
- un bulletin de pharmacovigilance – écrit et sur internet
- un article dans un périodique scientifique, professionnel
- un communiqué de presse – aux médias et sur internet

MESURES THÉRAPEUTIQUES

En pharmacothérapie le clinicien, confronté par un événement indésirable médicamenteux qu'il soupçonne d'être un EIM, devra prendre certaines mesures dans l'intérêt du malade.

- **Cessation** : il arrête le produit suspect sans le remplacer
- **Réduction de dose**: s'il suspecte un effet dose-dépendant (type A)
- **Substitution** : il cesse le produit suspect et le remplace par un autre de la même famille ou d'une autre famille
- **Cessation et correction**: il cesse le produit suspect et administre un traitement correcteur.

Ce peut être

- un antidote spécifique (naloxone contre la dépression induite par un narcotique).
- un antagoniste non spécifique (bêtabloquant contre une tachycardie induite par un antithyroïdien).

- une manoeuvre d'épuration s'il s'agit d'un empoisonnement (charbon activé, hémodialyse)
- une correction physiologique (glucose contre une hypoglycémie insulinique)
- **Ajout d'un traitement correcteur** : il poursuit le traitement avec le produit suspect mais ajoute un produit correcteur (diurétique hyperkalémiant contre l'hypokaliémie d'un diurétique hypokalémiant), une intervention alimentaire (ingestion de KCl contre l'hypokaliémie d'un agent hypokalémiant)
- **Changement de modalités d'administration** : il continue le traitement avec le produit suspect mais par une autre voie (AINS en suppositoire quand le comprimé cause des nausées), selon un autre horaire.
- **Mesures diagnostiques de l'EIM** : s'il juge le produit suspect essentiel au bien-être du patient et difficile à substituer, le clinicien entreprendra des mesures diagnostiques en espérant que le produit suspect n'est pas en cause:
 - Cessation suivie de réintroduction : le médecin peut tenter un rechallenge intentionnel et si l'EIM ne réapparaît pas, il poursuivra le traitement
 - Examens complémentaires : dosage sanguin du produit (si un surdosage est soupçonné); biopsie cutanée (pour préciser le diagnostic dermatologique); test allergologique

MÉSUSAGE

misuse

Les décisions inappropriées prises par le prescripteur peuvent survenir à plusieurs étapes de la pharmacothérapie rationnelle : (a) diagnostic, (b) objectif thérapeutique, (c) stratégie thérapeutique, (d) classe, (e) produit, (f) posologie, (g) dose, (h) durée, (i) vérification du dossier pharmaceutique, (j) surveillance des EIM, (k) réajustement posologique, (l) vérification du bénéfice. On se rappellera qu'aucun EIM n'est acceptable quand il n'y a pas réellement d'indication chez un malade particulier à un moment précis ou quand il existe des contre-indications faisant courir un risque injustifié.

Certains utilisent le terme *erreur du prescripteur*, mais comment distinguer entre les prescriptions non fondées et les innombrables difficultés que rencontrent les praticiens quand ils veulent exercer une pharmacothérapie rationnelle ? Le mésusage *potentiel* est l'objet des revues d'utilisation de médicament (RUM). Le mésusage *étiologique* est objet des enquêtes portant sur les complications iatrogènes réellement survenues, en milieu hospitalier par exemple. Toutes les erreurs par négligence ou accident qui mènent à une administration fautive font en quelque sorte partie du mésusage. Le mésusage par le patient comprend aussi la dépendance, l'abus, l'utilisation dangereuse non médicale, le suicide.

MEYLER'S SIDE EFFECTS OF DRUGS

VOIR SIDE EFFECTS OF DRUGS, MEYLER'S

MIBÉFRADIL : RETRAIT

Commercialisé en août 1997 et retiré en juin 1998 (10 mois), cet inhibiteur calcique était le neuvième à être approuvé aux EU. Un essai clinique de longue durée soulevait déjà des questions quant à la fréquence des morts subites mais c'est surtout l'inhibition d'isoenzymes du cytochrome P450 hépatique qui mena au retrait du marché; des interactions cinétiques avec des dizaines de médicaments différents se manifestèrent peu après la commercialisation.

MICROMEDEX

Société de production de bases de données sur CD-Rom : Adis INPHARMA^{MD} (pharmacothérapie) et REACTIONS^{MD} (pharmacovigilance) – DRUG-REAX^{MD} (interactions) –

MARTINDALE^{MD} (dictionnaire) – PDR^{MD} (compendium américain) – USP DI^{MD} (dictionnaire américain)

MIMS

VOIR *Monthly Index of Medical Specialties*

MMWR (MORBIDITY AND MORTALITY WEEKLY REPORT)

Publication hebdomadaire du *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* d'Atlanta, relevant du ministère de la Santé (*Department of Health and Human Services*), où l'on retrouve des statistiques, des alertes de détection, des alertes de prévention et des mesures réglementaires concernant la vaccinovigilance, la pharmacovigilance maternelle, la toxicovigilance, parfois la pharmacovigilance. RÉDACTION: Editor, MMWR Series, Mailstop C-08, CDC, 1600 Clifton Rd, NE, Atlanta GA 30333 – SITE WEB: www.cdc.gov/ – COURRIEL: listserv@listserv.cdc.gov

La version électronique du MMWR est gratuite, il suffit d'en faire la demande par courriel en incluant la séquence SUBscribe mmwr-toc. Pour un abonnement au format papier: Superintendent of Documents, US Government Printing Office, Washington DC 20402

MONITORAGE MÉDICAMENTEUX

Expression pouvant être utilisée dans deux sens :

LA SURVEILLANCE DU PATIENT EN PHARMACOTHÉRAPIE

patient oriented drug surveillance

C'est le sens élargi :

- l'efficacité pharmacologique,
- le bénéfice thérapeutique,
- les effets indésirables et
- l'observance.

LE DOSAGE PLASMATIQUE

therapeutic drug monitoring

C'est le sens habituel :

Taux plasmatique du produit

Cette mesure s'impose lors de traitements au long cours par un produit dont l'index thérapeutique est étroit. Elle poursuit le double objectif d'obtenir des taux suffisamment élevés pour être efficaces et suffisamment bas pour éviter la « toxicité ». La détection des taux trop élevés poursuit ainsi un objectif de prévention des EIM dose-dépendants.

Mesure de l'activité du produit

Anesthésiants. Le monitoring (*patient monitoring during anesthesia*) représente un cas particulier car l'anesthésiste surveille simultanément les effets de la chirurgie sur les organes opérés et sur la perte sanguine en plus des effets médicamenteux. Les anesthésistes-réanimateurs sont les meilleurs pharmacologues de tous les spécialistes médicaux. Ils vérifient de minute en minute quand ce n'est pas de seconde en seconde, les effets pharmacologiques bénéfiques et indésirables. Peut-être sont-ils les seuls médecins qui savent vraiment ce qu'ils font quand ils choisissent et administrent un médicament et sa voie d'administration, et en surveillent les effets. L'erreur n'est pas permise, la mort ne rode jamais très loin. Le perfectionnement des technologies de surveillance des fonctions respiratoires et cardiovasculaires ont contribué à réduire le

nombre des accidents fatals.

Anticoagulants. Ils ne sont pas dosés directement, on utilise des dosages d'activité anticoagulante reflétant leur concentration sanguine.

MONITORED ADVERSE REACTION (MAR)

EIM sous surveillance. La FDA utilise ce terme pour montrer que le produit suspect est l'objet d'une surveillance accrue dans un programme de pharmacovigilance. Cette intervention fait partie des premières mesures d'une enquête de pharmacovigilance déclanchée par un signal.

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

VOIR Résumé des caractéristiques du produit

product monograph

MONTHLY INDEX OF MEDICAL SPECIALTIES (MIMS)

En Australie, compendium national des médicaments.

MORT RELIÉE

related death

Cette expression désigne une des suites graves d'un EIM. Elle implique trois notions :

- Une conséquence (*outcome*), le décès
- Une suspicion de causalité entre un EIM et cette mort
- Une suspicion de causalité entre le produit suspect et l'EIM

Il y a ici un double jugement de causalité et le degré d'imputabilité du produit dans la survenue de l'événement peut être différent de la responsabilité de l'événement dans la survenue du décès. Par exemple la mort serait *non reliée* si une personne mourait d'accident de voiture où elle était passagère, ou d'une rupture d'anévrisme cérébral en lisant un journal, le lendemain d'une vaccination contre l'influenza, et ce, même si elle présentait alors une sensation fébrile attribuable au vaccin.

Constipée à mort. Une enquête du coroner de la province d'Ontario (Canada) portant sur la mort d'une femme de 31 ans a permis d'imputer les suites fatales à (a) une septicémie découlant (b) d'une péritonite subséquente à (c) la rupture du colon sigmoïde résultant (d) d'une constipation très sévère occasionnée par l'usage prolongé (f) de plusieurs narcotiques analgésiques tous aussi constipants les uns que les autres. – Ontario Medical Association. *Drug Report* 1994;49 – Dans cette observation l'EIM primaire (*primary adverse reaction*) est la constipation. La mort est une suite (*outcome*). L'imputabilité médicamenteuse dans la survenue de la constipation est forte. La contribution des narcotiques dans le décès est diluée par des facteurs favorisants.

Fréquence des décès médicamenteux dans la population

Le taux de décès d'origine médicamenteuse dans la population n'est pas connu avec précision pour deux raisons :

- La sous-notification est variable et importante, atteignant parfois 100%. Les oncologues par exemple ne notifient pratiquement jamais et pourtant une proportion de leurs malades meurent bel et bien de chimiothérapie.
- Le taux d'exposition médicamenteuse est imparfaitement estimé dans la population.

- Les taux de mortalité médicamenteuse dans les hôpitaux est plus élevé qu'en ambulatoire à cause de la sévérité des maladies qui y sont traitées et de la polymédication qui s'y pratique. Ce taux est plus élevé que celui dans la population ambulatoire.
- Il ne faut pas mêler les morts médicamenteuses inévitables avec les morts médicamenteuses reliées à une erreur franche d'utilisation. Voir Erreur d'utilisation

Fréquence dans les bases de pharmacovigilance

Dans plusieurs publications le taux de notifications spontanées impliquant un décès relié oscille autour de 2% :

- 1% en Ontario (Canada) – GOWDEY. *CMAJ* 1985; 132: 19
- 2% aux É-U – FAICH. *JAMA* 1987; 257: 2068
- 2% au Québec (Canada) – BIRON. *Thérapie* 1996; 51: 578 (English abstract)
- 2% en France – MOORE. *Thérapie* 1995; 50: 557 (English abstract)
- 2,3% au Canada – MITTMANN. *PEDS* 1997; 6: 157
- 2,4% en Suède – BOTTIGER

Ces taux reflètent surtout l'impact de cette conséquence (le décès) comme déterminant du taux de notification mais ils ne peuvent être substitués au taux de mortalité médicamenteuse dans une population, dont l'évaluation exige une étude observationnelle laborieuse. Les rares études du taux de mortalité médicamenteuse parmi la mortalité totale sont habituellement limitées au milieu hospitalier.

MOTHERISK

VOIR Tératovigilance

MUTAGÉNICITÉ

VOIR Toxicologie préclinique

N

NALOXONE

VOIR Antidote : valeur diagnostique

NÉCROLYSE ÉPIDERMIQUE TOXIQUE (NET)

toxic epidermal necrolysis (TEN)

Type de toxidermie bulleuse aussi désignée syndrome de Lyell, souvent d'origine médicamenteuse, plus sévère que le Stevens-Johnson, d'évolution parfois fatale. Elle exige un traitement d'urgence et parfois des soins de niveau tertiaire comme ceux requis par les grands brûlés.

NEJM

New England Journal of Medicine

NÉPHROPATHIE AUX ANALGÉSIIQUES

analgesic nephropathy

Néphrotoxicité chronique associée à une exposition abusive au long cours. Les produits incriminés sont des associations – à visée antalgiques – à base de phénacétine associée à des doses fixes de AINS, AAS, antipyrine, acétaminophène, caféine et/ou codéine. Les lésions sont la nécrose papillaire et la néphrite interstitielle. Ce syndrome iatrogène fut découvert en Suisse en 1950.

NEPHROTOX

Base informatisée des « médicaments bibliographiquement néphrotoxiques » permettant de connaître pour chaque médicament et pour chaque type d'atteinte le nombre de références indexées. Cette banque maintenue par le D^r Michel BIOUS à Paris est actualisée chaque semaine. Un tableau des fréquences est produit chaque 6 mois. Celui de janvier 1999 contenait un total de 580 médicaments référencés pour une atteinte rénale selon 5500 références bibliographiquement indexées depuis 1986, et présentés en rangées. Les colonnes présentent différents types d'atteintes, dont voici la classification:

Sémiologie

Hypercréatininémie, insuffisance rénale aiguë ou chronique – néphropathie tubulaire, tubulo-interstitielle, interstitielle, vasculaire – glomérulonéphrite, syndrome néphrotique, nécrose papillaire – protéinurie, cristallurie

Chronologie

Réintroduction positive – Délai d'apparition: cette donnée est avantageusement remplacée par l'amplitude des délais observés (heure, jour, semaine, mois, année)

Mécanisme d'action

Immunoallergique, dose dépendance, inhibition de synthèse des prostaglandines – Mécanisme secondaire: embolie, lithiase, myoglobulinurie ou hémolyse

Facteur favorisant

Surdose

COORDONNÉES: D^r Michel BIOUS, CRPV Paris-Saint-Antoine, CRPV Paris-Saint-Antoine, Hôpital St-Antoine, 184, rue du F^g St-Antoine, 75571 Paris Cedex 12 France – FAX: 01.43.07.07.11

NEUROLEPTIQUE CACHÉ

Expression proposée pour désigner les composés appartenant à une famille chimique utilisée comme antipsychotique, mais commercialisés pour une autre indication. Ainsi le benzamide anti-émétique métoclopramide peut mener à des EIM extrapyramidaux comme les dystonies aiguës, les dyskinesies tardives. – MIGNOT. *Rev Prescr* 1991; 11(113): 591 (In French)

NEW BIOLOGICAL ENTITY (NBE)

VOIR **Nouvelle entité biologique**

NEW CHEMICAL ENTITY (NCE)

VOIR **Nouvelle entité moléculaire**

NEW DRUG APPLICATION (NDA)

Dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. Terme utilisé par la FDA.

NEW DRUG SUBMISSION (NDS)

Dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. Terme utilisé par Santé Canada.

NEW MOLECULAR ENTITY (NME)

VOIR **Nouvelle entité moléculaire**

NOCEBO : EFFET

VOIR Effet nocebo

nocebo effect

NOM DE MARQUE

On dit aussi nom commercial, nom de fantaisie

brand, trade name

NOM GÉNÉRIQUE

VOIR Dénomination commune internationale (DCI)

generic, nonproprietary name

NOMIFENSINE : RETRAIT

Antidépresseur homologué dans 70 pays en 1977, dont le Canada. Une fièvre médicamenteuse est observée en 1981; une hémolyse immune est notée aux EU, ainsi qu'en GB où elle occasionne quatre décès. En 1986 le fabricant retire le produit mondialement et reprend même les stocks invendus, pour cause d'anémie hémolytique très aiguë.

NOMBRE DE PATIENTS À TRAITER (NPT)

Ce concept est devenu très important en analyse de décision, en épidémiologie clinique, en pharmacoeconomie, en pharmacologie clinique, en pharmacothérapie et en pharmacovigilance

En pharmacovigilance

Nombre de sujets qu'il suffit de traiter avec un médicament pour produire un EIM chez *un* des malades exposés. Calculé par la réciproque du *risque d'EIM attribuable* à un produit suspect; ainsi le NPT pour causer un cas de méléna serait de 200 patients/mois si le risque attribuable à un AINS était de $P = 0,005$ ou 0,5% par mois de traitement. L'expression alternative *Number Needed to Harm One* (NNHO) a été proposée par LELORIER.

Number Needed to Harm (NNH)

En pharmacologie clinique

Nombre de sujets qu'il suffit de traiter avec un médicament pour produire un effet bénéfique chez *un* malade exposé. On doit le concept et le terme à l'école d'épidémiologie clinique de SACKETT à l'université McMaster de Hamilton en Ontario. Calculé par la réciproque du *risque* [de bénéfice] *attribuable* au produit étudié. L'expression «Nombre [qu'il est] nécessaire de traiter» est un emprunt nécessaire mais celle de «Nombre nécessaire à traiter» est incorrecte.

Number Needed to Treat (NNT)

NON-MEDICINAL INGREDIENT

VOIR **Excipient**

NONPROPRIETARY NAME

VOIR **Dénomination commune internationale**

Équivalent de *generic name*.

NOTICE DE CONDITIONNEMENT

package insert

Notice destinée au malade, accompagnant la délivrance d'une ordonnance, présentée soit dans l'emballage original, sur ou dans la boîte; lorsque le pharmacien achète en vrac un produit de marque ou générique et prépare l'emballage de la quantité prescrite, il peut joindre la notice d'information au moment de la délivrance initiale ou lors de chaque délivrance.

On sait que les malades sont rarement conscients des EIM potentiellement graves de leur médication, et pourtant les EIM importants qui sont identifiables par le patient devraient impérativement être décrits et accompagnés des moyens de prévention, des moyens de détection, ainsi que de la conduite à tenir en cas de survenue.

NOTIFIABILITÉ

reportability

Ce caractère d'une observation clinique d'EIM répond à la question : « Que doit-on déclarer? *What to report?* ». C'est le degré d'obligation – éthique ou réglementaire – de déclarer aux autorités compétentes une observation clinique d'EIM.

Pour un clinicien en pratique quotidienne

En dehors de sa participation à un essai clinique à titre de chercheur (*clinical investigator*), la notification doit demeurer spontanée, volontaire et trouver son inspiration dans la conscience professionnelle. Un professionnel de la santé est un témoin privilégié. C'est le sens du devoir qui pousse un observateur d'EIM inattendu (non libellé) et grave, représentant un signal potentiel important, à le notifier à une structure de pharmacovigilance. Il y a très peu de pays qui font de la notification une obligation légale et ceux qui le font ne semblent pas appliquer cette loi. En France les taux de notification n'augmentèrent pas de façon significative après promulgation de la loi de 1984.

Pour un fabricant

L'obligation de notifier aux autorités (*mandatory reporting*) est imposée par des règlements encadrés par une loi.

En matériovigilance.

La notifiabilité est habituellement réglementaire pour (a) un fabricant; (b) un distributeur; (c) une institution; (d) un utilisateur clinicien ou paramédical lorsqu'un dispositif médical défectueux présente un risque d'incident grave ou mortel pour le malade, le manipulateur ou un tiers.

NOTIFIABILITÉ : CRITERES POUR PROFESSIONNELS

Afin d'aider les professionnels à répondre à la question «Quoi rapporter, que devrais-je déclarer? *What to report?*», les autorités nationales émettent dans leur Bulletins de pharmacovigilance des directives concernant la notifiabilité.

AUSTRALIE

Voici les directives présentées dans le *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin*. Ils concernent les produits, la gravité des suites et – pharmacéconomie oblige – la surcharge financière.

Produits. En priorité ceux qui apparaissent dans la liste sélective des «produits sous surveillance, *Drugs of Current Interest*», ceux associés à tout nouveau médicament et ceux reliés à une interaction médicamenteuse. Également notifiables sont les EIM liés à des produits naturels ou traditionnels et à des plantes médicinales (*herbal, traditional or alternative remedies*) car ces EIM sont rendus inacceptables en raison de l'absence d'effet bénéfique démontré.

Suites. Décès, risque vital, hospitalisation requise ou prolongée, incapacité de vaquer à des occupations productives (*absence from productive activity*), malformations congénitales.

Coûts. Augmentation des coûts diagnostiques ou thérapeutiques (*increased investigational or treatment costs*)

CANADA

Voici les directives présentées dans le *Canadian ADR Newsletter*.

Produits. Le Bureau de surveillance des médicaments (*Bureau of Drug Surveillance*) accepte les notifications reliés à tous les types sauf les vaccins qui relèvent du Laboratoire d'élutte contre la maladie: Médicaments sans ordonnance ou ordonnancés, produits biologiques incluant les produits sanguins, les produits associés aux médecines douces (*alternative medicines*) incluant les plantes médicinales, les produits radiopharmaceutiques. On recommande de notifier tout EIM associé à un «nouveau produit» (commercialisé depuis moins de 5 ans); cette recommandation est peu applicable puisque les monographies du CPS ne mentionnent pas l'année de mise sur le marché canadien.

Réactions. On accepte les déclarations d'EIM associés à des facteurs favorisants comme l'abus, la surdose et l'interaction médicamenteuse; on accepte également les notifications d'inefficacité thérapeutique inattendue.

Critères. On recommande de rapporter tout EIM grave, attendu ou inattendu, ainsi que tout EIM inattendu, grave ou non. La gravité est définie selon les trois critères habituels (décès, invalidité, hospitalisation) et inclut les malformations congénitales.

NOTIFIABILITÉ : CRITERES RÉGLEMENTAIRES

Regulatory Reporting Requirements

L'obligation de notifier concerne les fabricants et distributeurs, détenteurs d'une licence de mise sur le marché. Les mesures sont plus sévères lors du développement du produit (phases I-III) qu'après la commercialisation; nous nous limitons ici au contexte de la notification spontanée après l'AMM. Bien que les mesures administratives soient propres à chaque pays, elles tendent à être uniformisées mondialement grâce aux comités CIOMS et ICH. HEAMS. *Thérapie* 1995; 50: 547

Les mesures administratives varient en fonction de plusieurs critères :

- réception (critères du CIOMS I),

- géographie (national/étranger),
- gravité (décès/invalidité/hospitalisation/autres),
- imputabilité (exclu/relié),
- documentation préalable (attendu/inattendu)

Les EIM répondant aux critères d'une notification accélérée (*expedited, alert report*) doivent être soumis, pour la plupart des pays, dans les 15 jours calendaires (*15-day expedited/alert report*) ou avant. Le fabricant doit utiliser une fiche de type CIOMS. Les autres événements doivent être soumis collectivement et à intervalles spécifiés, dans un rapport périodique de pharmacovigilance (*periodic safety update report*) dont les standards ont été proposés par le Groupe de travail CIOMS II.

Si un fabricant ne se conforme pas aux exigences administratives nationales concernant les notifications accélérées ou les rapports périodiques de pharmacovigilance, il commet une «irrégularité» (**Reporting Requirement Irregularity**), autre euphémisme utilisé en pharmacovigilance, susceptible de sanctions par les autorités de tutelle dans les pays qui prévoient de telles sanctions, comme c'est le cas des EU. La loi américaine prévoit des amendes allant jusqu'à 250 000 \$US par individu et 500 000 \$US par corporation, ainsi qu'un maximum de trois ans d'emprisonnement pour celui qui aurait agi «*dans l'intention de commettre une fraude ou une tromperie*» (section 303 du FD&C Act).

NOTIFICATION ACCÉLÉRÉE

Ce terme désigne une procédure de réglementation et un type de document. On dit aussi notification prioritaire.

Type de réglementation

expedited reporting

Réglementation entourant les notifications nationales/étrangères d'EIM graves/inattendus, proposée par le Groupe de travail CIOMS I.

Document

alert -, expedited -, priority report

Document contenant une notification d'un EIM grave, devant être soumis aux autorités sur une fiche de type CIOMS dans un délai très court. Le délai de soumission varie en fonction de la réglementation du pays et du contexte d'où origine l'observation clinique – essai clinique d'un nouveau produit ou pharmacovigilance d'un produit sur le marché. Pour un effet grave d'un produit en phase I-III le délai peut être aussi court que immédiatement; il peut être aussi long que 15 jours calendaires pour un EIM grave et inattendu associé à un produit commercialisé. D'autres délais sont de 3, 7 ou 10 15 jours selon les pays et le statut du produit (en essai clinique ou sur le marché).

NOTIFICATION : BASES DE DONNÉES

Toute structure de pharmacovigilance – académique, gouvernementale ou industrielle – doit maintenir une base informatisée des notifications spontanées reçues de toutes les catégories de notificateurs ayant fait une observation clinique d'événement indésirable soupçonné d'être d'origine médicamenteuse. La consultation de ces bases fait partie de la recherche documentaire de chaque enquête de pharmacovigilance entreprise par une Administration. La plus grande base au monde est celle de l'OMS à Uppsala, dépositaire des bases nationales des pays participants. Pour chaque produit la plus grande base est celle du siège social du fabricant.

Chaque pays doté d'une structure – qu'elle soit centralisée comme aux EU ou régionale comme en France – possède une base dite nationale. Un des principaux problèmes actuels en pharmacotransparence est l'excès de confidentialité qui entoure toutes ces bases sous les pressions des fabricants qui considèrent ces données non pas comme des « biens publics » mais plutôt comme des « secrets industriels ».

VOIR Pharmacotransparence

NOTIFICATION : DÉTERMINANTS DU TAUX DE

Les déterminants des faibles taux peuvent être regroupés en catégories selon qu'ils sont liés (a) au clinicien, (b) à l'atteinte du notificateur-consommateur, (c) au fabricant, (d) à la réaction, (e) au programme de pharmacovigilance, et (f) au produit suspect.

FACTEURS LIÉS AU CLINICIEN

Treize d'entre eux sont décrits ci-après :

La notification est bénévole. L'influence du paiement de chaque déclaration a été étudiée en milieu hospitalier irlandais. La notification par les médecins quadruple quand on les paie puis revient vers la ligne de base quand cesse la rétribution. Le hic est que l'augmentation des notifications à faible valeur de signalement et aux suites bénignes ne correspond pas aux objectifs d'un programme de pharmacovigilance, qui est de recevoir des notifications à forte valeur de signalement impliquant des événements de gravité inacceptable. – FEELY. *BMJ* 90;300:22

La rémunération à l'acte. En GB où les généralistes sont pratiquement salariés à l'intérieur du système public, le taux de notification est satisfaisant. En Amérique du Nord où les médecins sont rémunérés à l'acte ou à forfait, le taux est plus faible, surtout si on fait la comparaison avec les pharmaciens hospitaliers qui sont salariés et sont en train de supplanter les médecins dans ce domaine.

Le manque d'intérêt. INMAN utilise le terme poli de « léthargie » pour englober le manque d'intérêt, de temps, de rémunération, et toutes autres excuses. Selon deux enquêtes conduites à Dublin [McGETTIGAN], un quart des médecins se disent trop occupés; en Grèce c'est 92% qui répondent ainsi – MAMZORIDI. *PEDS* 1997; 6(Suppl 2): S108 – RÉDACTION. *Rev Prescr* 1981;1(4):10 – McGETTIGAN. *PEDS* 1995;4:355 et *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:98

La faible confiance dans l'imputabilité. L'incertitude quant à l'imputabilité joue un rôle. La peur du ridicule si le CRPV pense que la suspicion est non fondée, le manque de confiance dans le rôle du médicament. La moitié des médecins britanniques interrogés affirmaient que cela constituait un facteur inhibant, tout comme 85% des médecins en Grèce. – BELTON. *Brit J Clin Pharm* 1995;39:223 – MAMZORIDI. *op. cit.*

L'attente d'un second cas. C'est le phénomène des notifications multiples que l'on remarque surtout au niveau des publications. Il n'est pas rare que deux ou trois cas d'EIM soient publiés ensemble par le même observateur. Qu'est-ce qui porte un médecin à « retenir » sa première observation clinique jusqu'à la survenue d'un second EIM dans sa clientèle ? La réponse est simple : sans suspicion, pas de notification. C'est au cours de la seconde observation que la suspicion du clinicien atteindra un seuil critique qui l'incitera à publier ou à notifier. Ce phénomène est une importante source de retard dans la publication de signaux importants quand le second cas par exemple, est observé un an ou deux après le

premier.

Un recensement de cinq périodiques a révélé 297 articles contenant 384 cas, soit 1,29 observation par publication. On peut calculer que 87 auteurs auraient attendu d'observer un second cas avant d'amorcer la rédaction de leur manuscrit – HARAMBURU. *Lancet* 1985;ii:550. L'explication réside vraisemblablement dans un accroissement de la suspicion, de la *capacité* préalablement documentée qui dans sa tête augmente d'un cran. L'attente d'un second cas vient confirmer l'existence d'un faible taux de suspicion des médicaments par la profession médicale, une trop grande crédulité dans l'innocuité.

La crédulité dans l'innocuité. C'est la confiance exagérée dans la sécurité de tout médicament homologué, croyant à tort que la phase III du développement du médicament révèle toute sa toxicité. C'est en quelque sorte une forme de naïveté scientifique, «*only safe drugs are marketed*» pour employer les termes de McGETTIGAN. Cette crédulité a plus d'une cause mais elle est entretenue par l'embellissement constant de l'image des bénéfiques escomptés et la minimisation des risques, habilement entretenus par un marketing envahissant.

La crainte d'une poursuite civile. Ce facteur est important aux EU, beaucoup moins ailleurs. En Irlande 4,1 % invoquent cette raison [FEELY, *op.cit.*]. Une enquête menée en France auprès de 507 médecins en pratique libérale révèle que seulement 1% pensent engager leur responsabilité légale – PIERFITTE. *Thérapie* 1995;50:171. La crainte serait injustifiée et représenterait une fausse excuse car un médecin pourrait se défendre en arguant qu'il avait assez de compétence diagnostique pour observer la manifestation et suspecter un médicament, et assez de conscience professionnelle pour alerter les autorités.

L'ambition académique. Chez les spécialistes en CHU, ce peut être le désir de publier avant de notifier, pour grossir un curriculum vitae [INMAN]. Cette attitude demeure injustifiée car l'auteur peut utiliser la date de notification pour prouver qu'il fut le premier à faire l'observation. Dans les Programmes de pharmacovigilance bien organisés on remet au notificateur une copie informatisée (*computerized printout*) de sa déclaration; comme le rappelle LAGIER, «*chaque correspondant pourra se prévaloir pour une éventuelle publication scientifique de l'antériorité de la communication qu'il aura faite à l'un des CRPV.*» Cette attitude est inacceptable quand il s'agit d'un signal capable de déclencher une alerte importante en santé publique. Quelques périodiques exigent dorénavant qu'une observation clinique ait été déclarée aux autorités avant d'en accepter un manuscrit pour publication, c'est le cas de *Thérapie*. – LAGIER. *Thérapie* 1977;32:151 – INMAN. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41:434

La culpabilité du prescripteur. Le sentiment d'avoir fait du tort à un malade. Très compréhensible. Dans la première enquête irlandaise 7,6 % expriment ce sentiment. – FEELY, *op.cit.*

La peur du ridicule. La peur du ridicule pourrait s'y appliquer si le CRPV déclarait que c'est un «effet que tout le monde connaît déjà», une notification à faible valeur de signalement. Pour les irlandais, c'est le «*risk of appearing foolish*». – McGETTIGAN, *op.cit.*

Le statut professionnel. En 1993 la FDA compilait ses déclarations en fonction de la profession des notificateurs : 55% de pharmaciens, 16% de médecins, 8% d'infirmières, 11% de professionnels de

santé et 10% d'autres individus. Après ajustement aux effectifs, on obtient 1/90 pharmaciens et 1/900 médecins. Le même phénomène a été observé au Québec. – HORTON. *Lancet* 1994; 343:285 – BIRON. *Thérapie* 1996;51:578

La crainte d'une atteinte à la liberté de prescrire. La profession médicale et plusieurs de ses membres perçoivent la pharmacovigilance comme une éventuelle *censure* de leur liberté de prescription. Qu'on se rappelle la réticence des médecins canadiens qui s'opposèrent au rappel des stocks d'échantillons de thalidomide en leur possession et les protestations par écrit du Collège Royal des Médecins Spécialistes contre le principe même du retrait d'un produit, suggérant qu'on devrait se contenter de limiter dans ces cas le droit de prescrire à des spécialistes compétents (sic). Qu'on se rappelle certaines résistances, qu'on pourrait qualifier de passives, à l'abandon du diéthylstilbestrol (DES) dans la prophylaxie des fausses-couches; un médecin américain célèbre en tant que méthodologiste de l'épidémiologie clinique, signa un article niant la causalité du cancer du vagin chez les filles-DES malgré la présence de preuves accablantes.

La culture religieuse. Les pays protestants ont des taux plus élevés que les pays catholiques; même à l'intérieur d'un pays cette différence peut être notée, comme en Belgique, Allemagne et Irlande. Le taux de notifications était avant 1986 de 1/3 850 habitants au Danemark protestant et de 1/200 000 habitants en Italie catholique, ce qui donne un rapport de 52:1 [GRIFFIN. *Int Pharmacy J* 1987;1:145]. En Grèce le taux de notification en 1997 est presque nul [MAMZORIDI. *Ibid.*].

Même à l'intérieur d'une ville cet effet persiste : les parents de tradition anglo-protestante rapportent plus d'EIM chez leur enfant que les parents de tradition franco-catholique selon une enquête conduite à Montréal : lors d'une interview téléphonique, des mères anglophones rapportent 3,2 fois plus d'EIM associés à un antibiotique administré à leur enfant que ne le font des mères francophones. Avant 1986 il y avait 10,9 fois plus de protestants résidant en Ontario qu'au Québec selon Statistique Canada et 8,6 fois plus de notifications spontanées provenaient de l'Ontario que du Québec selon la DGPS – KRAMER. *J Pediatr* 1985;106:305 – BIRON. *J Pediatr* 1987;110:665

L'ATTEINTE DU NOTIFICATEUR

Deux situations sont possibles : le professionnel de santé se transforme en malade consommateur atteint d'un EIM et le malade consommateur atteint d'un EIM se transforme en notificateur.

L'atteinte personnelle du professionnel-notificateur. Quand l'AINS suproEUfène fut lancé aux É-U plusieurs médecins reçurent des échantillons qu'ils utilisèrent eux-mêmes ou distribuèrent à leurs familles et 40% des notificateurs initiaux étaient des professionnels de la santé qui avaient «bénéficié» d'échantillons – ROSSI. *JAMA* 1988;259:1203. Rappelons au passage que certaines victimes du thalidomide furent des enfants de médecins qui avaient refilé à leur épouse un échantillon dont ils avaient «bénéficié».

L'atteinte personnelle du patient-notificateur. Les hollandais ont comparé la contribution des patients à la notification spontanée des EIM d'un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine, la paroxétine, avec celle des professionnels de santé qui notifient au Centre hollandais de pharmacovigilance. Deux ans après lancement, les déprimés avaient soumis 120 notifications tandis que

89 déclarations provenaient de cliniciens; 20% des rapports des deux sources décrivaient de nouvelles réactions. Le délai entre la première notification d'un EIM nouveau par un patient et la première notification d'un EIM nouveau par un professionnel montra une différence : les patients étaient plus pressés que les prescripteurs par une moyenne de 273 jours. – EGBERTS. *Brit Med J* 1996;313:530

LE FABRICANT

Crainte de pressions. Un clinicien pourrait craindre des pressions, surtout s'il est subventionné par l'industrie pour effectuer des essais cliniques. En Grèce la crainte de pressions est mentionnée explicitement par 75% des médecins ayant répondu à une enquête récente [MAMZORIDI. *Ibid.*]. La chronique de pharmacovigilance de la *revue Prescrire* n'est plus signée par son auteur, elle l'est par la rédaction, afin de ne pas exposer l'auteur à quelque forme que ce soit, directe et indirecte, de harcèlement : n'est-ce pas là inquiétant?

Perte de subvention. La crainte de perdre une subvention est un argument qui concerne surtout les académiciens chercheurs, les leaders d'opinion hospitalo-universitaires qui vivent de contrats «alimentaires», alors que les gouvernements se retirent du financement de la recherche pharmacothérapeutique.

Son attitude. Elle peut être fermée et défensive, ou ouverte et accueillante. Des remarques du type «c'est la première fois que j'entend parler de cette réaction...vous êtes le seul dans la région à avoir observé cela...» peuvent décourager.

LA RÉACTION

Quatre caractères de la réaction peuvent exercer une influence sur les taux de sous-notification :

La gravité. Une enquête britannique suggère que si l'on pouvait assumer que 5 % des EIM sont graves en médecine générale, un EIM grave a 6 fois plus de chances d'être notifié que si les suites étaient bénignes [MANN]. Le taux de mortalité des agranulocytoses est de 10 % par suivi de cohorte [HEINPEL] alors que le taux de mortalité des notifications en GB est de 30 %. La gravité multiplierait par 3 les chances d'être rapporté. Sur 507 médecins français interrogés, 81 % d'entre eux sont incité par la gravité de l'incident [PIERFITTE]. – HEINPEL. *Med Toxicol* 1988;3:449 – MANN. *PEDS* 1992;1:19 MCA/CSM. *Current Problems in Pharmacovigilance* 1993(Nov);19 – PIERFITTE. *Thérapie* 1995;50:171

La rareté naturelle de la manifestation indésirable. La rareté de la pathologie, tout comme la sévérité, en augmente la visibilité. Quand la zimeldine fut suivie du syndrome de Guillain-Barré (rarissime et grave, parfois fatal), ce fut relativement facile de considérer cela comme un signal. La première série de cas fut étudiée attentivement et le produit fut retiré du marché. La phocomélie induite par le thalidomide est en principe plus facile à reconnaître que la toux sèche induite par inhibiteur de l'enzyme de conversion. Dans l'enquête irlandaise, 94,9% considèrent que la gravité est un déterminant important de la notifiabilité [FEELY, *op.cit.*].

La visibilité. Les réactions cutanées sont plus souvent rapportées, toutes choses égales d'ailleurs, que les non cutanées, surtout quand le notificateur n'est pas médecin.

La rapidité d'apparition. La suspicion augmente avec la brièveté du délai d'apparition, il s'ensuit que le taux de notification s'en ressent. Il tient du sens commun que les distributions de

fréquence des délais d'apparition rapportés ou publiés sont probablement biaisés en faveur des délais plus courts.

LE PROGRAMME DE PHARMACOVIGILANCE

Pauvreté de l'organisation. Quand un programme national est mal financé, ralenti par les lourdeurs bureaucratiques, étouffé par le mot d'ordre de «ne pas faire de vagues», géré par un personnel sans cesse renouvelé sans avoir le temps de développer sa compétence, le taux des notification à forte valeur de signalement s'en ressent. VOIR Organisation de la pharmacovigilance : qualités

L'ignorance des critères de notifiabilité. On peut la mettre sur le dos des promoteurs, dans une enquête irlandaise 97 % des médecins se disent incertains quant au type de réactions qu'il convient de soumettre aux autorités [McGETTIGAN, *op.cit.*]. Ce sont évidemment les EIM *graves inattendus* qui intéressent les structures de pharmacovigilance. Les autres EIM sont du ressort de la surveillance des patients en pharmacothérapie, donc des lignes de conduite de bonnes pratiques cliniques de la part des prescripteurs et dispensateurs. L'ignorance des procédures à suivre peut «être mise sur le dos des autorités». Á[RÉDACTION. *Rev Prescr* 1981;1(4):10.

Le manque de régionalisation. En GB, l'instauration du programme régional au pays de Galle a augmenté le nombre de déclarations de 37% alors que le taux national n'augmentait que de 16% de 1983 à 1984, ce qui représente une supériorité de 131% pour le Centre régional. Le programme de cette région du nord a atteint un taux aussi élevé que celui du centre régional d'Aquitaine en France. – BATEMAN. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31:188

Aux EU, le taux de notification dans l'état du Maryland avant l'instauration d'un programme régional était de 42 déclarations par année par 10 000 médecins et de 134 après l'intervention, donc 3,8 fois plus élevé. – ROGERS. *Arch Intern Med* 1988;148:1596

Plus récemment en GB : le pourcentage de médecins ayant notifié une fois au cours de la période d'observation de quatre ans (entre 1992 et 1995) était de 35% pour l'ensemble du pays et de 51% pour le secteur desservi par le Northern Regional Monitoring Centre, ce qui représente une supériorité de 46% pour le Centre régional. – BELTON. *J Clin Pharmacol* 1995;39:223 – CSM/MCA. *Current Problems in Pharmacovigilance* 1997;23:6

L'absence de médiatisation. Les promoteurs utilisent abondamment les médias pour mousser directement et indirectement leur image corporative et l'image de marque de leurs produits, et pour exposer les leaders d'opinion hospitalo-universitaires qui réalisent les essais cliniques à la chaîne et dont les présences médiatiques donnent l'impression que ce rôle de relationiste fait partie intégrale des contrats de recherche. Par contre on ne voit jamais, ou si peu que pas, les porte-parole de la pharmacovigilance nationale dans les grands médias.

L'âge d'un programme. La FDA a cru bon d'aller jusqu'à changer le nom de son programme en le baptisant MEDWatch en 1993, question de rajeunir son image.

L'absence de bulletin national. Sur 507 praticiens libéraux français, 94% souhaitaient recevoir un bulletin d'information pertinent [PIERFITTE, *op.cit.*]. En GB et en Australie les cliniciens sont très

fiers de leurs *Current Problems in Pharmacovigilance* et *Australian Drug Adverse Reactions Bulletin* respectifs. En France l'absence d'un Bulletin national constitue un point faible du système mais la Chronique de pharmacovigilance de la revue *Prescrire* compense cette lacune, du moins auprès de ses abonnés.

LE PRODUIT SUSPECT

Deux caractères du produit peuvent jouer un rôle sur les taux :

La classe pharmacologique. Traditionnellement les oncologues ne déclarent pas aux programmes officiels de pharmacovigilance les EIM graves et inattendus (= non libellés) liés à la chimiothérapie; ils en discutent plutôt entre eux. On devine que la sévérité de l'indication rend celle des réactions moins inacceptable.

L'âge commercial d'un produit. C'est au cours des premières années que la notification est la plus active. Après la gravité de la réaction, la nouveauté est l'un des déterminants les plus importants car il sous-tend la probabilité de faire des observations cliniques à forte valeur de signalement.

NOTIFICATION : ÉVALUATION

Dix éléments doivent être considérés lors du contrôle de qualité (validation) et de l'évaluation (signification) d'une notification ou d'une collection de notifications. Une notification soumise à une structure puis mise sur une tablette au lieu d'être validée et analysée avec empressement et compétence, représente au mieux une perte de temps pour le clinicien et au pire une fausse représentation du rôle de la pharmacovigilance organisée par nos institutions et nos fabricants. La validation doit porter sur la fiabilité factuelle, les l'informativité, la plausibilité. L'analyse doit inclure la capacité préalablement documentée, l'imputabilité, la valeur de signalement, la gravité des suites, l'acceptabilité et la notifiabilité. Toute structure qui reçoit des notifications spontanées – ou des observations cliniques soumises pour publication – devrait tenter d'évaluer les dix caractères présentés ci-après en sept catégories. Cette remarque s'applique tant aux institutions gouvernementales et industrielles qu'aux organismes académiques et professionnels.

VALIDITÉ

- Fiabilité [factuelle]
- Informativité
- Plausibilité

CAPACITÉ

IMPUTABILITÉ

VALEUR DE SIGNALEMENT

GRAVITÉ DES SUITES

ACCEPTABILITÉ

NOTIFIABILITÉ

validity

[factual] reliability

completeness

plausibility

documented capability, expectedness, prior documentation

causality

signaling value

outcome seriousness

acceptability

reportability

NOTIFICATION INTENSIFIÉE

enhanced monitoring; intensive surveillance; prompted reporting

Appel à la notification visant à en augmenter le taux. Fait partie d'une enquête de pharmacovigilance, soit parce qu'un produit est nouveau et fait partie d'une famille pharmacologique

potentiellement à risque (notification ciblée sur le produit), soit à la suite d'un signal que l'on veut évaluer (notification ciblée sur un EIM). Aussi désignée facilitée, suscitée, renforcée, encouragée, incitée, active, stimulée. C'est une *mesure scientifique* visant à (a) confirmer, (b) préciser ou (c) réfuter une hypothèse soulevée par un signal. On distingue trois champs d'application:

Universelle

Intensification de la promotion de la notification spontanée s'appliquant à toute réaction et à tout produit. Elle peut se faire auprès des cliniciens d'un pays, d'une région, d'un hôpital. Il suffit d'y affecter le budget, la logistique et un personnel compétent et motivé pour invariablement Voir augmenter le taux de notification.

Ciblée sur un produit

Inscription au tableau des médicaments sous surveillance dans un bulletin national de pharmacovigilance. A la FDA on parlera de « Monitored Adverse Reaction (MAR) ». En Australie ce seront les « *Drugs of Current Interest* ». En Grande Bretagne la mise sous surveillance duren au moins deux ans, la liste des produits sous surveillance (*intensive monitoring*) est publiée dans le Bulletin national et chaque médicament est identifié par un triangle noir.

Ciblée sur un EIM

On peut, dans le cadre d'une enquête de pharmacovigilance déclanchée à la suite d'un signal, choisir d'intensifier la notification d'un EIM particulier associé à un produit, par exemple une nouvelle interaction médicamenteuse apparue depuis la mise sur le marché. La première étape consiste habituellement à placer le produit dans la liste des « médicaments sous surveillance » dans un Bulletin de pharmacovigilance, mais dès qu'il y a le moindre empressement on aura recours à un appel à la notification, adressé aux professionnels par une *lettre circulaire* (postale, internet, annonces dans les journaux professionnels), parfois par un *avis public* communiqué aux médias.

Cécité au practolol. Le practolol est un bêtabloquant introduit en Grande Bretagne puis retiré à cause d'un syndrome oculo-muquo-cutané difficile à diagnostiquer. La cécité fut reconnue après l'exposition de quelque 100 000 hypertendus, surtout grâce au flair de l'ophtalmologiste Peter WRIGHT. Les trois premières publications servirent de signal d'alerte et attirèrent 200 notifications spontanées additionnelles.

NOTIFICATION NATIONALE

domestic report

Terme de réglementation désignant la notification d'un EIM survenu sur le territoire du pays où le fabricant doit la transmettre aux autorités. Par opposition à un EIM survenu à l'étranger (*foreign report*). « Domestique » est un anglicisme qui toutefois ne porte pas à confusion.

NOTIFICATION SPONTANÉE

Ce terme peut désigner une méthode de surveillance, un document ou une action.

Surveillance

spontaneous reporting

Mode de surveillance des médicaments commercialisés, systématiquement organisée par une Administration, une industrie, un organisme professionnel. Équivaut à pharmacovigilance au sens restreint. Elle doit remplir trois fonctions : la promotion, le recueil et l'évaluation.

Le recueil comprend la compilation et la gestion informatisées.

L'évaluation comprend la détection et l'analyse de signal et la fonction d'alerte (déclenchement d'enquête de pharmacovigilance). L'analyse, qui doit d'être individuelle (*case by case*) et collective (*aggregated data*) portera sur la fiabilité (*factual reliability*), la plausibilité (*plausibility*), l'informativité (*completeness*), la capacité préalablement documentée (*can it?*), l'imputabilité (*did it?*), la valeur de signalement (*signal generating value*), la gravité relative au bénéfice escompté (*risk:benefit evaluation*).

La fonction d'alerte (*early warning*) est la plus importante et la plus intéressante : c'est le déclenchement et la conduite de l'enquête de pharmacovigilance (*signal follow-up, safety investigation*) lorsqu'un signal détecté semble important, i.e. lorsqu'il risque de rompre l'équilibre avantage:risque du produit suspect si une mesure préventive n'est pas entreprise..

Document

spontaneous report

Compte-rendu d'une observation clinique d'un EIM suspect; ce peut être

- Une lettre narrative, parfois accompagnée d'une photocopie des pages pertinentes du dossier médico-hospitalier
- Une fiche (carte jaune) complétée par le déclarant qui la soumet par la poste, par télécopie et de plus en plus par courrier électronique sur une fiche téléchargée d'un site internet
- Une fiche remplie par le Centre qui a reçu l'observation par téléphone

Action de notifier

reporting

Cette action présuppose que le clinicien a déjà

- Habilement fait l'*observation* d'un événement indésirable,
- Astucieusement *soupçonné* un produit, et
- Consciencieusement complété sa *déclaration* aux autorités sanitaires.

Son geste est gratuit, non sollicité et ne fait pas partie d'une quelconque enquête ou étude structurée à laquelle il participe. Le clinicien peut notifier soit une agence gouvernementale, soit un fabricant, soit une organisation professionnelle ou universitaire (hôpital, centre antipoison, centre de tératovigilance, centre d'information pharmaceutique...) impliquée en pharmacovigilance.

NOTIFICATION SPONTANÉE : AVANTAGES

Comme mode de surveillance, la notification présente certains avantages sur les enquêtes structurées. On dit qu'elle...

- Incorpore tous les médicaments : anciens et nouveaux; pharmacologiques, biologiques et sanguins; hospitaliers et ambulatoires; ordonnancés et grand public; principes actifs et excipients; plantes médicinales et suppléments nutritionnels.
- Ne coûte pas cher, les notificateurs agissant bénévolement, motivés par leur seule conscience professionnelle.

Implique tous les médecins, de première, seconde et troisième ligne; implique aussi les dentistes, pharmaciens, infirmières, sages-femmes et autres professionnels de santé.

- Permet, dans les programmes bien organisés, un feedback personnalisé au notificateur, ce qui constitue une modalité de formation continue en pharmacothérapie dont tous les professionnels de santé ont grandement besoin.
- Permet de donner précocément l'alerte lorsque survient un nouvel EIM alarmant.
- Permet de diffuser des données récentes; ce feedback collectif peut emprunter la voie d'un Bulletin de

pharmacovigilance.

NOTIFICATIONS MULTIPLES

Deux ou plusieurs observations cliniques d'un EIM similaire, faites par le même observateur sur deux patients différents en relation avec le même produit et publiées dans le même manuscrit ou notifiées en même temps aux autorités. Ne pas confondre avec *doublon*.

Qu'est-ce qui porte un médecin à « retenir » sa première observation clinique jusqu'à la survenue d'un second EIM dans sa clientèle ? La réponse est simple : sans suspicion, pas de notification. C'est au cours de la seconde observation que la suspicion du clinicien atteindra un seuil critique qui l'incitera à publier ou à notifier. Ce phénomène est une importante source de retard dans la publication de signaux importants quand le second cas par exemple, est observé un an ou deux après le premier.

NOTIFICATION : TAUX DE

Nous avons choisi de discuter des taux de notification sous cette entrée afin de rappeler au lecteur à quel point les observations cliniques sont peu déclarées, même quand les EIM sont graves et inattendus.

SENS GÉNÉRAL

Taux de notifications reçues par une structure de pharmacovigilance. Le nombre de déclarations est le numérateur et le dénominateur est variable. La faiblesse de ce taux est énorme. On peut l'exprimer par nombre d'habitants, nombre de médecins, nombre d'ordonnances, etc.

Cas survenus versus cas notifiés dans une cohorte hospitalière : 1,25% — L'entreprise américaine d'assurance maladie *Intermountain Health Care* a suivi durant 18 mois une cohorte de 36 653 patients hospitalisés. Un total de 731 EIM survenus furent décelés grâce aux dossiers médicaux informatisés tandis que seulement 9 étaient notifiés spontanément, ce qui donne un taux de notification de 1,25%. Ces EIM provoquèrent une prolongation moyenne de 1,5 jour au per diem de 1 000 US\$ — HANNAN. *Austr Presc* 1997; 20(4): 84

SENS PARTICULIER

Taux de notifications soit d'un EIM singulier, soit d'un événement indésirable à n'importe quels produits suspects, soit de tous les événements indésirables associés à un produit en particulier. Le dénominateur peut être variable.

EIM particulier, le dénominateur est le nombre d'ordonnances

Méfloquine et dépression. Le taux de dépressions déclarées à la pharmacovigilance australienne entre 1990 et 1996 par rapport aux ordonnances de méfloquine délivrées dans le pays, était de 148,5 par million d'ordonnances ou 1:6734 ordonnances. Le taux réel de survenue de cet EIM demeure inconnu. — ADRAC. *Australian ADR Bulletin* 1998; 17(1): 3

EIM particulier, le dénominateur est le taux estimé de survenue de l'EIM

Céfaclor et maladie de type sérique. Le taux de survenue de cet EIM observé surtout

chez l'enfant serait, selon une enquête prospective, de 1:200 traitements, tandis que le taux de notification spontanée serait de 1:38 000 traitements (*courses*), ce qui permet d'estimer un taux de notification de 1:190 EIM réellement survenus.

EIM particulier , le dénominateur est le nombre de cas estimé par enquête

Anaphylaxie fatale. Une étude britannique estime à 42% le taux de notification spontanée d'anaphylaxies fatales à un antibiotique. La même enquête estime à 49% le taux de notification spontanée d'anaphylaxies fatales à tout médicament. — PUMPHREY. *Lancet* 1999; 353 : 1157

DÉFINITIONS

Le numérateur est le nombre de notifications spontanées, de déclarations volontaires. La clientèle pourra être celle d'un praticien ou d'une spécialité médicale ou d'un hôpital. On peut se limiter à un produit ou accepter toute médication suspecte, tout comme on peut se limiter à une réaction plutôt que d'inclure toutes les réactions. VOIR Sous-notification : déterminants

Numérateur

En plus du nombre d'EIM notifiés on peut calculer le «taux de notificateurs» dans une profession. La question a été étudiée en GB. Le pourcentage de médecins ayant déclaré au moins une fois durant une période est de 35% pour l'ensemble du pays au cours d'une période d'observation de quatre ans comprise entre 1992 et 1995; il est de 55% pour les médecins hospitaliers [BELTON]. En Irlande, le pourcentage de médecins hospitaliers à Dublin ayant déjà rapporté une fois est de 45% [McGETTIGAN]. Selon une estimation plus récente le pourcentage de médecins ayant déclaré au moins une fois dans leur carrière est de 60% [CSM]. — BELTON. *J Clin Pharmacol* 1995;39:223 — CSM/MCA. *Current Problems in Pharmacovigilance* 1997;23:6 — McGETTIGAN. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:98

Dénominateur

Le dénominateur est variable.

- Nombre de *cas survenus dans une cohorte hospitalière*; le recensement des cas survenus est facilité par la surveillance des dossiers médicaux informatisés.
- Nombre de *cas survenus dans la clientèle d'un groupe* de médecins notificateurs. Cette définition est retenue par BÉGAUD. *Dictionnaire...1995;77*
- Nombre de *médecins prescripteurs* d'une région;
- Nombre d'*unités vendues*, brutes ou transformées en doses quotidiennes certifiées ou moyennes.
- Nombre d'*habitants*. Au Canada par exemple, on a dénombré 2 400 rapports par des professionnels de santé en 1996 pour une population de 28 millions. Ce qui donnerait 1/12 000 habitants par année selon nos calculs. SANTÉ CANADA. *CMAJ* 1997;156:1059

NOUVELLE ENTITÉ MOLÉCULAIRE

new molecular entity

Molécule nouvelle n'ayant pas préalablement fait l'objet d'autorisation de mise sur le marché, à l'exclusion des produits biologiques, vaccins et agents diagnostiques. En 1992 des auteurs estiment que seulement 26 des nouveaux médicaments homologués aux EU sont de nouvelles substances.

— JOHNSON. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 904. Une autre enquête fait état du faible pourcentage de nouvelles entités moléculaires réellement innovatrices, soit cinq par an malgré un investissement mondial de quelque 27 milliards US en 1993. — McINNES. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 339

NOUVELLE ENTITÉ BIOLOGIQUE**new biological entity**

Protéine à usage thérapeutique ou vaccin recombinant (par ADN recombinant ou hybridome).

NUMBER NEEDED TO TREAT (NNT)VOIR **Nombre de patients à traiter****NUTRICEUTIQUE****Nutriceutics**Supplément alimentaire préparé par l'industrie pharmaceutique, souvent vendu en pharmacie, parfois vendu en grande surface (*supermarket*). On dit aussi nutriment.

OBSERVANCE**compliance****EN PHARMACOTHÉRAPIE**

Degré de fidélité du *patient en pharmacothérapie*, envers les directives posologiques (doses, horaires) associées à un produit pharmaceutique. L'inobservance ou mal observance peut résulter des effets indésirables et, en ce sens, elle constitue un EIM secondaire (*secondary effect*) au sens restreint du terme. Un EIM même bénin et sans conséquences médicales graves, comme la toux sèche aux IECA, exerce un effet de nuisance parfois ruineux pour l'observance.

Remarque linguistique. « Compliance » dans ce contexte est un anglicisme sémantique qui, bien qu'inutile et impropre – BÉGAUD 1998 – QUÉRIN 1998 – ne porte pas à confusion. Le taux d'abandon des produits commercialisés peut être utilisé comme marque d'insatisfaction, mais comme l'exemple ci-dessous le montre, l'insatisfaction ne résulte qu'en partie des effets indésirables:

Interruption des hypolipidémiants - Un croisement de fichiers dans la base de donnée de deux compagnies américaines d'assurance-maladie a permis d'identifier 2369 bénéficiaires d'un hypolipidémiant et d'examiner la probabilité d'arrêt durant la première année de traitement. Ces probabilités sont de 46% pour la niacine, 41% pour la cholestyramine, 37% pour le gemfibrozil et 15% pour la lovastatine. Dans 56 % des cas, les EIM furent considérés comme facteurs favorisant de ces cessations et dans 18% c'était la raison principale. – ANDRADE. *NEJM* 1995; 332: 1125

EN PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Même définition, sauf que le patient est en *pharmacothérapie expérimentale*. L'observance s'étend alors aussi au respect des autres contraintes de l'étude. Au cours des essais cliniques contrôlés l'observance doit être mesurée et prise en compte lors des analyses statistiques et lors de l'interprétation explicative et pragmatique des résultats. On peut aussi se servir de l'observance comme *critère de substitution (surrogate outcome) des EIM subjectifs*.

En hypertension. Lors des essais d'antihypertenseurs l'observance peut être utilisée comme critère de substitution pour les EIM symptomatiques; on croit généralement qu'une bonne observance reflète l'absence d'effet défavorable sur la qualité de vie de l'hypertendu. – BOISSEL. *J Hypert* 1995;13:1059

OBSERVATION DES PRODUITS PSYCHOTROPES ILLICITES OU DÉVIÉS DE LEUR UTILISATION MÉDICAMENTEUSE (OPPIDUM)

Programme français d'enquête sur la consommation de produits par les toxicomanes. Les objectifs poursuivis ressemblent à ceux du *Drug Abuse Warning Network (DAWN)* aux EU et du *Substance Abuse Warning System (SAWS)* en Allemagne. – SAN MARCO. *Thérapie* 1996;51:586

OBSERVATION CLINIQUE**case report**

En pharmacovigilance, compte rendu d'un effet indésirable soupçonné d'être médicamenteux observé chez un malade, avec discussion des arguments en faveur et contre l'imputabilité. Ce compte rendu peut être notifié aux autorités (*notified case report*) ou publié dans un périodique (*published case*)

report).

ODDS

VOIR cotes

ODDS RATIO

VOIR rapport des cotes

OFFICIAL LABELING

libellé officiel

Se dit du texte du résumé des caractéristiques d'un produit (RCT) – la monographie, la mention légale – approuvé par les autorités de réglementation pharmaceutique, ainsi que du texte de la notice d'information et de la notice de conditionnement. Dans son sens originel le libellé est la façon de rédiger un texte, mais en pharmacothérapie il est utilisé pour désigner le texte lui-même. Il est d'usage d'omettre le mot *officiel* qui demeure sous-entendu comme dans « le libellé des effets indésirables – *the labeling of adverse reactions* ».

OFF-LABEL PRESCRIBING

prescription hors-indication

ONCOVIGILANCE

Domaine de pharmacovigilance appliquée qui consiste à surveiller l'apparition d'EIM inattendus chez des cancéreux exposés à des nouveaux agents antinéoplasiques. A distinguer de la surveillance des cancéreux en chimiothérapie, assimilable à la bonne pratique de la pharmacothérapie par les oncologues.

ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE : AUSTRALIE

Consulter nos cinq entrées commençant par Australia ou Australian ainsi que – Fiche de notification : Australie – Notifiabilité : critères australiens

ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE : CANADA

HISTORIQUE

A l'automne 1962 un Comité du Collège Royal des Médecins et Chirurgiens formé à la demande du Ministre de la santé recommande à la Direction du médicament et des aliments (*Food and Drug Directorate*) d'instaurer une surveillance des nouveaux médicaments. Le 23 mai 1963 l'Organisation mondiale de la santé (OMS) demande aux États membres d'instaurer une surveillance des nouveaux médicaments en développement et surtout après leur mise sur le marché, et de tenir l'OMS au courant des restrictions d'emploi et retraits du marché découlant des réactions nocives découvertes par cette surveillance; l'OMS s'engage à faire de même envers ses États membres.

Le 12 octobre 1963 les doyens des facultés de médecine approchés par le Ministère décident d'impliquer 14 Centres hospitaliers universitaires (CHU). Ce même automne la Réglementation des nouveaux médicaments (*New Drug Regulations*) impose aux fabricants la *notification accélérée* des EIM graves et *inattendus* dans les 15 jours calendaires. En février 1965 les 14 CHU s'engagent à appuyer la surveillance des médicaments au pays : ainsi naît à Ottawa le Programme canadien de pharmacovigilance, dont on confie la direction au D^r Edward NAPKE, omnipraticien qui, du début à la fin de son mandat, conserve son enthousiasme initial malgré un sous-financement chronique et une certaine apathie de la profession. – NAPKE. *CMAJ* 1966;95:1307 et *Coll Gen Pract Can J* 1967;(April):1 et *Can Pharmaceut J* 1968;101:251

Le Programme canadien devient l'un des dix programmes fondateurs du Programme international de l'OMS. Avant l'explosion de l'informatique, NAPKE s'avère un précurseur en mettant sur pied une compilation manuelle dite « méthode du pigeonier – *pigeon-hole system* » où chaque fiche de notification est classée selon une couleur identifiant sa catégorie. Il prône la divulgation des listages de notifications (*line listings of reports*) auxquels ont accès le gouvernement et les fabricants, à condition de les accompagner d'une dénégaration de responsabilité (*caveats*), en spécifiant qu'il s'agit de données brutes (*raw data*) non validées et non imputées; sa formule de *caveats* fut adaptée et adoptée par l'OMS. – NAPKE, E. Adverse reactions: some pitfalls and postulates. In: SEDA 1983;7:xv-xxvi – NAPKE. *CMAJ* 1984;131:1449 et 1994;151:529

PROGRAMMES RÉGIONAUX

Le premier programme régional, d'inspiration professionnelle, est celui de l'Association médicale de l'Ontario (syndicat de médecins) visant à la promotion, au recueil et à l'évaluation des notifications. Un véritable bulletin régional de pharmacovigilance commence à être produit périodiquement, le *Drug Report*, mais il se transforme au fil des années en feuillet syndical sur la politique du médicament. En 1996 un total de 502 notifications sont recueillies, pour une population comprenant 10 millions d'habitants et quelque 20 000 médecins.

Le second programme régional, d'inspiration universitaire, naît au Québec sous le nom de Programme conjoint de pharmacovigilance et est lancé fin 1985 à l'Université de Montréal, avec l'appui moral et technique du Collège des médecins, de l'Ordre des pharmaciens et de l'Ordre des dentistes. Une trentaine de Chroniques de pharmacovigilance sont publiées dans le Bulletin du Collège des médecins. Le relais fut pris en décembre 1994 par SANTÉ CANADA qui décide de soutenir un CRPV jumelé au CIP de l'Hôpital du Sacré-Coeur. – BIRON P, BALENCY D. Quebec's Pharmacovigilance Joint Program yellow card. *Can J Clin Pharmacol* 1995; 2: 120-123 – BIRON P, BALENCY D. Le programme conjoint de pharmacovigilance au Québec: comparaison avec la France, l'Aquitaine et le Pays Basque. *Thérapie* 1996; 51: 578-581

AUJOURD'HUI

En 1999 les autorités fédérales supportent cinq CRPV couvrant les Maritimes, le Québec, l'Ontario, la Saskatchewan et la Colombie britannique. Les cliniciens qui pratiquent hors de ces régions peuvent notifier à Ottawa au Bureau de surveillance des médicaments (*Bureau of Drug Surveillance*) – FAX: 613.957.0335 – COURRIEL: cadrm@hc-sc.gc.ca VOIR Centre régional de pharmacovigilance

La pharmacovigilance nationale est sous la responsabilité du Bureau de la surveillance des médicaments (*Bureau of pharmaceutical surveillance*): LP 4103B1, Ottawa, Ontario, K1A 1B9 – FAX: 613.957.03.35.

Un Bulletin – *Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter* – est publié périodiquement dans le *Journal de l'Association Médicale Canadienne (Canadian Medical Association Journal (CMAJ))* à l'intention des médecins, et distribué aux pharmaciens par l'intermédiaire de leurs Collèges provinciaux; il est disponible au site hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/drhtmeng/publicat.html

Le Bureau est dirigé par un pharmacien et fait partie du Programme des produits thérapeutiques

(*Therapeutic Products Programme*) à l'intérieur de la Direction générale de la protection de la santé (*Health Protection Branch*) qui relève de Santé Canada (*Health Canada*).

Entre 1984 et 1994 la fréquence annuelle était en moyenne de 6 052 notifications. Pour une population de 29 millions cela équivaut à une notification par 4 800 habitants [notre calcul]. – MITTMANN. *PEDS* 1997;6:157 – En 1996 le nombre de notifications s'élevait à 4198, dont 212 provenaient directement de médecins; en 1997 on dénombrait 4 006 déclarations, dont 151 de la part de médecins, pour une population qui dépasse 30 millions d'habitants. – HEALTH CANADA. *CMAJ* 1999;158:945

La fiche de notification est disponible sur le site:

hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/drhtmeng/forms.html

ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE : ESPAGNE

Les hispanophones liront avec intérêt les *Nuevas Perspectivas de la Farmacovigilancia en España y en la Unión Europea* dont les 13 annexes présentent la réglementation européenne et espagnole en matière de pharmacovigilance, ainsi que la version espagnole de trois directives de l'ICH : E2a, E2b et E2c. Le directeur de la pharmacovigilance nationale est le D^r Mariano MADURGA, Instituto de Salud Carlos III, E-28220-Majadahonda, Madrid, Spain – FAX: +34.91.509.79.48 – COURRIEL: fvigilan@isciii.es ou mmadurga@isciii.es

ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE : ÉTATS-UNIS

UN PEU D'HISTOIRE

Arsenic. En 1922 on observe les premiers cas d'ictère sous arsénic et l'on forme le premier *Council on Pharmacy and Chemistry* de l'Association médicale américaine en 1929.

Diéthylène glycol. En 1937 survient une atteinte inacceptable à la santé publique par un produit pharmaceutique, quand le sulfanilamide est lancé sous forme de suspension à base du solvant organique industriel diéthylène glycol, dont un congénère sert maintenant d'antigel dans nos moteurs automobiles. C'est le drame : 107 morts en tout dont 76 en deux mois, par hépato- et néphro-toxicité. Noter que cette catastrophe ne résulte pas d'un principe actif mais plutôt d'un excipient qui n'avait jamais été testé ni chez l'animal ni chez l'humain. C'est la première grande alerte moderne aux É-U à cause d'un produit pharmaceutique. – GEILING. *JAMA* 1938;111:919 – TEMPLE. *Drug Inf J* 1991;25:1 – LEWIS. *Drug Inf J* 1993;27:1037

En 1938, donc un an plus tard, les autorités réagissent vigoureusement : l'Administration américaine jette les bases du droit pharmaceutique et promulgue le *Food, Drug and Cosmetic Act*. Pour la première fois on exige des fabricants de conduire des épreuves de toxicité animale et de soumettre un dossier clinique sur l'innocuité, « *proof of new drug safety* ». Noter que des preuves d'efficacité ne sont pas encore requises. Comme toutes les autres réglementations qui suivront elles feront suite aux pressions politiques après un drame qui secoue l'opinion publique.

Chloramphénicol. En 1954, cet antibiotique vient d'être associé à des aplasies médullaires graves ou fatales et cette catastrophe pousse le *Council on Pharmacy and Chemistry* de l'*American Medical Association* à créer un registre des dyscrasies sanguines notifiées par des praticiens et de petits hôpitaux; c'est le premier registre d'EIM dans le pays. Il prend fin en 1970 alors que la FDA en a déjà

bien pris le relais. – ERSLEV. *JAMA* 1962;181:114

Thalidomide. En 1961 survient la catastrophe du thalidomide. La FDA commence à enregistrer les notifications spontanées, ses premiers collaborateurs sont les associations de pharmaciens et d'archivistes de CHU. L'Administration réagit rapidement, soit un an plus tard. En 1962 les législateurs introduisent l'*Amendement Kefauver-Harris* au *Food, Drug and Cosmetic Act*. Pour la première fois les fabricants sont contraints de rapporter à la FDA tout EIM notifié spontanément ou provenant d'autre sources comme des études cliniques ou des publications scientifiques, domestiques ou étrangères, dont ils prennent connaissance au sujet de leurs produits homologués. Ceux-ci englobent tous leurs produits commercialisés depuis 1938. La base de notification est informatisée vers 1965 mais l'interrogation n'est possible que pour les notifications reçues depuis l'automne 1969.

Le 22 février 1985 la FDA revise ses normes, elles entrent en vigueur le 22 août 1985. En octobre 1987 d'autres révisions s'ajoutent à la réglementation : deux amendements aux règlements, le 21 CFR 310.305 et le 21 CFR 314.80. Si la loi oblige les fabricants à notifier la FDA, en revanche aucune loi n'oblige les professionnels de la santé à le faire. Deux changements apportés ont réduit le nombre de notifications obligatoires pour les fabricants : la définition de suites graves (*serious outcome*) est enfin allégée de la notion de *correction de l'EIM par un médicament d'ordonnance* et de l'obligation de rapporter les événements dont le niveau d'imputabilité peut être considéré *exclu*.

En mars 1992 des directives sont publiées sous le nom de « *Guidelines for postmarketing report of adverse drug reactions* ». Le 3 juin 1993 la FDA modifie le nom de son programme national de pharmacovigilance en le baptisant *MEDWatch Program*, acronyme de *Medical Products Reporting Program*. En même temps elle modifie sa fiche de recueil en permettant de décrire deux plutôt qu'un seul produit suspect et en réservant un espace pour un dispositif médical suspecté. La version 3500 est destinée aux professionnels de santé et la version 3500A est destinée (a) aux fabricants, (b) aux distributeurs et (c) aux institutions.

La réglementation de la notifiabilité (*reporting requirements*) des déclarations soumises aux fabricants stipule qu'il faut les soumettre au gouvernement dès qu'il y a un doute, une suspicion, une «possibilité raisonnable» d'imputabilité, mais aucun aide à l'imputation n'est obligatoire. La FDA publie périodiquement des compte-rendus d'enquêtes de pharmacovigilance, ainsi que des synthèses sur la l'organisation et l'utilité de la notification spontanée aux É-U. La FDA est bien représentée dans les instances internationales telles que le CIOMS et les CIH. Son site internet est le plus important au monde.

Le Center for Drug Evaluation and Research (CDER) évalue les notifications recueillies par MEDWatch, grâce au programme Adverse Event Research System (AERS), à la recherche de signaux. On lira l'exposé du D^r Gerald FAICH : Adverse drug reaction monitoring. *N Engl J Med* 1986; 314: 1589-1592, ainsi que dans le STROM 1994 le chapitre de BAUM C: *The Spontaneous Reporting System in the United States*

ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE : FRANCE

Des les débuts, un caractère régional

Vers 1973 six Unités de pharmacovigilance hospitalière sont reconnues, les autorités instaurent

un Centre national, une Commission est créée au ministère de la Santé. En 1978 la première version d'une méthode d'imputation est publiée et imposée aux centres régionaux et aux industriels. En 1979 il y a déjà 15 Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) installés en Centres Hospitalo-Universitaires (CHU) et leur nombre s'accroît à 29 en 1984 puis atteint 30 en 1987 alors que le taux de notifications annuelles atteint 7552. Voir aussi l'entrée Centre régional de pharmacovigilance (CRPV)

Caractère obligatoire

Le 24 mai 1984 l'article R. 5144-8 du décret N° 84.402 d'application de l'article L. 605 du code de la Santé publique impose aux prescripteurs et aux détenteurs de licence l'obligation de déclarer : « *Tout médecin, dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet inattendu ou toxique susceptible d'être dû à un médicament qu'il a prescrit doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.* »

En pratique, aucun professionnel n'a été poursuivi à ce jour pour n'avoir pas notifié même si des sanctions (amendes, prison) sont en principe prévues par l'article L. 518 du CSP. Par contre l'obligation est bien réelle pour les industries. Le fait d'étendre aux professionnels de santé une « obligation » de notifier aide néanmoins l'Administration à promouvoir le programme. – SOUBRIÉ. *Rev Prescr* 1987;7:275 (In French) - BÉGAUD. *Rev Épidémiol Santé Pub* 1994;42:416 (In French)

Imputation obligatoire

L'imposition d'une méthode d'imputation commune à tous les CRPV et à tous les fabricants permet d'harmoniser le travail fait en réseau, Une première version de la méthode française d'imputation – en l'occurrence une table de décision – est demeurée en vigueur jusqu'à son actualisation en 1985 : DANGOUMAU J, ÉVREUX JC, JOUGLARD J. Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie* 1978; 33: 373-381

Environ 10 000 observations cliniques sont déclarées annuellement à une trentaine de CRPV par les professionnels de santé et tout autant sont soumises par les fabricants. Depuis le scandale du sang contaminé par le VIH et le HCV, l'hémovigilance a été confiée aux CRPV.

ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE : GRANDE BRETAGNE

C'est le premier pays à se doter d'un programme national. Le P^r INMAN, surnommé le « père de la carte jaune » accepte la tâche d'instaurer un système de notification spontanée, dont la fiche de recueil est imprimée sur un carton jaune (voilà l'étymologie). Quand il quitte cette fonction INMAN se consacre à l'instauration d'un système particulier de suivi de cohortes, le *Prescription Event Monitoring (PEM)*, surnommé « système de la carte verte », implanté à la *Drug Safety Research Unit* en 1980 à Southampton où il devient le premier titulaire d'une chaire universitaire de pharmaco-épidémiologie.

La notification est gérée par le *Committee for Safety of Medicines (CSM)* qui relève de la *Medicines Control Agency (MCA)*. – WALLER PC, COULSON RA et WOOD SM. Regulatory Pharmacovigilance in the United Kingdom: Current Principles and Practice. *PEDS* 1996;5:363-375

On compte plusieurs « succès » à son crédit depuis une quinzaine d'années (détection de signal, enquêtes de pharmacovigilance):

- thromboses sous anovulants,

- hépatites sous méthylidopa,
- ictères après halothane,
- syndromes extrapyramidaux après métoclopramide,
- syncopes à la première dose de prazosin,
- hépatotoxicité de la thymoxamine,
- myocardites associées à la clozapine,
- symptômes de sevrage à la paroxétine,
- aplasie médullaire sous rémoxiopride,
- sténoses du colon associées aux pancréatines,
- uvéites sous rifambutine,
- arythmies par halofantrine,
- cystites interstitielles sous acide tiaprofénique,
- réactions psychiatriques au tramadol,
- hépatotoxicité de la cytoprotérone,
- tendinopathies aux fluoroquinolones antibiotiques,
- cardiomyopathies hypertrophiques sous tacrolimus.

Un seul semi-échec est à noter et ce n'en n'est pas un si l'on considère la difficulté diagnostique. Il s'agit de la « cécité au practolol » reconnue après l'exposition de quelque 100 000 hypertendus et grâce au flair de l'ophtalmologiste Peter WRIGHT; les trois premières publications servirent d'appel à la notification et attirèrent 200 déclarations spontanées.

Plusieurs éléments rendent ce centre national performant :

- le logiciel ADROIT,
- un personnel de 30,
- le dictionnaire synonymisé MEDDRA,
- des enquêtes de pharmacovigilance très structurées,
- l'accès à plusieurs bases d'utilisation du médicament – General Practice Research Database (GPRD) alias VAMP; Intercontinental Medical Statistics (IMS); Prescription Pricing Authority Å,
- l'accès aux études de phases IV – Safety Assessment of Marketed Medicines (SAMM) Å,
- l'utilisation des croisements de fichiers (GPRD) et deux unités de surveillance: Medicines Monitoring Unit à Dundee et à Tayside,
- un bulletin national, *Current Problems*,
- l'évaluation des rapports périodiques de pharmacovigilance (aux 6 mois pour deux ans, annuellement pour 3 ans, puis chaque 5 ans)

ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE : JAPON

Ce pays industrialisé fait un peu cavalier seul en préférant la pharmacovigilance active en milieu hospitalier plutôt que la pharmacovigilance passive par l'ensemble des prescripteurs du pays. Un millier d'hôpitaux participent; cette « surveillance active » est complétement par la participation de quelques milliers de pharmacies sentinelles. Cette quasi phase IV dure habituellement six ans dans des hôpitaux universitaires désignés. Il arrive que lors du lancement, les autorités divulguent aux professionnels et aux médias le résumé du dossier d'évaluation clinique soumis pour l'homologation, désigné *Summary Basis of Approval (SBA)*, publié en japonais et en anglais. C'est un exemple à suivre par les autres pays développés. – WIHOLM. In: STROM 1994:139

ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE : SUISSE

En 1981 le centre SANZ est mis sur pied par la Fédération médicale Suisse et l'Industrie; les notifications sont soumises au fabricant plutôt qu'à l'Administration sanitaire. En 1988 on dénombre 300 notifications provenant de professionnels et 300 de l'industrie, soit 90 par million d'habitants par année, chiffre minuscule comparé aux 350 par million chez les britanniques. En 1991 le nombre de déclarations est de seulement 792. Le corps médical déplore l'absence de feedback individuel utile hormis un accusé-réception, et l'absence de rétroaction par bulletins ou publications. En 1989 le centre SANZ commence à soumettre aux autorités les notifications graves; c'est l'Administration qui assure désormais le programme national. – ANONYME. *Lancet* 1989;2:210

– KUHN. *Thérapie* 1993;48:465

ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE : QUALITÉS

Un programme peut être de qualité plus ou moins grande. La visibilité du programme par la promotion, la convivialité des procédures, l'ouverture d'esprit et la serviabilité du personnel, et surtout l'empressement et la qualité du feedback individuel et collectif, sont des objectifs à atteindre.

LA PUBLICITÉ

La promotion, collective et individuelle, est indispensable pour sensibiliser la profession. Elle comprend les lettres circulaires, les conférences en CHU et en région, les cours dans le cadre de la formation continue, les contacts en milieu académique et professionnel, les articles dans les périodiques à grand tirage...

LA FACILITATION

La notification doit être rendue conviviale par :

- La distribution périodique de *fiches de recueil* et enveloppes-retour pré-affranchies.
- L'accès *gratuit* au Centre de pharmacovigilance par téléphone/télécopie/courrier électronique, ouvert en permanence durant les heures ouvrables et muni d'un répondeur le reste du temps.
- Une fiche de notification *simplifiée*; par exemple 100% des médecins grecs trouvent rebutante leur fiche nationale [MAMZORIDI. *Ibid.*]

La FDA. Le programme MEDWatch prévoit quatre façons de notifier :

- par FAX au 1.800.FDA.01.78,
- par MODEM au 1.800.FDA.77.37,
- par téléphone au 1.800.FDA.10.88 et
- par courrier-surface au 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787, USA avec des cartes jaunes FDA-3500 pré-adressées pré-affranchies qu'il suffit de replier et sceller avec un bout de ruban adhésif.
- par courriel []

FEEDBACK PERSONNALISÉ

Une communication empressée, incluant l'information pharmaceutique, la recherche documentaire et le conseil thérapeutique par discussion téléphonique ou courrier électronique, est un facteur déterminant pour promouvoir la notification et atteindre ses objectifs dans l'acquisition de nouvelles connaissances et dans la diffusion des connaissances acquises menant à une prescription de

qualité. Si dans un pays le territoire est immense, la population est grande ou les langues, les accents et les cultures sont hétérogènes, il est évident que seule la décentralisation en CRPV peut faciliter les contacts avec les notificateurs, aider la validation de leurs observations et les encourager à déclarer à nouveau.

L'empressement et l'ouverture d'esprit du personnel peuvent influencer considérablement le notificateur faiblement motivé ou mal renseigné. La communication directe est importante et il faut éviter le renouvellement incessant des responsables. *"In our opinion it is preferable that a reporting system be based on direct communication between clinicians and professionals at the monitoring center"* – WIHOLM. In STROM 1994:142

FEEDBACK COLLECTIF

Un bulletin national ou régional de pharmacovigilance représente un excellent outil. **A la FDA** (a) On peut lire le *FDA Bulletin*, (b) on peut consulter le site fda.gov/cder et cliquer sur *"What's Happening"* ou sur *"Drug Information"*. (c) Des statistiques, des alertes et des mesures en vaccinovigilance, en pharmacologie maternelle, en matériovigilance, en toxicovigilance et parfois en pharmacovigilance, sont publiées dans l'hebdomadaire *Mortality and Morbidity Weekly Report (MMWR)* du CDC d'Atlanta.

ORPHELIN : EFFET INDÉSIRABLE

Terme proposé au CRPV Bordelais. – HARAMBURU. *Thérapie* 1987;42:63 (In French). Se dit d'un EIM isolé et raisonnablement imputable.

- **Isolé**, il n'a été observé (et même publié) qu'une fois, à la limite deux fois. Le prochain cas observé aura donc le niveau **2** = *anecdotique* de capacité préalablement documentée (*capability, expectedness, prior documentation*).

- **Convaincant**, l'imputabilité dépasse 50%, elle peut être de niveau **4** = **très probable** (*definite*) ou **3** = **probable**. Ces niveaux d'imputabilité impliquent que la notification était valide.

Un EIM orphelin ne se reproduira pas souvent, soit que le produit suspecté est rarement utilisé, soit que l'incidence de l'EIM est minime. Un EIM orphelin ne justifie pas une alerte car il demeure sans impact en santé publique; il conserve son importance pour la victime car le patient ne doit pas être réexposé au produit suspect. L'EIM orphelin doit être conservé dans la base de données des rapports périodiques de pharmacovigilance, au cas où un second cas serait tout à coup rapporté. Il s'agit donc d'un signal qui constitue presque une curiosité, néanmoins capable de contribuer à élargir le champ de nos connaissances acquises sur la diversité des EIM ou de leurs mécanismes. Pour devenir un faux signal il faudrait que le patient éprouve l'événement indésirable une seconde fois, sans exposition au produit suspect, ou encore que le notificateur découvre que son observation n'était pas valide.

Hépatite. L'alvérine est un antispasmodique utilisé en France depuis longtemps et il n'avait pas la réputation d'être hépatotoxique avant la publication de deux cas en 1997 – MALKA. *J Hepatol* 1997;27:399 – ZEMUT. *Thérapie* 1997;52:78 (In French)

Pemphigus. Une éruption de type pemphigus foliacé survient chez Madame X, 73 ans. Les sept médicaments qu'elle prend sont cessés et ce «déchallenge multiple» s'avère positif en 4 semaines. La réadministration isolée de la digoxine fait réapparaître la

réaction. Des tests cutanés allergologiques avec les 7 produits mènent à une réaction positive limitée à la digoxine. Cette notification est à la limite de la plausibilité épidémiologique dans le sens que « si cette toxicodermie relevait de la digoxine, ne l'aurait-on pas observée plus tôt, considérant que des millions de patients ont été exposés à ce produit depuis le 19^e siècle ? ». Mais peut-on honnêtement attribuer au hasard une réintroduction positive à une manifestation aussi rare que le pemphigus ? Isolé mais convaincant; le mécanisme serait une idiosyncrasie immune. – INADOMI. *Eur J Dermatol* 1993;3:33

Pancréatite aiguë. Cette réaction grave survient chez Mademoiselle Y après une seule prise orale d'un AINS contre la dysménorrhée. Elle présente une douleur abdominale aiguë irradiée au dos, le déchallenge est positif en quelques jours, la biochimie sanguine révèle une élévation de la lipase et de l'isoenzyme pancréatique de l'amylase. Qu'il s'agisse d'un EIM orphelin ou d'un faux signal, qui oserait prescrire cet AINS à cette jeune femme ? – DU VILLE. *Am J Gastroenterol* 1993;88:464

Réaction in situ retardée. Une nécrose cutanée sévère fut observée sur le site d'extravasation d'un antinéoplasique, 11 jours après la fin d'une perfusion intraveineuse de 24 heures. Ce qui en fait un EIM orphelin n'est pas sa nature mais son temps de latence. – HERRINGTON. *Pharmacotherapy* 1997;17:163

Lithium : démence, pseudo Creutzfeldt-Jakob. Après 13 ans de thérapie au lithium à dosage bien contrôlé par la lithiémie, une patiente bipolaire présente des troubles neuropsychiques évoquant le diagnostic du syndrome de Creutzfeldt-Jakob (alias vache folle en G-B). Un an après l'apparition des manifestations indésirables, le déchallenge est effectué et comme par miracle il devient positif en deux semaines. La démence n'était toujours pas de retour après un suivi de 18 mois, alors que l'évolution du Creutzfeldt-Jakob est toujours inexorable. S'agit-il d'un EIM orphelin causant une interférence diagnostique, ou simplement d'un faux signal ? – MASMOUDI. *Thérapie* 1996;51:685 (In French)

ORPHELIN : MÉDICAMENT

Orphan Drug

Terme de réglementation introduit par la FDA pour désigner un nouveau produit indiqué dans une maladie trop rare – aux EU c'est moins de 200 000 malades – pour motiver les fabricants à le développer. Il y a environ 5000 maladies qui affectent moins d'une personne sur mille. Pour favoriser la commercialisation de produits efficaces et parfois non brevetables, souvent irremplaçables pour des maladies graves ou mortelles, la procédure d'approbation est de deux à six mois plus courte et des incitatifs fiscaux intéressants sont offerts en vertu du *1983 Orphan Drug Act*. – AFFNER. *Drug Inf J* 1994;28:495

En raccourcissant les exigences d'approbation, on réduit les effectifs requis au cours des essais cliniques contrôlés, la durée de traitement, et l'on contribue ainsi à diminuer encore plus les chances de détecter en phase III les EIM rares ou tardifs, ceux de type B ainsi que les EIM résultant d'interactions pathologiques et médicamenteuses. Autrement dit l'évaluation pré-AMM est encore plus limitée que d'ordinaire et la pharmacovigilance s'impose d'autant plus. On peut alors exiger un suivi de cohorte des premiers malades exposés, dit de phase IV, comme ce fut le cas lors du lancement de la zidovudine

destinée aux sidéens.

ORTHOERGIQUE

Se dit d'un EIM de type A, dont le mécanisme d'action est pharmacologique, prévisible, attendu. Par opposition à allergique.

OUTCOME

Terme anglais utilisé dans deux contextes pharmacologiques distincts. En pharmacovigilance, ce sont les Suites, comme sur une fiche de notification. En pharmacologie clinique ce peut être l'Évolution, l'Issue, le Résultat.

OUTCOME MEASURE

En pharmacologie clinique, cette expression anglaise équivaut à *critère d'évaluation, de jugement, de succès*. L'expression « mesure des résultats » est incorrecte, illogique par surcroît, et se retrouve dans des publications canadiennes et québécoises dont les rédacteurs semblent insuffisamment familiers avec le vocabulaire épidémiologique dans la langue d'arrivée. Les statisticiens parlent de « variable dépendante ».

Core outcome measure peut se traduire par « critère d'évaluation essentiel, fondamental ».

OUTSOURCING PHARMACOVIGILANCE

Expression en usage dans l'industrie désignant une pratique administrative qui consiste à déléguer la fonction de la pharmacovigilance à une entreprise contractuelle de recherche clinique (*Clinical Research Organization – CRO*). Comme dans la phrase « *to outsource ADR reporting to a CRO* ». Cette pratique qui convient par nécessité à de petites entreprises et gagne des adeptes parmi les multinationales, ne dispense pas le fabricant de ses responsabilités quant aux normes gouvernementales en la matière et encore moins quant aux exigences éthiques en la matière, pharmacotransparence oblige.

P

PACKAGE INSERT

VOIR **Notice de conditionnement**

PANCRÉATITE AIGUË

Une définition de cet événement indésirable s'impose en pharmacovigilance à cause de sa gravité. Un groupe français – DELCENSERIE. *Gastroentérol Clin Biol* 1992;16:761 (En French) – a recommandé de limiter son usage, dans une notification, aux malades exposés qui présentent les trois caractères suivants :

- Un tableau clinique évocateur incluant la **douleur pancréatique**; *et*
- Une élévation sanguine et urinaire d'**enzymes pancréatiques** (amylase, lipase); *et*
- Une **échographie** pancréatique positive. Si l'imagerie s'avère négative, il faut exiger que l'un des enzymes dépasse de **quatre fois** la normale dans le sang.

Selon ces critères, l'observation clinique suivante, qui se qualifie comme «EIM orphelin», ne pourrait être retenue:

Pancréatite aiguë. Cette réaction survient chez Mademoiselle Y après une seule prise orale d'un AINS contre la dysménorrhée. Elle présente une douleur abdominale aiguë irradiée au dos, le déchallenge est positif en quelques jours, la biochimie sanguine

révèle une élévation de la lipase et de l'isoenzyme pancréatique de l'amylase. Qu'il s'agisse d'un EIM orphelin ou d'un faux signal, qui oserait prescrire cet AINS à cette jeune femme ? – DU VILLE. *Am J Gastroenterol* 1993;88:464 []

PANCREATOX

Base informatisée de « médicaments bibliographiquement pancréatotoxiques » permettant de connaître, pour chaque médicament et pour plusieurs types d'atteinte pancréatique, le nombre de références indexées, l'amplitude des délais d'apparition et de disparition (si déchallenge positif) et de réapparition (si rechallenge positif). Cette banque est maintenue par le D^r Michel BOUR à Paris et actualisée chaque semaine. Un tableau des fréquences est produit chaque 6 mois. Celui de janvier 1999 contenait un total de 223 médicaments indexés pour une atteinte pancréatique et présentés en rangée, selon 949 références bibliographiques analysées depuis 1989. Les types d'atteinte sont présentés en colonnes selon la classification suivante :

Sémiologie

Pancréatite aiguë ou chronique – hyperamylasémie – type hémorragique, nécrotique, oedémateux ou pseudokystique

Chronologie

Réintroduction positive – Délai d'apparition, délai de régression et, en cas de réintroduction positive, délai d'apparition et de disparition: pour ces délais les fréquences sont avantageusement remplacées par l'amplitude des intervalles (heure, jour, semaine, mois, année)

Facteurs favorisants

Surdosage, hyperlipémie

Mécanisme

Immunoallergique, dose-dépendant

Suites

Évolution favorable, défavorable

A titre indicatif on dénombreait en janvier 1999 un total de 2484 cas indexés de pancréatite aiguë, 2732 cas d'hyperamylasémie indexés et 15 cas pancréatite chronique indexés. COORDONNÉES: D^r Michel BOUR, Hôpital St-Antoine, 184, Rue du F^g St-Antoine, 75571 Paris cedex 12 – FAX: 01.43.07.07.11

PATHOLOGIE IATROGENE : MANUELS

Des manuels de « médecine iatrogène » générale peuvent aider les pharmacologues cliniciens dans leur enseignement de la *surveillance des patients en pharmacothérapie*.

LE DAVIES

Ouvrage anglais très bien fait, exclusivement consacré aux EIM classés par maladie et destiné à la *surveillance des patients en pharmacothérapie*. Il sera éventuellement utile au prescripteur qui veut évaluer en expert les risques des anciens produits utilisés dans sa spécialité, aux internistes universitaires, aux pharmacologues cliniciens, aux médecins-experts. Les pharmaco-épidémiologistes apprécieront les trois premiers chapitres fort substantiels traitant de l'histoire, de l'épidémiologie et des mécanismes d'action, ainsi que les derniers chapitres consacrés aux aspects médico-légaux, aux interactions et aux excipients. – DAVIES DM. *Textbook of Adverse Drug Reactions*. 4th edition. Oxford: Oxford University Press, 1991

LE GUILLEVIN

Manuel unique en français visant la même clientèle que le DAVIES et pouvant servir d'introduction à la *surveillance des patients en thérapie médicale*. Quelques chapitres débordent le champ de la médication et traitent des complications de la chirurgie, de la médecine nucléaire, de la radiothérapie, des transfusions, des greffes. Une centaine de collaborateurs ont contribué à ses quelque 450 pages. – GUILLEVIN L, rédacteur. *Pathologie iatrogène*. Paris: Masson, 1993

PATIENT INFORMATION LEAFLET

patient

Notice de renseignements (destinés) au

PATIENT ORIENTED DRUG SURVEILLANCE

VOIR **Surveillance des patients en pharmacothérapie**

PEDS

VOIR **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**

PEMOLINE : RETRAIT

Le CSM britannique annonce en 1997 le retrait de ce médicament utilisé dans l'hyperactivité chez l'enfant, après 33 hépatotoxicités graves dont six décès et deux risques vitaux (greffe du foie). Aux ÉU on recommande une surveillance biologique de la fonction hépatique. L'évaluation du rapport avantage:risque doit prendre en compte que:

- ce produit est « un de plus » que le méthylphénidate,
- le niveau des preuves d'efficacité est faible,
- l'efficacité chez les enfants ne répondant pas au méthylphénidate n'est pas démontrée, et
- le diagnostic d'hyperactivité est fréquemment non fondé.

PERI

VOIR **Pharmaceutical Education & Research Institute**

PERIODIC ADVERSE EXPERIENCE REPORT (PAER)

VOIR **Rapport périodique de pharmacovigilance**

Cette locution est utilisée à la FDA.

PERIODIC REPORT

VOIR **Rapport périodique de pharmacovigilance**

PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT

VOIR **Rapport périodique de pharmacovigilance**

PERSONNE-ANNÉE

person-year

Notion épidémiologique servant d'indicateur de l'exposition à un produit suspect; il constitue alors le dénominateur dans le calcul du taux d'incidence d'un événement indésirable. Pluriel : personnes-années

PHARMACEUTICAL EDUCATION & RESEARCH INSTITUTE (PERI)

Fondée en 1989 par le D^r John BEARY et maintenant présidée d'une main experte par le D^r Judith JONES, cette corporation américaine à but non lucratif emploie 27 personnes dédiées à la formation continue des scientifiques de l'industrie pharmaceutique en proposant plus d'une centaine de sessions de 3-4 jours tenues dans des hôtels situés le plus souvent aux environs de Arlington, Va, non

loin de la capitale américaine et de la FDA. La pharmacovigilance y a sa place, comme en témoignent des modules de 2-3 jours prévus au printemps 1999:

Adverse Events: A Review of Regulations and Challenging Exercises in Pharmacovigilance. Voici quelques exemples des thèmes abordés du 22 au 24 mars 1999 à Bethesda, Md:

- Overview and Implications of ICH and CIOMS Initiatives • FDA Lessons Learned in Implementing MedDRA • ICH E2B • FDA Perspectives from CDER, CBER & CDRH – New Regulations (April 1998) – Perspective on Inspecting Safety Departments • Data Collection, Entry, Quality control, Analysis
- Case Evaluation and Periodic Safety Update Reports (PSUR) • Expedited Reports – Alerts – Follow-up – Crisis Management

Clinical Trial Safety Information in Labeling: Creating a Compagny Initial Core. On traite en guise d'exemple des directives révisées des comités CIOMS III-V et du libellé des EIM dans le résumé des caractéristiques d'un produit

Impact of ICH Standards on Adverse Events Reporting. Avec le parrainage de l'*International Conference on Harmonisation*.

SIEGE:	1616 North Fort Myer Drive, Suite 1430, Arlington, VA 22209
SITE WEB:	www.peri.org
COURRIEL:	info@peri.org
FAX:	703.276.0069

PHARMACIEN D'OFFICINE : ROLE

Les pharmaciens en pratique extra-hospitalière, libérale, communautaire ont jusqu'ici peu contribué à la notification spontanée et ont été peu sollicités par les structures nationales de pharmacovigilance. Ils pourraient cependant jouer un rôle dans le dépistage des EIM associés aux produits en vente libre (*over the counter*), aux produits conseils (*behind the counter*) et aux produits dits naturels, tout en prenant soin de référer les cas sévères et compliqués à un médecin capable de procéder à un diagnostic différentiel.

PHARMACOBÉZOARD

VOIR Réaction in situ

PHARMACOCINÉTIQUE

Étude des actions de l'organisme sur le médicament : absorption, distribution, métabolisme (biotransformation), élimination. La biodisponibilité des nouvelles formulations et des nouveaux produits est mesurée dès la phase I de l'évaluation clinique.

PHARMACODÉPENDANCE

La dépendance à un produit pharmaceutique est un EIM d'ordre comportemental, de type A, et peut être pris en compte à plusieurs étapes de l'imputation :

- Le *risque attribuable* de dépendance au produit suspect est un critère prédictif général, formant le numérateur de la cote antérieure générale en imputation bayésienne.
- Des antécédents de pharmacodépendance, la génétique, l'environnement social, la dépendance à d'autres substances, constituent des *facteurs favorisants* qui viennent, en imputation

bayésienne, modifier la cote a priori générale pour en faire une cote a priori particulière.

- La dépendance à un médicament étant par définition imputable au médicament, la nature même de l'EIM constitue un critère diagnostique de type *sémiologique* à haute spécificité.

PHARMACOÉCONOMIE

Science économique appliquée aux médicaments; ce qu'on applique sont les théories et les méthodes de l'évaluation économique des programmes de soins de santé; le domaine d'application est celui de la pharmacoépidémiologie.

L'Australie fut le premier pays à émettre et appliquer des lignes directrices pharmacoéconomiques, préliminaires en 1990 puis révisées en 1992 et en 1994. Au Canada c'est l'Ontario qui prit l'initiative de proposer des lignes de conduite préliminaires en 1991; elles furent suivies de directives préliminaires canadiennes en 1992 puis de la réunion à Ste-Adèle (Québec) en 1993 du Groupe de travail canadien sur la pharmacoéconomie, dont les comptes-rendus furent publiés la même année.

Cette science appliquée est en plein essor mais sa méthodologie demeure en plein développement, notamment en ce qui concerne l'extrapolation aux conditions de la pratique courante depuis les données observées dans les conditions contrôlées qui prévalent avant l'AMM. Un de ses principaux défis demeure la valorisation des bénéfices médicaux rendus sur le terrain par la pharmacothérapie. De nombreuses suppositions et de nombreux modèles sont toujours au stade de validation et ceci engendre des discordances parfois surprenantes entre les études. Les théories et les méthodologies doivent continuer d'être améliorées et testées sur le terrain.

On lira avec intérêt la publication suivante : Lignes directrices pour l'évaluation économique des produits pharmaceutiques : Canada, 2^e édition. Ottawa : Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS); 1998. 90 pages. La version anglaise est intitulée *Guidelines for Economic Evaluation of Pharmaceuticals: Canada, 2nd ed. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 1997. 87 pages.* Les définitions des termes pharmacoéconomiques du présent ouvrage sont inspirées de celles de l'OCCETS. Communiquer avec l'OCCETS pour obtenir des exemplaires des publications. Le document cité est téléchargeable depuis le site web.

FAX

COURRIEL

SITE WEB

613.226.5392

pubs@ccohta.ca

www.ccohta.ca

Deux pièges à éviter lorsqu'on lit une publication dans ce domaine :

Au service de qui ? – Il faut au départ vérifier le bailleur de fonds de l'étude : des fabricants, des commerçants, des assureurs (privés ou étatiques), des consommateurs, des universités, des corporations professionnelles ou des autorités politiques ? La plupart des véritables pharmaco-économistes travaillent dans l'industrie, où les salaires dépassent largement ceux de la fonction publique ou du monde universitaire, et on les utilise souvent pour déterminer les prix et les justifier auprès des agents payeurs.

Par qui ? – On observe parallèlement aux « vrais » économistes l'émergence de professionnels de santé, formés brièvement et sur le tard, qui servent de pharmacoéconomistes. L'assurance de leurs

conclusions non assorties de propos nuancés donne parfois l'impression d'être inversement proportionnelle à la profondeur et à la précocité de leur formation en science économique et en épidémiologie. La teneur de leurs conclusions ne manque pas de susciter la controverse quand elles convergent trop parfaitement en direction des intérêts du commanditaire.

PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE

Science médicale appliquée aux interactions entre les médicaments sur le marché et la population. Du grec *pharmakon*, poison – *epi*, concernant – *demōs*, peuple. Cette définition correspond à celle du chapitre "*What is Pharmacoepidemiology?*" – un chapitre fort bien écrit qu'il faut absolument lire – dans le STROM 1994 : "*Study of the use of and the effects of drugs in large numbers of people*". Elle applique les méthodes de l'épidémiologie classique et clinique ainsi que les technologies de la communication (terminologie, informatique, information). Le domaine d'application correspond à ceux de la pharmacologie clinique et de la pharmacothérapie. Le premier emploi du terme dans une revue médicale remonte à 1984 – LAWSON. *BMJ* 1984;289:940 – Elle représente la dernière phase de l'évaluation d'un médicament en développement et demeure essentielle pour compléter la connaissance d'un nouveau produit et en assurer un usage *bénéfique, sécuritaire, rationnel* et *économique*. Il y a quatre secteurs dans la pharmacoépidémiologie prise dans son sens large :

- | | |
|---|----------------------|
| • Le <i>bénéfice</i> , par l'évaluation d'efficacité | effectiveness |
| • L'<i>innocuité</i> , par la pharmacovigilance au sens large | safety |
| • L'<i>utilisation</i> , par la revue d'utilisation de médicaments | use |
| • La <i>valeur</i> , par la pharmacoéconomie | value |

SOCIÉTÉS

Au niveau international, VOIR *International Society for Pharmacoepidemiology*

Au Canada le *Canadian Pharmacoepidemiology Forum* représente une tentative encore hésitante de réunir les rares experts canadiens en ce domaine par une réunion annuelle. En avril 1996 la *Canadian Association for Population Therapeutics* établissait une permanence à Hamilton en Ontario – COURRIEL: gaebelk@fhs.csu.mcmaster.ca – Son organe officiel est le *Canadian Journal of Clinical Pharmacology*

MANUELS

• **Le *Strom***

Le P^r Brian STROM est le rédacteur d'un remarquable ouvrage de pharmacoépidémiologie, un des rares du genre et pour l'instant le meilleur, fortement recommandé à tout étudiant ou enseignant en pharmacovigilance, et à tout responsable d'une structure de pharmacovigilance industrielle ou gouvernementale. Les 58 collaborateurs ont écrit 41 chapitres, le manuel contient de nombreux tableaux de puissance statistique et un glossaire. – STROM BL, Editor. *Pharmacoepidemiology*, 2nd Edition. Chichester: Wiley, 1994

• **Le *Hartzema***

Cet ouvrage contient vingt chapitres écrits par des experts, une bibliographie annotée intéressante. Il peut compléter le STROM et s'avérer éventuellement utile dans le cadre d'un enseignement en pharmacovigilance. – HARTZEMA AG, PORTA MS, TILSON HH, Editors. *Pharmacoepidemiology, an introduction*. 2nd edition. Cincinnati: Harvey Whitney Books, 1991 & 1994

PHARMACOEPIDEMOLOGY AND DRUG SAFETY (PEDS)

Ce périodique créé en 1991 est depuis juin 1994 l'organe officiel de la Société internationale de pharmacoépidémiologie (*International Society for Pharmacoepidemiology*) et continue d'être celui de la Société européenne de pharmacovigilance (*European Society of Pharmacovigilance*). Le rédacteur en chef est le Dr Ronald MANN – d<rmann@dsru.u-net.com,> qui succéda au P^r INMAN à la direction de la *Drug Safety Research Unit* de Southampton, et le rédacteur régional pour l'Amérique est le P^r Brian STROM de Philadelphie assisté de Rita SCHINNER – <schinnar@cceb.med.upenn.edu> tandis que le D^r Judith JONES, présidente de *The Degge Group*. est *Annual Review Editor*. Le distributeur est WILEY, son site web est www.interscience.wiley.com et les courriels pour les abonnements sont <subinfo@wiley.com> en Amérique et <s-journals@wiley.co.uk> pour le reste du monde.

Avantage non négligeable, il y a eu dans plusieurs numéros une bibliographie appelée *Current Awareness* contenant les titres d'articles de parution récente dans le domaine, regroupés sous 19 rubriques. Chaque année on trouvera un supplément contenant les résumés de communications de la Conférence internationale annuelle. Ce journal incorpore le *Post Marketing Surveillance* qui était à l'origine l'organe officiel de l'ISPE, édité par Elsevier et dirigé par le P^r VAN BOXTEL. Une fusion fut négociée en 1994 entre Elsevier, Wiley et l'ISPE pour réaliser son absorption par le *PEDS*. La lecture est fortement recommandée; l'abonnement est indispensable au personnel impliqué en pharmacovigilance industrielle, gouvernementale ou professionnelle. Disponible en version imprimée et électronique.

PHARMACOLOGIE

Science biomédicale appliquée aux molécules en tant que médicaments, elle en décrit et explique les interactions avec l'organisme vivant.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Science médicale appliquée aux interactions entre les médicaments et l'organisme humain. Cette interface entre la pharmacologie et la physiologie humaine est basée principalement sur des essais cliniques contrôlés tels qu'on les retrouve durant les phases I, II et III du développement du produit. On dit aussi que c'est l'étude scientifique des médicaments chez l'homme, par opposition aux études chez l'animal.

PHARMACOTHÉRAPIE

Pour le *prescripteur*, approche thérapeutique basée sur l'usage de produits pharmaceutiques exerçant un effet pharmacologique, par opposition à la psychothérapie, la radiothérapie...

Pour un *patient*, « être en pharmacothérapie » devrait être pris au sérieux tout autant que « d'être en psychothérapie » ou « d'être en radiothérapie ».

PHARMACOTRANSARENCE

La question de la transparence en matière de pharmacovigilance a été récemment abordée au cours de réunions européennes portant sur l'information pharmaceutique et l'accès aux dossiers d'évaluation soumis pour l'AMM :

- Réunion d'Uppsala (Suède) le 24 sept. 1996
- Conférence d'Erice (Sicile) en sept. 1997
- Atelier de l'AEÉM sur la transparence et l'accès aux documents, tenu à Londres le 10.10.1997; consulter le site web <http://www.eudra.org/emea.html>

- Atelier conjoint AEÉM-ISDB sur l'évaluation critique des EPARs en juin 1998

La nécessité – pour protéger la santé publique – d'une plus grande transparence dans la divulgation des résultats de l'évaluation clinique des médicaments, est prônée par un nombre grandissant d'organismes. Les rédacteurs des bulletins thérapeutiques indépendants membres de l'ISDB et les associations de protection des consommateurs (Health Action International, MaLAM, Public Citizen's/Health Research Group (É-U), Consumers Association (G-B) sont tous d'accord sur ce point.

Dans une société où « *les réseaux tentaculaires de la pulsation financière [...] réclament toujours plus de présence commerciale compensant le vide effrayant du domaine commun* » [DUCLOS. *Le Monde Diplomatique* 1998;16 janvier]. Il n'est guère surprenant – mais éthiquement inacceptable – que les promoteurs de médicaments nouveaux protègent leurs informations avec un hermétisme qui se rapproche du secret entourant les fabricants d'armement : « *Dans aucun autre secteur industriel, mis à part celui de la défense, retrouve-t-on de telles restrictions de l'information.* » [Traduction libre. STEPHENSON. *Pharmaceutical Executive* 1994;décembre]. – HOEN. *Eurohealth* 1997;3(2):40

Le directeur de la pharmacovigilance à l'OMS considère que la transparence dans la communication du rapport avantage:risque des médicaments dans la formation pharmacothérapeutique continue des professionnels et l'éducation des consommateurs en matière de médicaments n'est pas à la hauteur – EDWARDS. *Drug Safety* 1997;17:216

En commençant la divulgation des EPARs (Communiqués européens d'évaluation du médicament), l'EMA devenait plus transparente; 52 communiqués avaient été publiés en date du 16 juin 98. Il reste cependant beaucoup de chemin à faire si l'on considère que les renseignements divulgués par l'agence représente souvent aussi peu que 1% de toute l'information contenue dans le dossier d'enregistrement (NDA) des nouveaux produits, selon ABASSI. *BMJ* 1998;317:898 – L'ISDB-Europe a réalisé l'évaluation critique de 9 de ces 52 premiers EPARs et plusieurs lacunes ont été trouvées – *ISDB Assessment of Nine EPARs Published by the EMA*. Paris: ISDB, 1998.

PHARMACOTRANSARENCE : DÉCLARATION D'ERICE

Erice Statement

Ce document résume les conclusions de l'*International Conference on Developing Effective Communication in Pharmacovigilance* tenue à Erice en Sicile les 24-27 septembre 1997, organisée par le *Uppsala Monitoring Centre* et l'*Université de Vérone*, avec le concours de *IUPHAR*, du *Ettore Majorana Centre* et de l'*Organisation mondiale de la Santé*. Les participants venaient de 34 pays. Ses conclusions se résument en cinq points. – *Lancet* 1996; 348: 908 et 1997; 350: 1041 – *Prescrire International* 1998; 7(38): 191

- L'information doit avant tout être mise au service de la santé du public (*Drug safety information must serve the health of the public*).
- La formation en pharmacothérapie, y compris l'interprétation des renseignements en pharmacovigilance incluse, est primordiale pour le public, les malades et les professionnels (*Education in the appropriate use of drugs, including interpretation of safety information, is essential for the public at large as well as for patients and health-care providers*).

- Toutes les données nécessaires à la compréhension et l'évaluation des risques et bénéfices doivent être disponibles au grand jour (*All the evidence needed to assess and understand risks and benefits must be openly available*)
- Les pharmacovigilances nationales doivent reposer sur une expertise indépendante pour s'assurer que les données seront recueillies adéquatement, évaluées impartialement et accessibles universellement (*Every country needs a system with independent expertise to ensure that safety information [...] is adequately collected, impartially evaluated and accessible to all*)
- L'organisation de la pharmacovigilance doit permettre la détection rapide des signaux, la prise des mesures appropriées et la divulgation efficace des données et des décisions (*To ensure that emergent problems are promptly recognised and efficiently dealt with, and that information and solutions are effectively communicated*)

PHARMACOTRANSARENCE : DÉCLARATION D'UPPSALA

Uppsala Statement

Ce document émane du *Groupe de travail international sur la transparence et le contrôle public des décisions officielles concernant les médicaments*, concluant une réunion tenue en septembre 1996, parrainée par *Health Action International (HAI)* et la *Dag Hammarskjold Foundation*. On peut y noter que «*des rapports concernant les effets indésirables de médicaments [...] demeurent totalement inaccessibles*» aux professionnels de santé à cause du secret qui entoure, entre autres, les dossiers d'évaluation clinique soumis par le fabricant pour obtenir l'Autorisation de mise sur le marché. Le besoin d'une telle Déclaration résulte de plusieurs constatations :

- Des «irrégularités» administratives concernant la notifiabilité des EIM se produisent périodiquement avant et après l'AMM. VOIR Notifiabilité : irrégularités
- Le biais de publication – qui joue presque toujours en faveur des résultats favorables à un nouveau produit – est persistant dans la littérature.
- Des moyens promotionnels considérables inondent les professions de santé et le public avec des informations et des messages qui créent une image disproportionnée des bénéfices des médicaments par rapport à leurs inconvénients et favorisent la prescription irrationnelle, la sur-utilisation et le gaspillage. La situation est aggravée dans certains pays par des lois permettant la promotion directe des produits d'ordonnance auprès du public, par exemple aux EU et bientôt au Canada.
- Les «irrégularités» promotionnelles ne sont qu'exceptionnellement sanctionnées; la France est un rare pays qui impose régulièrement des interdictions de publicité. VOIR Promotion : irrégularités
- La formation médicale continue est subventionnée de façon substantielle et croissante par l'industrie et le choix des sujets traités et des conférenciers s'en ressent trop souvent. Il en résulte une occultation de l'évaluation critique du rapport avantage : risque et des retards inacceptables dans l'application des principes de la médecine factuelle au domaine pharmacothérapeutique. Cette influence affecte non seulement le choix des produits, mais l'approche diagnostique et l'approche thérapeutique.
- Les agences du médicament sont de plus en plus subventionnées par les fabricants; au Canada c'est au taux d'environ 70% des coûts d'évaluation des dossiers d'AMM.
- La recherche médicale est de plus en plus tributaire des subventions privées, ce qui influence le choix des domaines, des méthodes et des interprétations.

Le résumé original de cette Déclaration a été publié en anglais : HAI/DHF. Statement of the International Working Group on Transparency and Accountability in Drug Regulations. *Int J Risk Safety Medicine* 1996; 9: 211-217 – Le texte français a aussi été publié : RÉDACTION. *Rev Prescr* 1997; 17(172): 277 – La déclaration est disponible en anglais/français/espagnol/portugais auprès de Health Action International : HAI-Europe, Jacob van Lennepkade 334-T, 1053 NJ Amsterdam, The Netherlands – FAX: 31.20.685.50.02 – COURRIEL: hai@hai.antenna.nl

PHARMACOVIGILANCE

pharmacovigilance

AU SENS RESTREINT

Science clinique dont l'objet est la surveillance des effets indésirables des médicaments commercialisés dans le contexte d'une utilisation à des fins thérapeutiques, et dont l'outil principal pour l'acquisition de nouvelles connaissances sont la notification spontanée, la détection de signaux et l'enquête de pharmacovigilance. La diffusion d'information et la prise de mesures réglementaires permettent ensuite la prévention des EIM évitables, d'où une utilisation plus sécuritaire des produits pharmaceutique et une amélioration du rapport avantage:risque. Les nombreux équivalents anglais sont en voie d'être remplacés par l'emprunt du terme français : **drug surveillance – drug safety monitoring/reporting – pharmaceutical surveillance – pharmacosurveillance – post-marketing surveillance (PMS) – spontaneous reporting system/scheme (SRS)**

Pour l'OMS la définition était restreinte en 1972 à « *toute activité tendant à obtenir des indications systématiques sur les liens de causalité (et leur probabilité) entre médicaments et réactions indésirables dans une population* ». Dans BÉGAUD 1998 c'est « *la détection, l'évaluation et la prévention des EIM* ».

AU SENS LARGE

On élargit le choix des outils, des produits, des contextes et des objectifs. Le terme anglais *postmarketing surveillance* est parfois utilisé dans ce sens – LAST. *A dictionary...*1995;128, tandis que celui de pharmacoépidémiologie – qui englobe toutes les interactions entre les médicaments et la population – l'est souvent.

– L'*instrument* principal demeure l'organisation de la notification spontanée et l'enquête de pharmacovigilance mais d'autres approches épidémiologiques complémentaires peuvent servir, comme l'enquête épidémiologique de type observationnel et le croisement de fichiers déjà constitués. C'est le chevauchement avec la pharmacoépidémiologie.

– Les *produits visés* peuvent s'étendre : dispositifs médicaux (matéiovigilance), produits sanguins (hémovigilance), produits biologiques, cytotoxiques antinéoplasiques (oncovigilance), vaccins (vaccinovigilance), plantes médicinales (phytovigilance). Nous sommes en pharmacovigilance appliquée.

– Des *contextes* peuvent s'ajouter tels que l'abus, le surdosage, le mésusage, l'erreur d'utilisation.

– Les *objectifs* peuvent s'étendre : revue d'utilisation de médicaments (RUM) pour surveiller les prescripteurs et les usagers; étude des coûts engendrés et des coûts évités, c'est la pharmacoéconomie.

PHARMACOVIGILANCE ACTIVE

active, prompted, intensified reporting

VOIR Notification intensifiée.

PHARMACOVIGILANCE APPLIQUÉE

Il existe des outils particuliers propres à certaines pharmacovigilances spécialisées visant l'étude de (a) certaines réactions, (b) certains malades et (c) certains produits :

RÉACTIONS

Le Guide de BÉNICHOU

Cet ouvrage est le premier manuel de *pharmacovigilance appliquée* à différentes catégories d'EIM regroupés selon le système affecté et le type d'atteinte ainsi qu'à leur diagnostic. On y propose des définitions et des critères d'imputation de manifestations cliniques spécifiques, étudiées lors de conférences de consensus réunissant des experts. Ouvrage particulièrement utile aux pharmaciens qui pourront mieux appréhender les problèmes rencontrés par le médecin dans sa démarche d'exclusion des étiologies alternatives au cours de son diagnostic différentiel. Les collaborateurs sont au nombre de seize et une version anglaise est disponible : BÉNICHOU C, rédacteur. *Guide pratique de Pharmacovigilance*, 2^e édition, Paris: Pradel, 1996 - BÉNICHOU C, Editor. *Adverse Drug Reactions - A Practical Guide to Diagnosis and Management*. New York: Wiley, 1994

La première partie concerne le diagnostic et la conduite à tenir, lors de réactions hépatiques, hématologiques, cutanées, anaphylactiques, rénale, digestives, respiratoires, glycémiques, neuromusculaires, tensionnelles, cardiaques, pédiatriques; on aborde aussi la pharmacovigilance du patient en chimiothérapie, atteint de sida ou participant à un essai clinique. La seconde partie traite de l'harmonisation de la réglementation et de la terminologie. On y présente une fiche universelle de recueil de notification ainsi que des fiches appliquées : atteinte hépatique, hémolyse, trouble rénal, thrombocytopénie, neutropénie, toxidermie. Deux questionnaires sont présentés, l'un universel, l'autre pour une réaction hépatique; ce dernier aidera les non cliniciens à comprendre la démarche diagnostique du médecin notificateur.

L'auteur fut animateur de plusieurs conférences de consensus CIOMS pour définir qualitativement (= la nature) et quantitativement (= la sévérité) les principaux termes d'EIM dans le but d'harmoniser non seulement le terme lui-même (= le contenant) comme le font WHO-ART et COSTART mais aussi la définition (= le contenu). L'auteur dirigea longtemps la pharmacovigilance chez Roussel Uclaf et publia une fiche universelle de notification ainsi qu'un questionnaire universel d'imputation BÉNICHOU. *Dr*

Questionnaires d'imputation

L'imputation des réactions hépatiques [DANAN;BÉNICHOU], hématologiques, dermatologiques... ont donné lieu au développement d'aides particuliers.

DANAN. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1323 – BÉNICHOU. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1331

• Définitions

La définition de certains EIM atteignant un système particulier comme le foie, le sang, le rein, la peau... ont donné lieu à des conférences de consensus visant à établir des critères précis pour distinguer entre deux pathologies différentes et pour délimiter des seuils de sévérité. VOIR Définitions par consensus

MALADES

Embryon, foetus, nourrissons

La tératovigilance étudie les risques depuis la conception jusqu'à la fin du premier trimestre; la surveillance de la toxicité foetale s'étend aux deux autres trimestres et aux nouveau-nés; la surveillance néonatale permet d'appréhender les effets de sevrage de l'accouchement et les risques de l'allaitement.

Pédiatrie, gériatrie

Les malades aux extrêmes des âges présentent des problèmes particuliers. Chez les enfants la dose recommandée n'est pas établie avant l'AMM car les enfants sont rarement l'objet d'essais thérapeutiques comparatifs avant l'AMM. Ils sont aussi sujets à des EIM affectant la croissance.

Quant aux personnes âgées, elles sont exposées aux interactions, à la polymédication, au ralentissement de la cinétique des médicaments, à la difficulté d'imputer un EIM en présence de pathologies multiples. La surveillance des EIM en population gériatrique est la gérontovigilance.

Sidéens

Les britanniques ont créé en novembre 1997 un sous-programme national de notification spontanée des EIM associés aux médicaments anti-VIH, le *HIV ADR Reporting Scheme*, qui correspond à toute fins pratiques à une intensification de la notification, comprenant une fiche de notification appliquée, un bulletin spécialisé et une réassurance concernant la confidentialité. Cette mesure est justifiée par la gravité et la nouveauté des EIM. – MCA/CSM. *Current Problems in Pharmacovigilance* 1998;24(mars):3

PRODUITS

Excipients. Les additifs, véhicules et autres principes dits inactifs (dont la présence est volontaire ou involontaire) deviennent parfois allergènes ou toxiques.

Hémovigilance. Surveillance des risques associés aux produits sanguins. Habituellement confiée à une agence distincte de la pharmacovigilance. Les scandales du sang contaminé par le VIH ont démontré l'importance de cette fonction publique.

Homéovigilance. Surveillance des risques associés aux produits homéopathiques. La France vient de bannir les produits à base de souches humaines, afin d'éviter tout risque de contamination au VIH et au prion de Creutzfeld-Jacob.

Matérovigilance. Surveillance des dispositifs médicaux, chirurgicaux et dentaires, et des défauts matériels associés à des produits pharmaceutiques. La FDA inclut maintenant une section destinée à la matériovigilance dans sa fiche MEDWatch.

Oncovigilance. La surveillance des EIM de la thérapie antinéoplasique est un domaine pointu exercé par les oncologues qui connaissent bien le rapport avantage/risque

Pharmacovigilance. La pharmacovigilance classique inclue les produits pharmaceutiques sur ordonnance et sans ordonnance.

Phytovigilance. La surveillance des plantes médicinales promet de s'avérer utile à mesure que les taux de consommation augmentent en Occident.

Vaccinovigilance. La surveillance des vaccins est presque toujours assurée parallèlement à celle des médicaments, par une agence gouvernementale distincte. Au Canada c'est le Laboratoire de lutte contre la maladie qui remplit cette fonction. Aux ÉU la FDA et le CDC se partagent cette surveillance.

PHARMACOVIGILANCE HOSPITALIERE : CONFUSION D'OBJECTIFS

On trouve dans la littérature une certaine confusion résultant d'un mélange d'objectifs lors de l'évaluation de programmes de pharmacovigilance hospitalière. La surveillance des patients en pharmacothérapie est une chose, la surveillance des nouveaux médicaments en est une autre et la surveillance des professionnels en est une troisième. Exiger que tout EIM sévère soit noté au dossier, surtout s'il est susceptible de se reproduire chez le malade, constitue de la bonne *surveillance des patients*, et de la bonne pharmacothérapie hospitalière tout court.

Mais ce n'est pas nécessaire d'inscrire de tels EIM sur de longs formulaires puis d'évaluer en comité la fiabilité, l'informativité, l'imputabilité, la gravité et la valeur de signalement, s'ils ne résultent pas d'une erreur de prescription ou d'administration, ou encore s'ils ne représentent pas un effet grave mal libellé. C'est en notant l'EIM au dossier du patient que le thérapeute augmente sa connaissance du bilan médical du malade. Quand cela est pertinent il doit aussi avertir le malade, le premier concerné. On devrait en discuter lors de la tournée de l'équipe soignante (*grand round*). Voilà un moyen d'améliorer la qualité des soins; c'est la *surveillance des patients en pharmacothérapie*.

EXEMPLES AMÉRICAINS

On sait que les comités d'agrément des hôpitaux, aux É-U la Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO), recommandent que les *comités de pharmacologie et thérapeutique*, qui sont presque toujours dynamisés par les pharmaciens hospitaliers, mettent sur pied un système quelconque de pharmacovigilance. Cette commission croit que 10-15% des malades hospitalisés subissent un EIM et ils croient aussi qu'il faut que les comités de pharmacovigilance hospitalière obtiennent ces taux. Des pharmaciens hospitaliers américains suggéraient récemment de tenter d'obtenir un taux de notification situé entre 0,6% et 2%, parce qu'une étude rétrospective basée sur 30 195 dossiers, fort bien faite d'ailleurs, avait révélé que 0,6% des patients subissaient une pathologie iatrogène médicamenteuse sérieuse lors de leur séjour hospitalier, tandis qu'une autre étude basée sur 36 653 patients avait révélé un taux de 2% – SWEET. *AJHP* 1994;51:122 – O'NEIL. *Ann Intern Med* 1993;119:370

EXEMPLES FRANCAIS

Nancy. Une enquête intra-hospitalière faite au CHU de Nancy, très proche de celle d'O'NEIL présentée ci-haut, avait pour but de comparer le taux des EIM notés dans les résumés d'hospitalisation (*hospital discharge summary*) dictés par les patrons dans les 3 mois après le congé du patient, avec le taux de notifications spontanées faites au CRPV de Lorraine par les étudiants en médecine durant le séjour hospitalier – HANESSE. *PEDS* 1994;3:223 – On y observa deux fois plus d'EIM par l'examen du résumé de dossier, soit 1,6 par 1 000 jours-patients (même si 20 % des résumés de dossiers n'avaient même pas été dictés 3 mois après le départ), que par la notification spontanée, soit 0,7 par 1 000 jours-patients. Toutes les réactions avaient une imputabilité extrinsèque élevée (capacité documentée de niveau **3 = reconnu** ou **4 = libellé**). 80% des EIM notés au dossier et 66% des EIM notifiés étaient de type A, prévisibles.

Ces chiffres appuient l'hypothèse de la nécessité de noter au dossier les EIM, ce qui augmente nos connaissances du bilan médical d'un malade mais il était moins utile de notifier au CRPV de Lorraine des EIM déjà reconnus et libellés, dont les deux tiers étaient de type prévisible. Il était cependant instructif pour les étudiants en médecine de contacter le CRPV afin d'apprendre la capacité documentée des produits qu'ils prescrivent et de recevoir des conseils thérapeutiques, profitant ainsi des deux fonctions additionnelles des CRPV français, soit le renseignement pharmaceutique et le conseil thérapeutique.

On ne devrait pas utiliser le terme «notifier spontanément» quand c'est l'expression «noter au dossier» qui convient le mieux, pas plus que le terme de «sous-notification» dans les dossiers médicaux quand c'est «tenue inadéquate du dossier d'effets indésirables» qui convient. Les objectifs poursuivis sont différents. L'enquête faite à Nancy portait sur la bonne tenue des dossiers hospitaliers par les patrons d'une part, et le recours par les étudiants aux bons services du CRPV d'autre part. C'est une étude des comportements. Quant au vrai taux des EIM, on les ignore toujours car il ne s'agissait pas d'un suivi de cohorte hospitalière. Les auteurs en sont conscients car ils trouvent que 46 EIM sur 6 000 hospitalisations (0,8 %) est un taux plus faible que celui prévu par d'autres enquêtes.

Rouen. Dans ce CHU de Normandie on a rapporté ensemble les coûts des EIM, des surdosages non suicidaires, des tentatives de suicide et des sous-dosages par sevrage inapproprié – MOORE. *Lancet* 1995;345:588 – Pourtant seuls les EIM dépendent intrinsèquement du médicament; les surdosages relèvent de l'utilisation par les prescripteurs qui manquent à leur devoir de monitoring des patients en pharmacothérapie, et les tentatives suicidaires relèvent de l'utilisation par le patient mentalement perturbé. Quand aux sous-dosages, ce ne sont pas des effets indésirables du médicament mais des effets indésirables de l'absence d'une dose suffisante ou d'un arrêt prématuré et ceci relève du prescripteur qui n'éduque pas suffisamment le malade et du patient négligeant ou mal monitoré. Les auteurs ont observé que le coût des seuls EIM au sens strict est beaucoup plus faible que celui des trois autres problèmes d'utilisation.

EXEMPLE ITALIEN

Milan. Des médecins d'un hôpital milanais ont été soumis à un programme de surveillance où l'on promouvait la notification d'événements indésirables dans les dossiers des patients, sans tenir compte du ou des médicaments suspectés et encore moins de l'imputabilité ou de la valeur de signalement. Les auteurs admettent dans la discussion que l'un des buts était la surveillance des habitudes de prescription car on demandait aux médecins de noter les indications de toutes leurs ordonnances. Pourtant le travail est présenté comme s'il s'agissait d'un programme de pharmacovigilance destiné à acquérir de nouvelles connaissances au sujet des médicaments alors que la méthodologie semblait plutôt destinée à la pratique d'une bonne médecine et la tenue de bons dossiers.

Parmi 1 203 patients hospitalisés au cours de l'année de cette enquête, les médecins notèrent 89 événements indésirables dus « ni à la maladie sous-jacente ni au stress hospitalier ». Deux « experts » examinèrent un échantillon aléatoire de 120 de ces dossiers et notèrent 22 événements indésirables tels que définis et constatèrent que seulement 9 avaient été notifiés, d'où un déficit de 13. Cette étude n'utilise pas la notification spontanée dans son acceptation habituelle qui doit inclure « un médicament suspecté ». Elle aurait peu de valeur si on voulait en faire une étude prospective de cohorte, du type Boston Collaborative. Elle a toutefois une certaine valeur de surveillance des prescripteurs dont on semble avoir voulu quantifier l'acuité diagnostique et la diligence à noter leurs

impressions. On ne demandait pas de soupçonner un médicament en particulier – MAISTRELLO. *PEDS* 1995;4:101

PHARMACOVIGILANCE : ORGANISATION

VOIR Organisation de la pharmacovigilance

PHARMACOVIGILANCE PASSIVE

passive reporting

Équivalent de système de notification spontanée. Par opposition à la notification intensifiée, dite pharmacovigilance active, ciblée sur un produit ou un EIM.

PHARMACOVIGILANCE PRÉ-CLINIQUE

Cette locution – qui équivaut à *preclinical safety assessment of new drugs* – est parfois utilisée pour remplacer l'expression « toxicologie préclinique » qui ne représente plus seulement la toxicologie animale classique (aiguë, subaiguë et chronique; survie, foie, rein) mais inclut la tératogénicité, la cancérogénicité et la mutagénicité.

PHASE I

Essai clinique d'une molécule ayant franchi l'évaluation préclinique, visant principalement à déterminer une dose maximale tolérée (*maximum tolerated dose*), conduit chez des volontaires sains. Si des EIM sévères sont prévisibles, on utilise des sujets malades, par exemple en chimiothérapie du cancer, en thérapie antivirale du sida.

Le risque de suites graves et de décès demeure très faible. En 1978 on évaluait le risque de réaction grave à un par 9602 personnes-jours. – *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24: 127 – Voyons deux exemples où un volontaire à risque élevé a caché ce risque pour ne pas être exclu d'une étude rémunératrice. – APSELOFF. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 353

Décès d'une Américaine. Une infirmière de 23 ans avait omis de mentionner des antécédents de deux arrêts cardiaques, dont l'un avait mené à un coma de deux jours. – KOLATA. *Science* 1980; 209: 475

Décès d'un Irlandais. Un volontaire avait omis de mentionner l'administration d'une injection-dépôt de l'antipsychothique flupenthixol une journée avant la perfusion intraveineuse de l'antiarythmique eproxindine. L'asystolie survint une minute après le début d'une perfusion de 400 mg devant être faite en 5 minutes. On soupçonne une interaction médicamenteuse sur les sites de liaisons aux protéines plasmatiques. – DARRAGH. *Lancet* 1985; 1: 93

PHASE II

Essai clinique d'une substance ayant franchi la phase I, visant principalement à déterminer une dose minimale efficace, soit sur un critère pharmacologique d'évaluation intermédiaire (*surrogate outcome*) comme la tension artérielle, la cholestérolémie, la charge virale, la densité minérale osseuse à titre d'exemple, soit sur un critère d'évaluation qui représente le bénéfice clinique recherché, comme le soulagement de la douleur par un antalgique ou la prévention des infarctus myocardiques par un antiagrégant plaquettaire.

Mortalité médicamenteuse. Il est rarissime que les premiers malades volontaires exposés à un

nouveau produit en meurent, à un stade aussi précoce de son développement.

Fialuridine : défaillance hépatique. Cette nouvelle entité moléculaire antivirale destinée au traitement de l'hépatite B chronique fut responsable de décès par défaillance hépatique au cours du stade II des essais cliniques conduits chez 15 malades dont sept présentèrent une toxicité hépatique grave après une exposition variant de 9 à 13 semaines, cinq d'entr'eux décédèrent et deux autres survécurent grâce à une urgente greffe du foie. Le mécanisme d'action semble être une lésion mitochondriale. L'étude d'une durée prévue de six mois par malade fut immédiatement stoppée dès la survenue de la première hépatopathie fulminante chez un patient exposé durant 13 semaines mais les six autres malades avaient déjà été exposés durant neuf semaines ou plus et pour eux il était déjà trop tard. Cette mini-catastrophe a provoqué une remise en question des mesures de sécurité prises au cours de la phase II du développement des nouveaux produits – HONKOOOP. *Drug Safety* 1997;17:1 – en plus de soulever le problème éthique du consentement éclairé – ALTMAN. *New York Times* 1993;5 oct, col. B7

PHASE III

Phase de l'évaluation clinique d'un médicament ayant franchi la phase II de son développement. L'outil est l'essai thérapeutique comparatif visant à comparer la nouvelle entité avec un placebo ou un médicament de référence quant à son effet sur des critères d'évaluation intermédiaires pertinents, ou sur des critères comparables au bénéfice clinique recherché.

PHASE IV

Terme réglementaire s'appliquant aux études — le plus souvent il s'agit du suivi de cohorte unique — conduites après l'AMM. Ce peut être une condition d'AMM, ou de maintien d'un produit sur le marché à la suite d'un signal alarmant, mais il n'est jamais entrepris avec gaieté de coeur par le fabricant. On enregistre les premiers patients exposés et on les « surveille » pour un certain temps. La grandeur de la cohorte dépend du taux d'utilisation, elle peut atteindre 10 000 pour un produit d'usage fréquent comme un anti-ulcéreux. La durée de surveillance de chaque patient est fonction de la durée moyenne d'un cycle (*course*) de traitement. Après quoi la mise sur le marché serait libérée de toute restriction. Selon INMAN cette pratique entre en compétition en G-B avec le système de la carte verte (PEM).

Les cohortes d'AMM conditionnelles conduites par les promoteurs n'ont pas donné les résultats escomptés et à toute fin pratique se sont démontrées inférieures à la notification spontanée. – COLLERY. *BMJ* 1977;1:96 – Les exemples qui suivent montrent que les enquêtes en phase IV n'ajoutent habituellement rien d'important au profil d'effets indésirables des nouveaux produits.

Britanniques

VOIR Prescription Event Monitoring

Américains : Prazosin, à la recherche de la syncope liée à la première dose – Cimétidine, à la recherche d'un possible agranulocytose, dont le suivi n'a à toute fin pratique rien apporté de nouveau mis à part le fait d'être rassurant. – ROSSI. *JAMA* 1984;252:1030 – HUMPHRIES. *Am J Gastroenterol* 1984;79:593 – Mentionnons aussi lévodopa, méthadone, béclo méthasone en aérosol, stérilet avec progestérone, cyclobenzaprine...

Australiens : Dantrolène, métoprolol, timolol...

Canadiens : Métoclopramide, cyclobenzaprine, pyridostigmine, clonazépam, lévodopa-bensérazide, disopyramide, merformine, spironolactone....

Japonais : Le Japon utilise sur une large échelle le suivi de cohortes hospitalières au lieu d'insister sur la notification spontanée; remarquer que ces cohortes ne sont pas ciblées sur un produit. On gagne ainsi en qualité de surveillance ce qu'on perd en effectif de population exposée.

Néozélandais : Acébutolol, aténolol, métoprolol, sotalol, perhélixiline, valproate, cimétidine, labétalol...

PHENFORMINE : RETRAIT

Cet hypoglycémiant oral de la famille des biguanides causait très rarement des acidoses lactiques dont près de la moitié étaient fatales. Le nombre absolu d'acidoses lactiques n'était pas très élevé puisqu'on l'a déjà estimé à 1/2 500 patients-années. La FDA commença par envisager un usage restreint en exigeant un certificat médical attestant de l'absence de contre-indications; l'*American Medical Association* s'y opposa parce qu'elle y voyait une atteinte à la liberté professionnelle (sic) tandis que le fabricant s'y opposait de crainte de voir les ventes diminuer. Finalement la phenformine fut retirée en 1977 en réponse à une pétition par une association américaine de consommateurs, le *Health Research Group* dirigé par le D^r Sidney WOLFE. Ce succès est presque unique car en général ce genre de pétition aboutit seulement à l'ajout d'une restriction d'emploi dans la monographie.

L'existence de plusieurs autres hypoglycémiantes oraux ne causant pas ce genre de complication explique ce retrait, qui n'aurait pas été justifié s'il s'était agi du seul hypoglycémiant oral connu. Le Canada entérina la décision américaine et demanda au fabricant de la metformine d'effectuer une certaine surveillance de l'acidose lactique avec ce congénère, ce qui fut fait en confiant à un universitaire la publication de Lettres à la rédaction pour demander aux médecins de notifier toute observation clinique d'acidose sous metformine. – BIRON. *Can Fam Physician* 1980;26:638 et *CMAJ* 1980;123:11 et *Union Méd Canada* 1981;110:151

Un croisement des fichiers d'assurance de la province de Saskatchewan indiquait que l'incidence d'acidose lactique sous metformine était de 1/1110 années-patients et que les 9 cas recensés comprenaient des contre-indications et résultaient donc de mésusage par les prescripteurs. – STANG. *Can J Clin Pharmacol* 1997;4:53

PHÉNOLPHTALÉINE : RETRAIT

La FDA, puis l'Agence française et plusieurs autres Agences ont décidé de retirer ce principe actif de laxatifs en vente libre. Les modalités du retrait illustrent la prise de mesures réglementaires très sévères en se basant seulement sur le potentiel cancérigène et génotoxique observé en toxicologie animale (souris), sans aucun argument clinique à l'appui de ces signaux. Pourquoi le rapport avantages:risques apparut-il débalancé aux yeux de certaines Agences, sinon que parce que le bénéfice clinique est minime et l'utilisation souvent abusive, d'autant plus qu'il existe de nombreuses alternatives non pharmacologiques à la constipation. En décembre 1997 le CPMP de l'Union européenne a émis un rapport défavorable à ce produit; au Japon les autorités sanitaires ont annoncé le retrait « volontaire » de cette substance; en Italie les autorités ont opté pour un retrait obligatoire. – WHO. *Drug Information* 1998; 12(1) – Rev Prescr 1997;17(178):744 et 1998;18(181):116 (In French)

PHOCOMÉLIE

Malformation congénitale (dysmorphologie) qui affecta des milliers de bébés nés au début des années soixante après exposition *in utero* au thalidomide. La quasi absence de membres donne aux victimes l'impression d'être nées avec des nageoires de phoque à la place des membres, voilà l'étymologie. Les structures nationales de pharmacovigilance furent mises en place dans le sillage de ce drame.

PHOSPHATASE ALCALINE (PA)

En hépatovigilance, quand le ratio alanine-aminotransférase/phosphatase alcaline > 5, la lésion peut être considérée comme étant de type cytolytique; si le ratio est < 2, l'atteinte peut être considérée cholestatique; entre 2 et 5, elle peut être appelée mixte. L'AST peut remplacer l'ALT dans ce calcul quand celui-ci n'est pas disponible. – BÉNICHOU 1994

PHOTOSENSIBILITÉ

photosensitivity

Réponse cutanée exagérée aux radiations dans l'ultraviolet, familièrement c'est un «coup de soleil» exagéré induit par une substance médicamenteuse ou non. On distingue deux formes cliniques et physiopathologiques, la phototoxicité et la photoallergie.

ROUJEAU. *Thérapie* 1989;44:223 – CIOMS. *PEDS* 1997;6:115

PHYSICIAN'S DESK REFERENCE (PDR)

Compendium américain des médicaments. La contrepartie canadienne est le *Compendium of Pharmaceuticals and Specialities (CPS)*, en France c'est le *Dictionnaire Vidal*.

PHYTOVIGILANCE

Surveillance des effets indésirables des produits pharmaceutiques à base de plantes dites médicinales (*herbal medicines*). Des séquelles et des décès sont possibles. Le phénomène prend de l'importance car le Centre de pharmacovigilance d'Uppsala de l'OMS utilise maintenant les services d'un expert en phytovigilance, Mohamed FARAH, qui vient de publier un article intitulé *Consumer protection and herbal remedies* dans *WHO Drug Information* 1998;12(3)141, le tiré-à-part est disponible auprès du Centre de pharmacovigilance d'Uppsala; son courriel est mohamed.farah@who.pharmasoft.se

La *European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP)* organisait à Londres en octobre 1998 un symposium sur la phytomédecine et la protection des consommateurs – *Uppsala Reports* 1998; 8 (DÉC) – Une enquête de toxicovigilance menée durant 5 ans par le Centre antipoison du Guy's Hospital à Londres a permis de dénombrer 1297 notifications spontanées associées à des produits dits naturels.

– SHAW. *Drug Safety* 1997;17:342 – Le *NEJM* a senti le besoin d'une mise en garde éditoriale contre les risques associés à ces produits – ANGELL. *NEJM* 1998;339:839 – La phytovigilance chinoise s'intéresse vivement au problème – CHAN. *Drug Safety* 1997; 17: 209

Soulignons les hypertensions au ginseng, les anaphylaxies à la gelée royale. Plus graves sont les insuffisances rénales parfois terminales aux plantes chinoises – ADRAC. *Australian ADR Bulletin* 1993; 12(3): 11 - *Canadian ADR Newsletter* 1994; 4(2) – Des extraits de plantes médicinales vendues en Autriche sous le couvert de produits homéopathiques ont donné lieu à des réactions anaphylactiques. On lira avec intérêt DE SMET P et coll, eds. *Adverse Effects of Herbal Drugs*, vol 1. Springer Verlag, 1991 – ainsi qu'un récent article de synthèse – DE SMET. *Drug Safety* 1995; 13: 81

- Le premier risque de la phytovigilance est indirect, c'est le retard diagnostique et thérapeutique, lorsqu'une maladie est grave (cancer...) et doit être traitée par la médecine orthodoxe.
- Le second risque est celui d'EIM reliés aux principes actifs de ces plantes (effets intrinsèques), soit par action directe soit par interaction avec des médicaments orthodoxes.

- Le troisième est celui d'EIM associés à des excipients ou contaminants toxiques (effets extrinsèques) introduits par « erreur involontaire » ou par « erreurs volontaires » de composition concernant les principes actifs (AINS, corticoïde, bendodiazépine, plante substituée).

Le contrôle de qualité, quant ce n'est pas la véracité de l'étiquetage, fait parfois défaut de façon inquiétante. Le terme « naturel » est trompeur et ne garantit pas l'innocuité. Les hépatites au chapparal, aux plantes chinoises, à la valériane, au séné et à bien d'autres produits vendus librement, commencent à ternir la réputation d'innocuité totale dont jouissaient jusqu'à maintenant les plantes médicinales vendues dans les magasins d'alimentation naturelle et en pharmacie.

On peut classer les EIM en *intrinsèques* (de type A ou B, liés au principe actif) et *extrinsèques*, liés à un défaut matériel associé à une fabrication déficiente, dont l'étiquetage ne fait évidemment pas état – DREW & MYERS. *Med J Aust* 1997; 166: 538 – Cette classification peut s'appliquer à la phytovigilance :

EFFETS EXTRINSEQUES

- Contamination par arsénic, cadmium, mercure, métaux lourds, micro-organismes, plomb, résidus pesticides, métabolite toxique, produits radioactifs, thallium...

L-tryptophane. Ce produit a fait beaucoup parler de lui, surtout aux EU, grâce au syndrome de myalgie-éosinophilie. En mai 90 la FDA avait déjà reçu 1 500 notifications dont 23 d'évolution mortelle. L'éosinophilie est importante, supérieure à $10^9/L$ et accompagnée de myalgie et d'autres signes comme un rash, une fièvre. Un contaminant a été suspecté aux EU où cet EIM semblait associé à un fabricant particulier; il s'agit d'un dimère du l-tryptophane. En 1990 aucun cas n'avait été notifié en Australie – ADRAC. *Australian ADR Bulletin* 1990;AUG:4

- Identification erronée, étiquetage inadéquat ou frauduleux; l'existence de quatre terminologies différentes pour chaque plante pose constamment des difficultés aux Centres anti-poisons – BUT. *Lancet* 1993;341:637
- Absence de principe actif ou quantité insuffisante, soit volontaire, soit par absence de contrôle de qualité; c'est ainsi qu'une enquête portant sur 50 marques de ginseng dans onze pays a révélé que la concentration de ginsenoside variait de 0% à 9% – CUI. *Lancet* 1994;344:134
 - Substitution par une autre plante;
 - Substitution par des substances pharmacologiques (hormones, AINS, psychotropes...).
 - Posologie ou préparation inappropriée.

EFFETS INTRINSEQUES

Ils sont moins fréquents; l'EIM résulte alors d'un effet de type A ou B de la plante annoncée – RÉDACTION. *Rev Prescr* 1996; 16(160): 697 (In French) – CASTOT. *Thérapie* 1997;52:97 (In French)

Yohimbine et antagonisme adrénérgique. Cet alcaloïde de l'écorce de *Pausinystalia*

yohimbe possède une activité antagoniste des récepteurs alpha 2-adrénrgiques, susceptible d'induire une hypertension et une anxiété dose-dépendantes, effets de type A, en plus de pouvoir provoquer un bronchospasme, effet de type B. – LANDIS. *Chest* 1989; 96: 1424 – DESMET. *BMJ* 1994; 309: 958

Les exemples suivants sont associés à des risques vitaux et des décès

Acide aristolochique : néphrite interstitielle. Ce composant de la plante médicinale *Aristolochia fangchi* est potentiellement néphrotoxique. Le signal de cette toxicité relevant de la phytovigilance fut une série de neuf observations cliniques de néphrite interstitielle chez de jeunes femmes Belges. On connaît maintenant 80 cas dont plus de la moitié ont évolué défavorablement vers la défaillance rénale terminale. – VANHERWEGHEM. *Lancet* 1993; 341: 387 et 1994; 343: 174

Aconitine : intoxication. Cette plante contient des alcaloïdes hautement toxiques qui doivent être considérablement réduits par ébullition au cours de la préparation. Une publication australienne relate huit observations cliniques inquiétantes associées à des préparations chinoises d'*Aconitum*. – CHAN. *Aust NZJ Med* 1993; 23: 268

Chapparal : hépatotoxicité. Plante médicinale capable de provoquer une hépatite toxique aiguë. Le signal en Amérique du Nord fut une notification à la FDA d'un premier cas en août 1992 suivi de quatre autres, dont celui notifié en décembre 1992 évolua vers une insuffisance hépato-rénale irréversible.

Il y eut déclenchement d'enquête de phytovigilance :

- Analyse rapide des cinq cas américains et de trois autres cas canadiens après recherche documentaire;
- Appel à la notification: une note écrite par le CDC dans le *MMWR* le 30 octobre 92, deux mois après le premier cas, et un message dans le *JAMA* du 20 janvier 1993, un mois après le cas irréversible, pour demander aux médecins de notifier tout EIM relié au chapparal.
- Message de prévention : la FDA s'adresse au public, ce qui est rare, en publiant des messages visant à décourager la consommation du chapparal comme supplément nutritionnel. L'intérêt de cette histoire est l'exceptionnelle rapidité avec laquelle l'enquête de pharmacovigilance fut menée. – NIGHTINGALE. *JAMA* 1993; 269: 328

Ginkgo biloba et hémorragies cérébrales. Trois observations cliniques, toutes inacceptables à cause de l'absence de bénéfice démontré, ont été publiées dans *Neurology* – ROWIN. 1996; 46: 1775 – GILBERT. 1997; 48: 1137 – MATTHEWS. 1998; 50: 1933

PIVOTAL CASE

VOIR Cas indice

PLACEBO CONTROLLED TRIAL

Essai contre placebo, versus placebo, contrôlé par placebo.

PLACEBO, EFFET

VOIR Effet placebo

placebo effect

PLANTE MÉDICINALE

medicinal herb, botanical medicine

Extrait de plante utilisé dans un but thérapeutique, comme s'il s'agissait d'un médicament. Il existe des risques et la surveillance de ces risques dans la population est la phytovigilance. VOIR Phytovigilance

PLAUSIBILITÉ

Nous utilisons ici ce terme en tant que condition et élément de validité d'une notification. On peut distinguer une plausibilité antérieure à la survenue de l'événement indésirable; la suspicion d'EIM doit être plausible à la fois sur le plan biologique et épidémiologique, faute de quoi le lien de causalité peut pratiquement être exclu. Après la survenue de l'événement indésirable on peut examiner la chronologie de la relation médicament suspect-événement indésirable; certaines valeurs temporelles permettent parfois d'exclure une relation causale.

BIOLOGIQUE

On peut définir la *cohérence biologique* comme étant la conformité «aux théories et connaissances actuelles de la science». On peut exclure un EIM non compatible avec les propriétés moléculaires (chimiques, pharmacologiques, immunologiques...) du produit suspect, selon les données actuelles de la science. Par exemple il serait difficile de prétendre que l'arrêt en transit oesophagien d'un comprimé-placebo à base de lactose – parce que le sujet l'aurait avalé en position couchée et n'aurait pas lubrifié son oesophage par l'ingestion de liquide avant et après la prise – serait responsable d'un ulcère oesophagien. Cet EIM au site de transit ne peut survenir que si le produit arrêté à mi-oesophage possède des propriétés irritantes, corrosives, tel qu'une gélule d'hyclate de doxycycline de pH à 2,5.

ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Un EIM de *détection facile* ne serait pas crédible si le produit suspect était un ancien médicament déjà administré à des millions de malades pendant de nombreuses années sans être observé une seule fois, sauf évidemment s'il s'agit d'une interaction avec un nouveau produit ou avec une nouvelle co-morbidité. Lorsqu'une observation clinique isolée présente une imputabilité convaincante fondée sur des critères de type diagnostique (chronologique/sémiologique) on parle d'un *EIM orphelin* et il faut assumer l'existence d'une idiosyncrasie rarissime chez le malade.

CHRONOLOGIQUE

Le délai d'apparition

Il n'est pas plausible quand il est négatif, trop court ou trop long.

- **Négatif.** Les délais négatifs sont le plus souvent découverts après vérification des dates de l'événement indésirable et de l'administration du produit suspect. Cette vérification de la fiabilité factuelle ne pose pas de problème d'interprétation et permet d'attribuer immédiatement une imputabilité de niveau -1, *exclue*.

- **Trop court.** Avant d'exclure sur la base d'un délai trop court il faut prendre en compte le mécanisme d'action et l'absorption, en plus du profil chronologique fourni par l'analyse de toutes les notifications connues mondialement (fabricant et OMS).

- **Trop long.** La plus grande prudence est de mise avant d'estimer qu'un délai est trop long.

Deux situations sont possibles :

- Un délai trop long *après la première dose* durant la poursuite du traitement. Il existe un biais

naturel de notification, qui joue contre la suspicion des EIM qui surviennent après des mois Voir e des années de traitement. C'est pourquoi il faut toujours assumer l'existence de délais supérieurs aux plus longs qui ont été publiés ou notifiés. VOIR Délais d'apparition très longs

– Un délai trop long *après la dernière dose* (temps de latence). La pharmacocinétique du produit chez le patient exposé joue un rôle important dans ce type d'exclusion. Le plus long délai connu est celui de l'adénocarcinome vaginal qui apparaît une vingtaine d'années après exposition in utero au diéthylstilbestrol. Dans certaines catégories d'EIM on peut fixer des limites assez courtes. C'est le cas des hépatite aiguës : le temps de latence, sauf si le produit est métabolisé lentement, ne dépasse pas 15 jours pour une lésion cytolytique et 30 jours pour une lésion mixte ou cholestatique. – BÉNICHOU 1994

Le délai de disparition

Même si un déchallenge semble être positif, il peut l'être trop rapidement ou trop lentement pour être plausible.

- **Trop court.** Quand l'EIM est de type A et que la demi-vie du produit est très longue, une disparition de l'EIM quelques heures après la dernière prise ne supporte pas la causalité médicamenteuse

- **Trop long.** Quand l'EIM est de type A et que la demi-vie du produit est très courte, une disparition de l'EIM qui se fait sur plusieurs mois après la dernière prise ne supporte pas la causalité médicamenteuse.

PNEUMONITE

Inflammation pulmonaire non infectieuse résultant en une alvéolite diffuse, de présentation aiguë ou sous la forme d'une fibrose lentement progressive. – CIOMS. *PEDS* 1997;6:115 – En guise d'exemple un diurétique thiazidique peut exceptionnellement provoquer une pneumonite aiguë. – BIRON. *CMAJ* 1991; 145: 28

PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE

interstitial lung disease

Présence constatée radiologiquement de cellules inflammatoires ou de substances anormales dans le tissu interstitiel. Peut être causée par exemple par l'antimitotique bléomycine, un sel d'or antirhumatismal, l'anti-arythmiques amiodarone, un sulfonamide antibiotique. – CIOMS. *PEDS* 1997; 6: 115

PNEUMOVIGILANCE

Domaine de la pharmacovigilance appliqué aux effets indésirables affectant le poumon. Le CIOMS a parrainé une réunion de consensus sur les définitions des EIM pulmonaires. – CIOMS. *PEDS* 1997;6:115 – Un guide d'imputation des pneumopathies interstitielles a été proposé lors d'une autre réunion de consensus : FOURNIER. *Presse Med* 1989;18:1333 (In French)

POISON CONTROL CENTER

VOIR **Centre antipoison**

POSTERIOR ODDS

VOIR **Cote postérieure**

POSTMARKETING SURVEILLANCE (PMS)

VOIR **Pharmacovigilance**

POSTMARKETING SURVEILLANCE (PMS)

Un périodique porta ce nom pendant quelques années mais fut absorbé en 1994 par le *Pharmacoepidemiology and Drug Safety (PEDS)*.

POSTMARKETING SURVEILLANCE OF DRUG SAFETY

→

Pharmacovigilance**POURQUOI LA PHARMACOVIGILANCE**

Parce que ni l'expérimentation animale (toxicologie préclinique), ni les essais thérapeutiques comparatifs (phase III) ne suffisent à connaître entièrement le profil de toxicité d'un nouveau produit. On peut dire que le développement, le cycle de vie (*life cycle*) d'un produit se poursuit même après la mise sur le marché. Les trois stades du développement (préclinique, clinique, postmarketing) possèdent des limites qui font de la notification spontanée – et parfois des enquêtes épidémiologiques – une étape incontournable.

POURQUOI LA TOXICOLOGIE PRÉCLINIQUE NE SUFFIT PAS

La toxicologie animale ne remplace pas – ni ne remplacera dans un avenir prévisible – la pharmacovigilance. Les études de toxicologie sont conduites sur des modèles animaux et des préparations d'organes, de cellules, de fractions microsomales, de constituants nucléaires comme l'ADN. Elles font partie intégrante du développement de nouvelles molécules destinées à devenir un médicament.

GRANDES LIGNES

- La toxicité aiguë est celle qui apparaît peu après dose unique, que l'on administre à des rongeurs (rat, souris) et des non-rongeurs (chien).
- La toxicité subchronique est celle qui apparaît après 7 et 14 jours d'exposition.
- La toxicité chronique est celle qui apparaît après traitement continu, habituellement de 2 à 52 semaines. Elle sera d'autant plus longue que l'on prévoit un traitement prolongé chez les patients. Le rat est souvent utilisé, de même que le chien Beagle.
- La pharmacocinétique animale est facilitée par l'emploi de radio-isotopes et de l'autoradiographie. L'incubation dans des préparations microsomales de source animale et humaine s'avère utile.

MUTAGÉNICITÉ

Le potentiel mutagène est celui d'une interaction avec l'ADN de cellules somatiques. On recherche les mutations génétiques, les aberrations chromosomiales, les dommages à l'ADN. Cette propriété nocive est recherchée précocément en phase préclinique du développement d'une nouvelle molécule et sa découverte met presque universellement fin au développement du produit. On recherche les mutations génétiques, les aberrations chromosomiales, les dommages à l'ADN. Le pouvoir mutagène est évalué surtout in vitro.

CANCÉROGÉNÉCITÉ

Le potentiel cancérogène s'explore durant habituellement 6 et 12 mois, Voir e 24 mois, chez le rat et la souris.

REPRODUCTION

Le potentiel d'interférence avec la reproduction est divisé en trois segments:

- Segment I : on administre le produit avant l'accouplement pour dépister l'effet sur la fertilité. Par exemple, si le produit est destiné à des hommes, on l'administre pendant 70 jours (i.e. longueur de la spermatogénèse) à des rats mâles.
- Segment II : on l'administre durant la grossesse pour explorer le potentiel tératogène (interaction avec l'ADN des cellules germinales).
- Segment III : l'administration se fait durant la période périnatale et postnatale pour explorer l'effet lors du travail et durant l'allaitement.

LE PROBLEME

Lors des premiers essais cliniques de phase I on ne connaît pas encore tout le potentiel toxique d'une nouvelle entité moléculaire. Pourquoi?

- L'animal ne réagit pas à 100% comme l'humain; le parallélisme animal = humain n'est tout simplement pas constant; ainsi l'absence de tératogénicité expérimentale ne constitue pas une garantie certaine pour les femmes;
- Les effets indésirables médicamenteux (EIM) subjectifs (symptômes) ne peuvent être recueillis; on ne demande pas à un rat s'il a mal à la tête...
- Plusieurs pathologies médicamenteuses n'ont pas de contrepartie chez l'animal;
- La variété d'espèces animales est limitée à quelques rongeurs (fort utiles et pas trop chers) et quelques non-rongeurs, sinon le coût et le temps deviendraient prohibitifs;
- Une classe pharmacologique peut sembler sécuritaire et tout à coup une molécule légèrement différente ne l'est plus.

POURQUOI L'ENQUÊTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE NE SUFFIT PAS

Le grand avantage de la notification spontanée est sa sensibilité qui dépasse celle des enquêtes observationnelles et son ouverture à tous les produits suspects, tous les organes atteints et toutes les catégories de consommateurs exposés. Les effets rarissimes sont souvent manqués par les cohortes uniques, même avec des effectifs atteignant 10 000. Quant aux enquêtes promotionnelles qui ne sont ni scientifiquement valides ni éthiquement valables, on peut et on doit les ignorer. Même la plus éthiquement crédible méthode de la « surveillance des événements après ordonnance » (*Prescription Event Monitoring*) telle que pratiquée à Southampton n'a pratiquement produit aucun signal important.

Ce qui ne l'empêche pas bien sûr de pouvoir préciser certaines fréquences et certains facteurs favorisants – VENNING. *BMJ* 1983; 286: 289 et 365 – Même les croisements de fichiers impliquant des centaines de mille ordonnances et diagnostics, peuvent rater un EIM rare si celui-ci « n'entre pas » dans la base de données médico-pharmaceutiques : médicaments non remboursés, ÉI bénins ou non spécifiques, ÉI erronément identifiés ou omis.

Antihistaminique H1 : cohorte versus notification. Il s'agit d'un suivi de cohorte exigé par la FDA qui a elle-même publié une démonstration a posteriori de l'inefficacité d'une enquête prospective en phase IV par rapport à la notification [ROSSI. *JAMA* 1984;252:1030]. Le critère de succès était l'ajout de nouveaux EIM au libellé de la monographie. Une plus grande proportion de ces ajouts provenaient de la notification plutôt que le coûteux suivi de milliers de patients exposés.

Bêta-bloquant et arthralgie. Une enquête rétrospective suggérait que les arthralgiques

n'étaient pas plus souvent exposés aux bêtabloquants que des témoins sans arthralgie – *BMJ* 1985; 291: 1684 – Pourtant des britanniques publièrent 18 cas surtout reliés au métoprolol – SAVOLA. *BMJ* 1983; 287: 1256 – tandis que la FDA publiait 5 autres observations cliniques – *JAMA*. 1986; 255: 198 – dont deux incluaient un rechallenge positif. Qui a raison ? Il est clair qu'une enquête cas-témoins n'a pas la sensibilité requise pour mettre en évidence un EIM très rare survenant sur un taux de référence important.

Tibolone. Voici l'exemple d'une enquête en phase IV de type suivi de cohorte, qui n'a rien ajouté à la notification spontanée. Cet hormone de substitution est un stéroïde de synthèse, à la fois estrogène, progestatif et androgène, utilisé en Europe depuis 1991 contre les bouffées de chaleur qui persistent plus d'un an après la ménopause. Les 1639 notifications soumises en trois ans à la pharmacovigilance britannique et un suivi de cohorte d'une durée d'un an, ont toutes deux montré "des profils de toxicité largement similaires" – CSM/MCA. *Curr Problems in Pharmacovigilance* 1994;20:14

POURQUOI LES ESSAIS CONTROLÉS DE LA PHASE III NE SUFFISENT PAS

Parce que a priori la structure même des études contrôlées ne le permet pas. Ce sont les motifs a priori. Leur structure prévoit une comparaison au placebo ou à un traitement standard et l'évaluation des effets indésirables dans des conditions de double-insu. La durée d'administration est courte, les patients sont homogènes et très sélectionnés; il n'y a pas de comédication ni de comorbidité habituellement permises; le nombre de sujets est restreint, la durée de traitement et la durée de suivi après traitement est limitée; l'observance est optimisée. – FAICH. *J Clin Res Drug Dev* 1997; 1: 75 – Autrement dit le contexte expérimental est peu pertinent, peu représentatif, difficilement transférable, certains le disent artificiel, aseptisé, ou caricatural, de ce qui se passera après le lancement du produit.

Parce que a posteriori l'histoire de la pharmacovigilance nous démontre a posteriori que ces essais comparatifs pre-AMM ne suffisent pas.

ASPECT QUANTITATIF DES EFFECTIFS : ILS SONT INSUFFISANTS

L'absence d'un EIM dans une première série de patients exposés ne veut pas dire qu'ils ne surviendra pas plus tard. L'insuffisance des effectifs est fonction de la rareté de l'EIM. Les statisticiens nous disent qu'il faut exposer 3 000 patients pour avoir 95% de chances de déceler au moins un EIM dont l'incidence réelle serait de 1/1 000; il faut exposer 4600 patients pour avoir 99% de faire cette détection, en vertu de la «règle des trois» et de la «règle des quatre-virgule six» basée sur la loi de Poisson que les statisticiens appliquent aux événements rares.

L'effectif varie habituellement en dessous de 2500 patients. L'effectif moyen des phases III pour un AINS était en 1994 de 2128 patients en Europe, 2 732 malades aux É-U et 1 651 sujets au Japon – HOMMA. *DIJ* 1994; 28: 413 – Si un EIM ne survient pas chez 2 500 patients exposés, il y a 95% de probabilité que sa vraie fréquence soit inférieure à 1/833 et 99% de confiance qu'elle soit inférieure à 1/543. Il est rare qu'un effectif dépasse 5 000. Au cours des phases III de produits introduits en GB entre 1987 et 1989 la médiane était de 1528 patients – RAWLINS. *Bull Roy Coll Physicians* 1991; 302: 223

ASPECT QUALITATIF DES PATIENTS : LEURS CARACTÉRISTIQUES SONT NON-REPRÉSENTATIVES

Population cible plus hétérogène que l'échantillon étudié.

La population exposée au produit après commercialisation diffère considérablement de la population étudiée durant les essais de phase III. Cette différence n'est pas un accident historique, c'est un fait inévitable découlant de la structure même de l'essai clinique et des habitudes d'utilisation des médicaments par les patients et les professionnels qui les conseillent. COLLET et coll. distinguent clairement entre les six populations du domaine thérapeutique – *Eur J Clin Pharmacol* 1991;41:267

La «population étudiée» est extrêmement restreinte à cause de très nombreux critères d'inclusion et d'exclusion explicites et implicites. La «population de distribution» correspond à celle qui effectivement consommera le produit. Il arrive parfois et même souvent que l'indication diffère de celle des études de phase III. STROM a bien souligné à quel point le dérapage des indications peut modifier profondément le profil de la population consommatrice. On les sélectionne tellement qu'ils ne ressemblent pas beaucoup aux futurs consommateurs – *Am J Med* 1985; 78: 475

Le sexe.

Les femmes forment 52% de la population mondiale et consomment encore plus souvent et plus longtemps que les hommes mais sont insuffisamment représentées dans les essais thérapeutiques hormis ceux qui concernent la reproduction, la ménopause et l'oncologie gynécologique.

L'exemple des femmes. En prévention cardiovasculaire, les femmes ont été exclues des principales études. Pourtant ce sont elles qui consomment le plus d'antihypertenseurs et d'hypolipidémiants. La situation est telle que la FDA a levé en 1993 l'interdiction aux femmes en âge de procréer de participer des essais médicamenteux. Même sans ce changement on aurait pu utiliser des femmes ménopausées pour tester l'effet des antihypertenseurs et des hypolipidémiants sur la qualité et la quantité de la survie des femmes mais on ne l'a pas fait.

Pourquoi on ne l'a pas fait ? Craignait-on qu'avec les hypolipidémiants en prévention primaire et avec les antihypertenseurs contre la forme bénigne de l'hypertension, les bénéfices thérapeutiques soient moins impressionnants lorsqu'exprimés en termes de différence de risque? La FDA met ainsi en doute avec raison l'idéologie selon laquelle toutes les thérapies considérées efficaces et sécuritaires chez l'homme le sont automatiquement chez la femme.

L'indication.

L'indication comme critère d'inclusion dans une étude est souvent étroite, qualitativement (une seule maladie) et quantitativement (un seul stade de gravité).

L'âge.

Les études contrôlées n'incluent pas de bébés, de nourissons allaités, d'enfants, et habituellement pas d'adolescents ni de personnes âgées. Pourtant un tiers de la population mondiale est faite d'enfants de moins de 15 ans. Six pour cent de la population mondiale est âgée de plus de 65 ans et ce groupe consomme plus de médicaments que les plus jeunes. L'exclusion des personnes âgées a mené à plusieurs posologies excessives pour ce groupe d'âge.

La médication concomitante.

La comédication est un critère d'exclusion dans les essais; pourtant la monothérapie dans la

population cible est un phénomène rare. Les interactions médicamenteuses sont difficilement détectables à l'avance sauf exception. Presque toutes les interactions médicamenteuses ont été découvertes et continueront de l'être par notification spontanée.

La morbidité concomitante.

La pathologie concomitante est un critère d'exclusion dans les essais cliniques; pourtant la clientèle d'un praticien compte toujours des arthritiques, des diabétiques, des alcooliques; des insuffisants rénaux, hépatiques, cardiorespiratoires; des immunodéficients, des hypertendus, des déprimés, des anorexiques, des obèses, des sidéens, des cancéreux, etc.

Les interventions concomitantes non-pharmacologiques

Chirurgie, radiothérapie, alimentation, dénutrition, malnutrition, déshydratation, tabagisme, convalescence, coups de soleil et coups de chaleur, excès d'alcool, habitudes culturelles du pays. Ces facteurs peuvent influencer dans les deux sens la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du produit suspect.

La physiologie.

Certaines situations physiologiques sont des critères d'exclusion dans les essais: femmes enceintes, nouveau-nés, femmes fertiles, femmes menstruées, femmes qui allaitent, nouveau-nés allaités, enfants en croissance.

ASPECTS QUANTITATIFS DE L'EXPOSITION

Durée d'exposition.

Dans les essais cliniques l'exposition est trop courte : quelques semaines à quelques mois habituellement. Certains EIM n'apparaissent qu'après des mois ou des années de traitement continu, d'autres exigent une dose cumulée jamais atteinte en phase III.

Felbamate. Quand cet anti-épileptique fut lancé, 900 malades y avaient été exposés pour plus de 6 mois – BRODIE. *Lancet* 1995; 346: 918 – Pourtant 4000 épileptiques avaient fait partie des essais contrôlés. Ce sont les effectifs des patients exposés suffisamment longtemps qui font le plus souvent défaut dans tous les essais contrôlés.

La posologie et le mode d'administration.

Une fois commercialisé le produit est prescrit (ordonnances) et consommé (observance) à doses variables, sujet à surdose massive (tentative suicidaire, accident pédiatrique); il peut être l'objet d'une voie ou d'un mode d'administration inhabituel. Des erreurs peuvent se produire dans la rédaction d'ordonnance, dans la délivrance en pharmacie, dans la distribution en institution, dans la consommation personnelle, dans l'administration par une infirmière, dans l'horaire (chronopharmacologie).

L'observance.

La fidélité au traitement dans la population des consommateurs est-elle la même que celle des sujets d'essais cliniques ? Certainement pas. Même des glaucomeux ayant perdu une partie de leur champ visuel oublient parfois d'instiller un collyre. C'est humain et il ne faudrait pas viser à une observance de 100 % imposée dans tous les domaines sans risquer une coercition qui favoriserait l'industrie du médicament (l'observance augmente les ventes...) et les assureurs (en vérifiant l'observance grâce aux bases informatisées de réclamations, ils pourraient un jour refuser de rembourser

de traiter les inobservants délinquants...).

CARACTÉRISTIQUES DE L'EFFET INDÉSIRABLE

Temps de latence.

Si l'EIM apparaît plusieurs mois (syndrome du practolol...) ou quelques années (cancer du vagin après DES in utero...) après la fin de l'exposition, il est difficile voire impossible à détecter durant les essais tellement la durée du suivi est limitée.

Fréquence dans la population de référence.

Si l'EIM est un symptôme communément répandu dans la population générale ou dans la population souffrant de la maladie traitée, et si l'EIM est rare chez les exposés, il devient non seulement impossible à déceler durant les essais cliniques mais même la notification spontanée pourrait s'avérer insuffisante et il faudra recourir à une étude structurée. Les EIM de type C comme les thromboembolies sous anovulant ou sous hormones de substitution exigent des études épidémiologiques de type suivi de cohortes et surtout de type cas-témoins. Les EIM paradoxaux comme les arythmies sous antiarythmiques exigent des essais thérapeutiques comparatifs.

LES CRITERES D'ÉVALUATION

Les critères (*outcome measures*) choisis pour évaluer l'efficacité d'un produit ne sont pas les mêmes que l'on choisirait si l'on voulait se concentrer sur les effets indésirables, tant sur le plan clinique que paraclinique. A titre d'exemples, un questionnaire fouillé sur la sexualité ne fait généralement pas partie du protocole d'évaluation d'un nouvel antidépresseur; l'échocardiogramme ne faisait pas partie des essais thérapeutiques de nouveaux anorexigènes; le dosage des lipoprotéines (a) n'était pas inclus dans l'évaluation du troglitazone — AMERY. *PEDS* 1999; 8 : 61

POUR UNE INFORMATION MÉDICALE ÉTHIQUE (PIME)

Section française du *Medical Lobby for Appropriate Marketing (MaLAM)*, un réseau de professionnels de santé qui surveillent l'éthique des publicités de produits médicaux, en particulier pharmaceutiques; elle se voudrait être une sorte de « *Amnesty du Médicament* ». David contre Goliath...RÉDACTION. *Rev Prescr* 1988;8(75):249 (In French)

PRACTOLOL : RETRAIT

Ce bêtabloquant commercialisé en GB causa un syndrome oculo-cutanéomuqueux communément appelé « syndrome du practolol » et dont voici ses principales caractéristiques cliniques:

- Ophtalmopathie comprenant une dessiccation de la cornée menant jusqu'à la cécité;
- Fibrose rétro-péritonéale pouvant mener à l'occlusion intestinale et urétérale;
- Syndrome lupique, psoriasis.

Délais d'apparition déroutants. Le nombre assez important de victimes en fit un drame mais pas un scandale car il n'y eut pas de négligence, étant donnés des délais d'apparition (après première prise) et des temps de latence (après dernière dose) très longs, variables et déroutants. Les industriels se sont parfois servi de cet exemple pour dénigrer la notification spontanée en soulignant que la découverte du syndrome avait accusé un certain retard. Ce retard fut l'une des raisons qui poussèrent le P^r INMAN à développer une variante de suivi de cohortes, le *Prescription Event Monitoring (PEM)* familièrement désigné « système de la carte verte » (*green card system*).

On n'avait pas décelé ce syndrome durant les essais cliniques de phase III débutés en 1966, ni au cours des essais précliniques de toxicité animale après la synthèse en 1964, ni durant les premières années après la commercialisation en 1970. Le premier cas de syndrome oculo-cutanéomuqueux ne suscita pas de suspicion en juin 1974; les notifications s'élevèrent à 80 en 1972, les premiers cas de lupus érythémateux furent observés en 1972 et les quatre premiers psoriasis furent suspectés en 1974. On observa le premier cas de péritonite sclérosante fin 1974, puis le premier cas de surdité par «otite moyenne sécrétoire». La première conjonctivite fut suspectée par le D^r Peter WRIGHT, un ophtalmologiste astucieux qui commença à soupçonner le produit après avoir vu plusieurs syndromes oculaires rares et atypiques.

Le premier appel à la notification (*call for reporting*) fut fait en 1972, une lettre circulaire expédiée par le fabricant fut immédiatement suivie de plus de 200 rapports d'ophtalmopathies incluant l'ulcération cornéenne et même la cécité permanente. Des courriers à visée préventive (*warning letters*) furent expédiés 3 fois par le fabricant, renforcés par 2 lettres de renseignement et une d'avertissement expédiées par le CSM en 1975 et 1976, à titre de mesures réglementaires. Parmi les mesures préventives, on restreignit l'accès du produit aux seuls hôpitaux en juillet 1975, et finalement ce fut le retrait du marché en septembre 1976.

On observa un délai d'apparition maximal de 18 mois pour les éruptions et de 34 mois pour la péritonite, et un délai moyen de 23 mois pour les troubles oculaires. En rétrospective ce fut la fibrose péritonéale qui s'avéra difficile à découvrir car elle pouvait apparaître jusqu'à trois ans après la dernière dose, une période de latence plus que déroutante. Le risque était d'autant plus inacceptable que l'indication était d'ordre prophylactique et qu'il existait déjà d'autres antihypertenseurs sur le marché. D'autres pays où le produit fut commercialisé n'ont rien découvert. On évalue l'exposition à environ un million de malades; une compensation financière fut accordée à 915 victimes britanniques, ce qui est tout à l'honneur des responsables. La suspicion ne débuta que deux ans après lancement (1972 à 1974). Le retrait du marché survint six ans après lancement (1970-1976).

WRIGHT P. Untoward effects associated with practolol administration: oculomucocutaneous syndrome. *BMJ* 1975; 1: 595-598 – EDITORS & WRIGHT. *BMJ* 1975; 2: 577 – INMAN WHW. In: Colombo et al, eds. *Epidemiological evaluation of drugs*. Littleton: PSH Publishing, 1977: 231

PRÉCHALLENGE

En pharmacovigilance.

Administration antérieure du médicament suspecté (sans préjuger de la survenue ou non de la réaction indésirable). Cette information fait partie des antécédents dans le bilan médical et constitue un élément important de l'informativité.

En pharmacothérapie.

Le médecin qui prescrit consciencieusement un produit doit s'enquérir d'éventuels préchallenges et de tout EIM associé : les antécédents médicamenteux ne font pas seulement partie d'une notification dont l'informativité est complète, ils font aussi partie d'un dossier médical bien tenu.

Halothane : les préchallenges comme facteurs favorisants. L'hépatotoxicité parfois fatale de ce gaz anesthésiant est bien connue. Son utilisation n'a pas encore été entièrement remplacée par celle d'analogues plus coûteux comme l'enflurane; entre 1985 et 1995 la pharmacovigilance britannique a recueilli 15 notifications

d'hépatotoxicité nécessitant une greffe du foie [CSM]. Ce produit illustre comment l'étude des *séries de cas* notifiés spontanément dans les bases de données nationales permet de mettre en lumière des facteurs favorisants; leur prise en compte par les prescripteurs serviront de mesures de prévention.

– *Préchallenge* : Le fait d'avoir été anesthésié préalablement avec cet agent augmente le risque d'hépatotoxicité.

– *Préchallenge récent* : Le fait d'avoir été exposé récemment augmente le risque; ainsi quatre des 15 cas britanniques mentionnés ci-avant l'avaient été un mois auparavant; on recommande de respecter un intervalle d'au moins trois mois.

– *Préchallenge positif* : Le fait d'avoir éprouvé une réaction fébrile, voir e un ictère, représente une contre-indication quasi absolue. – RAY. *Br J Anaesthesia* 1991; 67: 84

– CSM/MCA. *Current Problems in Pharmacovigilance* 1997; 23: 7

PRÉCHALLENGE NÉGATIF

Absence de survenue de la réaction indésirable lors de l'administration antérieure d'un produit suspect. Sur une fiche de notification cette information fait partie des antécédents médicamenteux (*past drug history*). Deux remarques s'imposent:

- Un préchallenge négatif n'est pas toujours un argument contre l'étiologie médicamenteuse car si le mécanisme est immunologique un préchallenge négatif peut avoir joué un rôle sensibilisant et constituer malgré les apparences un argument en faveur de la causalité médicamenteuse

- Un préchallenge négatif effectué à faible dose n'exclut pas l'imputabilité d'une réaction apparue après une forte dose si le mécanisme est dose dépendant. De même un préchallenge négatif par voie orale n'exclut pas une réaction indésirable au médicament administré par voie intraveineuse.

PRÉCHALLENGE POSITIF

Survenue d'une réaction indésirable lors de l'administration antérieure d'un produit suspect. Sur une fiche de notification cette information fait partie des antécédents. On distingue le préchallenge positif spécifique (même produit, même réaction) et non spécifique (produit apparenté, réaction apparentée). Un préchallenge positif constitue un facteur favorisant lié au malade, appuie l'étiologie médicamenteuse et fait partie des critères prédictifs puisque sa survenue précède celle de l'événement indésirable à imputer. Par exemple un préchallenge positif chez un patient présentant une urticaire profonde (*angioedema*) après exposition à un IEAC pourrait augmenter par un facteur de 10 le risque relatif de représenter cet EIM lors d'une réintroduction.

PREFERRED TERM

VOIR Terme préconisé

PREMIERE DOSE, PHÉNOMÈNE DE LA

first dose phenomenon

Variété de réaction de type A qui se manifeste presque exclusivement après la première prise chez la plupart des malades affectés. Il peut s'agir d'un effet pharmacologique exagéré (facilement évitable en débutant avec des doses fractionnées), d'un effet paradoxal ou d'un effet latéral. Quelques exemples:

Terfénadine. Des réactions neuro-psychiques ont été rapportées avec la première dose de terfénadine, un antihistaminique H1 non sédatif désormais suspendu pour motif de cardiotoxicité. – NAPKE. *Lancet* 1989;2:615

IECA. Cette classe d'antihypertenseur peut occasionner une hypotension orthostatique

symptomatique lors de la première prise chez un insuffisant cardiaque.

Dihydropyridine. La nifédipine à libération immédiate peut provoquer une crise d'angor dès la première dose, probablement par tachycardie réflexe exagérée, Voir e par vol coronarien.

PRESCRIBER UPDATE

Bulletin indépendant de pharmacothérapie, membre de l'ISDB. SIEGE: Therapeutics Section, Ministry of Health, POB 5013, Wellington, New Zealand

COURRIEL

margaret-ewen@moh.govt.nz

FAX

64.04.496.22.29

PRESCRIPTION EVENT MONITORING (PEM)

La « surveillance des événements après ordonnance » est un type particulier de suivi de cohorte en phase IV où chaque sujet sert de propre témoin pendant et après exposition au produit suspect. Créée en 1980 par le P^r INMAN, elle est maintenant dirigée par le P^r MANN, à la *Drug Safety Research Unit (DRSU)* à Southampton en GB – drmann@dsrcu.u-net.com – et financée par l'industrie sous forme de « dons inconditionnels », administrée par un Trust et enregistrée comme fondation à but non lucratif (*registered independent charity*). Les matériaux sont les dossiers médicaux des cabinets de généralistes, une cohorte comprend en moyenne 10 979 patients exposés à un produit récemment commercialisé et choisi par la DSRU comme objet d'étude.

Voici le fonctionnement : dès qu'un patient fait remplir la première ordonnance à la pharmacie, l'enquêteur en est averti par télématique par la *Prescription Pricing Authority*, permettant d'identifier le généraliste et le patient. Six mois plus tard l'enquêteur expédie un courrier aux prescripteurs généralistes et leur demande alors de recopier volontairement et bénévolement sur une « carte verte » la liste des *événements médicaux* déjà notés dans le dossier médical durant les 6 mois depuis la première ordonnance, sans égard à l'imputabilité – puisque ces événements ont été notés dans le contexte d'une pratique normale et non dans l'optique d'une enquête pharmacoépidémiologique.

Comme la majorité des patients ne poursuivent pas le traitement pendant plus de quelques mois, la période d'observation après l'arrêt sert de période témoin pour une comparaison intra-produit. On compare aussi le taux des événements médicaux durant le premier mois de traitement avec le taux durant les mois subséquents, indépendamment de la continuation du traitement. La base de données permet aussi de faire des comparaisons entre produits.

A plus d'un titre le PEM manque de sensibilité pour identifier de nouveaux effets rares, entre autres parce que le taux des médecins répondants au cours des 65 études est seulement de 57,6% (39,6% à 74,1%) et il ne tend pas à augmenter car il se trouve en compétition, quant à la disponibilité des médecins pour ce genre de bénévolat, avec la notification spontanée (carte jaune) et avec les « enquêtes promotionnelles » conduites par les fabricants. Ce système, contrairement à celui de la carte jaune répandu dans les nombreux pays qui collaborent avec le Centre de pharmacovigilance d'Uppsala, ne fut guère imité à l'étranger si ce n'est en Nouvelle Zélande où le suivi est de 4-5 ans par malade exposé et la taille moyenne des cohortes est de 10 228 patients – COULTER. *BMJ* 1996; 313: 756

Le PEM (carte verte) s'est avéré utile pour quantifier quelques EIM déjà connus et ainsi rassurer les commanditaires, les prescripteurs et les autorités. Mais elle est moins utile que la notification

spontanée (carte jaune) pour détecter de nouveaux signaux.

Cisapride et tachycardie. En 1992 le Programme *SIGNAL* du Centre d'Uppsala permit de détecter ce signal et de le publier la même année – OLSSON. *BMJ* 1992;305:748 – En même temps le produit suspect était suivi par la PEM mais la méthode s'avéra incapable de détecter cette nouvelle association et INMAN publia sa réfutation – *BMJ* 1992;305:1019. Toutefois ce signal reçut confirmation de la part de cliniciens à deux reprises au cours des années suivantes – USHA. *Indian J Pharmacol* 1994;26:233 – AHMAD. *Lancet* 1995;345:508

Le PEM possède une grande qualité qui est celle de ne pas poser de problème d'ordre éthique:
 – le médecin n'est pas rémunéré pour prescrire le nouveau produit,
 – la décision de prescrire le produit au patient n'a pas été prise en fonction d'une enquête,
 – la décision de noter des événements indésirables au dossier du patient n'est pas prise en fonction d'une enquête.

Il fallut attendre plusieurs années pour voir la publication des résultats dans des périodiques médicaux. Une série de dix enquêtes parut finalement en 1993 puis d'autres suivirent en 1998. – INMAN. *PEDS* 1993; 2: 239 & 259 – MACKAY. *Drug Safety* 1998; 19: 343

- **Alendronate** – 1523 patients; on quantifie le taux des oesophagites mais cette réaction était déjà attendue
- **Bambutérol** – 8098 patients; quelques EIM non libellés sont observés
- **Cisapride** – 13 234 patients; bien toléré, peu d'EIM.
- **Fluconazole** – 15 105 malades; presque aucun EIM.
- **Fluoxétine** – 12 692 malades; incidence d'EIM faible et acceptable, pas de décès.
- **Fluvoxamine** – 10 983 patients; l'incidence des EIM plus élevée dans cette cohorte que dans celles de 3 autres agents de la même classe
- **Itraconazole** – 13 645 exposés; presque aucun EIM.
- **Lamotrigine** – 11 316 patients; on quantifie le taux des syndromes de Stevens-Johnson, un EIM déjà connu
- **Moclobémide** – 10 835 patients; on observe des galactorrhées
- **Nicardipine** – 10 910 patients; pas d'excès dans les décès ou risques vitaux mais il fut également impossible de déceler un effet protecteur.
- **Oméprazole** – 16 204 patients; pas de risques vitaux ni de décès.
- **Paroxétine** – 13 741 patients; aucun nouvel EIM ne fut identifié mais on a pu préciser le profil des EIM et les comparer avec 3 autres agents de la même classe; à titre d'exemple l'incidence de dysfonction sexuelles chez l'homme est plus grande qu'avec la fluoxétine ou la fluvoxamine.
- **Rispéridone** – 7684 patients; les symptômes extrapyramidaux sont rares
- **Sertraline** – 12 734 patients; on a pu préciser le profil des EIM et les comparer avec 3 autres agents de la même classe
- **Térolidine** – 12 457 patients; quelques EIM inattendus sont observés mais ils ne perturbent pas l'équilibre avantagé : risque (étourdissement, confusion, céphalée).
- **Venlafaxine** – 12 642 patients; observation de 13 surdosages

- **Vigabatrin** – 10 178 patients; on observe des défauts du champ visuel
- **Zopiclone** – 11 543 patients; faible potentiel de dépendance, faible incidence d'EIM, sécuritaire en surdose.

PRESCRIRE INTERNATIONAL

Version anglaise, bimestrielle (6 numéros par an), épurée des questions ne touchant que la France, de la *Revue Prescrire*, complétée d'un index des 5 dernières années. Par exemple en février 1997 paraissaient les 28 pages du N° 27, Volume 6, traitant de six nouveaux produits, deux questions de pharmacovigilance, deux synthèses (dont une sur la phytothérapie), un index et un éditorial sur l'hermétisme des agences de réglementation pharmaceutique. Chaque article est soumis à une relecture critique par au moins 25 professionnels avant d'être publié. Un index des cinq années précédentes paraît annuellement. La lecture et l'abonnement sont fortement recommandés aux anglophones.

SIEGE SOCIAL: 83, bd Voltaire, 75011 Paris France
 COURRIER POSTAL: Prescrire International, POB 459, 75527 Paris Cedex 11, France
 TÉL: 33.1.47.00.94.45 FAX: 33.1.48.06.52.37
 COURRIEL: international@prescrire.org

PRESCRIRE, LA REVUE

A mi-chemin entre un périodique, par son contenant (» 80 pages) et un bulletin, par son contenu (critiques, éditoriaux, recommandations), la *revue Prescrire* est destinée à la formation médicale continue auprès des généralistes et contient une excellente chronique de pharmacovigilance. La revue est rédigée sans ménagement pour les fabricants (pas d'annonceurs) et pour les autorités sanitaires (pas de subventions). Elle est produite par un organisme de formation indépendant à but non lucratif (loi 1901), l'*Association Mieux Prescrire*, membre de l'ISDB. Le tirage payant de cette rare publication autofinancée atteignait 23 385 copies pour le numéro de janvier 1999. Le contenu est substantiel et il faut mettre plusieurs heures pour en assimiler les renseignements et les réflexions sur la pratique générale et l'utilisation des médicaments.

La veille documentaire (*literature watch*) écrite et électronique est systématique et les dossiers sont plus fouillés à notre connaissance que ceux des autres bulletins de ce type. On fait appel régulièrement au plus vaste comité de lecture de tous les périodiques du genre. Les auteurs soigneusement choisis sont aidés par les rédacteurs pour valider la bibliographie et rendre la recherche documentaire exhaustive, ainsi que pour éclaircir la présentation du premier jet. La version subséquente est examinée par un comité formé de 25 à 40 relecteurs selon le sujet. La version suivante est scrutée par la direction rédactionnelle et la mouture finale en est de grande qualité. Les articles ne sont plus signés par l'auteur initial afin d'éviter toute velléité de harcèlement individuel par l'industrie, Voir e par d'autres institutions.

Un index récapitulatif décennal paraît chaque année en février dans sa version papier et est inclus dans le prix de l'abonnement. Celui de 1989-1999 fait 128 pages. L'index télématique complet de la revue est désormais disponible en France «en ligne» sur Minitel. Alors que l'index papier est présenté par ordre alphabétique, l'index télématique permet d'interroger par familles médicamenteuses (comme dans le Vidal) ou encore de cibler une question en utilisant les mots-clefs de l'index papier.

Les articles de synthèse sont de plus en plus adaptés aux soins ambulatoires qui progressent de chaque côté de l'Atlantique. Les praticiens peuvent commander à la demande la photocopie de nimporte

quelle référence citée depuis le numéro 125. La lecture mensuelle de la rubrique de pharmacovigilance est fortement recommandée. Les cinq grandes rubriques sont le Rayon des nouveautés, la Pharmacovigilance, les articles de Synthèses, la Revue de presse et un Forum, complétés d'un Test de lecture. De nouveaux produits d'édition incluent des Dossiers documentaires, comme «L'Allergie au latex», sujet d'intérêt en matériovigilance. La lecture et l'abonnement sont fortement recommandés à tout francophone impliqué en pharmacothérapie.

RÉDACTION-DIRECTION	BP 459, F-75527 Paris Cedex 11, France
FACSIMILE	1.48.07.87.32
SIÈGE SOCIAL	83, boulevard Voltaire, 75011 Paris
ABONNEMENTS EN FRANCE	1.49.23.72.86
MINITEL	3615 PRESCRIRE
SITE	worldnet.fr/~emmpetit/prescrire.htm []

PRÉVISIBLE

En pharmacovigilance on connaît deux sens à cet adjectif :

Capacité [préalablement] documentée

L'équivalent anglais serait *expectedness, drug prior documentation, capability*.

Le qualificatif prévisible fait partie du niveau **2 = anecdotique/prévisible** sur l'échelle du présent ouvrage – BIRON. *PEDS* 1993; 2: 579.

Se dit d'un EIM qui n'a pas encore été observé de façon convaincante, qui n'est donc pas reconnu par la communauté scientifique, mais qui demeure néanmoins prévisible à cause :

- du dossier préclinique animal, surtout la toxicité chronique du produit en question (ou apparentés)
- du dossier d'évaluation clinique (phases I à III); ou encore
- de la pharmacovigilance de produits apparentés

Un produit peut être apparenté sur le plan chimique, pharmacologique ou thérapeutique.

Mécanisme d'action

Se dit d'un EIM dont le mécanisme est de type A. Équivaut à attendu, *expected* au sens pharmacologique du mot. Nous évitons cet usage dans le présent ouvrage pour ne pas porter à confusion avec le sens précédent.

PRINCIPE ACTIF

active, medicinal ingredient

Composant principal d'un produit pharmaceutique responsable de ses effets pharmacodynamiques. On distingue deux autres composants:

Excipients – Les principes dits inactifs, excipients au sens large, capables exceptionnellement d'exercer par eux-mêmes des EIM allergiques ou toxiques, ou encore de modifier la cinétique du principe actif.

Confiance – La confiance (effet placebo) et la méfiance (effet nocebo) qui accompagnent l'utilisation d'un produit constituent une troisième propriété qui sous-tend les effets thérapeutiques.

PRIOR ODDS

VOIR Cote a priori

PROBLEM DRUGS

Ouvrage publié sous la direction de Andrew CHETLEY par Health Action International, une association de défense des consommateurs de soins et produits de santé dont le siège social est en

Hollande. Cette publication de 338 pages – que l'on pourrait traduire «Produits-problèmes», est une collection de quelques douzaines de feuillets consacrés à des thèmes particuliers concernant le tiers monde et les pays développés. Voici les sujets traités : Introduction, femmes, enfants, vieillards • Antidiarrhéiques (antibiotiques, clioquinol, diphénoxyolate, lopéramide) • Antibiotiques • Analgésiques (dipyronne, AINS) • Gripes et rhumes • Stimulants et suppléments (toniques, vitamines, anabolisants) • Grossesse (diéthylstilbestrol) • Contraceptifs (anovulants, Norplant^{MD}, stérilets, injectables) • Hormonothérapie substitutive • Psychotropes • Index, adresses, bibliographie

Dans son introduction le rédacteur nous rappelle que « *Tout médicament comporte des risques [...] Ce qui rend un médicament problématique n'est pas tellement le risque pharmacologique qui lui est propre, mais plutôt la façon dont il est prescrit et utilisé [...] conséquences d'un marché mondial [...] et d'une promotion hors de contrôle.* » [traduction libre].

– CHETLEY A. *Problem Drugs*. Amsterdam: Health Action International, 1996 – HAI-Europe, Jacob van Lennepkade 334T, 1053 NJ Amsterdam, The Netherlands

PRODUCT PROBLEM

Dans son sens restreint, ce terme anglais correspond aux défauts matériels des produits pharmaceutiques. Dans sens élargi, équivaut aux vices de conception, de fabrication des produits et dispositifs médicaux, dont la surveillance est désignée matériovigilance.

PRODUIT BIOLOGIQUE

biological product

Médicament préparé à partir de matériel biologique d'origine humaine, animale ou microbiologique (sang, vaccin, insuline, antibiotiques...). Par opposition au produit pharmaceutique préparé à partir de substances chimiques. Habituellement la réglementation et la surveillance des produits sanguins (hémovigilance) est confiée à une agence gouvernementale particulière, tout comme celle des vaccins (vaccinovigilance). Par contre la pharmacovigilance de médicaments d'origine biologique – incluant celle des substances obtenues par procédures de recombinaison de l'ADN – est assurée par un bureau de pharmacovigilance établi par une agence du médicament.

PRODUIT MÉDICAL

medical product

Ce terme est utilisé par certaines Administrations – dont la FDA – pour inclure les produits pharmaceutiques (médicaments), les dispositifs médicaux, les produits nutritionnels (additifs alimentaires, formulations pédiatriques, alimentation artificielle) et tout autre produit dont l'usage en thérapeutique médicale est réglementé. L'Agence canadienne préfère le terme « produit thérapeutique ».

PRODUIT NATUREL

La plupart des préparations affublées de ce nom sont des plantes médicinales, des suppléments alimentaires. Généralement inefficaces pharmacologiquement, ils sont rarement dangereux mais quand ils le sont la réaction nocive est inacceptable à cause d'un rapport avantage:risque nul ou quasi nul. Voir aussi l'entrée Phytovigilance

Gelée royale : décès. Ce produit des abeilles contient des protéines allergènes présumément responsables de dermatites de contact – TAKAHASHI. *Contact Dermatitis* 1983; 9: 452 – et de réactions anaphylactiques graves, dont deux décès qui ont été rapportés en Australie – DREW. *Med J Aust* 1997; 166: 538 – La première mortalité déclarée survint chez une jeune australienne asthmatique âgée de 11 ans, qui en était à sa troisième exposition – BULLOCK. *Med J Aust* 1994; 160: 44 – Les

EIM associés à ce produit sont habituellement classés avec ceux relevant de la phytovigilance.

PRODUIT PHARMACEUTIQUE

Formulation galénique comprenant un principe actif et des excipients. Il peut s'agir d'un produit de marque (spécialité pharmaceutique) ou d'un produit générique (dénomination commune).

PRODUITS SUSPECTS : DIVERSITÉ

- Produits d'origine biologique : vaccins, produits sanguins
- Produits d'origine biogénétique, extraits et purifiés, ou synthétisés partiellement ou entièrement par génie biogénétique. En guise d'exemples:

Antitoxine tétanique; collagénase; streptokinase; urokinase; tuberculine PPD (*protein purified derivative*); alteplase; époietine alfa; interférons alfa-n3, alfa-2a, alfa-2b; interleukine-2

- Produits en vente libre: additifs et suppléments alimentaires, vitamines. Voir l'entrée Alimentaire: suppléments

- Produits dits naturels : plantes dites médicinales; produits allopathiques, homéopathiques, traditionnels, alternatifs...Voir aussi l'entrée Phytovigilance

- Produits diagnostiques (opacifiants, allergènes...)

- Produits sanguins

- Principes non-actifs (excipients)

PROGRAMME DES MÉDICAMENTS D'URGENCE VOIR Autorisation temporaire d'utilisation (ATU)
Traduction littérale du nom du programme canadien.

PROGRAMME DES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES *Therapeutic Products Programme* (TPP)

Nouveau nom attribué par Santé Canada depuis 1996 à sa Direction du médicament, *Drugs Directorate*. Ce changement s'inscrit dans le sillage de la formation du programme américain MEDWatch en 1993, acronyme de *Medical Products Reporting Program*. La particularité canadienne est le choix du terme Therapeutic au lieu de Medical, et le choix de l'orthographe Programme plutôt que Program.

PSYLLIUM

Mucilage à base de plantain utilisé comme laxatif de lest, dont les EIM potentiels sont assez particuliers. L'hypersensibilité – effet de type B – peut affecter le préparateur (préposé en centre d'accueil, pharmacien hospitalier...) et ainsi causer des crises d'asthme parfois graves, Voir e fatales chez cette tierce personne qui en inhale les poussières. D'autre part une accumulation du produit le long du tractus digestif pourrait former un pharmacobézoard et occasionner une obstruction; l'excipient est alors confondu avec le principe actif et l'on pourrait parler d'effet de type A.

PUBLICATION : BONNES PRATIQUES EN PHARMACOVIGILANCE

Une conférence tenue à Morges en Suisse à l'initiative de VENULET de Ciba-Geigy permit la

présentation de plusieurs recommandations pour améliorer la qualité des publications. L'Agence française du médicament a récemment présenté ses directives concernant les structures, termes, responsabilités, rapports périodiques, enquêtes de pharmacovigilance et publications, conjointement avec les CRPV et l'Industrie [HEAMS]. En 1997 un Groupe de travail ajoutait ses commentaires au texte intégral [AURICHE]. Un idéal à suivre dans chaque pays. – VENULET. *BMJ* 1984; 289: 898 – HEAMS, rédacteur. Bonnes pratiques de pharmacovigilance : médicaments à usage humain. *Thérapie* 1995; 50: 547-555 (In French) – AURICHE et coll. Les bonnes pratiques de publication de cas cliniques en pharmacovigilance. *Thérapie* 1997;52:123-128 (In French)

PUBLIC CITIZEN'S HEALTH RESEARCH GROUP (PC/HRG)

VOIR Health Research Group

PUBLICITÉ : INTERDICTION DE

Mesure réglementaire utilisée par l'Agence française du médicament pour retirer des textes publicitaires tendancieux, fallacieux, trompeur ou mensongers qui pourraient mener à un mauvais usage d'un produit pharmaceutique. La France est un des rares pays à recourir à ce moyen pour promouvoir une meilleure utilisation des médicaments et protéger ainsi la santé publique (et les dépenses inutiles). Les interdictions sont publiées dans le *Journal Officiel* et elles sont résumées dans la *revue Prescrire*. La minimisation inacceptable des risques du produit dans une annonce est un motif fréquent de son interdiction.

Q, R

RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

VOIR Essai clinique randomisé

RANDOMIZED CONTROLLED TRIALVOIR **Essai clinique contrôlé****RAPPEL [DES STOCKS]****Product Recall**

Cette mesure réglementaire, à visée préventive, peut être prise à la suite d'un défaut matériel de fabrication ou de conditionnement concernant les principes actifs ou les excipients, la contamination chimique ou biologique, l'étiquetage, l'emballage. C'est le sens que lui donne la FDA qui en tient le fabricant responsable. Le rappel peut aussi faire partie d'un retrait du marché où l'on juge que la vente des produits déjà distribués doit être rapidement interrompue. Dans ce dernier cas c'est sûrement l'une des plus sévères modalités de retrait du marché d'un produit ou d'un lot. Il consiste à retirer activement les unités qui se trouvent encore sur les tablettes en pharmacie ou en milieu hospitalier. On fait parfois appel aux médias pour avertir le public. On peut demander aux médecins et pharmaciens d'avertir les patients exposés. Jetons un coup d'oeil sur la situation aux États-Unis:

Le premier exemple américain est survenu en 1937 quand on rappela un élixir de sulfanilamide contenant l'excipient diéthylène glycol associé au décès de plusieurs enfants et adultes. Le premier rappel effectué après la promulgation du *Federal Food Drug and Cosmetic Act* fut celui de comprimés de sulfathiazole contaminées au phénobarbital en 1941 – RUMORE. *Drug Inf J* 1998; 32: 65 – Quand le risque à la santé publique est grave, la FDA qualifie cette mesure de «rappel de classe I». Entre 1982 et 1996 il y eut aux É-U un total de 64 rappels de classe I concernant des médicaments ordonnancés ou vendus librement. Voici les principaux motifs:

La nonstérilité. Ce motif expliquait 41% des rappels. En guise d'exemple, la contamination avec du pseudomonas.

L'erreur d'étiquetage/de conditionnement. Ce problème – dont 86% des cas étaient associés à des produits génériques – expliquait 35% des rappels. A titre d'exemple un anticoagulant portait le nom d'un antidépresseur; un diurétique portait le nom d'un bloqueur calcique; un antipsychotique portait le nom d'une préparation contre le rhume

Manque d'efficacité prévisible (potency problem). Ce motif expliquait 10% des rappels. C'est ainsi que le placebo d'un anovulant était parfois placé dans la rangée de la première semaine du cycle menstruel plutôt que dans la rangée de la dernière semaine; un aérosol pour inhalation présentait un défaut de distribution des particules

Principes/excipients non autorisés ou toxiques. Ce motif expliquait 9% des rappels. Une préparation multivitaminée contenait trop de vitamine D

Effets indésirables médicamenteux. Ce problème expliquait 6% des rappels. Dans cette catégorie les EIM se sont produits, il ne se sont pas contentés d'être prévisibles. C'est ainsi qu'une préparation causait des abcès mycobactériens au site d'injection.

Du cyanure dans l'acétaminophène. A la suite de contaminations criminelles au cyanure, par un individu à recherche d'une rançon, toutes les bouteilles de Tyléno^{MD} en Amérique du Nord furent rappelées des tablettes de pharmacie avec beaucoup de célérité, mais malheureusement après quelques décès. A cause de sa terminologie réglementaire, ce rappel fut qualifié par la FDA de simple «retrait du marché».

Fragments de verre. La FDA fait état d'une bouteille de 5 ml de diphenhydramine en esuspension qui contenait des fragments de verre à la suite d'un vice de fabrication des bouteilles; le problème fut découvert en agitant une bouteille. Réalisant le risque potentiel de lésions digestives en avalant une telle suspension, toutes les bouteilles furent rappelées avec empressement et aucune notification d'observation clinique ne fut reçue en relation avec ce défaut matériel.

Câble métallique. La FDA relate l'histoire d'un câble métallique attaché à une manivelle de lit d'hôpital motorisé électriquement, câble qui s'effiloçait et présentait un risque de court-circuit. Dès que le défaut fut signalé par une infirmière, le fabricant dut rappeler 33 155 manivelles. Bien qu'il s'agisse d'un dispositif médicale, nous le présentons pour montrer que dans certains cas le simple *potentiel* d'accident suffit à prendre des mesures sévères. – FDA. *Desk Guide...*1996

RAPPORT AVANTAGE:RISQUE

Risk-Benefit Ratio

On dit aussi rapport bénéfices:risques. Pour un EIM, cette notion équivaut à l'*acceptabilité*. Piège à éviter : ne pas confondre l'efficacité pharmacologique, parfois évaluée par des critères intermédiaires (de substitution, *surrogate outcome*), et le bénéfice thérapeutique basé sur des critères cliniques pertinents, qualitatifs, appréciables par le malade. Le RBR est basé sur l'importance, la fréquence et la durée du bénéfice thérapeutique, divisées par la gravité, la fréquence et la durée des EIM. On distingue 4 contextes où les EIM doivent être pris en compte, selon que la décision est prise à l'échelon individuel (en pharmacothérapie) ou populationnel (en pharmacovigilance), avant ou après la survenue d'un EIM :

EN PHARMACOTHÉRAPIE

Avant de prescrire

Avant de poser son choix sur un produit destiné à un malade, le prescripteur tient compte de la fréquence documentée de l'EIM et du bénéfice, i.e. du rapport avantage-risque préalable.

Après l'administration

Après la survenue d'un EIM chez un patient, le prescripteur tiendra compte du RBR a posteriori. La fréquence de l'EIM est alors de 100% et le clinicien doit décider de :

- cesser et remplacer,
- réduire la dose ou modifier la posologie, *ou*
- continuer en fonction d'un bénéfice survenu ou escompté.

EN PHARMACOVIGILANCE

Avant l'AMM

L'acceptabilité est prévue par les essais thérapeutiques comparatifs en assumant que le produit sera correctement utilisé dans la population.

Après commercialisation

Les choses peuvent changer, soit par utilisation irrationnelle en pratique courante soit par l'apparition d'EIM inattendus dont la gravité annule le bénéfice.

RAPPORT

ratio

Quotient de deux nombres

RAPPORT DES COTES**odds ratio**

Ratio formé par une cote divisée par une autre cote. Dans une table 2 x 2 de type *abcd* représentant l'association entre l'exposition à un médicament et la survenue d'un événement, telle qu'utilisée après enquête cas-témoins, c'est le rapport $(a/[a+b]) / (c/[c+d])$ – équivalent algébrique de ad/bc – exprimant le risque d'avoir été exposé chez les cas atteints, divisé par le risque d'avoir été exposé chez les non-atteints servant de témoins (*exposure odds ratio*). Quand les cas sont rares, la même formule représente une approximation acceptable du risque relatif (*approximate relative risk*), même si les données furent obtenues de façon rétrospective. A toute fin pratique, le lecteur peut considérer un rapport de cotes valide comme étant assimilable à un risque relatif approché; consulter cette entrée

**RAPPORT DE VRAISEMBLANCE
EN ÉPIDÉMIOLOGIE****likelihood ratio**

Le numérateur est la proportion de *vrais positifs*, aussi désignée *sensibilité*, et le dénominateur est la proportion de *faux positifs*, aussi appelée *complément de la spécificité* :

$$\frac{\text{Sensibilité}}{1 - \text{Spécificité}}$$

Rappelons que la sensibilité équivaut au taux de vrais positifs et la spécificité au complément du taux de faux positifs.

EN IMPUTATION PROBABILISTE, BAYÉSIENNE

C'est la probabilité d'observer tel critère diagnostique (chronologique ou sémiologique) si le médicament suspect est en cause, divisée par la probabilité d'observer ce même critère si une alternative pathogène est responsable, après avoir convenu que :

- Vrai = hypothèse d'une étiologie médicamenteuse,
- Faux = hypothèse d'une étiologie pathogène alternative,
- Positif = valeur/nature du caractère observé.
- Le symbole | veut dire *si, à condition que*.

Pour dire autrement, si un déchallenge positif (De+) fut observé, le rapport de vraisemblance deviendra :

$$\frac{P(\text{De+} | E \leftarrow D)}{P(\text{De+} | E \leftarrow A)}$$

qui se lit : « probabilité que le déchallenge soit positif (+) si l'événement a été causé par le produit suspect D, divisée par la probabilité que le déchallenge soit positif (+) si E a été causé par l'alternative pathogène »

Indinavir et lithiase rénale. Une étude parisienne a révélé la présence d'indinavir dans les calculs urinaires de 41 des 46 calculs analysés chimiquement, soit 0,9 ou 90% chez des malades exposés à cet inhibiteur de protéase du VIH – DAUDON. *Presse Méd* 1997; 26: 1612 (In French) – Dans le cas d'un résultat positif (présence du produit dans

le calcul) chez un cas exposé au médicament et atteint de lithiase rénale, se fiant sur cette seule étude, le rapport de vraisemblance est 1 ou 100% puisque :

$$P(\text{Présence} | E \leftarrow D) = 0,9$$

$$P(\text{Présence} | E \leftarrow A) = 0,0$$

D'autre part, dans le cas d'un résultat négatif (absence de produit dans le calcul) chez un cas exposé au médicament et atteint de lithiase rénale, le RV prend l'allure suivante et vaut 0,1 ou 10% :

$$P(\text{Absence} | E \leftarrow D) = 0,1$$

$$P(\text{Absence} | E \leftarrow A) = 1,0$$

RAPPORTEUR

reporter

Dans le sens de notificateur, cet emprunt de l'anglais est d'usage fréquent au Québec.

Lors de la conduite d'une enquête de pharmacovigilance par une Agence, il faut désigner un (ou plus d'un) rapporteur qui sera responsable du déroulement de l'enquête et de la rédaction du rapport final. Parallèlement l'industrie devrait faire de même.

RAPPORT NORMALISÉ INTERNATIONAL DU TEMPS DE PROTHROMBINE (RNI)

International Normalized Prothrombin Time Ratio (INR)

En pharmacothérapie. Épreuve paraclinique servant à monitorer l'action pharmacologique des anticoagulants oraux afin d'ajuster leur posologie à l'intérieur d'une fenêtre thérapeutique étroite.

En hématovigilance. Ce test sert souvent à mettre à jour une nouvelle interaction entre un anticoagulant oral et un médicament de commercialisation récente.

RAPPORT PÉRIODIQUE CIOMS II

CIOMS II Periodic Report

RAPPORT PÉRIODIQUE DE PHARMACOVIGILANCE

Periodic Safety Update Report

Terme de réglementation. Les fabricants doivent soumettre périodiquement aux autorités (a) un tableau, (b) une synthèse et (c) des recommandations, à intervalles déterminés selon le pays et selon le type d'EIM. Ces intervalles sont de plus en plus conformes aux directives d'harmonisation émanant du CIOMS II et de la CIH. En plus des notifications accélérées, de type 15 jours calendaires, on inclut toutes les notifications nationales et étrangères, les publications d'observations cliniques, le résultat d'études structurées (phase IV) parrainées par le fabricant, le volume des ventes, le nombre estimé de sujets exposés, ainsi que les actions entreprises/proposées pour réduire les risques inacceptables.

FORMAT DES TABLEAUX

Ils regrouperont les EIM selon le système ou organe affecté, la nature de la réaction, la gravité, le nombre de rapports, la capacité préalablement documentée, la valeur de signalement, les facteurs favorisants, l'augmentation de fréquence. On fait le point s'il y a lieu sur les interactions médicamenteuses, le surdosage, la grossesse, l'allaitement, la pédiatrie et la gériatrie. Pour chaque EIM (ou classe d'EIM) nouveaux, un résumé narratif des cas. Chaque tableau comprend au moins les dix colonnes proposées par le CIOMS II :

Pays. Où l'EIM fut observé.

Source. Par exemple, essai clinique, agence de réglementation, notification spontanée, article médical.

Age et sexe.

Dose. Quotidienne. Si pertinent, la voie et la formulation.

Durée du traitement. La durée du traitement est l'intervalle entre la première prise et la dernière prise ou l'intervalle entre la première prise et le début de la réaction, ce qui en fait un *délai d'apparition*.

Nature de la réaction. On utilise la terminologie normalisée (WHO-ART, MEDDRA, COSTART...). On nomme un syndrome plutôt que ses composantes; la manifestation la plus sévère est préférée aux événements plus bénins

Suites de la réaction. Description des éventualités telles que décès, séquelles, inconnues, rétablissement, hospitalisation...Le classement en grave/bénin se basera sur ces faits.

Commentaires. Imputabilité par le fabricant s'il est en désaccord avec celle du notificateur.

Médication concomitante suspectée ou agissant comme facteur favorisant par interaction.

Évolution au déchallenge/rechallenge...

Numéro de référence du fabricant.

FRÉQUENCE DE PRÉPARATION ET DE SOUMISSION DES RAPPORTS PÉRIODIQUES

La fréquence fait partie des critères réglementaires de notifiabilité. Il faut distinguer entre l'obligation de *préparer* un rapport et celle de le *soumettre* aux autorités.

La fréquence de soumission varie dans la Communauté Européenne en fonction du pays mais la Conférence Internationale d'Harmonisation recommande la cédule suivante : semestriellement (aux 6 mois) pendant deux ans, annuellement durant trois ans, puis chaque cinq ans.

Aux ÉU la norme actuelle est de soumettre trimestriellement durant trois ans, puis annuellement; la décision de se conformer à la CIH n'est pas encore prise.

Au Canada les exigences sont moindres : préparation annuelle mais soumission sur demande uniquement; on prévoit cependant trois cédules en fonction du niveau de risque présenté par le produit :

Pour les produits à haut risque (catégorie A) : préparation semestrielle et soumission annuelle durant trois ans;

Pour les produits à risque moyen (catégorie B) : préparation annuelle et soumission la cinquième année ou sur demande.

Pour les produits à faible risque, sur demande seulement.

LA DATE ANNIVERSAIRE

Elle sert de point de départ de la périodicité des rapports et peut être basée sur plus d'un critère :

- la date de naissance internationale;
- la commercialisation dans le pays concerné;
- l'autorisation d'une nouvelle indication;
- l'addition de nouveaux composants;
- l'introduction d'un nouveau mode d'administration.

LES REGLES

Les normes gouvernementales substantives et procédurales sont généralement fixées dans chaque pays mais le groupe de travail CIOMS II 1992 a proposé une standardisation internationale. Le contenu et le contenant des rapports continuent d'être normalisés par les instances habituelles : CE,

FDA, ICH, Japon. – *International Reporting of Periodic Drug-Safety Update Summaries*. Genève : Final report of CIOMS working group II, 1992

RASH VOIR **éruption**

RATE RATIO VOIR **taux, rapport de**

RATIO **ratio**

Quotient de deux nombres; le numérateur ne désigne pas des entités de la même nature que celles du dénominateur – JAMMAL 1998

RATIO M:F **sex ratio**

Ratio du sexe des patients atteints d'EIM dans une base de notifications. Ne peut être considéré comme facteur favorisant avant de connaître la répartition des genres parmi les patients exposés. En pharmacovigilance on porte souvent le sexe féminin au numérateur parce qu'il est fréquemment supérieur, ne serait-ce que légèrement.

RÉACTION ADVERSE **adverse reaction**

Traduction littérale de l'anglais équivalant à effet indésirable. Il est plus correct d'utiliser l'adjectif « indésirable » mais son usage ne porte pas à confusion. Le terme « effet » est préféré à « réaction » dans les textes officiels français mais « réaction » ne porte pas à confusion. Les mots « effet » et « réaction » comportent la notion de suspicion d'un médicament, contrairement au mot événement.

RÉACTION IN SITU

On peut désigner ainsi un EIM survenu (a) au site d'administration, (b) au site de transit ou (c) au site de concentration. Il s'agit d'un caractère diagnostique de type sémiologique important puisqu'il mène souvent, même lors du cas-signal, à une imputabilité maximale de 4, *très probable* une fois le diagnostic établi.

SITE D'ADMINISTRATION

Ce type d'effet peut être de type A, comme lorsqu'un cytotoxique appliqué sur une tumeur cutanée cause une nécrose de la peau avoisinante. Il peut être de type B lorsque l'irritation cutanée est causée par un patch. La phlébite causée par une perfusion veineuse prolongée peut être d'un type ou l'autre. L'erreur d'administration est la cause externe la plus courante : injections intraveineuses qui deviennent sous-cutanées ou intra-artérielles, auto-insertion intra-vésicale de suppositoires vaginal...

Nonoxynol 9. Ce détergent spermicide est utilisé comme contraceptif présenté en ovules vaginaux. Le cas-index de cystite hémorragique sévère diffuse par introduction transurétrale malencontreuse fut publié en 1980, d'autres publications suivirent. Le traitement correcteur est empirique, demeure palliatif et doit être entrepris rapidement. Cet EIM in situ ne pouvant être détecté avant la commercialisation du produit, il importe de mettre en oeuvre les moyens de prévention et de correction au fur et à mesure que sont rapportés (a) les nouveaux cas et (b) l'efficacité des mesures de correction utilisées.

La prévention passe par une information explicite sur les précautions d'insertion, et

idéalement par une nouvelle forme de suppositoire qui rendrait impossible la pénétration urétrale. La correction passe par une information incitant la patiente atteinte à consulter rapidement et contenant la conduite à tenir par les urgentistes et les centres antipoison. – GOTTESMAN. *NEJM* 1980; 302: 633 – CATTOLICA. *Urology* 1982; 20: 293 – MEYERSAK. *J Urol* 1993; 149: 835

SITE DE TRANSIT

Le diagnostic est moins évident, il faut y penser. L'obstruction, l'ulcération, la perforation, l'hémorragie sont toutes possibles, sans compter l'interférence diagnostique qui retarde le diagnostic. Quand un EIM survient au site d'accumulation la sémiologie est largement en faveur de l'étiologie médicamenteuse et l'imputabilité pratiquement toujours le niveau **4**, *très probable*, même lors du cas-signal.

Rétention oesophagienne et potentiel d'ulcération. L'ulcère oesophagien in situ doit être distinguée d'un EIM qui proviendrait d'un effet pharmacodynamique à prédilection oesophagienne d'un produit qui aurait été normalement absorbé par voie générale. Certains produits possèdent un potentiel corrosif lors de rétention oesophagienne d'une formulation arrêtée à mi-oesophage à cause d'une erreur d'administration commise par un patient non informé par son médecin ni par son pharmacien. La prise de tels produits exigent en effet certaines précautions :

- lubrifier l'oesophage par la prise d'un verre (180 ml, 6 à 8 onces) de liquide pour avaler la préparation; il encoire mieux de prendre un peu d'eau *avant* la prise, pendant qu'on avale la formulation et après l'avoir avalée;
- La prise doit se faire quand le tronc est vertical et il faut éviter de se coucher dans la demi-heure qui suit.

Des exemples bien connus sont les gélules de doxycycline – remplacées à cause de ce risque par des comprimés pelliculés – et l'alendronate – DE GROEN. *NEJM* 1996; 335: 1016

Le pharmacobézoard. On désigne ainsi l'accumulation localisée d'un produit pharmaceutique ingéré mélangé aux sécrétions digestives. Il peut former un obstacle le long du tractus digestif ou encore libérer abruptement son principe actif. Bien que rarissime il devient plus fréquent depuis que l'usage de formulations à délitement retardé se répand. Le mot *bézoard* vient du Perse *pâdzahr*, antidote. Le terme anglais est *pharmacobezoar*. – EDITORS. *Prescrire International* 1999; 8(39): 20 – RÉDACTION. *Rev Prescr* 1998; 18(182): 202

Carboxyméthylcellulose. Au cours des années cinquante en France, des occlusions intestinales par agglomération de carboxyméthylcellulose nécessitent la chirurgie; un recours civil confirmé en cour d'appel mène à un verdict coûteux. – VAILLE. *Sem Médicale* 1969; 7: 244 – RÉDACTION. *Rev Prescr* 1997; 17(171): 223

La gomme de guar. Ce résidu hydrophile en vente libre comme produit amaigrissant commence à causer des problèmes en 1985 aux ÉU quand une nouvelle marque fait son apparition, le Calban^{MD}. En août 1989, quelques heures après ingestion de trois comprimés un américain de 39 ans se présente à l'urgence parce qu'il ne peut plus

avaler même sa salive. L'oesophagoscopie par tube rigide est requise et déchire l'oesophage, qui doit être réparé chirurgicalement. Quelques jours après survient une embolie pulmonaire massive qui emporte le pauvre obèse. La recherche documentaire qui s'en suit dans la base de notifications de la FDA révèle 17 autres cas de rétention oesophagienne, heureusement moins graves, sans hospitalisation ou endoscopie. Le produit est non seulement retiré du marché, mais les stocks sont rappelés. – FDA. *Desk Guide...*1996

Blister en cause

Un comprimé conditionné dans le plastique ou l'aluminium et erronément avalé tout rond peut causer l'impaction oesophagienne, la déchirure et l'hémorragie digestive.

Acétaminophène. Ainsi cette française de 63 ans, hospitalisée en psychiatrie, dont l'infirmière avait déposé un comprimé d'acétaminophène non-déconditionné à son chevet, a fait exactement cela et le lendemain elle commença à présenter des signes de choc avec douleur abdominale, inexplicables par échocardiographie et fibroscopie digestive haute. La détérioration justifie une laparotomie qui révèle : (a) déchirure d'une artère gastrique, (b) perforation de la paroi gastrique, (c) lésion splénique, (d) hématome périhépatique, (e) hémopéritoine, et (f) un blister en très bon état. – BOUR. *Presse Méd* 1993; 22: 131 (In French) – LURTON. *NEJM* 1997; 348: 754 – Une des trois observations d'un autre groupe français relate l'histoire d'un blister carré d'oxybutinine impacté dans l'oesophage par deux de ses coins et observé à 22 cm des arcades dentaires.

Acide phénylacétique. Un aveugle de 80 ans vivant seul, ingère quotidiennement un comprimé d'acide phénylacétique (Voltarol^{MD}) préalablement sorti de son blister par une visiteuse à domicile; un jour elle oublie de le faire et une péritonite généralisée survient, justifiant une laparotomie qui révèle une perforation de l'iléum distal par un coin du blister. Une pneumonie postopératoire emporte le pauvre en 48 heures. – FULFORD. *Lancet* 1996;347: 128 – Ce cas ressemble à une perforation distale de l'iléon. – NORSTEIN. *Lancet* 1995; 346: 1308

SITE DE CONCENTRATION

Ce type de réaction in situ est rare, les délais d'apparition ou de latence peuvent être très longs. Les exemples sont parsemés :

Dans la thyroïde. L'iode radioactif administré à la dose thérapeutique (même bien calculée) chez l'hyperthyroïdien peut mener à long terme à une hypothyroïdie après s'être concentré dans la thyroïde.

Au niveau des reins. Le diurétique triamtérène peut se concentrer dans le rein et mener à une néphropathie. Autre exemple, l'indinavir (inhibiteur de la protéase du HIV) peut mener à la cristallurie et aux calculs urinaires composés surtout d'indinavir, responsables de coliques néphrétiques – RÉDACTION. *Rev Prescr* 1998; 18(188): 675

Dans le cerveau. La concentration d'étain dans le système nerveux expliquerait la

toxicité du Stalinon^{MD}, produit anti-furoncle à base de diodo-éthyl-étain responsable en France d'une centaine de décès entre 1953 et 1957. – VAILLE. *Sem Médicale* 1969; 7: 244 – RÉDACTION. *Rev Prescr* 1997; 17(171): 223 (In French)

Plus récemment les concentrations d'argent dans le cerveau (823 ng/g, N 2-6) et le plasma (237 ng/ml, N <15) expliquent le coma survenu après 10 jours d'application de crème de sulfadiazine argentique sur les plaies d'un hémodialysé brûlé au 2^e degré. Un déchallenge fut positif en 10 jours, un rechallenge fut positif. – IWASAKI. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 287

Calculs biliaires. Le ceftriaxone peuvent précipiter dans la vésicule sous forme de sel de calcium; les calculs sont souvent asymptomatiques, peuvent être détectés par échographie et sont parfois désignés pseudo-lithiase. Le délais d'apparition et de disparition peuvent être très courts, ce qui pourrait théoriquement mener à une cholécystectomie inutile, ce qui constituerait un bel exemple d'interférence diagnostique.

Le dipyrimadole peut aussi se retrouver dans des calculs biliaire après usage prolongé d'une moyenne de 10 ans. Par exemple cette dame de 85 ans, hospitalisée pour angiocholite après 15 ans de consommation de dipyrimadole, dont un calcul biliaire était constitué à 70% de ce produit. – MOESCH. *Lancet* 1992; 340: 1352
– EDITORS. *Prescrire International* 1999; 8(39): 20 – RÉDACTION. *Rev Prescr* 1998; 18(187): 598

REACTIONS [ADIS]

Bulletin hebdomadaire produit par l'éditeur néozélandais Adis, qui recense et présente les plus récentes publications de cas-signaux, d'enquêtes de pharmacovigilance sur des EIM graves et inattendus, et des mesures réglementaires entreprises. On y trouve les titres ou les brefs résumés des articles sélectionnés ainsi que des compte-rendus de séminaires et conférences d'intérêt général. Les principaux bulletins de pharmacovigilance nationale sont couverts (*Current Problems in Pharmacovigilance, ADRAC Bulletin...*).

Cet outil de recherche documentaire est indispensable aux bibliothèques de la santé, aux Centres de renseignement du médicament, aux industries et aux CRPV. Disponible en version imprimée, ainsi qu'en version électronique : En ligne sur DIALOG et DATASTAR; sur Internet par BioMed Net au site biomednet.com – par Intranet ou par Lotus Notes. REACTIONS est produit par Micromedex. On peut visiter les sites web de l'éditeur : adis.com/frames.html et adis-usa.com

ADRESSE AMÉRIQUES: Adis International Inc, Suite F-10, 940 Town Center Drive, Langhorne, PA 19047, USA

ADRESSE EUROPE: Adis International Ltd, Chowley Oak Lane, Tattenhall, Chester CH3 9GA, UK

RECENSEMENT PAR CAPTURE ET RECAPTURE

capture-recapture ascertainment

Méthode épidémiologique éventuellement utile lors de la constitution d'un registre d'événements indésirables dans une population et surtout pour déterminer les taux et les impacts des EIM; elle permet

d'évaluer la qualité des données et l'exhaustivité du dépistage. Après un premier recensement on « prélève » un échantillon plus complet pour ensuite le comparer aux premières données. – NANAN. *Chronic Diseases in Canada* 1997; 18:(4) – Son application a gagné du terrain depuis une décade et elle a parfois été appliquée à des manifestations qui sont possiblement d'origine ou de nature pharmaceutique comme les malformations congénitales, la consommation de drogues, la vaccinovigilance (poliomyélite induite par le vaccin), l'insulinodépendance. – IWGDMF. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 1059

RÉCEPTION D'UNE NOTIFICATION

Après réception d'une notification, le fabricant doit la transmettre aux autorités selon un délai et un format définis par réglementation. Il s'agit donc de critères de notifiabilité (*reporting requirement criteria*). Le CIOMS considère qu'il y a eu réception par le fabricant lorsque quatre éléments ont été identifiés :

- Un **notificateur**. On éliminera les plaisantins et les psychotiques en demandant à l'interlocuteur son numéro de téléphone pour le rappeler immédiatement et éventuellement vérifier son numéro de permis dans le bottin professionnel. Si l'on commence à accepter les notifications sur internet, la vérification de l'identité du notificateur devra être faite avec soin pour éviter les canulars et les racontars.

- Un **patient**. Au moins l'âge et le sexe.
- Un **produit**. Au moins le nom du principe actif.
- Un **événement** indésirable. Il devra être confirmé médicalement (*medically substantiated*), ce qui équivaut à la véracité factuelle de l'événement indésirable, un des critères de validité.

Publication. Les EIM publiés sont tout aussi notifiables que les EIM notifiés. Le fabricant doit évidemment exercer une veille documentaire (*literature watch*) pour prendre connaissance de toute observation clinique concernant ses produits.

RECHALLENGE

rechallenge

Réadministration d'un produit suspecté, selon une voie et une posologie capables de faire réapparaître l'EIM.

Trois remarques terminologiques sont de mise :

- Ce terme représente un emprunt de nécessité à l'anglais dans le contexte de la pharmacovigilance et se prononce comme s'il s'écrivait « rechallange ». Le rechallenge est souvent fortuit mais s'il est prescrit dans un but thérapeutique le consentement du malade doit être demandé et obtenu.

- Les tests allergologiques cutanés ne sont pas considérés en imputation comme des rechallenges mais plutôt comme des examens paracliniques visant à mieux connaître le système immunitaire du malade tel qu'il était au moment de l'exposition au produit suspect. Dans cette optique on peut considérer que les résultats d'un test allergologique cutané font partie des facteurs favorisant antérieurs au challenge.

- Les allergologues anglosaxons désignent ces épreuves sous le nom de *challenge tests*.

RECHALLENGE NÉGATIF

negative rechallenge

En imputation, jugement posé à propos de l'absence de réapparition de l'événement indésirable après rechallenge. L'imputologue ne posera ce jugement que si la dose et la voie étaient capables de

faire réapparaître la manifestation, en l'absence d'un traitement prophylactique de l'événement indésirable. Si l'EIM est de type allergique, un rechallenge négatif avec un produit allergène peut survenir à l'occasion si le challenge a agi comme désensibilisant.

RECHALLENGE POSITIF

positive rechallenge

En imputation, jugement posé à propos de la réapparition médicalement confirmée de l'EIM après réintroduction du produit suspect. On dit aussi récurrence après réintroduction. L'imputologue ne peut poser ce jugement que si la réadministration était comparable sur le plan cinétique (dose, voie...) pour un effet de type A (pharmacologique), alors que pour un effet immuno-allergique il n'aura pas cette même exigence puisqu'une trace peut suffire quand le patient est sensibilisé.

Si l'EIM est de type allergique, un rechallenge positif avec un produit allergène occasionnera souvent une réaction plus sévère, dans un délai d'apparition plus court que lors du challenge; ces caractéristiques nous éclairent donc et sur l'imputabilité et sur le mécanisme d'action. Un rechallenge positif mène habituellement à une imputabilité de niveau **4**, *très probable*.

RECHERCHE DOCUMENTAIRE

En pharmacovigilance cette opération comprend non seulement l'interrogation de la littérature mais aussi celle des banques de notifications d'EIM. On doit adapter le degré d'approfondissement de la recherche aux objectifs poursuivis.

OBJECTIFS

On distingue trois grands objectifs.

- *Répondre à un clinicien.* La consultation de la littérature et des bases de notification vise à déterminer la *capacité* préalablement documentée d'un EIM inattendu, en réponse à une notification spontanée ou à une interrogation faite auprès d'un CRPV. Le résultat de cette recherche aide à l'évaluation de la *valeur de signalement* d'une déclaration individuelle.
- *Réaliser une enquête de pharmacovigilance.* La consultation de la littérature et des bases de notifications sera suffisamment poussée ne sert pas seulement à déterminer la *capacité* préalablement documentée mais aussi à estimer, ne serait-ce que grossièrement, le *risque attribuable* au produit suspect. Cette recherche documentaire constitue la première étape d'une enquête de pharmacovigilance, le *volet interne* puisque les discussions se font généralement en cercle fermé limité aux autorités et au fabricant.
- *Préparer une synthèse.* Consultation de la littérature et des bases de notifications pour préparer un article de synthèse sur une question de pharmacovigilance.

DEGRÉ D'APPROFONDISSEMENT

- *La consultation sommaire.* Elle peut se limiter à :
 - Lire le résumé des caractéristiques du produit dans sa version en vigueur dans le compendium national au moment de prescrire;
 - Interroger la base nationale des notifications maintenue par les autorités;
 - Contacter la succursale régionale ou nationale du fabricant; s'il refuse tout accès aux EIM semblables déjà recueillis dans sa banque de notification, il manque de pharmacotransparence

– *La recherche approfondie.* Lors d'une enquête de pharmacovigilance ou durant la préparation d'un article de synthèse qui se veut exhaustif, on poussera l'interrogation beaucoup plus loin :

- La base de notifications du siège social mondial du fabricant;
- La banque de notifications internationale de l'OMS à Uppsala;
- Les principaux manuels de référence en pharmacovigilance : le dernier *Meyler's SED* ou les derniers *SEDA*;
- Les principaux bulletins nationaux de pharmacovigilance, notamment les *Current Problems in Pharmacovigilance* (GB) et le *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin*;
- Le répertoire *Current Contents*; la table des matières des revues médicales pertinentes;
- La table des matières des principaux périodiques médicaux pertinents; dans les cas qui concernent un domaine plutôt pointu, il faut consulter quelques experts, qui eux consultent la table des matières des principaux périodiques de leur spécialité.
- Les systèmes de repérage automatisé (par CD-Rom) : *Medline*; *Embase Drugs and Pharmacology*; • Les bulletins *Reactions Weekly* de Adis (par CD-Rom ou en version papier);
- Les *International Pharmaceutical Abstracts*;
- Les dictionnaires de référence pour les produits pharmaceutiques : le britannique *Martindale The Extra Pharmacopoeia*; un dictionnaire américain comme le *AHFS-DI*, le *USPDI*, *Drug Facts and Comparisons*;
- Des compendiums nationaux, en priorité le *Physician's Desk Reference* américain;
- La base de données *Cochrane* pour les synthèses d'essais cliniques publiés et non publiés.
- En France, les bases *NICOLINE*, *PASCAL*, *MEDIDOC*.

Le nombre de périodiques recensés par Medline est considéré par les débutants comme étant exhaustif mais tel n'est pas le cas. Lors d'une recherche approfondie il faut toujours consulter Embase, Current Contents, les tables des matières des périodiques pertinents ainsi que la bibliographie des articles de synthèse,

Antidépresseur : bruxisme. Après avoir observé cette rare association chez un déprimé âgé de 65 ans exposé à la sertraline, des pharmaciens Torontois interrogent Medline pour préparer une publication et ne trouvent aucun cas semblable – PIN. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 3: 123 Å, ce qui les autoriserait à coter la capacité documentée (*expectedness*) au niveau **1 = non publié** et donnerait à leur observation une valeur de signalement très élevée. Ils se tournent cependant vers des experts en psychiatrie, qui eux connaissent une publication relatant 4 observations similaires – ELLISON. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 432 Å, leur cas devient ainsi le 5^e à être publié, d'où une cote de capacité documentée de niveau **2 = publié**.

RECOVERY, PATIENT

Équivaut à rétablissement, amélioration, guérison du malade. Fait partie des suites (*outcome*) dans une observation clinique.

RECUEIL ET ÉVALUATION

reporting and evaluation

La fonction immédiate d'une structure de pharmacovigilance est de recueillir et évaluer les notifications spontanées

REGISTERED RELEASE**VOIR Autorisation conditionnelle de mise sur le marché****REGISTRE****register**

En épidémiologie, recensement exhaustif et continu de tous les cas dans une population définie géographiquement. On connaît déjà les registres de malformations congénitales, de grossesses gémellaires, de mortalités infantiles, de cancers, de sida, etc. En pharmacovigilance on l'applique à des événements indésirables rares pour évaluer la fréquence annuelle dans la population (tendance séculaire) en fonction de l'exposition de cette population (par le volume des ventes, le nombre de patients exposés...). Si l'on peut obtenir les taux d'exposition médicamenteuse chez les cas (atteints) et dans la population (non atteinte), le registre aura servi de point de départ à une enquête cas-témoins permettant le calcul du risque relatif. C'est en 1955 que naquit le premier registre que l'*American Medical Association* appliqua aux dyscrasies sanguines iatrogènes. En France le premier registre portait sur les malformations congénitales et fut amorcé en 1973.

– *Augmentation de fréquence.* Si un registre montre qu'après le lancement d'un produit, un événement indésirable augmente de fréquence, on peut utiliser cette information pour appuyer l'hypothèse de l'étiologie médicamenteuse. A titre d'exemple c'est par un registre que l'on découvrit que les incidents phlébothrombotiques augmentaient chez les femmes britanniques après le lancement des anovulants.

– *Chute de fréquence.* On peut faire le même raisonnement si le registre montre une chute de la fréquence des cas après l'arrêt de commercialisation du produit suspect; ce phénomène pourrait à la limite être qualifié de « déchallenge collectif positif ».

Clioquinol. La neuropathie myélo-optique subaiguë (*SMON*) redescendit à un taux minime au Japon dès le retrait du marché du clioquinol.

Estrogènes plus faibles. C'est ce qui survint en GB après l'introduction d'anovulants moins fortement dosés en estrogènes. Autres exemples classiques de déchallenge collectif positif :

Thalidomide. La phocomélie redescendit à son taux infime après le retrait du thalidomide.

REGLE DE TROIS**rules of three**

Expression concernant la puissance statistique, proposée par le montréalais HANLEY, aussi désigné Règle du triple ou Règle des trois par BÉGAUD. Quand aucun cas d'un EIM donné n'est observé chez N patients exposés à un produit, on peut conclure avec $[1 - \alpha/2]$ de confiance que le taux d'incidence de cet EIM ne dépasse pas $3/N$ si $\alpha = 0,05$. Par exemple si aucun des 300 malades exposés à un nouvel AINS ne présente d'hémorragie digestive fatale, on peut affirmer avec 95% de confiance (seulement 5% de chances de se tromper), que le vrai taux ne dépasse pas $3/300$ [$1/100$]. Il en découle que pour exclure à ce niveau de confiance un risque de $1/10\ 000$ il faudrait avoir observé 30 000 patients exposés et non atteints de cet EIM.

Le nombre trois est dérivé de la loi de Poisson qui permet d'obtenir la limite supérieure d'un

intervalle de confiance du risque, quand le nombre d'EIM observés est de zéro. On calcule le logarithme naturel de la valeur négative de alpha bilatéral :

- Pour une confiance de 80%, ou 20% de risque de se tromper, $\text{Ln}(-0,2) = 1,6$
- Pour une confiance de 90%, ou 10% de risque de se tromper, $\text{Ln}(-0,1) = 2,3$
- Pour une confiance de 95%, ou 5% de risque de se tromper, $\text{Ln}(-0,05) = 3$
- Pour une confiance de 99%, ou 1 % de risque de se tromper, $\text{Ln}(-0,01) = 4,6$

HANLEY. *JAMA* 1983; 249: 1743 – BÉGAUD 1995 (In French)

RÉGLEMENTATION

regulations

Dans le contexte du présent ouvrage, ensemble de lois et règlements entourant le domaine de la pharmacovigilance. *Affaires réglementaires* n'est pas français : la régulation est un terme utilisé en mécanique, en physiologie et en cybernétique alors que la réglementation est un ensemble de règlements entourant un domaine particulier.

RÉGLEMENTATION, DIRECTION DE LA

Ä *Dans une industrie :*

Regulatory Affairs

Unité responsable d'appliquer lois et règlements concernant les normes gouvernementales appliquées à l'enregistrement des nouveaux produits et la pharmacovigilance, en assurant la sécurité des produits et de leur emploi.

Ä *Dans un ministère de la Santé :*

Regulatory Agency

Structure gouvernementale responsable de proposer et de faire respecter ces Lois et règlements, dans le but de protéger la santé du public exposé à ces produits.

REGULATORY AGENCY

VOIR **Réglementation : direction**

REGULATORY ACTION

VOIR **Mesure réglementaire**

REGULATORY AFFAIRS

VOIR **Réglementation : direction**

REGULATORY AUTHORITIES, DRUG

Autorités de réglementation pharmaceutique

REGULATORY COMPLIANCE

Cette locution anglaise peut s'appliquer

Ä *Au comportement d'un fabricant*, elle peut se traduire par observance de la réglementation [en matière de pharmacovigilance à titre d'exemple]

Ä *A un document, une procédure*; elle peut alors se traduire par conformité réglementaire (par exemple à propos d'une fiche de notification, d'un délai de soumission aux autorités)

REGULATORY REPORTING

VOIR **Notification réglementaire**

RELATED DEATH

VOIR **Mort reliée**

RÉPARTITION ALÉATOIRE

random allocation; randomization

Équivalent de tirage au sort, randomisation, allocation ou assignation aléatoire. Ce terme relevant de la pharmacologie clinique désigne une mesure de contrôle prise lors d'un essai de type expérimental. Elle vise à répartir les facteurs pronostiques connus – et surtout inconnus – le plus également possible entre les sujets attribués au groupe témoin et ceux attribués au groupe exposé à un médicament. La procédure mathématique, basée sur des séries de nombres ou sur des permutations aléatoires générées par ordinateur, devrait être centralisée en dehors des sites de la recherche. Le chercheur qui veut admettre un malade dans un essai communique alors avec le centre pour obtenir un numéro d'assignation.

REPORTABILITY

VOIR **Notifiabilité**

REPORTING AND EVALUATION

VOIR **Recueil et évaluation**

REPORTING FORM

VOIR **Fiche de notification**

RÉSERPINE ET CANCER DU SEIN : FAUSSE ALERTE

Cet antihypertenseur d'utilisation répandue avant les années quatre-vingt fut soupçonné à tort d'augmenter l'incidence du cancer du sein. Il s'agit d'un EI de type C. La fausse alerte fut déclenchée par enquêtes cas-témoins et non par notification spontanée. Elle fut démentie par croisement de fichiers de type rétrospectif et prospectif. Les promoteurs de nouveaux antihypertenseurs plus rentables n'ont pas manqué de faire les gorges chaudes au début de cette controverse. La réserpine serait pourtant un médicament antihypertenseur de choix dans les pays pauvres ayant besoin d'un produit de première ligne très peu coûteux. – LABARTHE. *J Chron Dis* 1979; 32: 95

RÉSISTANCE MICROBIENNE : UN EIM ÉCOLOGIQUE

La résistance des micro-organismes peut survenir ultérieurement chez le même patient mais le plus souvent ce sera chez les tierces personnes qui seront infectées du même micro-organisme devenu résistant. Ce phénomène prend des proportions inquiétantes et pourrait mener à de véritables catastrophes en termes de santé publique. Le prescripteur ne peut s'y opposer que par des manoeuvres de résistance passive, en ne prescrivant d'antibiotiques que lorsqu'ils sont vraiment indiqués et en évitant de prescrire en première intention des produits que l'on devrait réserver aux malades résistants aux produits anciens. – KUNIN. *Ann Int Med* 1993; 118: 557 – O'BRIEN. *Clin Infect Dis* 1997; 24(S-1): S2

Pénicilline. La résistance du *Streptococcus pneumoniae* au Canada est passée de 2% en 1988 à 11,7% en 1995 et la situation est deux fois pire aux É-U. – SIMOR. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2190 – McGEER. *CMAJ* 1997; 157: 1703

Vancomycine. Les entérocoques responsables d'infections nosocomiales (contractées à l'hôpital) sont devenus vingt fois plus souvent résistants à la vancomycine en quatre ans, passant de 0,3% en 1989 à 7,9% en 1993. – CDC. *MMWR* 1993; 42: 597

La solution passe par la formation. Un programme d'éducation à la retenue dans la prescription antibiotique a connu du succès en Islande et en Finlande. Dans un premier temps la dose quotidienne certifiée fut réduite de 2 par 1000 habitants à 1,4 par 1000 après l'instauration d'un programme; dans un second temps la résistance des streptocoques du groupe A à l'érythromycine tomba de 19% à 0,6% – SEPPALA. *NEJM* 1997; 337: 441

RESPONSABILITÉ**accountability**

Dans le contexte de la pharmacovigilance on devrait éviter de confondre l'imputabilité au sens scientifique de la probabilité (subjective) d'un lien de causalité entre la prise d'un médicament suspect et la survenue d'un événement indésirable, avec la responsabilité de personnes physiques ou morales qui doivent *répondre de leurs actes* dans la « chaîne de la pharmacothérapie » visant à conserver l'activité de vaccins. Depuis la conception d'un produit et de son indication jusqu'au respect de son mode d'administration, il y a une cascade d'intervenants ayant chacun leur part de responsabilité dans la réalisation d'une pharmacothérapie rationnelle, bénéfique et sécuritaire.

Quand un EIM est inévitable, il n'y a pas de responsable mais il y a un médicament imputable, à des degrés divers. Quand un EIM résulte d'une négligence, imprudence, erreur ou « irrégularité » de la part d'un fabricant, promoteur, grossiste, pharmacien, prescripteur, dispensateur (technicien, infirmier, parent, malade), fonctionnaire sanitaire (décideur, législateur, administrateur d'agence), enseignant (facultés de médecine et de pharmacie) ou éditeur de revues professionnelles, il y a un ou des responsables, moralement et juridiquement parlant, à des degrés divers. On assimile parfois la responsabilité à la causalité juridique. VOIR Causalité juridique LAGIER. *Thérapie* 1986; 41: 215

On lira avec profit un manuel plutôt rare dans le genre, portant sur la responsabilité médico-légale en pharmacovigilance, éventuellement utile aux experts impliqués dans des recours collectifs, des poursuites pénales et des plaintes civiles contre les fabricants, les prescripteurs ou les dispensateurs : DUKES MNG, MILDRED M & SWARTZ B. *Responsibility for drug-induced injury*. Amsterdam: IOS Press; 1998

RÉSUMÉ ANONYMISÉ D'OBSERVATION CLINIQUE**anonymized single patient printout**

Document produit par un Centre de pharmacovigilance après la saisie d'une notification dans une base informatisée. L'anonymité concerne le malade atteint et le professionnel déclarant. Un programme de pharmacovigilance bien organisé devrait permettre de produire de tels documents à la demande d'intervenants compétents et de bonne foi (fabricant, autorités, pharmaco-épidémiologistes). Une version nominative devrait évidemment être expédiée avec empressement au déclarant qui en ferait la demande.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP)***core data sheet, - labeling, - monograph; summary of product characteristics***

Document préparé par le fabricant, approuvé par les autorités, destiné aux intermédiaires compétents, contenant les renseignements sur le produit qui sont essentiels à un bon usage efficace et sécuritaire, de façon à maximiser les bénéfices et minimiser les risques, dont le contenu doit apparaître dans la monographie officielle de tous les pays où il sera commercialisé. C'est le document de référence servant aux Administrations sanitaires pour déterminer si un EIM est attendu (libellé) ou non.

RETRAITS DU MARCHÉ : STATISTIQUES

Il y aurait eu 131 retraits du marché pour motif de pharmacovigilance entre 1961 et 1994 selon une revue exhaustive des retraits du marché par SPRIET-POURRA C, AURICHE M. *Drug withdrawal from sale report*. Richmond, UK; SCRIP Reports, 1988 pour la période 1961-1987 et *Op. cit.* 2nd edition, March 1994 pour la période 1988-1993). Par pays, il y a eu 49 retraits en GB, 63 en France, 58 en Allemagne et 41 aux É-U. Une tendance à la hausse a été notée car la moyenne annuelle est passée de

2,5 % avant 1982 à 7,2 % depuis lors.

Aux ÉU on compte 6 retraits parmi les 209 produits approuvés entre 1976 et 1985, soit 2,5% selon RAWLINS. *PEDS* 1995; 4: 5 – tandis que selon BAKKE. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 108 il y eu 10 retraits sur 377 nouvelles entités entre 1974 et 1993, soit 3%. Selon ces sources on a pu recenser 18 retraits en Grande Bretagne sur les 430 nouvelles entités entre 1974 et 1993, soit 4%.

Pharmacotransparence. Une décision aussi importante que le retrait du marché est prise à l'abri des regards du public, pourtant exposé aux risques quand ils sont malades, et des professionnels de santé qui exposent aux risques quand ils utilisent les produits à risque. Dans le rapport CIOMS IV 1994 on peut lire que "*Although some of the relevant data are available, rarely are the process and rationale of the decisions made known*"

RETRAIT VOLONTAIRE

Retrait du marché d'un médicament par le fabricant effectué soit (a) à la suite des demandes, exigences, pressions ou recours légaux exercés par les autorités sanitaires; (b) sous la pression des associations de consommateurs (pétition, dénonciation, recours collectif...), des individus (poursuites), ou des médias (publicité négative); (c) sans pression extérieure, par un fabricant dont la pharmacovigilance est bien organisée et dont les administrateurs veulent éviter la moindre possibilité d'une atteinte à leur image corporative. L'adjectif « volontaire » peut donc être un euphémisme pour les initiés mais pourrait s'avérer trompeur pour des profanes encore naïfs.

REVUE D'UTILISATION DE MÉDICAMENT (RDM)

Drug Utilisation Review (DUR)

Un des domaines de la pharmaco-épidémiologie consistant à croiser les caractères des ordonnances, des indications et des prescripteurs. En général la profession médicale est réticente, résistante, et prompte à dénoncer toute interprétation abusive, par exemple quand on comptabilise des interactions médicamenteuses potentielles sans conséquences cliniques. Ces revues servent les objectifs de quatre types d'intervenants :

- *Administrateurs; assureurs.* La surveillance des profils de prescription peut contribuer à contrôler les coûts.
- *Fabricants.* La connaissance des mêmes profils peut contribuer à augmenter les ventes.
- *Enseignants.* Cette connaissance de l'écart entre la pratique courante et les lignes directrices de bonnes pratiques cliniques peut orienter la sélection des objectifs pédagogiques.

REVUE PRESCRIRE

VOIR *Prescrire, revue*

RISQUE

Équivaut à taux, et à taux d'incidence si le temps est spécifié. On dit souvent taux pour une population et risque pour un individu, le chiffre demeure le même.

RISQUE ABSOLU

absolute risk

Taux de survenue d'un événement dans une population spécifiée. Équivalent du « risque individuel ». A titre d'exemple le taux d'un événement indésirable chez les sujets exposés à un médicament [T_{EXP}] ainsi que le taux chez les non-exposés [$T_{NON EXP}$] sont des risques absolus. Ce terme épidémiologique n'est pas utilisé dans cet ouvrage.

RISQUE ACCEPTABLE**acceptable risk**

Un risque d'EIM devient acceptable lorsque le bénéfice thérapeutique escompté le dépasse largement. On tiendra compte en posant ce jugement de valeur, de la fréquence et de la sévérité de l'EIM, ainsi que de la fréquence du bénéfice, de la sévérité de la maladie traitée et de l'ampleur de la réduction de la maladie.

RISQUE ATTRIBUABLE**attributable risk, excess risk; risk difference**

Aussi appelé différence de risque, excès de risque, risque ajouté. Sa valeur résulte d'une soustraction de deux taux : celui d'un événement indésirable chez les personnes exposées au produit, moins celui de l'événement chez des patients non-exposés mais comparables (= risque de référence) :

$$T_{\text{EXP}} - T_{\text{NON EXP}}$$

En décision thérapeutique, la différence de risque permet de calculer combien de malades doivent être exposés au produit pour qu'un EIM se produise et ce chiffre est irremplaçable pour évaluer le rapport bénéfice : risque. La seule connaissance du risque relatif ne permet pas de calculer combien de patients doivent être exposés pour que survienne un EIM.

En imputation bayésienne, c'est le numérateur de la cote antérieure générale, *prior odds* :

$$P(D_t \otimes E_t | B)$$

qui se lit « probabilité que l'exposition à ce type de produit suspect D_t causera ce type d'événement indésirable, étant donné son taux d'incidence selon la bibliographie ». En anglais D_t = this type of drug; E_t = this type of event; B = background knowledge from bibliography. Les épidémiologistes calculent le *risque attribuable* en soustrayant le *risque chez les exposés* du *risque de référence*.

Deux pièges terminologiques à éviter :

- Le terme anglais *attributable ADR* est parfois utilisé au sujet d'une observation clinique d'EIM à la place de *causally related* pour désigner une imputabilité non exclue, impliquant un niveau minimum de suspicion. C'est ainsi que les directives du CIOMS II au sujet des Rapports périodiques de pharmacovigilance exigent une description narrative des observations cliniques d'événements indésirables faites au cours d'un essai clinique si elles sont graves, inattendues et considérées *attribuables* au produit, soit par l'investigateur, soit par le fabricant. – *International Reporting of Periodic Drug-Safety Update Summaries*. Genève: Final Report of CIOMS Working Group II, 1992
- Ne pas confondre avec la *fraction étiologique* aussi désignée *risque attribuable de la population* ou *fraction du risque attribuable*.

RISQUE ATTRIBUABLE A UN MÉDICAMENT

Le risque attribuable après commercialisation demeure inconnu ou mal connu pour la plupart des nouveautés pharmaceutiques. C'est le taux d'un EIM chez les exposés moins le taux du même EIM chez des patients non-exposés mais comparables (même indication). Il est cependant utile de le connaître en cours d'enquête de pharmacovigilance car il constitue un meilleur outil statistique que le risque relatif, pour évaluer le rapport avantage:risque.

Toute présentation de son estimation devrait idéalement être accompagnée d'un intervalle de

confiance à 95%.

Anovulants : cancer du sein. La pharmacovigilance britannique a produit en 1998 à l'intention des femmes une notice d'information basée sur une méta-analyse. Pour un anovulant combiné pris de 35 à 40 ans le risque attribuable de cancer du sein entre 35 et 50 ans est de 0,0002 ou 1:6666 femme exposée. Pour un traitement suivi de 45 à 50 ans le risque attribuable entre 45 et 60 ans est de 0,0021 ou de 1:476 femmes exposées. – *Current Problems in Pharmacovigilance*

Analgésiques et mortalité toute cause. Une méta-analyse couvrant la période 1970 à 1996 présente le risque attribuable en nombre de décès par million d'expositions de courte durée (= *short-term use*). Le taux varie de 0,03 (0,007 à 0,06) pour un antalgique non-narcotique non-AINS jusqu'à 14,9 (1,3 à 28,5) pour un AINS. Les chiffres entre parenthèses veulent dire que le «vrai» taux associé à cet AINS, bien que son estimation ponctuelle soit de 14,9 décès par million de traitements à court terme (1/67 114 exposés), serait située quelque part entre 1,3 et 28,5 décès (1/35 987 exposés à 1/769 230 exposés) – MARTINEZ. *PEDS* 1997;6(Suppl 2): S115

Analgésiques et anaphylaxie fatale. Dans le décours du retrait du marché de la dipyrone (antalgique non-narcotique non-AINS) dans les années 1970 et de sa réhabilitation dans les années 1980 par l'enquête IAAAS, plusieurs autres études adressèrent le calcul de risques attribuables de différent EIM associés à plusieurs analgésiques. On put ainsi comparer le risque hebdomadaire d'anaphylaxie fatale attribuable (*weekly excess fatal anaphylaxis*) à 3 produits: 0.007 par million de semaines de traitement pour la dipyrone, 0.007 pour l'aspirine et 0.016 pour le diclofénac – CIOMS IV 1998 ÄVAN DER KLAUW. *BrJCP* 1993; 35 400 – ICSSA/LAPORTE *Epidemiology* 1998

Antidépresseur sérotoninergique et syndrome de Guillain-Barré. Premier de la nouvelle famille d'antidépresseurs sérotoninergique, la zimeldine occasionne dès son lancement en Suède des syndromes de Guillain-Barré (polyradiculopathie), des convulsions et des hépatotoxicités. Introduit aux É-U en décembre 1981, il y est abandonné en septembre 1983. Autorisé en GB en 1982 il en est retiré dès la même année. Environ 200 000 malades furent exposés dans cinq pays avant le retrait. – KAITIN. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46: 121 – L'enquête de pharmacovigilance rondement menée en Suède inclut la mesure du risque de référence, soit 20 cas de Guillain-Barré par million de personnes-années, et la mesure du taux chez les exposés, soit 580 par million de patients personnes-années. La connaissance de ces deux taux permet le calcul :

- Du *risque relatif* : 29:1 [580 , 20];
- Du *risque attribuable* : 560 par million d'années-patients [580 – 20];
- Du *nombre de patients à traiter durant une année pour en léser un* : 1785 [1 000 000/ , 560]; ce renseignement est utile en pharmacothérapie
- En imputation bayésienne, la *cote antérieure générale* = 28. On obtient cette cote soit

- par la formule $[\text{Risque attribuable} / \text{Risque de référence}] \times 20 = 28$, utilisable quand on dispose du risque attribuable et du risque de référence grâce à un suivi prospectif de cohortes; soit
- par la formule $[\text{RR} - 1] \times 1$ ou $[\text{29} - 1] \times 1 = 28$, utilisable si l'on ne dispose que du rapport des cotes (*odds ratio*) résultant d'une enquête cas-témoins.

EXEMPLES EN HÉPATOLOGIE

La littérature en hépatologie contient un certain nombre d'estimations du taux d'incidence des atteintes hépatiques aiguës et des hépatites cholestatiques attribuées à un produit pharmaceutique. Si la méthode implique la notification spontanée, le nombre de cas notifiés est évidemment inférieur au nombre de cas survenus et les taux de notifications varient énormément d'une étude à l'autre. Même dans les banques de données médico-pharmaceutiques le numérateur et le dénominateur sont sujets à de nombreux biais concernant l'exposition au produit suspect et la survenue de l'atteinte hépatique.

Nous n'avons pas inclus ou calculé l'intervalle de confiance mais celui-ci aurait généralement été étendu car son amplitude est proportionnelle à la valeur brute du numérateur et non à celle du dénominateur. Les chiffres ci-après furent choisis par convenance et non par revue systématique de la littérature, ils sont présentés uniquement à titre indicatif et ne sont pas accompagnés d'intervalles de confiance, pour convaincre le lecteur que lors d'une recherche exhaustive de la littérature et des bases de données, on finit souvent par trouver de tels taux d'EIM.

Hépatite aiguë

- AINS** P = 0,000 01 soit 1/100 000 ordonnances d'AINS, selon un croisement de fichiers de la province canadienne de la Saskatchewan portant sur les hépatites ayant requis une hospitalisation – GUTHAM. *Post Marketing Surveillance* 1993;7:204
- Ampicilline** P = 0,000 01 soit 1/100 000 ordonnances [GUTHAM, *ibid.*]
- Céphalexine** P = 0,000 02 soit 1/49 000 ordonnances [GUTHAM, *ibid.*]
- Cotrimoxazole** P = 0,000 052 soit 1/19 000 ordonnances. Par croisement des fichiers de la *General Practice Research Database* en GB – JICK. *Lancet* 1995;345:1118 et *Pharmacotheor* 1995;15:428
- Estolate d'érythromycine** P = 0,000 14 soit 1/7 142 ordonnances [GUTHAM, *ibid.*]
- Méthylodopa** P = 0,000 01 soit 1/100 000 ordonnances [GUTHAM, *ibid.*]
- Triméthoprim** P = 0,000 038 soit 1/27 000 ordonnances [JICK, *ibid.*]

Hépatite cholestatique

- Céphalexine** P = 0,000 015 soit 1/65 467 ordonnances [GUTHAM, *ibid.*]
- Co-amoxiclav** P = 0,000 2 soit 1/6 000 adultes exposés
- Cotrimoxazole** P = 0,000 022 soit 1/46 480 ordonnances [JICK, *ibid.*]
- Érythromycine** P = 0,000 036 soit 1/28 000 ordonnances [DERBY. *Med J Aust* 1993;158:600]
- Flucloxacilline** P = 0,000 1 soit 1/13 000 ordonnances [DERBY. *Med J Aust* 1993;158:596]
- Oxytétracycline** P = 0,000 02 soit 1/49 000 ordonnances [DERBY. *Med J Aust* 1993;158:600]
- Triméthoprim** P = 0,000 015 soit 1/66 740 ordonnances [JICK, *ibid.*]
- Zomépirac** P = 0,000 042 soit 1/24 000 ordonnances [DERBY. *Med J Aust* 1993;158:600]

RISQUE DE RÉFÉRENCE**background risk, baseline risk**

Aussi appelé risque de base, c'est en pharmacovigilance le taux d'incidence d'un événement indésirable chez les individus non-exposés au produit mais en tout point comparables aux personnes exposées. Ce risque n'est pas celui de toute la population mais seulement des malades susceptibles d'être exposés au produit. Il présuppose la présence d'une ou d'un ensemble d'étiologies alternatives dans le bilan médical du malade étudié. Ce sont les épidémiologistes qui évaluent le risque de base dans une population. Le groupe ARME-P à Bordeaux a utilement regroupé les études françaises concernant les risques populationnels d'événements indésirables qui peuvent parfois être d'origine médicamenteuse : *Données françaises de morbidité utiles en Pharmacovigilance*. Bordeaux: ARME-Pharmacovigilance Éditions, 1994

En imputation probabiliste,

$$P (A_t \rightarrow E_t) | B$$

qui se lit « probabilité que ce type d'étiologie alternative pathogène chez des malades non exposés mais comparables, causera ce type d'événement indésirable étant donné son taux d'incidence selon la bibliographie ». En anglais $A_t = \text{alternate etiology type}$ LANE. *Drug Inf J* 1986;20:445

La connaissance du risque de référence représente en imputation bayésienne le dénominateur de la cote antérieure générale. Voyons deux exemples :

Infiltration pulmonaire diffuse. Selon une enquête dans les fichiers médicaux informatisés de la *General Practice Research Database* (ex VAMP) en GB, couvrant 4,3 millions de personnes-années suivies de janvier 1988 à août 1992, le taux d'incidence de cette pathologie pulmonaire est de 1,2 cas par 10 000 personnes-années. De nombreux facteurs favorisants non-médicamenteux furent mis en évidence, ce dont devrait tenir compte toute imputation impliquant un médicament suspect. – MARTINEZ. *PEDS* 1997; 6(Suppl 2): S115

Zimeldine : syndrome de Guillain-Barré. En Suède on mesura un *risque de référence* de 20 cas par million d'années-patients. Si l'on connaît le taux chez les exposés (580 par million d'années-patients), on peut calculer par division un *risque relatif* de 24:1 et par soustraction un *risque attribuable* de 560 par million d'années-patients. – MARTINEZ. *PEDS* 1997; 6(Suppl 2): S115

RISQUE INDIVIDUEL**individual risk, absolute risk**

Aussi appelé risque absolu. Il s'agit du taux d'incidence d'un événement, appliqué à un individu exposé à un produit, résultant de l'addition du risque attribuable au risque de référence. Ces deux derniers taux ne peuvent être estimés par notification spontanée ni par enquête ou démarche cas-témoins. Seul un suivi de cohortes ou un essai thérapeutique permettent son estimation.

RISQUE RELATIF (RR)**relative risk; risk ratio**

Ä *En épidémiologie.* Ratio résultant d'une division de deux taux. On peut déterminer le risque

relatif à partir d'un tableau *abcd* (Voir ce terme) obtenu après suivi de cohortes ou après enquête cas-témoins. On calcule le risque relatif de la façon suivante: $[a/c]$, $[b/d] = ad/bc$.

VOIR Tableau abcd

Ä *En imputation probabiliste :*

• **Calcul de la cote antérieure générale.** Si l'on ne connaît pas le *risque attribuable* (RA) au médicament ni le risque de référence [$T_{\text{NON EXP}}$], il arrive que l'on connaisse cependant le risque relatif dont le numérateur est [T_{EXP}] et le dénominateur est [$T_{\text{NON EXP}}$]. On transformera le risque relatif par la formule suivante :

$$\frac{RR - 1}{1}$$

et l'on obtiendra la cote antérieure générale (*pior odds*). Cette transformation n'est valide que dans le cadre du calcul d'un quotient comme une cote [JENICEK].

AINS. Si les sujets exposés aux AINS courent 4 fois plus de risque d'hémorragie digestive que les non exposés, le RR = 4:1, RR-1 = 3, la cote antérieure générale = 3.

• **Calcul de la cote antérieure particulière.** Si l'on connaît un facteur favorisant une étiologie médicamenteuse et si ce facteur est présent chez un malade particulier, on peut quantifier son influence sous la forme de risque relatif et modifier ainsi la cote antérieure générale pour la transformer en cote antérieure particulière (*case prior odds*).

Tabagisme. Si la cigarette double le risque d'hémorragie digestive par AINS, le RR = 2:1. La cote antérieure générale précédente étant de 3:1, on la multiplie par 2 et l'on obtient la cote antérieure particulière de 6:1 pour le fumeur en question.

RISQUE RELATIF APPROCHÉ

odds ratio

Bien que l'expression « rapport des cotes » soit correcte en mathématique et dans ses applications au turf et à l'imputation bayésienne, nous préférons la locution « risque relatif approché » proposée par JAMMAL 1998 dans le contexte de l'épidémiologie.

RISQUE VITAL

life-threatening condition

Mise en jeu du pronostic vital en l'absence de traitement médical correcteur. Par exemple, nécrose hépatique entraînant une greffe de foie, choc anaphylactique nécessitant l'adrénaline, arythmie traitée d'urgence par défibrillation...

ROUSSEL UCLAF CAUSALITY ASSESSMENT METHOD (RUCAM) VOIR Imputation : questionnaire Rousset

S

SAFETY

Ce terme anglais est utilisé en pharmacovigilance dans 3 contextes.

- Pour désigner le caractère d'innocuité, de sécurité, de tolérance, de sûreté d'un médicament, comme dans « *the safety of a drug* ». C'est le complément de la toxicité, de l'intolérance, du risque.

- Pour désigner la surveillance des EIM, la pharmacovigilance, comme dans « *organizing safety reporting, drug safety monitoring* ».

- Pour désigner les effets indésirables, comme dans "*safety profile*" ou dans "*safety labeling*"

SAFETY ASSESSMENT OF MARKETED MEDICINES (SAMS)

Expression britannique désignant les études de phase IV parrainées par l'industrie, impliquant le plus souvent une forme faiblement structurée de suivi d'une cohorte exposée à une nouveauté pharmaceutique.

SAFETY LABELING

libellé des effets indésirables

SAFETY MONITORINGVOIR **Pharmacovigilance****SAFETY PROFILE****profil d'effets indésirables**

Cette expression se dit d'un médicament et connaît d'autres équivalents en français, tels que profil de pharmacovigilance, – de tolérance, – d'innocuité, – de sécurité, – de sûreté

SAFETY REPORTINGVOIR **Pharmacovigilance****SAFETY SCIENTIST**

Expression utilisée dans l'industrie pour désigner un scientifique responsable de la surveillance de la sécurité des produits, donc de la pharmacovigilance. En français on a proposé pharmacovigilant, pharmacovigile, moniteur ou responsable de pharmacovigilance mais aucun équivalent ne s'est encore imposé.

SAFETY SIGNAL EVALUATIONVOIR **Enquête de pharmacovigilance****SAFETY UPDATE**VOIR **Rapport de pharmacovigilance****SCANDALE**

Quand certains EIM inacceptables et graves se produisent plusieurs fois malgré leur évitabilité, le drame devient un scandale si quatre conditions sont présentes:

- **Énormité.** Le tort causé est sans équivoque, dramatique, son énormité ne fait de doute pour aucun groupe social.

- **Immoralité.** Le geste est nettement incompatible avec les valeurs morales de la société au moment de l'EIM.

- **Abus de confiance.** Le geste était inattendu d'une personne ou institution.

- **Camouflage.** Le geste fut caché (*cover-up*) avant le dévoilement par des gens de l'extérieur.

Ces conditions étaient présentes quand des Canadiens, des Français et des Japonais furent exposés à des produits sanguins contaminés par les virus du sida ou de l'hépatite C.

SEEDING STUDY

VOIR **Enquête promotionnelle**

SÉMIOLOGIE

En médecine, étude des manifestations des maladies : symptômes subjectifs, signes physiques, anomalies de laboratoire.

SÉMIOLOGIQUE : CRITERE

VOIR **Imputation : critères diagnostiques**

SÉRIE DE CAS

case series

Le terme « cas » désigne toujours en pharmacovigilance un malade atteint d'un événement indésirable mais l'expression « série de cas » est utilisée dans trois sens différents

– STROM...1995; 21

• **Notifications spontanées**

Observations cliniques dont les premières ont une forte valeur de signalement. On les analyse collectivement pour découvrir le plus tôt possible la dose, le délai d'apparition, les suites, la durée sous traitement, le délai de disparition), les caractères sémiologiques qui distinguent la variante iatrogène de la forme pathogène, ainsi que les facteurs favorisants. La notification spontanée permet d'établir le profil d'un nouvel EIM plus précocément que ne pourrait le faire une étude structurée; un croisement de fichiers peut être effectué rapidement mais il ne fournit pas les caractères chronologiques et sémiologiques si utiles à connaître. Voyons quelques exemples:

Tétracycline : lupus érythémateux disséminé. Après la parution d'une série de cas britanniques d'un syndrome lupique associé à la minocycline, une entité semisynthétique souvent utilisée dans le traitement prolongé de l'acné, la FDA a publié une synthèse de 32 notifications reçues entre 1972 et février 1996. On y apprend plusieurs données utiles aux prescripteurs:

– Le produit est continué en moyenne 8 mois après l'apparition des premiers symptômes, 18 mois dans un cas, indice d'un faible taux de suspicion par les prescripteurs. Une mise en garde s'impose.

– Le délai de disparition à l'arrêt varie de 2 jours à 6 semaines.

– Le rechallenge est positif (sept fois sur sept). – GOUGH. *BMJ* 1996; 312: 169 – SINGER. *JAMA* 1997; 277: 295

• **Cohorte unique**

Cas observés prospectivement dans une série de malades exposés au produit suspect. La cohorte peut être de petite taille et choisie par commodité (*convenience cohort*) lorsqu'on se limite à un ou deux hôpitaux, mais elle peut aussi ratisser large si les autorités demandaient au promoteur de surveiller les mille premiers malades exposés dans un pays (phase IV) ou dans le cadre d'une «surveillance des événements après ordonnance» (*Prescription Event Monitoring*) en G-B.

• **Registre**

Cas enregistrés dans un hôpital, une région, un pays. On mesurera le taux d'exposition antérieure au produit suspect puis on tentera de constituer un groupe témoin. On cherchera à associer le lancement d'un produit à une fréquence augmentée, et son retrait du marché avec la chute du nombre des cas. Cette approche populationnelle s'apparente aux tendances séculaires et aux statistiques vitales des épidémiologistes.

SERIOUS OUTCOME

VOIR **Suites : gravité**

SÉVERE : RÉACTION

severe reaction

En sémiologie, désigne la forme la plus importante d'une manifestation clinique. A distinguer de la définition opérationnelle de *suites graves* sur une fiche de notification. Ainsi une urticaire peut être sévère (généralisée sur le corps, avec beaucoup de prurit) sans avoir de suites graves tandis qu'un infarctus myocardique même dit léger demeure une suite grave.

SEVRAGE : EFFET DE

VOIR Effet de sevrage

SIDE EFFECT

VOIR Effet latéral

Cette expression a deux usages. Dans son sens spécifique elle concerne un mécanisme d'action et désigne un effet *latéral, parallèle*. Dans son sens général et familier elle équivaut à *adverse reaction* et l'ICH E2A recommande d'abandonner cet usage.

SIDE EFFECT OF DRUGS ANNUAL (SEDA)

Ouvrage de synthèse de la littérature en pharmacovigilance, présenté sous forme d'un manuel par année, concernant les EIM de publication récente et de contenu intéressant. C'est en 1977 que débutèrent annuellement les incontournables *SEDA*. Depuis le premier numéro dû au P^r Leo MEYLER, c'est surtout au P^r Graham DUKES que l'on doit cette collection car il en fut l'éditeur des 16 premiers volumes entre 1977 et 1992.

Le nombre d'articles révisés annuellement atteint les 8 000, parmi lesquels environ 3 000 sont choisis parce qu'ils apportent quelque chose de nouveau dans nos connaissances du médicament. Cette collection fait autorité, est considérée comme la Bible de la pharmacovigilance, n'a pas d'équivalent et demeure indispensable comme ouvrage de référence dans la bibliothèque d'un centre de pharmacovigilance industriel, universitaire, gouvernemental ou professionnel. – ARONSON JK, VAN BOXTEL CJ, Editors. *Side Effects of Drugs Annual, 20th edition*. Amsterdam: Elsevier, 1997

SIDE EFFECTS OF DRUGS, MEYLER'S (SED)

Le *Meyler's* présente la synthèse des quatre derniers annuels *SEDA*. Le P^r Leo MEYLER a le grand mérite d'avoir écrit le premier numéro de cette série – le premier manuel de pharmacovigilance. Le P^r Graham DUKES en fut le rédacteur de 1952 à 1996. Ses 1308 pages contenant 51 chapitres sont très instructives et l'ouvrage demeure fortement recommandé comme ouvrage de référence si l'on ne dispose pas de quelques récents *SEDA*. Lorsqu'on commence à acheter cette collection, on se procure le plus récent *SEDA* disponible ou le *Meyler's (SED)* des derniers quatre ans. – DUKES MNG, Editor. *Meyler's Side Effects of Drugs, 13th edition*. Amsterdam: Elsevier, 1996

SIGNAL : DÉTECTION

Observation soulevant l'hypothèse d'un nouvel EIM ou d'un nouveau caractère d'un EIM déjà

connu. Quand un signal est potentiellement important il peut mener au déclenchement d'une enquête de pharmacovigilance et, comme le dit MEYBOOM. *Drug Safety* 1997; 16: 355, un signal est «un ensemble de données constituant une hypothèse pertinente à l'usage rationnel et sécuritaire d'un médicament chez l'humain».

Un signal peut originer de plusieurs sources : notifications spontanées, études structurées (surtout épidémiologiques, parfois un essai clinique), toxicologie expérimentale. Les principes de la détection des signaux est bien présentée dans l'article de MEYBOOM.

LA NOTIFICATION SPONTANÉE

Une observation clinique.

Une notification à une forte valeur de signalement est aussi désignée cas-indice (*pivotal Å, index case*), évocant une suspicion de causalité, alors que la capacité préalablement documentée est inexistante ou quasi-inexistante. Pour qu'une notification isolée soit qualifiée de cas-indice, l'imputabilité doit être de niveau **4 = très probable** ou **3 = probable**.

Une série de notifications. Si l'imputabilité est faible lorsqu'une notification est prise isolément, elle devient plus probante collectivement car chaque fois qu'une nouvelle observation est faite, le risque relatif de l'EIM dans la population exposée augmente, même si l'on ignore le dénominateur et le risque attribuable.

Une augmentation de fréquence. Le nombre de notifications d'un EIM reconnu peut se mettre à augmenter, parfois à la suite d'un nouveau facteur favorisant, d'un mésusage. La FDA exige une augmentation du double, eu égard au volume des ventes. L'ICH travaille en vue de redéfinir ce concept.

UNE ÉTUDE STRUCTURÉE

Étude clinique. Le signal peut rarement résulter d'un essai clinique contrôlé, d'une enquête cas-témoin ou d'un suivi de cohortes, effectués avec un produit déjà commercialisé.

Thalidomide dans la nécrose épidermique toxique — A la recherche d'une nouvelle indication, un essai contre placebo à double insu a révélé un taux de mortalité de 30% dans le groupe témoin et de 83% dans le groupe expérimental. L'essai fut stoppé et l'on peut dire que cette étude bien planifiée et bien conduite a à la fois soulevé et rejeté l'hypothèse d'un effet bénéfique — WOLKENSTEIN. *Lancet* 1998; 352 : 1586

Bases de données. Le signal peut originer d'une interrogation d'une banque de fichiers médico-pharmaceutiques ou d'une base de réclamations d'assurance.

UNE EXPÉRIMENTATION ANIMALE ET BIOLOGIQUE

L'expérimentation en laboratoire conduite après l'AMM pour compléter celles précédant l'enregistrement du produit peut générer un signal toxicologique, génotoxique ou cancérigène.

SIGNAL

Nom du bulletin du *ADR Signals Analysis Project (ASAP)*, initiative du Centre de

pharmacovigilance d'Uppsala visant à déceler des signaux en scrutant la banque de notifications de l'OMS à la recherche des EIM inattendus (non libellés) pour ensuite croiser ces données avec celles de l'*Intercontinental Medical Statistics* (IMS) portant sur l'utilisation. La publication de ces analyses de notifications à forte valeur de signalement est souhaitable car la source des données est unique au monde et l'analyse est menée de façon indépendante. Débuté en 1990 et destiné aux Centres nationaux de pharmacovigilance, le projet collige les associations événement-médicament contenues dans la banque mondiale sans toutefois être documentées dans la littérature, ce qui leur confère une valeur de signalement potentielle. Parmi les 248 nouvelles associations diffusées jusqu'en 1994, trente d'entre elles ont été confirmées par la publication d'observations cliniques dans la littérature. – FUCIK. *Drug Inf J* 1996; 30: 461

Acide tiaprofénique et cystite interstitielle aseptique

LINDQUIST. *Pharmacol Toxicol* 1997; 80: 211

Anti H1 non sédatifs (astémizole, loratadine, terfénaire) et arythmies cardiaques

LINDQUIST. *Lancet* 1997; 349: 1322

Cisapride et tachycardie. Nouvelle association détectée et publiée par l'OMS en 1992, réfutée à tort par INMAN. *BMJ* 1992; 305: 1019, confirmée en 1994 par USHA. *Indian J Pharmacol* 1994; 26: 233 et en 1995 par AHMAD. *Lancet* 1995; 345: 508

Digoxine

LINDQUIST. *Drug Investigation* 1994; 8: 73

Gemfibrozil et arthropathie. Signal découvert par l'OMS en 1990 et supporté en 1993 par SMITH. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 84

Inhibiteurs de recapture de sérotonine et effet de sevrage

STAHL. *Eur J Clin Pharmacol*, en 1998

Oméprazole et troubles visuels

LINDQUIST. *PEDS* 1996; 5: 27

Oméprazole et gynécomastie. Association dépistée dans la banque de l'OMS en 1991 et publiée en 1992, puis supportée en 1993 en France par DURAND. *Rev Méd Int* 1993; 14: 1139 et un an plus tard en Espagne par PEDROSA. *Med Clinica* 1994; 102: 435

Sumatriptan et trouble vasculaire cérébral. Signal détecté par l'OMS en 1994 et supporté la même année par CAVAZOS. *Lancet* 1994; 343: 1105

SIGNAL CONTROVERSÉ

Il peut arriver qu'un signal, en attendant qu'une enquête de pharmacovigilance soit entreprise ou terminée, soit l'objet de controverse de la part d'universitaires, de promoteurs, de consommateurs ou de régulateurs.

Thrombose veineuse : anovulants de 3^e génération. Le signal provient d'enquêtes épidémiologiques et le débat se fait entre pharmaco-épidémiologistes. – HUGHES. *SCRIP* 1997; #2279 (Oct 28): 7

Effet paradoxal thérapeutique des inhibiteurs calciques. Le signal provient d'enquêtes épidémiologiques. Après plusieurs autres études et plusieurs débats orageux, on finit par limiter le signal à l'idée qu'une monothérapie avec une dihydropyridine à pleine dose par voie orale n'est pas recommandée dans le traitement en première intention de l'angine stable et de l'hypertension artérielle.

SIGNAL D'ALERTE

early warning signal

On réserve habituellement cet terme à un signal suffisamment important pour mériter une enquête de pharmacovigilance. Voir Enquête de pharmacovigilance. Un signal est dit important si sa confirmation entraînerait une rupture de l'équilibre avantage:risque du produit suspect et nécessiterait la prise de mesures à visée préventive. On peut aussi l'utiliser à la place de signal alarmant (*alarming signal*) lorsqu'il semble urgent de démarrer l'enquête et parfois prendre immédiatement des mesures préventives avant la fin d'une enquête complète.

SIGNAL NON CONFIRMÉ

Quand un signal n'est pas confirmé on pourrait le qualifier de faux signal mais on réserve le terme de fausse alerte aux signaux assez importants pour justifier une enquête de pharmacovigilance.

SIGNAL TOXICOLOGIQUE FAIBLE, HYPOTHESE NON TESTÉE

Arylalkylamines : cancer. Un signal très faible peut soulever une hypothèse à tester, sans plus. C'est le cas des arylalkylamines antihistaminiques et d'une certaine association avec le cancer.

– La *toxicologie animale* nous apprend que la croissance d'un cancer peut être favorisée chez la souris par des antihistaminiques H1, appartenant à la famille chimiques des arylalkylamines, administrés en doses équivalentes à celles utilisées chez l'humain. – BRANDES. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 770

– Une *observation clinique* chez une femme de 74 ans, ayant récemment subi une hémicolectomie pour adénocarcinome mucineux du côlon transverse proximal, révèle une évolution plutôt inattendue. Le niveau plasmatique de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) est normal (0,8 mg/L) en postopératoire et une chimiothérapie par 5-fluorouracil et lévamisole est administrée durant un an. 14 mois après la chirurgie le niveau de l'ACE est élevé (89,4 mg/L), une tomographie abdominale (scan) révèle trois mois plus tard une masse pelvienne, une biopsie à l'aiguille exécutée sous scannographie confirme trois autres mois plus tard qu'il s'agit d'une métastase de la tumeur originale.

– *Surprise* : Cette patiente qui depuis 12 ans prenait quotidiennement une association fixe décongestionnante contenant chlorphéniramine, acétaminophène, pseudoéphédrine et codéine, décide de cesser cette automédication tout en continuant de consommer de l'acétaminophène. Un mois après ce déchallenge, le niveau de l'ACE descend à 6,5 ug/L. Deux, dix et douze mois post-déchallenge il est normalisé à 2,3 ug/L ou moins. Trois mois après le déchallenge un scan montre une régression quasi-complète de la masse pelvienne. L'imputabilité demeure très faible. – BRANDES. *CMAJ* 1995; 153:561

– *Conclusion* : On ne peut parler de fausse alerte car il n'y a pas eu d'alerte, les données animales et cliniques étant trop peu probantes. Une hypothèse a cependant été soulevée par le médecin manitobain BRANDES et elle n'a pas été testée ni confirmée.

RETRAIT DU MARCHÉ MALGRÉ LA NON CONFIRMATION D'UN SIGNAL

Phénoiphtaléine. Un signal peut demeurer non confirmé et mener malgré cela au retrait, par exemple celui des laxatifs à base de phénoiphtaléine, principe actif associé à une cancérogénicité animale. Le 30 avril 1997 la FDA décidait de reclassifier ce laxatif en vente libre à cause de résultats montrant une certaine carcinogénicité chez l'animal, passant ainsi de la catégorie I (= sûr et efficace) à la catégorie III (= plus de renseignements sont requis avant d'affirmer la sécurité). Cette décision est un exemple de réponse réglementaire sévère à un signal provenant d'études de toxicologie animale. La FDA pourra classer la phénoiphtaléine dans la catégorie II (= sûreté ou efficacité non reconnue) qui entraîne un retrait du marché des laxatifs à base de ce principe actif.

VOIR Phénoiphtaléine : retrait

SIGNAL PAR NOTIFICATION, REJETÉ PAR CROISEMENT DE FICHIERS

Scopolamine : convulsions. Un signal peut être réfuté. Cet anticholinergique formulé en patch transdermique et indiqué dans la prévention du mal des transports a été l'objet de notifications de convulsions. Pour en avoir le coeur net le fabricant commanda un croisement des fichiers de la banque COMPASS du programme américain MEDICAID, en utilisant une approche de suivi « rétrolectif » de cohortes. A première vue cette étude semblait supporter le signal car le risque relatif de convulsion était 4 fois plus grand parmi les 1013 patients exposés à la scopolamine que parmi les malades exposés aux quatre médicaments comparateurs.

Cependant, l'examen des dossiers médicaux des cas associés à la scopolamine ne permet pas de valider un seul dossier de malade sans antécédent de convulsions. Ces résultats permettent d'invalider le signal; ils démontrent aussi les limites méthodologiques des croisements de fichiers et l'avantage de combiner une comparaison épidémiologique avec la validation des observations cliniques individuelles. – STROM. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 107

SIGNAL CLINIQUE NON CONFIRMÉ PAR DES ÉTUDES CLINIQUES

Vitamine K pédiatrique : leucémie. La publication entre 1990 et 1992 de tumeurs et de leucémies associées chez l'enfant à la prise antérieure de vitamine K en prophylaxie de la maladie hémorragique du nouveau-né déclencha en GB une enquête de pharmacovigilance. Les conclusions basées sur 12 études furent rendues publiques en 1998 : le risque de tumeurs solides avait été rejeté et le risque de leucémie n'avait pas pu être confirmé. La vitamine K par voie IM est efficace dans cette indication, il n'y a pas de mécanisme d'action évident ni d'alternative thérapeutique disponible : aucune mesure préventive ne fut recommandée. – MCA/CSM. *Current Problems in Pharmacovigilance* 1998; 24(March): 3 – PASSMORE. *BMJ* 1998; 316: 178 et 184 – MCKINNEY. *BMJ* 1998; 316: 173 – PARKER. *BMJ* 1998; 316: 189

SIGNAL TOXICOLOGIQUE NON CONFIRMÉ EN CLINIQUE

Inhibiteurs de la pompe à proton : tumeurs gastriques. Même s'il est vrai qu'un signal toxicologique fort peut mener au retrait d'un produit, il n'en demeure pas moins qu'un signal toxicologique faible associé à une molécule de la même famille thérapeutique n'aura pas les mêmes conséquences quand il n'y a pas d'observations

cliniques suspectes. L'apparition de tumeurs gastriques chez l'animal entraîna le retrait de la sufotidine tandis que l'oméprazole est toujours sur le marché malgré un dossier toxicologique animal qui comprend quelques tumeurs gastriques carcinoïdes restées sans confirmation épidémiologique inquiétante.

SIGNAL NON CONFIRMÉ IMPLIQUANT LE SILICONE

L'observation d'anomalies oesophagiennes de type sclérodermie chez des nourissons allaités par des mères porteuses d'implants au silicone mena à un signal très faible de maladie auto-immune transmise par le lait maternel – LEVINE. *JAMA* 1994; 271: 213

La recherche de silicone dans le lait de deux mères porteuses d'implants fut négative – LIAU. *JAMA* 1994; 271: 767 – La comparaison du taux de silicone dans le lait de 15 porteuses (55,5 ng/ml) avec celui de 34 mères non porteuses (51 ng/ml) n'a pas permis de déceler une différence; en fait la concentration de silicone était de 708,9 ng/ml dans le lait de vache en épicerie et de 4402 ng/ml dans les préparations de lait maternisé – SEMPLE. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102: 528

L'hypothèse soulevée n'a reçu aucun support et elle se situe même à la limite de la plausibilité biologique puisque l'induction de maladie auto-immune chez les porteuses elles-mêmes n'a pas été confirmée. Le Centre de tératovigilance *Motherisk* de Toronto considère sécuritaire l'allaitement par des mères porteuses d'implants au silicone – KOREN. *Can Fam Physician* 1998; 44: 2641

SIGNAL QUALITATIF

Expression proposée pour désigner un signal provenant de notifications spontanées d'observations cliniques (*case reports*). Quand la validité (*quality*), l'informativité (*completeness*), l'imputabilité (*case causality*) et la valeur de signalement sont suffisantes, un petit nombre de notifications à lui seul justifier une enquête si l'EIM est assez important pour affecter le rapport avantage:risque en l'absence de la prise de mesures préventives. Par opposition à signal quantitatif basé sur une augmentation de fréquence de notifications ou d'une augmentation de fréquence d'événements provenant d'essais thérapeutiques ou d'études épidémiologiques. – MEYBOOM. *PEDS* 1997; 16: 355

SIGNAL QUANTITATIF

Ce terme désigne un signal qui, au lieu d'être basé sur une imputation cas par cas, provient de la comparaison de fréquence d'effets indésirables médicamenteux (dans une base de pharmacovigilance) ou de la comparaison de fréquence d'événements indésirables médicamenteux (dans une étude structurée) – MEYBOOM. *PEDS* 1997; 16: 355

Bases de notifications

On peut mesurer et comparer des fréquences de notifications dans une base de pharmacovigilance. A la FDA on dit qu'il y a augmentation de fréquence lorsque

- pour un produit, la fréquence d'une période est le double de la fréquence d'une période précédente (comparaison intra-produit), après ajustement au volume des ventes;
- pour un produit, la fréquence est plus grande que celle de produits de la même famille (comparaison inter-produits), après ajustement au volume des ventes.

Études épidémiologiques

On compare toujours des fréquences d'événements indésirables dans des groupes exposés ou non exposés au médicament – ou des fréquences d'exposition chez des malades atteints ou non d'événements indésirables – plutôt que d'imputer des effets indésirables chez des individus exposés.

Dans leur suivi de cohortes exposées à un nouveau produit (*Prescription Event Monitoring*) les responsables du système de la carte verte comparent la fréquence des événements indésirables du premier mois à celle des événements des mois subséquents et considèrent qu'il y a un signal potentiel si le rapport dépasse 3:1 – INMAN. *PEDS* 1993; 2: 239 – Ils comparent donc la fréquence du groupe «premier mois» avec la fréquence du groupe «mois subséquents».

Dans un suivi prospectif de cohortes on compare la fréquence d'événements indésirables dans le groupe exposé au produit suspect, avec la fréquence de ces événements dans le groupe témoin non exposé.

Dans une enquête cas-témoins on compare la fréquence d'exposition au produit suspect dans un groupe de malades atteints de l'événement indésirable (les cas) avec la fréquence d'exposition dans un groupe non atteint (les témoins).

Études sur bases de fichiers. Les bases – déjà constituées et informatisées – de réclamations (*claims databases*) d'assurance maladie et médicaments, et les bases de fichiers médicaux, surtout celles qui permettent le croisement de fichiers (*record linkage*), peuvent être complétées d'études sur le volume des ventes et servir à toutes sortes d'approches épidémiologiques. Cependant l'interprétation doit tenir compte des nombreux biais qui caractérisent l'utilisation de données déjà colligées dans un but qui n'est pas la détection et l'évaluation de signal en pharmacovigilance, mais plutôt le remboursement d'actes assurés, la surveillance des prescripteurs, etc.

SIGNAL : TRAITEMENT

signal analysis, - followup, - tracking, - treatment

Une fois qu'un signal a été détecté, l'ensemble des actions qui seront entreprises à son sujet font partie d'une enquête de pharmacovigilance (*safety investigation*)

SIGNALEMENT : VALEUR DE

signal generating value

Toute notification possède une valeur de signalement si elle nous apprend quelque chose de nouveau au sujet du médicament. Techniquement c'est la différence entre le niveau d'imputabilité et le niveau de capacité préalablement documentée d'une notification (*documented capability; expectedness*). Elle est d'autant plus grande que la capacité (imputabilité extrinsèque) est faible et que l'imputabilité (intrinsèque) est élevée. Pour quantifier cette valeur, on peut soustraire le niveau de capacité du niveau d'imputabilité. Une échelle a été proposée : BIRON. *PEDS* 1993; 2: 579

SILICONE DANS LES IMPLANTS MAMMAIRES : FAUSSE ALERTE DE MALADIE AUTOIMMUNE

Il n'est pas facile d'expliquer que les prothèses mammaires remplies au silicone aient été soupçonnées d'induire des connectivites ou des maladies auto-immunes. Les explications sont admirablement présentées par le D^r ANGELL, directrice rédactionnelle du *New England Journal of Medicine*, dans un ouvrage dont la lecture est recommandée – ANGELL, Marcia. *Science on Trial*. New York: Norton, 1996

Cela n'empêche pas que des effets indésirables in situ soient reconnus. Certains résultent de l'opération : infection, hémorragies. D'autres sont due aux prothèses : rupture avec fuite, fuite par « suintement – *bleeding, sweating* » sans rupture, déplacement; déformation, contracture, durcissement

par réaction tissulaire dite d'encapsulation; douleurs découlant de ces réactions contre un corps étranger. Conséquemment certains cas nécessitent la rupture (externe ou chirurgicale) de la capsule ou encore l'exérèse chirurgicale de l'implant avec tous les dangers que comporte une anesthésie générale. L'imputabilité de ces cas au site d'implantation est évidemment de niveau 4 = *très probable*, sinon « certaine », puisqu'il s'agit de réactions in situ confirmées à l'examen physique, radiologique ou chirurgical. L'interférence diagnostique doit être ajoutée car la présence de ces prothèse pourrait réduire l'efficacité de la mammographie dans le dépistage du cancer du sein.

De nombreuses études épidémiologiques sont avérées négatives à l'effet que le gel de silicone dans les prothèses induise chez les porteuses une connectivite, une maladie auto-immune, un nouveau syndrome ou des anomalies biologiques.

- **Clinique Mayo.** Le 16 juin 1994 paraît la première enquête, de type suivi de cohortes « rétroactif », comparant 749 porteuses avec 1 498 non porteuses, des voisines d'âge comparable. Leurs dossiers médicaux révèlent que les deux groupes présentent la même fréquence de connectivites. La première auteure sera l'objet de subpoenas l'enjoignant à révéler aux avocats des plaignantes le contenu des fichiers médicaux ayant servi à l'enquête, ce qui représente une intimidation pour les épidémiologistes et une brèche dans la confidentialité des renseignements fournis par les malades et les médecins. – GABRIEL. *NEJM* 1994;330: 1697

- **Women's Health Cohort Study.** Cette enquête américaine, de type suivi de cohortes rétroactifs, porte sur 11 000 porteuses parmi 400 000 professionnelles de santé; le nombre de maladies du collagène « rapportées » par les participantes mais non vérifiées par examen des dossiers médicaux. Le risque relatif est de 1,2 chez les porteuses d'implants, on ne peut exclure un biais causé par le choix du critère d'évaluation. – HENNEKENS. *JAMA* 1996; 275: 616

- **Nurses' Health.** Une autre enquête du même type compare les 1 183 porteuses d'implants aux non porteuses dans une cohorte de près de 90 000 infirmières. On ne trouve pas d'association avec les connectivites. – SANCHEZ-GUERRERO. *NEJM* 1995; 332: 1666

- **Autres études.** Deux enquêtes portant sur la sclérodémie et une autre concernant l'arthrite rhumatoïde et le lupus ne démontrent pas de différence entre porteuses et non porteuses. – GABRIEL. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 565

SITE D'ADMINISTRATION VOIR Réaction in situ

SITE DE CONCENTRATION VOIR Réaction in situ

SITE DE TRANSIT VOIR Réaction in situ

SNOMED (SYSTEMATIZED NOMENCLATURE OF MEDICINE)

Répertoire des diagnostics du College of American Pathologists

SOUS-NOTIFICATION

under-reporting

Expression désignant un phénomène répandu, le faible taux de notification des EIM par les cliniciens. Le taux de notification est presque toujours inférieur à 1 et très souvent près de 0. Dans les

pays où la pharmacovigilance est bien organisée on évalue parfois à moins de 10% le taux de notification, par exemple en GB en 1986 et 1987 – BEM. *BMJ* 1988;296:1319 – mais ces estimations globales ne sont guère utiles au cours d'une enquête sur un EIM suspecté particulier. La sous-notification n'empêche pas de prendre des décisions lorsque l'estimation d'une incidence minimale d'un EIM devient inacceptable après prise en compte du rapport avantage:risque. VOIR Notification : taux

Sous-notification : coefficient – Théoriquement on pourrait former un coefficient basé sur l'un des nombreux numérateurs et dénominateurs possibles pour exprimer le faible taux de notification spontanée. BÉGAUD a proposé l'abréviation «U» pour désigner «l'inverse [...] du nombre de cas survenus divisé par le nombre de cas notifiés durant la même période [...] dans une région.»

BÉGAUD. *Dictionnaire...*1995;14 et 77 (In French)

SPC

Summary of Product Characteristics

VOIR Résumé des caractéristiques du produit

SPECIAL INTEREST GROUP ON ADVERSE REACTIONS (SIGAR)

Groupe de travail chargé en GB d'organiser un cours intensif de pharmacovigilance pour les industriels membres de la CE. Un projet de diplôme présenté en 1995 comprend onze modules basés sur des leçons magistrales, des exercices, des discussions, des démonstrations. Les industriels européens du médicament sont obligés dorénavant de désigner une personne qualifiée capable d'assumer en permanence la responsabilité de la pharmacovigilance. SIGAR. *PEDS* 1995;4:305

SPÉCIALITÉ PHARMACEUTIQUE

proprietary medicinal product

Produit breveté vendu sous un nom de commerce, de marque (déposée), par un fabricant innovateur ou licencié, détenteur de l'autorisation de mise sur le marché. Par opposition à produit dit générique vendu sous sa dénomination commune et dont le brevet est échu. Ce terme n'est pas encore répandu au Canada si ce n'est dans le titre du *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. Le terme peut s'appliquer à des produits tant pharmaceutiques que nutritionnels ou (dits) naturels. Certains auteurs utilisent parfois ce terme dans le sens élargi de Produit pharmaceutique, incluant ainsi les produits n'ayant pour nom que leur dénomination commune internationale.

STALINON^{MD}

Nom commercial d'un produit anti-furoncle à base de diodo-éthyl-étain et de vitamine F. Introduit en France en 1953, on compte trois morts dès 1954 et, malgré le retrait du marché, le bilan s'alourdit à 100 décès en 1957 sans compter de nombreuses victimes de séquelles neurologiques. Le mécanisme serait la concentration d'étain dans le système nerveux. Ce fut le premier grand drame moderne en France et le signal est dû au médecin qui (a) observa trois décès, (b) soupçonna puis imputa le produit et (c) rapporta le tout. Le drame devint scandale quand on découvrit des négligences dans la fabrication du produit; un responsable fut condamné à la prison et une amende.

VAILLE. *Sem Médicale* 1969;7:244 – RÉDACTION. *Rev Prescr* 1997;17(171):223 (In French)

STANDARD TREATMENT

Équivaut au traitement de référence, traitement standard. Au cours d'un essai thérapeutique thérapeutique on peut comparer le groupe expérimental (= exposé au produit sous étude) soit à un groupe témoin sous placebo, soit à un groupe témoin de référence.

STEVENS-JOHNSON : SYNDROME (SSJ)

En dermatovigilance, ectodermose pluriorificielle faisant partie des toxicodermies bulleuses. Noter que la sévérité est plus grande que celle de l'érythème polymorphe (*multiple erythema*) mais moindre que celle de la nécrose épidermique toxique (syndrome de Lyell; *toxic epidermal necrolysis*)

SUBACUTE MYELO-OPTIC NEUROPATHY (SMON)

neuropathie myélo-optique subaigue

Ce syndrome médicamenteux est parfois appelé neuro-myélite optique subaigue.

VOIR Clioquinol : historique à retenir

SUITES : GRAVITÉ

outcome seriousness

Conséquences d'un EIM chez le malade atteint, permettant d'établir la gravité. Les fiches de notification prévoient habituellement leur description, leur gravité, et parfois (c) en cas de décès, une imputabilité du décès par rapport à l'EIM primaire.

DESCRIPTION

Sur les diverses fiches de notification utilisées à travers le monde on retrouve une variation dans les choix proposés. Par exemple au Canada elles comprennent (a) décès, (b) rétabli; (c) non encore rétabli. Noter que la catégorie (b) ne contribue pas à la détermination de la gravité, et que la catégorie (c) dénote simplement une lacune dans l'informativité, résultant soit de l'empressement du clinicien à notifier – ce qui doit être encouragé par peur qu'il oublie de le faire plus tard, soit de son oubli de reVoir le malade ou de l'impossibilité de le joindre

GRAVITÉ

outcome seriousness

La normalisation résulte des efforts concertés de l'OMS, de la CIH, du CIOMS, de la CE, du Japon et de la FDA. Cette harmonisation est complétée à peu de choses près. On classe les suites en graves ou bénignes selon trois principaux critères de gravité – la mort, l'hospitalisation et l'invalidité – complémentés de quelques catégories plus spécifiques. Quand les suites sont inconnues on peut donner le bénéfice du doute au produit suspect et ne pas les considérer graves. Quand les suites ne sont pas jugées graves, on les désigne comme étant bénignes ou non graves. Dès que l'une des conditions énumérées ci-dessous est remplie, la réaction est considérée grave selon la plupart des réglementations :

Un décès

- Une *mort reliée* à l'EIM,
- Un *risque vital* immédiat,
- Un risque vital à court ou long terme *si l'on n'intervient pas* (nécrose hépatique nécessitant une greffe du foie; choc anaphylactique nécessitant une réanimation; surdose d'acétaminophène requérant un traitement correcteur à l'acétylcystéine...). En matériovigilance il suffit que le défaut d'un dispositif médical présente un risque vital potentiel même si aucun patient n'a encore subi de conséquence fâcheuse.
- Remarque sur l'imputabilité d'un décès : Le décès n'est pas un EIM au sens strict, c'est une conséquence, une catégorie de suites. L'imputabilité d'une mort implique une double imputation : le lien entre le produit suspect et l'EIM, et le lien entre cet EIM et le décès. Certaines fiches de notification – dont la canadienne – distinguent trois niveaux : (a) décès probablement relié, correspondant à une imputabilité de niveau **3** ou **4**; (b) décès possiblement relié, équivalent au niveau d'imputabilité **2** ou **1**; (c) décès non relié, de niveau **-1**.

Une hospitalisation

- Une admission *requise*
- Une admission *prolongée*.
- On ne peut s'empêcher de vouloir ajouter *intensifiée*, tel un transfert dans un service plus lourd comme les soins intensifs (pour un syndrome de Lyell...), la chirurgie (pour une hémorragie digestive...). De même le mot « admission » ne doit pas impliquer nécessairement une chambre d'hôpital; il serait en effet raisonnable qu'un patient, non admis dans une chambre (*inpatient*) à cause d'une pénurie de lits, mais retenu plus de 24 heures aux urgences, soit considéré comme ayant requis une hospitalisation, de même que celui qui fut retenu moins de 24 heures mais dut recevoir des traitements non disponibles en ambulatoire. Noter qu'au Japon l'hospitalisation n'entre pas dans les critères de gravité.

Une incapacité/invalidité

Elle peut être (a) *significative* ou (b) *permanente*. Un exemple d'incapacité significative sans séquelle serait une ischémie cérébrovasculaire transitoire sous anovulant, d'évolution favorable au bout d'un mois. Un exemple d'invalidité permanente serait une anomalie congénitale associée à l'isotrétinoïne, une surdité reliée à un antibiotique aminoside, une rétinopathie associée à l'antimalarien hydroxyquinoléine...

Autres catégories

- *Malformation congénitale* : Même si ce type d'affection représente une incapacité ou invalidité permanente, la FDA, entre autres agences, considère que toute malformation congénitale soit automatiquement classée comme une suite grave.
- *Cancer* : Bien que ce type de maladie implique presque toujours l'un des trois critères majeurs de gravité, la FDA a longtemps considéré que toute malignité constituait une suite grave.
- *Surdosage* : L'intoxication accidentelle ou volontaire n'est pas un événement mais un mésusage du médicament, donc un facteur favorisant d'effets indésirables. Cependant certaines réglementations l'incluent parmi les critères de gravité, non seulement parce que ce mésusage mène habituellement à une visite aux urgences mais aussi pour rappeler l'importance de faire connaître (a) la dose consommée, (b) la présentation clinique de l'intoxication et (c) la réponse au traitement.
- *Sevrage* : Le syndrome de sevrage n'est pas un événement mais un mécanisme pharmacologique (au niveau des récepteurs). Certaines réglementations l'incluent pour rappeler que ces syndromes font partie à part entière des EIM du produit suspect même s'il n'est plus consommé le jour où débutent les symptômes.
- *Intervention requise* : Certaines instances – dont la FDA et la CIH – veulent introduire avec raison la mention *nécessitant une intervention médicale pour prévenir une incapacité ou une lésion permanente*. On ne peut s'empêcher de croire que cette précision devrait être implicite à la classe *hospitalisation* et à la classe *invalidité*; elle est déjà explicite pour la classe *décès* puisqu'un *risque vital* est considéré aussi grave.
- *Événement médical significatif* : Certaines instances – dont le CIOMS – ajoutent cette catégorie pour

s'assurer de l'inclusion de certains certains EIM dont la signification médicale est importante (intervention requise, risque à long terme) même si leur présentation clinique n'a pas entraîné d'emblée la mort ni l'hospitalisation ni l'invalidité. On peut rapprocher cette notion de la *liste des événement critiques* établie par l'OMS pour les mêmes raisons.

SULPHANILAMIDE AVEC DIÉTHYLÈNE-GLYCOL

Cet élixir avait comme principe actif un sulfamide anti-infectieux mais il contenait également du diéthylène glycol capable de provoquer une défaillance rénale. En causant 107 morts en 1937 il provoqua une véritable catastrophe en santé publique américaine. Ce fut la première grande alerte moderne aux É-U et la cause était un principe non actif, néanmoins utile aujourd'hui comme antigel automobile. Le retrait du marché survint 106 décès trop tard. – GEILING. *JAMA* 1938;111:919 – Les autorités américaines rétorquèrent en 1938 par une loi, le *Food, Drug and Cosmetic Act*. Pour la première fois on exigeait d'effectuer des tests de toxicité préclinique et de présenter des données cliniques sur l'innocuité. Même si la preuve d'efficacité n'était pas encore exigée, un premier pas important avait été franchi.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SPC, SmPC)

VOIR Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

SUPROFÈNE : RETRAIT RAPIDE

Il s'agit d'un AINS «de plus», comparable aux autres, causant un étrange «syndrome lombalgique» avec microlithiase urinaire, décrit par les américains comme le *flank pain syndrome*. La notification volontaire permet de mettre le doigt sur une série de coliques rénales. Les premières notifications aux EU constituent le signal, qui devient alerte grâce à la vigilance du personnel de la FDA, une histoire de succès de la pharmacovigilance officielle. Le retrait est rapide, un exemple du genre aux EU.

Comment se fait-il que ce produit ait été commercialisé en Italie et en GB sans que le syndrome soit rapidement découvert ? L'explication est peut-être terminologique : dans le vocabulaire de WHO-ART les termes inclus *dorsalgie* et *lombalgie* sont associés au même terme préconisé *arthralgie* : ce genre de confusion éventuelle a pu contribuer à un retard de détection du syndrome lombalgique au suprofène confondu avec l'indication *arthralgie* comprenant la *dorsalgie*.

Plusieurs facteurs expliquent le retrait rapide:

- Les deux premiers cas-signaux sont notifiés avec empressement : il s'agissait de deux médecins qui avaient consommé leurs propres échantillons.
- Plusieurs autres syndromes lombalgiques surviennent chez des professionnels consommateurs d'échantillons, ils ne se font pas prier pour livrer rapidement tous les détails de leurs malheurs. Des esprits perfides ont depuis proposé que tous les nouveaux produits passent par une phase dite «IV-S» (S pour *sample*) avant le lancement officiel...
- L'alerte étant confirmée par l'examen de toutes les notifications, la décision du retrait s'avère facile à prendre car il y a sur le marché plusieurs autres AINS tout aussi efficaces et pas plus dangereux.
- ROSSI. *JAMA* 1983;249:2226 – HART. *Ann Int Med* 1987;106:235 – ROSSI AC et coll. The importance of adverse reaction reporting by physicians - Suprofen and the flank pain syndrome. *JAMA* 1988;259:1203 – KAITIN. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:121 – STROM. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:693

SURVEILLANCE : QUATRE TYPES

Il convient de ne pas confondre les 4 types de surveillance associées à l'utilisation des

médicaments commercialisés : (a) Surveillance des patients en pharmacothérapie; (b) Surveillance des coûts engendrés et évités (Pharmacoeconomie); (c) Surveillance des médicaments (Pharmacovigilance, Pharmacoépidémiologie); (d) Surveillance des prescripteurs (Revue d'utilisation de médicaments)

SURVEILLANCE DES PATIENTS EN PHARMACOTHÉRAPIE

Patient Oriented Drug Surveillance

Responsabilité du clinicien à l'égard de tout malade exposé à un produit pharmaceutique, la surveillance des EIM dans ce contexte ne vise pas à acquérir de *nouvelles connaissances au sujet des médicaments* mais plutôt à (a) les prévenir, (b) les détecter et (c) les corriger chez un patient exposé à une pharmacothérapie. Si des EIM inacceptables sont observés, ils constituent une *nouvelle connaissance au sujet du patient en pharmacothérapie* et il incombe de les noter au dossier dans son dossier afin de prévenir leur réapparition.

On utilise souvent le terme *monitorage (therapeutic drug monitoring)* quand la surveillance prend un caractère immédiat comme en anesthésie, ou encore lorsque le dosage sanguin du médicament ou de son activité est de mise à cause d'un index thérapeutique étroit (lithium, anticoagulant, etc). VOIR *Monitorage m*

Voici quelques exemples servant à distinguer entre la surveillance du patient par le pharmacothérapeute et la pharmacovigilance :

AINS

Surveillance du patient - Si un arthrosique ne tolère pas les AINS on peut essayer l'acétaminophène. S'il ne tolère pas un AINS en particulier on peut en substituer un autre. Le choix de remplacements est assez grand et un EIM même bénin mais ennuyeux et quotidien peut justifier cette décision clinique.

Surveillance des AINS - Quand le zomépirac présenta un peu plus d'anaphylaxies fatales que les autres, on le retira du marché même si cet EIM était très rare. Pourquoi ? Parce qu'il y a plusieurs AINS mieux connus qui ne présentent pas cet excès de risque, jugé par conséquent inacceptable.

HALOTHANE ET ICTERE

Surveillance du patient - Si un anesthésiste observe un ictère post-halothane, il doit noter au dossier (en grosses lettres rouges...) et bien expliquer au malade verbalement et par écrit qu'il ne doit plus être exposé à ce produit. Il doit aussi se demander s'il n'aurait pas utilisé ce produit en présence de contre-indications relatives ou absolues, soit qu'il n'ait pas vérifié les antécédents post-anesthésiques, soit que le malade ait déjà été opéré sans que son dossier contienne un relevé des chirurgies antérieures incluant les agents anesthésiques utilisés et les éventuelles réactions indésirables. Il doit aussi prendre en compte les antécédents qui sont considérés par plusieurs comme étant des contre-indications: des préchallenges nombreux; un préchallenge positif, ne serait-ce que par l'apparition d'une fièvre non reliée à la chirurgie ou à la maladie – LACK. *BMJ* 1986; 293: 1436 – Un préchallenge récent, de < 3 mois augmente le risque; les femmes sont plus à risque, F:M = 2:1. Il n'en demeure pas moins qu'un tiers des ictères surviennent après la première exposition et ceux-là en sont pas prévisibles du tout.

Surveillance de l'halothane - On sait que l'halothane, gas anesthésiant, provoque rarement une hépatite cholestatique, par un mécanisme probablement mi-allergique, mi-toxique. L'action entreprise lors du signalement de cet EIM fut de libeller correctement l'hépatotoxicité, sans retrait du marché parce que l'hépatite est rare et une alternative comme l'enflurane n'est pas totalement démunie d'hépatotoxicité en plus d'être plus chère – LLOYD. *BMJ* 1986; 293: 1436 – Si un anesthésiste observe

un ictère post-halothane une fois dans sa carrière, et si son observation ne comporte aucun nouveau facteur favorisant d'un EIM très bien documenté dans la littérature et fort bien libellé, sa valeur de signalement sera faible car elle ne contribue pas à acquérir de nouvelles connaissances au sujet de ce produit.

THALIDOMIDE

Surveillance des lépreuses - La thalidomide a été réintroduite dans le tiers-monde pour lutter contre *erythema nodosum leprosum*. Ces indications impliquent des femmes en âge de procréer et on se demande comment éviter la tératogénicité. Dans la lèpre l'OMS insiste pour qu'uniquement les femmes en postménopause y aient droit. Mais comment contrôler l'accès et l'utilisation dans un monde d'illettrisme ? S'il y a une bouteille de thalidomide dans un foyer parce que le mari ou sa mère souffre de lèpre, qu'est-ce qui empêchera l'épouse lépreuse d'en prendre ? La progestérone en injections-dépôt offre une contraception efficace mais on ne doit la débiter qu'après avoir exclu une grossesse, ce qui exclut le traitement immédiat des cas aigus – JACKEMAN. *Lancet* 1994; 343: 432

Surveillance de la thalidomide - Il faut Voir si des lépreuses fécondes et sexuellement actives vont utiliser des méthodes contraceptives et s'il s'avère impossible qu'elles le fassent l'OMS devra remettre en question cette indication dans le tiers-monde. Il faudra aussi Voir dans les pays développés si des patientes qui sont fécondes et sexuellement actives et présentent une des nouvelles indications vont utiliser des méthodes de contraception.

ANOVULANTS ET THROMBOEMBOLIES

Surveillance des patientes - La pharmacovigilance norvégienne a reçu en 6 ans (1978-1984) 8 notifications de thromboembolie mortelle chez des jeunes femmes (24 ans en moyenne) exposées à un contraceptif oral. Chez la moitié il y avait eu des symptômes prodromiques d'embolie pulmonaire (douleur thoracique, douleur aux jambes). Le Conseil de pharmacovigilance a conséquemment entrepris une action préventive en rappelant aux médecins de *bien expliquer aux consommatrices les EIM des anovulants et leurs signes annonciateurs* qui requièrent d'urgence une consultation médicale afin d'entreprendre au besoin un traitement correcteur approprié – WHO. *Drug Information* 1989; 3(1)

Surveillance des anovulants - Cet exemple de surveillance pharmaco-épidémiologique par les autorités norvégiennes démontre la rareté de la thromboembolie fatale depuis la réduction des dosages en estrogène et constitue un véritable *déchallenge collectif positif*.

HORMONOTHÉRAPIE PROGESTATIVE : MÉTRORRAGIE

Surveillance des patientes - Quand une femme avec utérus prend une progestine à long terme par implant ou par prise d'un stéroïde trivalent comme le tibolone, la métrorragie occasionnelle est un EIM prévisible mais quand elle se prolonge on ne sait jamais s'il s'agit d'un EIM prolongé ou d'un indice d'une nouvelle pathologie utérine. D'où la nécessité d'examen gynécologiques plus fréquents, la médication étant une source potentielle d'interférence diagnostique.

Surveillance des progestines - Cet effet est déjà connu. On pourra vouloir le quantifier pour comparer différents produits entr'eux.

HYPOGLYCÉMIANTS ORAUX

Surveillance des diabétiques - Le patient devra être informé des liens possibles entre étourdissement, asthésie, somnolence, céphalée, sudation et l'hypoglycémie. Le prescripteur doit aussi savoir que le risque d'épisodes hypoglycémiques peut être déterminé par la pharmacocinétique de l'agent sélectionné. L'acidose lactique sous metformine est exceptionnelle, survient chez des insuffisants

rénaux chez qui l'agent est contre-indiqué; le prescripteur doit surveiller la fonction rénale de ses patients au fil des années.

Surveillance des hypoglycémiantes - Seuls des essais thérapeutiques comparatifs peuvent étudier les EIM de type C, comme l'augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire. Une question secondaire est la fréquence de l'acidose lactique sous metformine. Depuis le retrait de la phenformine au Canada, les acidoses lactiques notifiées à la DGPS sont toutes survenues chez des patients porteurs de contre-indication.

LITHIUM

Surveillance des patients - Le monitoring de la lithémie chez les malades bipolaires s'impose en plus de la surveillance des symptômes d'intoxication. Le psychiatre ne notifie pas les intoxications bénignes ou graves à un Centre à moins qu'il s'agisse d'une caractéristique nouvelle.

Surveillance du produit - L'observation d'une interaction avec un nouveau produit mérite d'être signalée à un CRPV, Voir e être publiée.

MIDAZOLAM

Surveillance des patients - Le midazolam parentéral utilisé en peropérateur peut causer la dépression respiratoire, Voir e l'arrêt, et il faut

- prévenir par une adaptation posologique à l'âge et au poids,
- détecter par la surveillance de la respiration, et
- corriger immédiatement par l'assistance ventilatoire.

Surveillance du produit - La dépression respiratoire est reconnue et libellée, seule une observation qui présenterait un nouveau facteur favorisant mériterait d'être notifiée à un CRPV, par exemple une interaction médicamenteuse inconnue.

VIGABATRIN

Surveillance du produit – En août 1997 le comité ADRAC avait reçu 5 notifications de constriction du champ visuel et en novembre 1998 le nombre de ces rapports atteignait 43, dont 13 étaient asymptomatiques et la majorité semblaient irréversible. – ADRAC. *Australian ADR Bulletin* 1999; 18(1): 3

Surveillance des patients – Considérant que cet EIM peut être asymptomatique, considérant qu'il est peut-être irréversible, on a recommandé l'examen périodique des champs visuels chez les exposés – APPLETON. *BMJ* 1998; 317: 1322

SURVEILLANCE DES PRESCRIPTEURS

VOIR Revue d'utilisation de médicaments (RUM) – Pharmacovigilance hospitalière

SUSPENSION

suspension

En réglementation, cessation temporaire ou définitive de la licence de mise sur le marché d'un produit, décrétée par les autorités de tutelle. La suspension définitive équivaut au retrait. Ne pas confondre avec le terme galénique qui désigne une préparation sous forme liquide à prendre par voie orale.

SYNDROME INDÉSIRABLE

adverse syndrome

Un certain nombre d'effets latéraux, de type A, constituent des syndromes, le plus souvent neurologiques ou endocriniens.

NEUROLOGIQUES

Il sont liés le plus souvent à une modification physiologique de neurotransmetteurs à l'intérieur du système nerveux central, autonome, périphérique :

– *Anticholinergique* : (a) central : confusion, trouble mnésique, délire, syndrome de sevrage; (b) périphérique : rétention urinaire (attention aux prostatiques), bouche sèche (xérostomie), trouble de l'accommodation, hypertension oculaire (attention aux glaucomateux), yeux secs (xérophtalmie), constipation.

– *Parkinsonnien*.

– *Sérotoninergique* : Au moins trois des manifestations suivantes – agitation, ataxie, confusion, diarrhée, fièvre, hypomanie, hyperréflexie, myoclonies, sudation, tremblement

– *Neuroleptique malin*.

ENDOCRINIENS

Les hormonothérapies substitutives peuvent à la longue provoquer des syndromes qui vont de bénins à sévères. Un des plus notoires est l'hypercorticisme. Ils relèvent plutôt de l'endocrinothérapie.

MÉDICAMENTEUX

Certains signes associés à un produit sont regroupés sous le nom d'un syndrome portant le nom du produit

– *Syndrome du practolol* (cela fait moins lourd que « syndrome oculo-muquo-cutané »)

– *Syndrome rétinolique* : gain pondéral, détresse respiratoire, effusion séreuse, défaillances cardiaque et rénale, leucocytose – FENAUX. *Drug Safety* 1998; 18 : 273

SYNTHÈSE : ARTICLE

VOIR **review article**

L'article de synthèse se dit aussi rapport de synthèse, synthèse de la littérature, article de synthèse de la littérature. En pharmacovigilance anglo-saxonne c'est probablement dans les SED et dans les SEDA que l'on retrouve, années après années, les meilleures synthèses. Du côté français, la lecture des synthèses ponctuelles de la *Revue Prescrire* est recommandée. Il faut distinguer la synthèse de la méta-analyse, celle-ci ajoutant l'élément de regroupement statistique des résultats de chaque étude sélectionnée.

SYSTEM ORGAN SYSTEM (SOS)

Dans le thésaurus WHO-ART de l'OMS, système de classification des EIM par catégorie d'organe ou de système.

T

TABLEAU 2 x 2**Two by Two Table**

En épidémiologie, tableau à 4 cases, tableau de contingence, tableau ABCD, servant à présenter les résultats d'une étude structurée où

a = cas (atteints d'une caractéristique) parmi les exposés (à un produit),

b = témoins (non atteints) exposés,

c = cas non exposés,

d = témoins non exposés.

	Patients atteints = Cas	Patients non atteints = Témoins
Exposés	a	b
Non exposés	c	d

Si les données proviennent d'un suivi de cohortes :

On peut calculer le *risque attribuable*, par la formule suivante :

$$a/[a+b] - c/[c+d]$$

On peut aussi calculer le *risque relatif*, par la formule suivante :

$$a/[a+b] , c/[c+d]$$

Si les données proviennent d'une étude cas-témoins :

On ne peut calculer le *risque attribuable*. On peut cependant calculer le *rapport des cotes (odds ratio)* par la formule suivante :

$$[a/c] , [b/d] \text{ ou } ad/bc$$

Et si les cas sont rares – par exemple moins de 2% – le rapport des cotes sert d'approximation statistiquement acceptable du risque relatif; on l'appelle alors *risque relatif approché (approximate relatif risk)*

TABLE DE DÉCISION**decision table, – tree**

Instrument aidant à l'imputation, par opposition à un algorithme proprement dit et à l'intuition clinique. La méthode française officielle d'imputation est une table de décision.

HOLLAND. JAMA 1975;233:455

TAUX

En mathématique c'est un rapport – et non un ratio – où les entités du numérateur font partie de celles du dénominateur

En épidémiologie c'est un rapport dont le numérateur est le nombre, la fréquence de patients présentant une caractéristique (= les cas) et dont le dénominateur est le nombre total de patients

susceptibles de présenter ou non cette caractéristique. On le présente sous forme de proportion décimale comprise entre 0,0 et 1,0 ou de pourcentage compris entre 0% et 100%. Dans un tableau 2 x 2 de type **abcd**, le taux est le nombre d'une case divisé par le total pour la rangée ou la colonne de cette case; ainsi $a/[a + b]$ et $a/[a + c]$ sont des taux.

En pharmacovigilance, le numérateur est le nombre de patients présentant un EIM et le dénominateur est le nombre de patients exposés au produit suspect et donc susceptibles de présenter cet EIM. Quand on applique à un individu ce taux observé dans une population, on utilise plutôt le terme *risque*.

En imputation, on distingue

- le taux chez les non exposés à un produit suspect, c'est le risque de référence (risque de base, *baseline risk*); et
- le taux chez les exposés à ce produit.

On se rappellera que le *risque attribuable* (*attributable risk*) est équivalent au taux chez les exposés (*rate in exposed*) moins le taux de référence (*baseline risk*) tandis que le *risque relatif* (*relative risk*) est équivalent au taux chez les exposés divisé par le taux de référence.

TAUX D'INCIDENCE

incidence rate

En épidémiologie, le numérateur est formé du nombre de nouveaux cas (atteints d'une maladie) apparus durant une période; le dénominateur est formé par le nombre total (population) de sujets susceptibles de l'être durant cette même période.

En pharmacovigilance, le numérateur est le nombre de nouveaux cas atteints d'un événement indésirable au cours d'une période; le dénominateur est le nombre de sujets *comparables* exposés à un médicament durant le même temps. On le désigne aussi taux chez les exposés T_{EXP} . La durée d'exposition est soit spécifiée (mois, années de traitement...) soit estimée grossièrement en assumant une durée moyenne de traitement (10 jours par traitement...). Le taux chez les non exposés [$T_{NON EXP}$] aussi désigné *risque de référence*, est le nombre de nouveaux cas d'un événement indésirable parmi un groupe de patients non exposés au médicament suspect.

En imputation bayésienne. La notion de taux d'incidence est fondamentale en imputation probabiliste. Le *risque attribuable* au médicament suspect représente un risque étiologique; il équivaut à

$$T_{EXP} - T_{NON EXP}$$

Pour sa part le *risque relatif* équivaut à

$$T_{EXP} / T_{NON EXP}$$

Si seulement le risque relatif est connu (par enquêtes rétrospectives cas-témoins), on pourra calculer la cote antérieure générale (= *prior odds*); le risque attribuable [RA] est obtenu par la formule [RR - 1] après avoir ramené à 1 le dénominateur du RR. Cette équivalence n'est valide que dans le contexte d'un rapport car les taux réels ne sont pas connus. La cote antérieure générale équivaut à

$$[RR - 1]/1 = RA/1.$$

AINS et hématémèse. Le risque d'hématémèse est 3 fois plus élevé chez les consommateurs d'un AINS durant un an que chez des non exposés comparables suivis

une année, RR = 3:1. Cela signifie que sur 3 cas d'hématémèse chez des exposés, 2 sont reliés à l'AINS et 1 est attribuable à une pathologie sous-jacente. On calcule la cote antérieure par la formule $[\text{RR} - 1]/1$, équivalente à $\text{RA}/1$. Elle est donc de 2:1 pour un patient ayant saigné de l'estomac au cours d'une année de traitement; en termes probabilistes, 2 chances sur 3 deviennent 0,66 en décimales et 66% en pourcentage.

Quand le risque attribuable $[\text{T}_{\text{EXP}} - \text{T}_{\text{NON EXP}}]$ et le risque de référence $[\text{T}_{\text{NON EXP}}]$ sont connus grâce à des suivis de cohortes prospectifs ou des essais thérapeutiques comparatifs, la cote antérieure générale équivaut à

$$[\text{T}_{\text{EXP}} - \text{T}_{\text{NON EXP}}] / \text{T}_{\text{NON EXP}}$$

ou encore à

$$[\text{Risque attribuable}] / [\text{Risque de référence}]$$

TAUX COMPARATIFS D'EIM

On peut comparer les taux d'un EIM donné associés à un produit à ceux associés à un autre produit : au cours d'essais thérapeutiques comparatifs, à partir de bases de pharmacovigilance ou de bases de données (remboursements, fichiers médicaux), ainsi que depuis les enquêtes cas-témoins ou les suivis de cohortes. La validité de la comparaison dépend de la méthode choisie et de la qualité de son application.

Épisodes d'hypoglycémie et préparation insulinique. – Au cours d'un essai thérapeutique on observa en fin de suivi une moyenne de 2.79 épisodes d'hypoglycémie par 30 jours d'utilisation d'insuline régulière contre 2.67 épisodes durant l'utilisation d'insuline lispro ($p = 0.31$) – ANDERSON. *Arch Intern Med* 1997; 157 : 1249

TÉMAFLOXACINE : RETRAIT

Cette fluoroquinolone antibiotique est introduite aux EU en mi-février 1992. En trois mois la FDA reçoit une cinquantaine d'observations graves dont trois d'évolution fatale. Le produit est retiré dès juin 1992, après seulement quatre mois de vie commerciale. Les EIM incluent hypoglycémie, anémie hémolytique, défaillance rénale, défaillance hépatique, coagulopathie et défaillance multiviscérale. Les effectifs en phase III atteignaient pourtant 4 000 et le produit était déjà vendu dans six pays industrialisés. L'intérêt de cette enquête est quadruple :

- Une commercialisation de seulement quatre mois témoigne de l'efficacité de la pharmacovigilance comme système d'alerte et de la FDA en particulier, ce qui en fait une histoire de succès.
- Le produit n'appartenait pas à une nouvelle classe, c'était une fluoroquinolone plus.
- Quelques «gros prescripteurs de nouveautés» sont peut-être responsables des EIM graves.
- Il fut autorisé en GB en août 1991 et retiré en juillet 1992 (11 mois) sans avoir causé autant de dommages qu'aux EU. Serait-ce que les médecins britanniques, comparés à leurs homologues américains, prescrivent avec plus de retenue les nouveautés pharmaceutiques ? – FDA. *Med Bull* 1992;22(2):4 – BAKKE. *Clin Pharmacol Ther* 1996;58:108

TÉRATOGENE ET FOETOTOXIQUE : ÉCHELLE AMÉRICAINE DU RISQUE

Cette classification à cinq niveaux proposée en 1979 par la FDA a été l'objet de certaines critiques par des experts en Suisse [GYSLING] même si elle y est utilisée, ainsi que par la Société de

tératologie américaine [FRIEDMAN]. – GYSLING. *Pharma-Kritik* 1992;14:65 – FRIEDMAN. *Teratology* 1993;48:5 – TERATOLOGY SOCIETY *Teratology* 1994;49:446

- A** Un grand nombre de femmes ont été exposées sans problème *et* aucun risque foetal n'a été décelé selon des études cliniques contrôlées. (Le lecteur notera que l'exigence de ce niveau élevé de preuve est irréaliste; cette catégorie s'applique à moins de 1% des produits commercialisés.)
- B** Aucun risque chez l'animal mais pas d'études suffisantes chez la femme, *ou* :
Risque reconnu chez l'animal mais aucun risque chez la femme selon des études contrôlées.
- C** Pas d'études suffisantes chez la femme, *et* :
Risque reconnu chez l'animal ou absence d'études suffisantes chez l'animal.
- D** Risque tératogène chez la femme, permettant toutefois l'utilisation du produit seulement en dernier recours (antiépileptiques...).
- X** Risque tératogène chez la femme, obligeant à la contre-indication quasi-absolue ou absolue (trétinoïnes, thalidomide...).

TÉRATOGENE ET FOETOTOXIQUE : ÉCHELLE AUSTRALIENNE DU RISQUE

Introduite en 1989, elle est basée sur les quatre catégories suédoises et sur la catégorie **X** dans le sens que lui donne l'échelle américaine. Le terme « femme » s'applique aux femmes enceintes ou fertiles. Le terme « problème » désigne une augmentation du taux des dysmorphologies ou tout autre effet nocif sur le foetus. Le terme « toxicité » s'applique aux effets de type A des produits consommés par la mère et affectant le foetus ou le nouveau-né. La classification porte sur le risque tératogène (malformations congénitales) et sur la toxicité foetale et néonatale (effets pharmacologiques).

– SANNERSTEDT. *Drug Safety* 1996;14:69

- A** Un grand nombre de femmes ont été exposées sans problème.
- B** Un nombre limité de femmes ont été exposées sans problème, *et* l'expérimentation animale
 - B1** ne démontre pas d'augmentation du risque foetal, *ou*
 - B2** est insuffisante mais les données disponibles ne démontrent pas d'augmentation du risque foetal, *ou*
 - B3** démontre une augmentation du risque foetal mais la portée clinique est incertaine.
- C** Capacité, préalablement observée ou pharmacologiquement prévisible, d'occasionner des effets toxiques sur le foetus ou le nouveau-né, souvent réversibles, *et*
Pas de risque tératogène.
- D** Augmentation reconnue de la fréquence de malformations congénitales ou d'autre dommage foetal, *et/ou*
Capacité reconnue de toxicité foetale par effet pharmacologique.
- X** Augmentation si élevée du risque de dommages permanents au foetus qu'il y a contre-

indication absolue chez toute femme fertile/enceinte.

TÉRATOGENE ET FOETOTOXIQUE : ÉCHELLE SUÉDOISE DU RISQUE

C'est à ce pays que l'on doit la première classification du risque foetal, proposée en 1978. Plusieurs pays s'en sont inspirés. On projète d'y ajouter le niveau **X** dans le sens que lui donne l'Australie (contre-indication absolue). Les Pays-Bas ont adopté en 1987 les niveaux **A-D** suédois et le niveau **X** australien. Les catégories **A** à **D** sont les mêmes que dans l'échelle Australienne.

– SANNERSTEDT. *Drug Safety* 1996;14:69 – Voir l'échelle australienne

TÉRATOGENICITÉ

Capacité d'une substance administrée à la mère de produire des dysmorphologies. L'interférence avec le développement de l'embryon résulte d'une interaction avec l'ADN des cellules germinales, ce qui engendre des malformations anatomiques chez le fœtus.

– *Chez l'animal*. Par réglementation le dépistage pré-clinique de la tératogénicité est inclu dans celui des autres interférences avec la reproduction et le développement. – ÉLÉFANT. *Thérapie* 1997;52:307 On distingue six segments :

- La fertilité : depuis l'accouplement jusqu'à la conception.
- La période pré-embryonnaire : de la conception à l'implantation.
- La période embryonnaire : de l'implantation à la fermeture du palais postérieur.
- La période foetale : depuis la fermeture du palais postérieur à la mise bas (foetotoxicité).
- La période périnatale et postnatale : de la naissance au sevrage d'allaitement.
- Les effets à distance : du sevrage à la maturité sexuelle de l'animal.

– *Chez l'humain* : Les médicaments pris par la femme enceinte peuvent induire plusieurs types de conséquences nocives. On doit distinguer entre les effets inhibiteurs de la fertilité et les effets abortifs, entre la toxicité néonatale de médicaments pris avant l'accouchement (passage placentaire) et la toxicité de médicaments consommés durant l'allaitement (passage transmammarie).

- Phase de segmentation : durant les 15 jours pré-embryonnaires un médicament peut faire mourir le blastocyte.
- Période embryonnaire : la tératogénicité est possible si la prise, ou la persistance du produit dans les tissus, a lieu entre le 15^e et le 90^e jour après la conception.
- Période foetale : La foetotoxicité est possible si les médicaments sont consommés entre le 90^e jour et la naissance.

TÉRATOVIGILANCE

birth defect monitoring

DOMAINE

Au sens strict

Surveillance des femmes fertiles sexuellement actives, pour étudier dans le but de les prévenir, les anomalies congénitales associées à la prise de médicaments (ou de substances toxiques) depuis la conception jusqu'à la fin de la période embryonnaire.

Au sens large

Étendue de cette surveillance jusqu'à la période périnatale par la surveillance de la toxicité

foetale et en période néonatale jusqu'à la fin de l'allaitement. Équivaut à *pharmacovigilance maternelle*.

Ce domaine de pharmacovigilance appliquée est pointu et requiert des compétences dans plusieurs domaines : embryologie, épidémiologie, génétique, néonatalogie, obstétrique et pharmacologie. L'imputation pose des problèmes particuliers, un algorithme universel n'est guère applicable. Un CRPV qui veut développer une compétence particulière en ce domaine doit tenir un *registre* de toutes les consultations, contenant l'exposition gravidique et le bilan de santé du nouveau-né. Il faut pouvoir compter sur des milliers de dossiers classés et interrogeables, des années d'expérience et une équipe médicale dédiée, avant de pouvoir répondre avec compétence aux questions habituelles : Dois-je avorter étant donné ce que je viens de consommer ? Puis-je consommer tel ou tel produit durant la présente grossesse ou une future grossesse ? Les réponses sont importantes, elles mènent à des décisions irréversibles. – ÉLÉFANT. *Thérapie* 1997;52:307 (In French)

Chaque fois qu'un médicament est tératogène il faut se souvenir qu'il fait trois victimes:

- le bébé qui subit une séquelle corporelle,
- le père, et surtout
- la mère

Ces deux derniers subissent un dommage moral souvent empreint de culpabilité non fondée. En ce sens toutes les anomalies congénitales affectent au moins une femme, la mère, quel que soit le sexe du bébé atteint.

NOTIFICATION SPONTANÉE VERSUS REGISTRE

Rapporter un cas isolé associé à la prise d'un vieux produit est insuffisant, surtout si l'anomalie est non spécifique, car environ 2% des tous les nouveau-nés présentent une quelconque imperfection et la majorité des femmes prennent au moins un médicament au premier trimestre. Selon une enquête publiée en 1977 seulement 0,38% [1/260] des malformations sont notifiées car seulement 50 cartes jaunes avaient été reçues par le CSM pendant que 13 000 anomalies étaient portées au registre britannique [INMAN].

La surveillance est surtout épidémiologique, conduite idéalement par des centres d'information et de tératovigilance sur la grossesse qui tiennent un registre des expositions et des cas, permettant d'appliquer l'approche cas-témoins par la comparaison de l'exposition médicamenteuse des mères de bébés normaux avec elle des mères de bébés anormaux, et l'approche par suivi de cohortes en comparant les malformations des bébés de femmes exposées avec celles des bébés de mères non exposées et suivies prospectivement de la conception à l'accouchement.

Même s'il n'y a pas eu de grands drames dans ce domaine depuis les catastrophes du thalidomide et du DES, il y a encore des problèmes à l'horizon : la réintroduction controversée dans le tiers-monde du thalidomide pour traiter des lépreux et dans le monde industrialisé pour d'autres indications; l'usage de trétinoïnes antiacnéiques qui néanmoins sont l'objet de mesures réglementaires suffisamment sévères.

Un nouveau drame pourrait se produire malgré les structures actuelles de la pharmacovigilance car les quelques espèces animales utilisées pour tester la tératogénèse ne peuvent pas et ne pourront jamais remplacer entièrement l'exposition de l'espèce humaine. Un effet rarissime peut toujours échapper au crible de la toxicité pré-AMM et un sentiment de fausse sécurité n'est pas de mise.

La notification spontanée est-elle utile ? - Historiquement parlant la réponse est négative. Rapporter un cas isolé associé à la prise d'un vieux produit est peu utile si l'anomalie est non spécifique,

car près de 2 % des tous les nouveau-nés présentent une quelconque imperfection. La surveillance est surtout épidémiologique. La surveillance des femmes enceintes est faite idéalement par des centres d'information sur la grossesse et la constitution de registres permettant la comparaison de bébés cas et témoins et le suivi de cohortes exposées/non exposées. Il n'y a pas eu de grands drames dans ce domaine depuis les 'affaires' thalidomide et DES. Les exceptions sont rares : la réintroduction controversée dans le tiers-monde du thalidomide pour traiter des lépreux...l'usage de trétoïnes antiacnéiques qui néanmoins sont l'objet de mesures réglementaires suffisamment sévères.

Pourtant un nouveau drame pourrait se produire malgré les structures actuelles de la pharmacovigilance car les quelques espèces animales utilisées pour tester la tératogénèse ne peuvent pas remplacer entièrement l'exposition de la race humaine et un effet rarissime peut toujours échapper au crible de la toxicité pré-clinique et pré-commercialisation. Un sentiment de fausse sécurité n'est donc pas de mise.

ORGANISATION

Au Canada en Ontario. Le centre le plus important est MOTHERISK, dédié à la surveillance maternelle, foetale et néonatale et classé parmi les meilleurs en Amérique du Nord. Le D^r Gideon KOREN et son équipe à Toronto renseignent les femmes et leurs médecins et accumulent des données sur l'exposition gravidique et l'issue de la grossesse. Déjà plus de 20 000 dossiers ont été complétés. La lecture du manuel édité par KOREN est recommandée. On retrouve l'intéressante chronique *Motherisk Update* sur le site web <www.cfpc.ca> ainsi que dans le *Canadian Family Physician* et dans le bulletin de tératovigilance *The Motherisk Newsletter*.

Au Canada au Québec. Le Centre IMAGE (information-médicament-allaitement-grossesse) renseigne sur les agents tératogènes, la grossesse et l'allaitement, il est parrainé par la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et l'Hôpital Ste-Justine de Montréal. L'équipe est multidisciplinaire. – TÉL: 514.345.23.33

Aux Etats-Unis. Le CDC d'Atlanta est responsable du *Birth Defect Monitoring Program (BDMP)*. Un total de 161 catégories de malformations sont analysées à chaque trimestre pour déceler toute tendance. Le groupe de Seattle dirigé par SHEPPARD est excellent et assure la gestion de TERIS, banque informatisée de données qui résume le risque tératogène des agents suspects. Le Centre OTIS réunit les centres américains en réseau.

En Europe. Le groupe ENTIS – *European Network Teratogen Information Service* réunit les centres européens.

En France. Le Centre de renseignement sur les agents tératogènes dirigé par le D^r Élisabeth ÉLÉFANT et le CRPV de St-Vincent de Paul dirigé par le D^r Françoise BAVOUX sont complémentaires et jouissent d'une excellente réputation tant en Europe qu'en France.

MANUELS

On lira le chapitre *Special Considerations in Studies of Drug-induced Birth Defects* par MITCHELL AA dans le STROM 1994. Il existe de bons ouvrages de référence dans ce domaine important de pharmacovigilance appliquée, en voici quelques uns:

BRIGGS, FREEMAN and JAFFE. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 5th edition, 1998; maintenant disponible sur CD-ROM, avec abonnement pour les mises à jour. Commander auprès de l'éditeur Williams & Wilkins par courriel: custser@wwilkins.com

KOREN G. *Maternal-fetal Toxicology: a Clinician's Guide*, 2nd edition. New York: Dekker, 1994. Une nouvelle édition est en préparation

FRIEDMAN JM, POLIFKA JE. *The Effects of Drugs on the Fetus and Nursing Infant*. London: Johns Hopkins, 1994 et 1996

SCHARDEIN JL. *Chemically Induced Birth Defects*. New York: Dekker, 1993

TERFÉNADINE : RETRAIT

Plusieurs pays ont récemment suspendu du marché cet antihistaminique H1 non sédatif introduit au début des années quatre-vingt, à cause d'un risque de torsades de pointe découvert par notification spontanée et impliquant le plus souvent une interaction médicamenteuse.

MESURES RÉGLEMENTAIRES

Aux États-Unis. La FDA demande le 13 janvier 1997 le retrait du marché à cause de la survenue rarissime mais grave d'arythmies présentant un risque vital [FDA]. Un chiffre non confirmé par la FDA de 125 décès est avancé par un éditorialiste [FLOCKHART].

En France. Ce pays suspend l'AMM pour un an le 14 février 1997 [Prescrire]. La Grèce et le Luxembourg l'ont également suspendu [WISE].

En Grande Bretagne. Le produit a été associé à 33 arythmies graves dont 14 fatales et n'est disponible que sur ordonnance [WISE].

Au Canada. A l'été 1997, le Canada n'avait pas suspendu le produit malgré un décès connu. Le 7 novembre 1997 les autorités prennent une mesure réglementaire qui consiste à réduire l'accès du produit : de médicament grand public il passe à médicament d'ordonnance. En janvier 1998 c'est le retrait.

EDITORS. *Med Lett Drugs Ther* 1996;38:95 – FLOCKHART. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:101 – SHEAR. *Can J Clin Pharmacol* 1997;4:39 – FDA. *Federal Register* 1997;62:1889 – RÉDACTION. *Rev Prescr* 1997;17(174):427 (In French) – RAU. *Clin Pharmacol Ther* 1997;61:401 – WISE. *BMJ* 1997;314:1299

LA CARDIOTOXICITÉ

L'EIM commence par la prolongation de l'intervalle QT, menant à la tachycardie ventriculaire (dont les torsades de pointes sont une variante qui est pratiquement toujours d'origine médicamenteuse) pouvant dégénérer en fibrillation ventriculaire fatale. La terféndine est un promédicament cardiotoxique métabolisé normalement à 99% en féxofénadine, métabolite actif mais non cardiotoxique, dès le premier passage hépatique grâce à l'isoenzyme CYP 3A4 de la famille des cytochromes P450. Ce métabolite a été commercialisé en 1996 aux EU et en 1997 au Canada sous le nom de Allegra^{MD}. L'accumulation sanguine de la terféndine, arythmogène à forte concentration, ne survient qu'en présence de facteurs

favorisants: celui lié au produit est la surdose accidentelle tandis que ceux liés au terrain sont d'ordre pharmacocinétique ou pharmacodynamique :

FACTEURS FAVORISANTS : PHARMACOCINÉTIQUES

- **Maladies hépatiques** : hépatite, cirrhose, ictère.
- **Médication concomitante** :
 - certains *antifongiques azolés*, tels que kétoconazole, itraconazole, fluconazole à haute dose;
 - certains *macrolides antibiotiques* tels que érythromycine, clarithromycine, trolandéomycine...);
 - quelques *aliments*, tels que le jus de pamplemousse, contenant des flavonoïdes comme la naringénine [RAU].

FACTEURS FAVORISANTS : PHARMACODYNAMIQUES

- **Déséquilibre ionique** : hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie...
- **Maladie cardiaque** : allongement de QT congénital ou acquis, bradycardie...
- **Médication concomitante** : antiarythmiques de classe Ia et III, psychotropes, antipaludéens...

Quelles alternatives ? Même si la mortalité est rarissime et même si l'anaphylaxie aux arachides entraîne plus de décès dans la population, aucune réaction fatale n'est acceptable à cet échelon puisque l'indication est essentiellement bénigne et il existe d'autres anti H1 ne présentant pas ce risque, comme la cétirizine, sans oublier la nouvelle fexofénadine. Bien que la terféndadine arrive en tête de liste pour le nombre de notifications d'arythmies et de décès cardiaques, exprimées par million de doses quotidiennes certifiées dans la base de notifications de l'OMS à Uppsala, elle est suivie de près par la loratadine et l'astémizole. Santé Canada restreignait le 7 novembre 1997 l'accès de l'astémizole en le désignant produit d'ordonnance plutôt que grand public. – LINDQUIST. *Lancet* 1997; 349: 1322

TERME DE HAUT-NIVEAU

high-level term

Dans le thésaurus WHO-ART, termes préconisés regroupés pour désigner une pathologie qualitativement similaire mais quantitativement différente. On s'en sert surtout au niveau de la sortie des données. Il se situe entre le terme *préconisé* et l'une des catégories d'organe ou système. Par exemple *thrombophlébite Í jambe* et *thrombophlébite Í bras* sont deux termes préconisés différents mais sont regroupés sous le terme de haut niveau *thrombophlébite*.

TERME INCLUS

[all] included term

Dans le thésaurus WHO-ART, termes décrivant un EIM, écrits en langage clair dans les notifications spontanées, considérés comme synonymes des termes préconisés. Ils sont très nombreux, peuvent varier d'un pays à l'autre, varient d'une langue à l'autre. Ils servent au niveau de l'entrée des données et non au niveau de la sortie.

TERME PRÉCONISÉ

preferred term

Dans le thésaurus WHO-ART, terme plus précis qu'en langage clair et moins précis qu'un terme de *haut niveau*. Ce sont les termes principalement utilisés au niveau de l'entrée des données. Par exemple, *séborrhée* est préconisé, *dermatite* est inclus, la catégorie est *peau et annexes*. Autre exemple, *torticolis* est préconisé, *dystonie* est inclus, le système/organe est *ostéo-musculaire*.

TERRAIN

medical condition

Dans le contexte d'une observation clinique d'EIM, composant du bilan médical comprenant :

Démographie

Sexe, âge, pays.

Physiologie

Poids; fonctions rénale, hépatique, immunitaire (tests allergologiques, antécédents), cardio-respiratoire; anomalies génétique, enzymatique; hydratation, état nutritionnel; grossesse avec date de la dernière menstruation; allaitement.

Pathologies

Morbidité concomitante : sous-jacente, chronique, récurrente, sub-clinique, manifeste.

Note: on ne répètera pas ici les indications si on les mentionne avec chaque produit suspecté ou concomitant.

Comédication

Produits ordonnancés ou non, produits dits naturels; avec l'indication de chacun.

Co-interventions

Chirurgie, anesthésie, radiothérapie, ensoleillement, tabagisme, alcoolisme, exercice...

THALIDOMIDE : TÉRATOGENICITÉ TRAGIQUE

INTRODUCTION

Lancé en 1957, retiré en 1961 après des dégâts dont l'ampleur en font la catastrophe la plus notoire du vingtième siècle dans le domaine pharmaceutique et l'événement déclenchant de la mise sur pied des structures nationales de pharmacovigilance. On estime entre 7 000 et 8 000 le nombre de victimes. Ce tranquillisant commercialisé en Europe en 1957 fut malheureusement utilisé durant la grossesse où il s'avéra très tératogène et fut retiré quatre ans plus tard. La phocomélie est une dysmorphologie assez caractéristique pour en faire un caractère diagnostique sémiologique quasi-spécifique. Par exemple un registre de 12 000 grossesses tenu de 1946 à 1961 par le CHU Columbia-Presbyterian à New York ne révéla aucune phocomélie typique de celles observées sous l'effet tératogène du thalidomide pris au premier trimestre.

L'incidence naturelle – le risque de référence – serait d'environ 1/10 000 naissances. Il est intéressant de noter que le glutéthimide, hypnotique d'usage révolu, possède une structure chimique voisine et n'a pourtant jamais été associé à la phocomélie, pas plus que le chlorthalidone, un diurétique thiazidique encore utilisé à l'occasion. L'étymologie du terme « thalidomide » est basée sur la dénomination commune phthalimidoglutarimide – LAURENCE 1994 – L'étymologie du terme « phocomélie » est basée sur la ressemblance des victimes avec des nageoires de phoques. Il ne fut pas approuvé aux É-U mais des échantillons y furent distribués. Il fut commercialisé en GB sous le nom de Distaval^{MD}.

Les dysmorphologies sont très variées : absence ou malformation d'oreille; absence ou malformation du pouce; absence de membres; raccourcissement des bras; luxation de la hanche; raccourcissement des jambes. Chaque lésion est reliée à une période critique – dite fenêtre tératogène – exprimée en jours gravidiques :

- 34-38 jours pour l'absence d'oreille
- 38-45 jours pour l'absence de pouces ou de membres
- 38-50 jours pour le rétrécissement des bras ou la dislocation des hanches
- 42-46 jours pour l'absence de jambes

Les tests pré-cliniques n'avaient pas décelé l'effet tératogène car le rat et la souris ne répondent pas, le lapin et le hamster répondent parfois et certains primates sont sensibles. C'est le lapin blanc de la Nouvelle-Zélande qui se rapproche le plus de l'humain mais il n'a pas été utilisé lors de la toxicologie animale initiale. – MELLIN. *NEJM* 1962; 267: 1184 – NOWACK. *Human-Genetik* 1965; 1: 516 – GRIFFIN. *Adv Drug React Toxicol Rev* 1994; 13: 65

EN ALLEMAGNE

Après la synthèse en Allemagne de l'Ouest en 1954, c'est la commercialisation par la Chemie Grunenthal en 1956 comme sédatif/hypnotique. Un cas est observé en 1959 à la clinique pédiatrique de Hambourg alors que de 1949 à 1959 aucun cas de phocomélie « naturelle » n'y avait été observé, puis la série de notifications devient volumineuse. Trente autres cas de phocomélie sont observés à la clinique de Hambourg dès octobre 1960.

En novembre 1961 Widkund LENZ présente à des pédiatres réunis à Kassel les arguments en faveur de la causalité. C'est l'année des premières publications d'*observations cliniques* d'embryopathies phocoméliques: DISTILLERS COMPANY (BIOCHEMICALS LTD). Distival. *Lancet* 1961; 2: 1262 – McBRIDE : Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961; 2: 1538 – L'enquête de pharmacovigilance dut être complétée par étude observationnelle de type *cas-témoins* – MELLIN. *NEJM* 1962; 267: 1238 – mais le risque relatif était tellement élevé que même un non-expert aurait pu conclure au lien de causalité entre phocomélie et thalidomide : un taux de 20% chez les femmes exposées contre 0,01% (1/10 000) chez les non-exposées, pour un risque relatif de 500:1.

L'augmentation des cas allemands, 154 cas à la seule clinique de Hambourg, est corrélée avec l'utilisation du produit et son retrait du marché correspond à la chute des phocomélies dans ce pays. Cette approche par la tendance séculaire correspond à un croisement du *registre des cas* avec un marqueur de l'exposition au produit suspect et le résultat est indiscutable : challenge collectif positif et déchallenge collectif positif – TAUSSIG. *JAMA* 1962; 180: 101 et 1106 – Un suivi d'une cohorte de 113 grossesses conduite « rétroactivement » ne fit que confirmer l'imputabilité – KAJII. *Teratology* 1973; 8: 163

AU CANADA

Il n'est commercialisé que brièvement au Canada sous le nom de Kevadon^{MD}. C'est par chance que la catastrophe est limitée car le produit est conservé huit mois sur le marché, huit mois de trop puisqu'on connaissait déjà le problème dans d'autres pays. Pourquoi un tel délai ? Il n'y avait pas encore de réglementation fédérale permettant le retrait du marché de produits jugés dangereux, on se contentait de simples restrictions d'emploi inscrites dans les directives aux médecins. Des médecins canadiens s'opposent alors au rappel des stocks d'échantillons de thalidomide en leur possession et le Collège Royal des médecins spécialistes proteste par écrit contre le principe même du retrait d'un produit, suggérant qu'on devrait se contenter de limiter dans ces cas le droit de prescrire à des spécialistes compétents. La réaction des autorités fut l'amendement en 1962 de la Loi des aliments et drogues, par l'introduction de la Cédule H autorisant pour la première fois les autorités à retirer un produit du marché pour raison de sécurité.

EN AMÉRIQUE DU SUD

Le produit est utilisé contre une forme de lèpre, la réaction lépreuse type 2 qui atteint 10 à 50% des patients. Pourtant la tératogénicité du produit est de notoriété publique, l'on sait très bien que les

restrictions d'utilisation chez les femmes en âge de procréer ne sont pas appliquées ou applicables dans un tiers monde illettré, et les propriétés tranquilisantes induisent de la dépendance. L'OMS et les autorités nationales permettent au Brésil une production annuelle de 8 millions de comprimés et un programme de distribution aux lépreux. Comme prévu la naissance de bébés phocoméliques reprend, bien que l'on tente d'y associer le contraceptif Norplant^{MD} qui libère un progestatif pendant 5 ans et s'implante parfois sans obtenir un consentement éclairé.

CUTLER. *Lancet* 1994;343:795

NOUVELLES INDICATIONS – SECONDE CARRIÈRE – NOUVEAUX RISQUES

Le produit est de retour, sujet d'études en phase IV et objet de demandes d'AMM assorties de restrictions sévères pour éviter tout risque tératogène. La FDA autorise à nouveau ce produit le 16.7.1998, 37 ans après le retrait de ce même produit qui avait provoqué une catastrophe médicamenteuse d'une telle ampleur qu'elle avait mené à la mise en place des structures de pharmacovigilance que nous connaissons maintenant dans tous les pays industrialisés ! Cependant certains des nouveaux patients sont désespérés comme les sidéens, ceux atteints de maladies auto-immunes rares, dont la maladie de Behcet, le lupus discoïde, la maladie des greffés.

Thalidomide dans la nécrose épidermique toxique — A la recherche d'une nouvelle indication, un essai contre placebo à double insu a révélé un taux de mortalité de 30% dans le groupe témoin et de 83% dans le groupe expérimental. L'essai fut stoppé et l'on peut dire que cette étude bien planifiée et bien conduite a à la fois soulevé et rejeté l'hypothèse d'un effet bénéfique — WOLKENSTEIN. *Lancet* 1998; 352 : 1586

Les nouvelles indications comme immuno-modulateur posent problème : comment éviter qu'une femme en âge de procréer ne s'expose à donner naissance à un bébé sans bras ni jambes ? Même si toutes les précautions étaient prises pour éviter la tératogénicité, le problème de la neurotoxicité se poserait quand même. La GB permet à ses dermatologues de traiter le prurigo nodularis avec le thalidomide chez des patients minutieusement sélectionnés. Des directives très sévères ont été émises, en limitant le thalidomide aux hommes et aux femmes ménopausées, en exigeant des tests de grossesse fréquents et l'utilisation d'une contraception à deux volets – prise d'anovulants et port du condom. Mais ces mesures seront-elles suivies à la lettre ?

Les victimes phocoméliques souhaitent encore réparation en justice : en 1993 les 430 britanniques phocoméliques continuaient bravement leur combat devant les tribunaux. – GUNZLER. *Drug Safety* 1992; 7: 116 – POWELL. *Postgrad Med J* 1994; 70: 901 – CSM/MCA. *Current Problems in Pharmacovigilance* 1994; 20: 8

THALIDOMIDE : LE FAUX SIGNAL D'UN EFFET MUTAGÈNE

Si par malheur on devait ajouter au groupe des « filles du thalidomide » un nouveau groupe de victimes, les « petites-filles du thalidomide », il faudrait invoquer un effet mutagène. Les observations ayant mené à un faux signal sont les suivantes :

- Deux observations cliniques à propos d'un homme et d'une femme phocoméliques supposément exposés in utero, qui avaient donné naissance à un bébé porteur de malformations congénitales, par le même auteur qui fut à l'origine de la fausse alerte au Bendectin^{MD} – McBRIDE. *BMJ* 1994;308:1635

- Une observation à propos d'une femme phocomélique exposée in utero ayant engendré un bébé porteur de malformations – TENCONI. *BMJ* 1994;309:1442 – Ces trois observations ont été analysées et les malformations ont été attribuées à un trouble génétique et non à un effet mutagène – SMITHHELLS. *Drug Safety* 1998;19:339

- Un prétendu effet mutagène du thalidomide sur la *Salmonella* et sur la moelle osseuse de souris, publié par MACKENZIE dans un journal de science populaire, réfuté par d'autres auteurs ayant répété l'expérience – ASHBY. *Nature* 1995;375:453

- Une prétendue altération in vivo chez le rat du DNA embryonnaire – HUANG & MCBRIDE. *Teratog Carcinog Mutagen* 1990;10:281 – ainsi qu'une liaison du thalidomide au DNA embryonnaire – HUANG & MCBRIDE. *Ibid.* 1997;17:1 – Ces observations ont été analysées et réfutées par NEUBERT. *Ibid.* 1997;17:i

THERAPEUTIC BENEFIT

Équivalent de bénéfice thérapeutique, avantage thérapeutique, intérêt thérapeutique. Ce type de bénéfice est évalué selon des critères de type clinique, par opposition à certains critères intermédiaires – dits de substitution – qui peuvent être des variables paracliniques.

THERAPEUTIC GOODS ADMINISTRATION

Agence Australienne du médicament. Équivalent de l'Agence du médicament en France, de la Medicines Control Agency en GB, de la *Food and Drug Administration* aux É-U.

SITE WEB: www.health.gov.au/tga

THERAPEUTIC PRODUCTS PROGRAMME

Programme des produits thérapeutiques

Au Canada, nouveau nom depuis 1996 du *Drugs Directorate*. Changement adopté dans le sillage de la formation du programme américain MEDWatch en 1993, acronyme de *Medical Products Reporting Program*. La particularité canadienne est le choix du terme Therapeutic au lieu de Medical, et le choix de l'orthographe Programme plutôt que Program.

THÉRAPIE

Organe officiel de la Société Française de Pharmacologie, publié bimestriellement, indexé dans *Medline*, *Embase* et *Current Contents*, édité par John Libbey & Co. Ltd. à Londres, GB. Les articles en français sont accompagnés d'un résumé anglais. Le bureau rédactionnel est au Laboratoire de pharmacologie de la Faculté de médecine de Lille, France. Son rédacteur en chef est le P^r LIBERSA, Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Médecine, 1 Place de Verdun, 59045 Lille Cedex

FAX: 03.20.62.69.92

COURRIEL: libersa@pop.univ-lille2.fr

SITE WEB de la Société: <http://pharmacol-fr.org>

La pharmacovigilance y a sa place : observations cliniques, mises au point, comptes rendus des Journées françaises de pharmacovigilance. Il en va de même pour la pharmaco-épidémiologie : rubriques de médecine factuelle, activités des Centres français du réseau Cochrane, articles de fond. Lecture et abonnement sont recommandés à tous les francophones que la pharmacovigilance intéresse.

TICRYNAFENE : RETRAIT

Aussi désigné acide tiénilique, il rendit l'âme à cause d'hépatites fulminantes. Introduit aux É-U en mai 1979, il y fut retiré dès janvier 1980, seulement huit mois après lancement. – FDA. *Drug Bulletin* 1980;10:3 – ZIMMERMAN. *Hepatology* 1984;4:315 – KAITIN. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:121

TIME TO ONSET

VOIR Délai d'apparition

TOLCAPONE : RETRAIT APRES TROIS DECES HÉPATIQUES

Cet agoniste dopaminergique est un inhibiteur sélectif et réversible de la COM transférase qui réduit le métabolisme du lévodopa. Il représentait une nouvelle classe de produit anti-parkinsonien. Il fut commercialisé en France le 14 septembre 1998. Le 15 octobre 1998, l'AEÉM émettait un communiqué de presse pour annoncer deux hépatites fulminantes fatales. Un troisième cas semblable survint au Canada et le 17 novembre 1998 un nouveau communiqué de presse de l'AEÉM recommandait la suspension de l'AMM. Il fut suspendu au Canada le 4 décembre 1998. – RÉDACTION. *Prescrire* 1999; 19(191): 17 (In French) – *PC/HRG WPBP News* 1999; 5(1): 3 – Trois réflexions s'imposent :

- Dans cet exemple le « chiffre magique » semble bien être de 3 lorsque survient un EIM inattendu (non libellé), grave et franchement inacceptable.
- Ensuite, grâce à une réglementation qui exige une notification accélérée (*expedited reporting*), la détectino de signal, l'enquête de pharmacovigilance et la prise de mesures réglementaires peuvent se faire sans délai indu. Un retrait du marché en temps opportun (*timely*) permet de prévenir de nouveaux décès évitables.
- Enfin, on doit se rappeler que la surveillance biologique du foie (transaminases) ne suffit pas nécessairement à prévenir une hépatite fulminante.

TOLRESTAT : RETRAIT SUR TROIS DÉCES

Cet inhibiteur de l'aldose-réductase destiné à traiter les complications sévères du diabète – rétinop/néphro/neuropathies – est lancé en Argentine en 1992.

Le signal. Après trois ans sur le marché et environ 3 000 diabétiques exposés, une malade de 41 ans présente après 50 jours de traitement au tolrestat une douleur abdominale et un ictère; malgré le déchallenge elle meurt 30 jours plus tard de nécrose hépatique massive. Ce cas-signal est rapporté en mars 1995.

Recherche documentaire. La pharmacovigilance argentine conduit une recherche de la littérature et des banques de notifications, auprès de l'OMS (Uppsala) et du fabricant.

Appel à la notification et message de prévention. La pharmacovigilance argentine amorçe une enquête de pharmaalerte de prévention en induisant le fabricant à expédier une lettre circulaire à 1 200 endocrinologues pour les inciter à la surveillance biologique – ALT mensuelle – et pour les informer du cas-signal. L'enquête révèle dès octobre 1996 une nécrose hépatique fatale au Canada et une autre en Italie.

Retrait – Étant donné l'impact clinique limité du produit, ces trois décès sont jugés inacceptables et en octobre 1996 le fabricant retire son produit du marché mondial.

TORSADES DE POINTES

Variété de tachycardie ventriculaire caractérisée par

- son étiologie presque toujours médicamenteuse, ou du moins xénobiotique;
- sa rareté;
- son évolution possible en arythmie mortelle.

Cet EIM est à l'origine de la suspension par la FDA en janvier 1997 de l'antihistaminique H1 non sédatif, la terféndine. Décrites et nommées en France – DESSERTENE. *Arch Mal Coeur* 1966; 59: 263 (In French) et DESSERTENE. *Presse Méd* 1969; 77: 193 (In French) – les torsades de pointe se greffent sur un allongement préalable de l'intervalle QT à l'ECG, se manifestent habituellement par une syncope et peuvent évoluer fibrillation ventriculaire suivie d'arrêt cardiaque.

Ce qui les différencie des tachycardies ventriculaires habituelles pathogènes est une oscillation électrocardiographique résultant de variations cycliques de la durée et de l'amplitude des ondes QRS. Il fut reconnu depuis – par notification spontanée et enquête de pharmacovigilance – que le cisapride présente aussi ce risque; des restrictions d'emploi ont été ajoutées à la monographie WYSOWSKI. *NEJM* 1996; 335: 290

TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS (TEN)

VOIR **Nécrolyse épidermique toxique**

TOXICOLOGIE PRÉCLINIQUE

VOIR Pourquoi la toxicologie préclinique ne suffit pas

TOXICOLOGIE CLINIQUE

Ce terme désigne soit un domaine scientifique, soit une spécialisation professionnelle.

- Science médicale appliquée au diagnostic et au traitement correcteur des empoisonnements par surdosage médicamenteux et par intoxication non médicamenteuse.
- Sous-spécialité médicale exercée par un responsable de Centre antipoison, ou encore par un spécialiste en médecine industrielle/environnementale.

TOXICOLOGIQUE : ÉTUDE

Lors d'une enquête de pharmacovigilance il peut être opportun de recourir à des études toxicologiques chez l'animal afin d'atteindre sept objectifs différents :

- Reproduire l'EIM pour confirmer l'imputabilité chez l'humain. Pensons au thalidomide, il fut difficile de trouver des espèces sensibles à l'effet tératogène.
- Identifier la molécule responsable dans un composé complexe.
- Préciser un site de concentration.
- Identifier des facteurs favorisants;
- Élucider les mécanismes d'action;
- Développer un antidote, une prophylaxie, un traitement correcteur;
- Modifier chimiquement la molécule responsable ou utiliser un congénère. C'est ainsi qu'on a remplacé la terféndine par son métabolite actif non cardiotoxique, la féxoféndine.

TOXICOVIGILANCE

poison control

Surveillance des empoisonnements, incluant ceux d'origine médicamenteuse. Cette fonction est assurée par les Centres antipoison. Dès qu'un nouveau médicament arrive sur le marché, il devient susceptible de surdosages accidentels et suicidaires. Il importe alors de développer trois types de

mesures : (a) prophylactiques, (b) diagnostiques et (c) correctrices. Ces mesures doivent apparaître dans le Résumé des caractéristiques du produit au fur et à mesure qu'elles deviennent disponibles, i.e. à mesure que des surdosages surviennent, sont observés, sont traités et sont rapportés par notification ou publication. Les Centres antipoison ont donc un rôle important à jouer dans tout système national de notification spontanée.

TOXIDERMIE BULLEUSE

bullous eruption

En dermatovigilance, cette catégorie de maladies cutanées comprend

- l'érythème polymorphe, *multiple erythema*;
- l'ectodermose pluriorificielle ou syndrome de Stevens-Johnson, *Stevens-Johnson's Syndrome*; et
- la nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Lyell, *toxic epidermal necrolysis*.

L'érythème polymorphe est le moins sévère des trois et résulte plus souvent d'une étiologie non médicamenteuse tandis que les deux autres pathologies sont généralement médicamenteuses et beaucoup plus graves.

CIOMS. *PEDS* 1997;6:115

TRADE NAME

nom commercial, de marque

TRAITEMENT DE LA RÉACTION

Management of Adverse Reaction

Lors que survient un événement indésirable médicamenteux suspecté d'être un EIM, le clinicien peut réagir de diverses façons dans l'intérêt du malade. On peut dire que par analogie avec les mesures réglementaires où c'est l'autorité gouvernementale qui se voit obligée de réagir à l'échelle populationnelle, le clinicien prendra des Mesures thérapeutiques. VOIR Mesures thérapeutiques

TRANSMISSION SEXUELLE

Sexual Transmission

Un médicament peut être involontairement administré à une tierce personne à qui il n'était pas destiné. La transmission par contact corporel représente jusqu'à un certain point une « erreur » d'utilisation qu'il convient d'éviter. Le contexte le plus répandu est la grossesse (transmission placentaire) et l'allaitement (transmission mammaire) mais la surveillance en est maintenant bien organisée. Les autres formes de transmission du produit par contact présentées ci-dessous sont rarissimes mais instructives, ce sont des « EIM sexuellement transmis » (*sexually transmitted ADRs*). On peut transmettre un médicament du sperme au vagin, du vagin au pénis, du pénis au vagin et de peau à peau.

SPERME-VAGIN

Antibiotique : anaphylaxie. Madame X est allergique aux pénicillines et quand son mari entreprend une cure de dicloxacilline orale elle se met à présenter une réaction anaphylactique légère dans les 30 minutes qui suivent chaque coïtus non protégé. Le port d'un condom prévient la réaction qui disparaît définitivement quand le mari met fin à son antibiothérapie. L'imputabilité est forte même si l'antibiotique n'a pas été décelé dans le sperme par une méthode peu sensible. Cet article est un bijou de diagnostic différentiel, sa lecture est un *must* – GREEN. *JAMA* 1985;254:531

Antibiotique : allergie. Madame Y est allergique aux pénicillines et quand son mari est soumis en ambulatoire à des injections de mezlocilline elle présente une réaction allergique postcoïtale immédiate. La concentration séminale de l'antibiotique est de 42

mcgm/ml. – BURKS. *Arch Int Med* 1989;149:1603

Phénothiazine : urticaire. Une américaine de 28 ans sans antécédent d'allergie présente une réaction urticarienne 24 heures après coïtus quand son mari commence à prendre 10 mg hs de thioridazine (phénothiazine antipsychotique). Deux rechallenges sont positifs. Un test cutané allergologique chez l'épouse s'avère positif uniquement pour le produit suspect, la concentration spermatique de thioridazine est de 17 ng/ml, le port d'un condom met fin à la réaction. – SELL. *Am J Psychiatry* 1985;142:272

Chimiothérapie : vaginite. Une vaginite post-coïtale d'apparition rapide survient chez la partenaire d'un Hodgkinien exposé à un cycle de traitement à la vinblastine. – PALADINE. *NEJM* 1975;292:52

VAGIN-PÉNIS

Estrogène et gynécomastie (à l'américaine). Une femme dont le mari sexagénaire demeure sexuellement actif lutte depuis un mois contre l'atrophie vaginale à l'aide d'une crème topique de diénestrol 0,01% appliquée à titre de lubrifiant juste avant les relations. Un mois plus tard une gynécomastie unilatérale du conjoint conduit à une exérèse chirurgicale inutile, coûteuse, avec tous les risques d'une anesthésie. Dix mois plus tard une gynécomastie contralatérale survient et l'empressement chirurgical fait place à la réflexion : la crème est enfin suspectée. Trois mois après cessation du rituel lubrifiant, la gynécomastie du sein conservé disparaît. – DIRAIMONDO. *NEJM* 1980;302:1089

Estrogène et gynécomastie (à la française). Un homme d'âge moyen présente une gynécomastie unilatérale parce que son épouse applique hs une crème vaginale à base d'oestrogène. L'EIM connaît une résolution favorable quand l'application devient matinale. – MOORE. *Lancet* 1988;I:468

PÉNIS-VAGIN

Nitrate : céphalée. Un coronarien américain de 72 ans, un habitué au patch transdermique de 10 mg de nitrate q12h, se livre un jour à une auto-expérimentation pharmacologique : application du patch sur le pénis, frottement local 12 h plus tard, érection, consentement non éclairé de l'épouse, coït réussi. Le hic est que dès les premières minutes l'épouse éprouve la pire céphalée de son existence. Exit le consentement... – TALLEY. *Ann Int Med* 1985;103:804

Testotérone : hypertrichose. Madame MJJ est médecin, jeune et jolie. Le mari se plaint d'hypogonadisme et commence à appliquer une crème de testostérone. Bientôt elle présente une hypertrichose faciale de type androgène. Le déchallenge est positif. Le fabricant assure que « ce n'est pas possible » (!) – MOORE. *Lancet* 1988;I:468

PEAU À PEAU

Validilatateur : flushing. Un coronarien de 60 ans utilise avec succès une crème d'isosorbide qu'il applique aux 12 heures sur la région précordiale. Son épouse du même âge se plaint de céphalée et flushing quelques minutes après le début des relations et le

déchallenge est positif quand le mari change de site d'application.

– LEWIS. *Lancet* 1983;1:1441

TRÉTINOÏNE : TOLÉRANCE ZÉRO

L'ajout de cet acide rétinoïque dans tous les produits cosmétiques fut banni le 29 mars 1988 en république fédérale d'Allemagne à cause de son potentiel tératogène. Il n'y a pas eu de rappel des stocks mais ordonnance de les écouler avant la date de banissement. L'autorisation portait auparavant sur la concentration de 0,001%. Cet exemple de tolérance zéro résulte d'un bénéfice médical minime ou nul alors que la nocivité est une séquelle grave pour tout nouveau-né, sans compter la culpabilité de la mère. WHO. *Drug Inf* 1988;2(3)

TRIPARANOL : RETRAIT

L'hypocholestérolémiant MER 29 causa des dépôts tissulaires de desmostérol, l'alopecie et des cataractes. Le risque du triparanol était d'autant plus inacceptable que l'indication était d'ordre prophylactique et le bénéfice souvent marginal car à l'époque on ne savait pas comment sélectionner les coronariens ni ceux à haut risque de le devenir. PERRY. *Am J Med Sci* 1962;244:556

TROGLITAZONE : RETRAIT

Ce premier-né d'une nouvelle famille d'hypoglycémiant oraux – les thiazolidinediones, potentialisateurs de la réponse à l'insuline – est mort avant son premier anniversaire. L'enquête s'est déroulée rapidement après le lancement en mars 1997 aux É-U et au Japon. – CSM/MCA. *Current Problems in Pharmacovigilance* 1997;23:13 – FDA. *Talk Paper* 1997(1 Dec) – RÉDACTION. *Rev Prescr* 1998;18(181)115

Signal. Dès le début novembre la banque mondiale de notifications contient déjà 40 hépatopathies dont deux potentiellement létales (un décès et une greffe du foie).

Mesure préventive. Le fabricant expédie une lettre circulaire aux professionnels et suggère la surveillance de la fonction hépatique.

Recherche documentaire. Dès la fin novembre la banque mondiale contient 130 cas dont 6 fatals. L'analyse du profil de cette série de cas notifiés révèle : (a) un délai d'apparition moyen de trois mois s'étalant de 2 à 32 semaines; (b) une fréquence minimale estimée à 160 cas pour 370 000 exposés, soit 0,04% ou 1/2 300 sujets; (c) aucun facteur favorisant dont la prise en compte pourrait aboutir à la prévention. En décembre 150 cas sont connus dont trois décès et un risque vital (greffe du foie).

Mesure définitive. Le 1^{er} décembre 1997 le fabricant retire ce produit en GB et ne le lance pas en France. Pourquoi cet EIM est-il jugé inacceptable ? Parce qu'il existe plusieurs hypoglycémiant oraux et ils ne présentent pas ce nouveau risque particulier.

U

UNDER-REPORTING VOIR **Sous-notification**

UNDER-REPORTING COEFFICIENT (U) VOIR **Coefficient de sous-notification**

UNEXPECTED VOIR **Inattendu**

UNEXPECTED ADVERSE DRUG REACTION VOIR **Effet indésirable médicamenteux inattendu**

UNEXPECTED BENEFICIAL DRUG REACTION VOIR **Effet bénéfique médicamenteux inattendu**

UNLIKELY VOIR **Imputabilité improbable**

UNTOWARD EFFECT VOIR **Effet indésirable**

Cet équivalent de *adverse reaction* inclut la suspicion de causalité.

UPPSALA : CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE *Uppsala Monitoring Centre (UMC)*

Le Centre collaborateur OMS sur la pharmacovigilance internationale se nomme depuis 1997 le Centre de pharmacovigilance d'Uppsala, structure internationale et intergouvernementale qui maintient un registre mondial des notifications spontanées soumises périodiquement par les Centres nationaux.

HISTORIQUE

Dans la foulée du drame des victimes du thalidomide en 1961, plusieurs pays commencèrent dès 1961 à mettre sur pied un programme national; on en comptait huit en 1965 et dix en 1968, année où ils décidèrent de regrouper les notifications et la surveillance en un programme international confié à l'OMS. Le premier projet pilote d'un centre mondial fut installé en 1968 à Washington, DC (Alexandria, VA), transféré en 1970 à Genève puis finalement installé dans la ville universitaire d'Uppsala. En septembre 1996 il contenait 1,6 million de notifications spontanées soumises par quelque 47 centres nationaux membres et quinze autres centres nationaux associés. En plus de son rôle « passif » en tant que dépositaire de la plus grande base de notifications au monde, le Centre exerce également un rôle actif.

ACTIVITÉS

- Encouragement de chaque pays à démarrer, maintenir ou améliorer des standards élevés dans le fonctionnement de ses structures.

- Disponibilité, pour consultation et interrogation ciblée, de la banque de notifications par les Centres nationaux. La consultation est possible sur internet par d'autres intervenants choisis; l'interrogation ciblée peut ainsi être réalisée sur demande, moyennant rémunération à discuter avec le Centre. Seule la portion dite « ouverte » (seulement 29 pays) de la banque de données peut être consultée car de trop nombreux pays « récalcitrants » refusent encore cette utilisation des notifications qu'ils ont eux-mêmes transmises à l'OMS. Ce manque de pharmacotransparence est déplorable.

- Ateliers de formation du nouveau personnel des centres nationaux, organisé annuellement dans un pays différent; ce sont les *National ADR Training Workshops*. Celui de 1997 se tint à Manille aux Philippines

- Assemblée annuelle des Centres nationaux, le *WHO Drug Monitoring Programme Annual*

Meeting. La 21^e assemblée réunit les représentants de 45 pays à Tokyo en 1998, et en 1999 à Ankara les 20-22 septembre.

- Publication depuis avril 1996 d'un bulletin de nouvelles désigné *Uppsala Report* destiné aux Centres nationaux et à d'autres intervenants choisis; les faits saillants sont disponibles sur le site web www.who.pharmasoft.se/newsletter/reports4-97.htm []

- Publication trimestrielle sur internet du bulletin de pharmacovigilance *Adverse Reactions Newsletter*; visiter le site

www.who.pharmasoft.se/newsletter/newltr97-1.htm []

- Maintien et actualisation du thésaurus *WHOART*. Le logiciel *ART-Access* en facilite l'interrogation selon la structure hiérarchique. Les termes et synonymes sont disponibles en anglais, français, espagnol, allemand et portugais. Disponible sur CD-ROM plutôt que sur disquette depuis le 1.11.1998. Il existe une version standard et une version professionnelle.

- Maintien et actualisation trimestrielle du Dictionnaire des médicaments *WHO Drug Dictionary (DD)*. Le logiciel *DD-Access* en facilite l'interrogation. Disponible sur CD-ROM plutôt que sur disquette depuis le 1.11.1998

- Collaboration avec un Groupe d'utilisateurs de *WHOART (WHO Dictionary Users' Group)* qui se réunit annuellement à l'occasion d'un congrès majeur. En 1998 c'était à Berlin le 26 octobre à l'occasion d'un meeting de la *Drug Information Association*; le compte-rendu est disponible sur la page web: who-umc.org/meetings.html#WHODRUG

- Coordination internationale et diffusion de l'information pour la classification Anatomique Thérapeutique Chimique (ATC) et la détermination de la Dose Quotidienne Certifiée (*Defined Daily Dose*). Ces deux banques de données sont la responsabilité du Centre collaborateur OMS pour la Méthodologie statistique du médicament (*WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*) dont la permanence est située à Oslo en Norvège.

- Projet d'analyse des signaux (*ADR Signals Analysis Project*) en croisant la base de notifications de l'OMS avec la base d'utilisation de l'*Intercontinental Medical Statistics (IMS)*.

- Publication à l'intention des Centres nationaux depuis 1990 d'un bulletin interne désigné *SIGNAL*

- Mise au point d'une méthodologie, le ***Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN)***, pour améliorer la détection de signaux dans leur banque mondiale de notifications spontanées.

COORDONNÉES

Le D^r Ralph EDWARDS assume la direction, M^r Sten OLSSON gère les affaires extérieures, M^{me} Marie LINDQUIST assure la recherche et le développement, M^{me} Cecilia BIRIELL dirige les affaires internes, M^{me} Liza STORM gère le marketing. Leur mission exige enthousiasme, minutie, diplomatie, ténacité, indépendance d'esprit et compétence. Pour envoyer des courriels au personnel, remplacer who-drugs par le nom de la personne. Voici les coordonnées actualisées en décembre 1998:

- Adresse postale *the Uppsala Monitoring Centre, Stora Torget 3, S-753 20 Uppsala, Sweden*
- Page web [who.pharmasoft.se](http://www.who.pharmasoft.se)
- Site internet [who-umc.org](http://www.who-umc.org)

- Courriel
- Courriel du directeur
- Téléphone
- FAX

who.drugs@who.pharmasoft.se
ralph.edwards@who.pharmasoft.se
 +48.18.65.60.60
 +46.18.65.60.80

UPPSALA : DÉCLARATION

VOIR *Déclaration d'Uppsala*

UPPSALA REPORTS

Bulletin de nouvelles du Centre de pharmacovigilance d'Uppsala distribué aux Centres nationaux et à des intervenants sélectionnés.

URTICAIRE

hives, urticaria

Vasodilatation et oedème superficiels du derme, blanchissant sous la pression, rouge (érythème), changeant de site de jour en jour. Il peut évoluer en urticaire profonde (*giant hives*). Le prurit est fréquent. Chez environ trois-quarts des malades présentant une urticaire médicamenteuse, le produit pharmaceutique n'est pas suspecté par le médecin de première ligne. L'urticaire médicamenteuse disparaît rapidement après déchallenge du produit suspect. Le mécanisme d'action de cette réaction de type immun, deux séquences simplifiées de stimulation [®] sont possibles :

- Fréquemment : médicament ® IgE ® mastocyte ® histamine.
- Plus rarement : médicament ® complément ® mastocyte ® histamine.

Certaines classes de produits produisent des réactions dites anaphylactoïdes parce qu'elles n'impliquent pas les anticorps de l'organisme et libèrent directement les médiateurs :

- Morphine, curare, polymyxine B, opacifiants iodés : médicament ® histamine;
- ASA, AINS : médicament ® leucotriènes.

→

URTICAIRE PROFONDE

angioedema; giant hives; Quinke's oedema

Elle est localisée dans les couches profondes de la peau et sous la peau – c'est pourquoi les dermatologues français ont proposé de l'appeler *urticaire profonde* – représentant un stade plus sévère d'une réaction de type immédiat; oedème de Quinke est accepté mais angioédème est un anglicisme qui toutefois ne porte pas à confusion – GROUPE DE TRAVAIL. Pour une évolution de la terminologie dermatologique en langue française. *Ann Dermatol Vénérolog* 1994; 121: 207-225

La gravité des suites dépend du site anatomique : il existe un risque vital par obstruction respiratoire quand la région laryngée ou la glotte est atteinte et un traitement d'urgence à l'épinéphrine s'impose alors. Il peut faire partie d'une réaction anaphylactique où c'est le bronchospasme ou le choc qui peuvent entraîner un risque vital dans leur forme sévère non traitée. La face, les yeux et les lèvres sont le plus souvent atteints.

IECA : urticaire profonde viscérale. Quand cet EIM est lié à la prise d'un IECA il peut s'avérer très difficile à diagnostiquer pour deux raisons : (a) les médecins ne savent pas que ce site est possible; pourtant il a reçu confirmation par tomographie abdominale (scan); (b) le délai d'apparition est fort variable et souvent fort long, parfois mesurable en années. – MULLINS. *Med J Austr* 1996; 165: 319 – GREGORY. *NEJM* 1996; 334: 1641 VOIR Délais d'apparition très longs

V

VACCINE ADVERSE EVENT REPORTING SYSTEM (VAERS)

Programme de vaccinovigilance de la FDA et du *Center for Disease Control* d'Atlanta : POB 1100, Rockville MD 20849-1100 – TÉL: 1.800.822.79.67

VACCINE ASSOCIATED ADVERSE EVENT (VAAE)

Au Canada, terme administratif désignant les événements indésirables associés aux vaccins. La vaccinovigilance relève du Laboratoire de lutte contre la maladie (*Laboratory Centre for Disease Control*), contrepartie canadienne du *Center for Disease Control* d'Atlanta. – DUCLOS. *Can Fam Physician* 1997; 43: 1551

ADRESSE: LCDC, Tunney's Pasture 060E1, Ottawa, Ontario K1A 0L2 FAX: 1.613.998.64.13

VACCINOVIIGILANCE**Vaccinovigilance; Vaccine Safety**

Cette surveillance appliquée à ces produits biologiques que sont les vaccins est habituellement la responsabilité d'une agence gouvernementale distincte de celle de la pharmacovigilance. Au Canada c'est le Laboratoire de lutte contre les maladies (LLCM). Les EIM graves après vaccination sont rares. La dernière série notoire fut observée aux É-U quand des syndromes de Guillain-Barré survinrent après vaccination par le virus de l'influenza d'origine porcine. Les épidémiologistes durent retenir un critère diagnostique de type chronologique – le délai d'apparition – pour appuyer leur imputation et aussi pour décider de la responsabilité légale lors des recours juridiques. On lira évidemment le chapitre de CHEN RT dans le STROM 1994, intitulé *Special Methodological Issues in Pharmacoepidemiology Studies of Vaccine Safety*

Une fiche de recueil est prévue par les administrations sanitaires. Aux EU c'est le VAERS-1, le formulaire de la vaccinovigilance américaine. Celle-ci relève du ministère de la Santé depuis novembre 1990 et remplace le CDC auprès du public et la FDA auprès des fabricants. Le Canada utilise aussi une fiche de notification distincte pour les réactions vaccinales.

Un rapport avantage-risque particulier. En pratique clinique la personne sent le besoin de consulter un médecin, et après le diagnostic il choisit un traitement après en avoir comparé les bénéfices et les risques. En vaccination, c'est la société qui encourage – ou même oblige – la vaccination dans le but de protéger et l'individu et la communauté. On doit donc considérer les bénéfices personnels et collectifs, ainsi que le risque personnel:

- Prophylaxie personnelle : une maladie infectieuse sera évitée dans l'avenir
- Protection collective : la propagation d'une infection sera évitée dans l'avenir
- Risque personnel : effets indésirables locaux et systémiques, dans l'immédiat

Encéphalite après vaccination antivariolique - Dix jours après son tout premier vaccin contre la variole, un australien de 30 ans tombe soudainement malade avec fièvre, délirium et raideur de la nuque, avant de tomber dans un coma dont il sort après une semaine de simple traitement de soutien, sans déficit neurologique – *Australian Prescriber* 1978; 2: 82 – Cette réaction est déjà reconnue puisque sa capacité documentée est de niveau **4 = libellée**, bien qu'elle soit rarissime. L'âge est un facteur favorisant. La mortalité peut atteindre 35% mais les séquelles sont rares. Dans cette observation clinique l'imputabilité fut jugée de niveau **4 = très probable** après exclusion d'étiologies alternatives.

Un des rôles des agences de vaccinovigilance est de rassurer la population et même les professionnels. En effet le rôle de la communication en vaccinovigilance ne se limite pas à celui des risques mais aussi à celui de l'absence de risque lorsque cette connaissance est valide d'une part et utile d'autre part pour rassurer une population dont l'observance serait limitée par la crainte injustifiée d'effets indésirables. Un exemple en est fourni par la vaccination antigrippale chez les personnes âgées à risque : sa sécurité relative est maintenant démontrée et devrait suffire à rassurer la population – WHO. *Drug Inf* 1991; 5(2) et 1993; 7(4)

Vaccin antigrippal. *Une cohorte qui dit oui, un essai qui dit non.* Une enquête observationnelle conduite au Canada avait démontré que 49 % des vaccinés se plaignaient de signes généraux [SCHEIFEL. *CMAJ* 1990; 142: 127] mais un essai contrôlé en double insu contre placebo conduit aux Pays-Bas venait rassurer en ne démontrant aucune différence quant à l'incidence des réactions générales comme la fièvre, les malaises et les céphalées [GOVAERT. *BMJ* 1993; 307: 988]. De là à croire que les vaccins induisent des effets nocebo, il n'y aurait qu'un pas, mais attention, il y a périodiquement des déclarations, rarissimes, d'incidents graves après vaccination antigrippale en gériatrie et un essai contrôlé est forcément trop limité en effectif pour pouvoir faire ce genre de détection.

VALIDATA : GROUPE

Groupe de réflexion européen animé par le P^f JP BOISSEL à Lyon, qui « *s'est donné pour mission de réfléchir aux problèmes de l'information thérapeutique* ». Le groupe s'intéresse à des problèmes tels que le gaspillage des ressources sanitaires, l'ampleur de la pharmacothérapie irrationnelle, la iatrogénèse évitable, l'écart entre la médecine factuelle inspirée des essais thérapeutiques comparatifs et la pratique courante, la nécessité de mettre sur pied un « contre-pouvoir » de l'information thérapeutique visant à contrebalancer l'influence des promoteurs. – BOISSEL JP et VALIDATA. L'information thérapeutique: comment transmettre les données actuelles de la science. *Thérapie* 1994; 49: 299-311 (In French)

VALIDATION

quality control; validation

En pharmacovigilance, contrôle de la qualité, vérification de la validité d'une notification spontanée.

VALIDITÉ

Caractère important d'une observation clinique d'EIM, notifiée ou publiée, qui comprend trois éléments d'une notification spontanée :

- La fiabilité [factuelle]
- La plausibilité
- L'informativité
- Les trois à la fois

[factual] reliability
plausibility
completeness
quality; validity

C'est l'utilisation dans le dernier sens qui semble la plus logique en pharmacovigilance car il y a alors équivalence avec la qualité, et la validation devient ainsi synonyme de contrôle de qualité. Quelques auteurs anglo-saxons confondent *valid* avec *attributable* dans son sens d'imputable; cet usage

est à éviter. Une observation peut être bien validée et s'avérer très peu imputable, une autre peut sembler très imputable conditionnellement à la vérification de sa validité; la validité n'est qu'une condition d'une forte imputabilité, elle n'en n'est pas un déterminant.

Appliqué à un collectif d'observations cliniques, ce terme désigne l'ensemble des caractères d'un cumul de rapports lors d'une enquête de pharmacovigilance, on parle alors de « validation collective » d'une série de cas (*aggregate data*). On se rappellera le sens original du terme *validité* en métrologie, soit la conformité du résultat d'une mesure avec le vrai niveau de la variable que la méthode utilisée prétend mesurer.

VOIR Fiabilité – Informativité – Plausibilité

VEILLE DOCUMENTAIRE

literature watch

La surveillance bibliographique constante des EIM est un deVoir qui incombe à tout centre de pharmacovigilance. Pour une agence nationale elle porte sur tous les produits « sous surveillance » tandis que pour un fabricant elle concerne tous ses produits enregistrés dans au moins un pays.

VIDAL : DICTIONNAIRE

Compendium, dictionnaire « officiel » français des médicaments. Le supplément sur les interactions est bien fait, avec ses quatre « niveaux de contrainte » pour indiquer clairement l'importance clinique d'une interaction. – *Dictionnaire Vidal 1997*, Paris: OVP, Éditions du Vidal. – SIEGE: 33, ave de Wagram, 75854 Paris Cedex 17, France – Comme dans tous les compendiums la qualité de l'information est liée à celle des extraits des monographies soumises par les fabricants.

Les compendiums ne doivent pas être confondus avec des guides de pharmacothérapie comme le *Guide national de prescription* en France, le *British National Formulary* en GB, le *Australian Medicines Handbook* en Australie.

VIGABATRIN : ATTEINTES DU CHAMP VISUEL

Ce nouvel EIM associé à un anticonvulsivant de seconde intention dérivé de l'acide gamma-aminobutyrique est présenté à titre d'illustration d'une enquête britannique de pharmacovigilance suivie d'un appel à la notification. – MCA/CSM. *Current Problems in Pharmacovigilance* 1998; 24(mars): 1

Signal. Trois cas de rétrécissement permanent du champs visuel sont rapportés en 1997. – EKE. *BMJ* 1997; 314: 180

Enquête dans la banque de notifications. Le CSM reçoit 49 déclarations entre décembre 1989 et mars 1998. Le déchallenge est malheureusement négatif, l'atteinte est persistante.

Enquête par suivi de cohorte. Le produit fut l'objet d'un suivi prospectif dans le cadre de la « surveillance des événements après ordonnance – *Prescription Event Monitoring* » de la *Drug Safety Research Unit* à Southampton : quatre cas furent identifiés dans la cohorte de 10 178 épileptiques suivis six mois et sept autres après cette période, alors que cette manifestation indésirable n'avait jamais été notée au cours des 61 cohortes précédentes. – STEPHENS. *PEDS* 1997; 6(S2): S18

Appel à la notification. Dans son Bulletin le CSM encourage la notification spontanée de

tout problème visuel chez les malades exposés afin de pouvoir mieux apprécier la fréquence relative, les facteurs favorisants et l'évolution après l'arrêt.

Une seule mesure préventive. On propose l'examen du champ visuel avant et durant le traitement. Il est difficile de conseiller le neurologue sur la conduite à tenir car le déchallenge ne s'est pas jusqu'à maintenant avéré efficace; la décision reposera donc surtout sur l'efficacité observée chez le patient traité et sur la disponibilité de traitements d'appoint alternatifs.

VOLUNTARY REPORTING

Déclaration facultative, volontaire. Par opposition à déclaration obligatoire en vertu d'une réglementation (*compulsory, regulatory reporting*).

W

WHAT TO REPORTVOIR **Reportability****WITHDRAWAL**

En pharmacothérapie. A l'échelle individuelle, ce terme désigne la cessation, l'arrêt d'un traitement chez un patient.

En réglementation. A l'échelle populationnelle, il désigne le retrait du marché d'un produit pharmaceutique.

WITHDRAWAL EFFECTVOIR **Effet de sevrage****WITHDRAWAL SYNDROME**VOIR **Effet de sevrage****WHO-ART**VOIR **World Health Organization Adverse Reaction Terminology****WHO-CCIDM World Health Organization Collaborating Center for International Drug Monitoring**

VOIR Centre de pharmacovigilance d'Uppsala

WHO DATABASEVOIR **World Health Organization Data Base of Adverse Reactions****WHO-DD**VOIR **World Health Organization Drug Dictionary****WHO DICTIONARIES USERS' GROUP**

Les Centres nationaux et le Centre d'Uppsala se réunissent annuellement pour former les nouveaux membres du personnel des Centres nationaux et des industries dans l'utilisation du dictionnaire des noms de médicaments *WHO Drug Dictionary* et du thésaurus des termes d'effets indésirables *WHO-ART*.

WHO-DRUGVOIR **World Health Organization Drug Dictionary****WHO DRUG INFORMATION**

Revue trimestrielle lancée en 1987 par l'OMS, elle fait autorité au niveau international et vise à attirer l'attention sur les questions suivantes :

- EIM nouvellement détectés;
- Interactions médicamenteuses dangereuses;
- Contre-indications chez certains groupes de patients;
- Modifications de l'information sur le produit;
- Changements dans le meilleur traitement possible de troubles spécifiques;
- Nouvelles indications de préparations existantes.

En guise d'exemple le premier numéro de l'année 1998 traitait de la toxicité hépatique du troglitazone; du sevrage néonatal par inhibiteurs de la recapture de la sérotonine; des retraits de la pémoline, du chlormézanone et de la phénolphtaléine; de la dépendance au zopiclone et au zolpidem. L'abonnement peu coûteux est recommandé aux bibliothèques de santé, aux agences de réglementation et aux enseignants : Service de distribution et vente, Organisation mondiale de la santé, CH-1211

Genève 27, Suisse — Site web <www.who.int> — FAX pour commander : 41.22.791.48.57 — COURRIEL <publications@who.ch> — COURRIEL pour commander <bookorders@who.ch>

Malheureusement pour les unilingues francophones, le Vol. 7, No. 4, 1994 était le dernier à être offert en français sous le titre de *Informations Pharmaceutiques OMS*.

WORLD ADVERSE EVENT SYSTEM (WAES)

Désignation du programme international de pharmacovigilance des laboratoires Merck.

WORLD HEALTH ORGANIZATION ADVERSE REACTION TERMINOLOGY (WHOART)

Thésaurus des termes d'effets indésirables du Centre de pharmacovigilance d'Uppsala. La hiérarchie comprend trois niveaux sémantiques. Le premier niveau est fait de termes *inclus* (*all included*) qui sont des synonymes quand ils sont groupés sous l'un des termes *préconisés* (*preferred*) constituant le second niveau. Deux différents termes préconisés ont des sens différents mais sont plus précis que les quelque 150 termes de *haut niveau* (*high-level*) du troisième niveau. Un peu moins de la moitié des termes préconisés sont regroupés sous un terme de haut-niveau. Enfin tous les termes sont regroupés sous une, deux ou trois des 30 catégories de systèmes/organes.

L'intérêt d'appliquer des principes d'intelligence artificielle est évident. Pensons seulement à des termes comme *suicide* et *dépression*. Un nouveau médicament indiqué dans la dépression peut causer paradoxalement une réaction psychotique menant à un geste suicidaire par arme à feu; le même médicament indiqué dans la dépression peut être inefficace et le patient peut tenter de se suicider en ingurgitant une surdose massive du produit et mourir d'une hépatotoxicité. Pour faire face à ce genre d'interrogation l'informaticien New Yorkais SCHAFFER a développé un réseau sémantique qui comprenait en 1994 quelques 120 000 liens. Il a trouvé dans WHOART plus de 140 liens possibles entre le terme *anémie* et d'autres termes, alors que la structure de WHOART n'établit pas de liens entre *anémie* et *anémie microcytaire*. AVORN a bien résumé les exigences terminologiques de la notification spontanée. — AVORN. *PEDS* 1992;1:39 — SCHAFFER. *Pharmaceut Med* 1994; 8: 101

La structure sémantique de WHOART présente parfois des lacunes qui apparaissent quand on effectue des interrogations dans le but de générer des hypothèses soulevées par un signal ou de tester des hypothèses que l'on cherche à confirmer, comme en font foi quelques exemples :

Peau — L'organe *peau* comprend la *dermatite* (haut niveau) qui comprend l'*acné* (préconisé) qui comprend la *dermatite acnéiforme* (inclus). Si vous rapportez une *dermatite allergique* (inclus) ou une *dermatite atopique* (inclus), l'OMS la convertira en *dermatite* (préconisé) comprise dans *dermatite* (haut niveau) dans le système/organe *peau*.

Pâleur — Terme inclus associé à trois catégories d'organes/systèmes : *système nerveux autonome*, *système cardiovasculaire* et *corps dans son entier*; par contre il n'est pas relié au terme préconisé *anémie*, situation évidemment inacceptable pour un hématologiste.

Spasmes — Terme inclus associé au terme préconisé *convulsions*, tout comme le terme inclus *narcolepsie*. Cette hiérarchie est évidemment incompatible avec nos connaissances en neurologie.

Dorsalgie et *lombalgie* – Ils sont associé au même terme préconisé : pourtant ce genre de confusion éventuelle pourrait avoir contribué à un retard de détection du syndrome lombalgique au suprofène (*suprofen flank-pain syndrome*) confondu avec l'indication *arthralgie* comprenant la *dorsalgie*.

Thrombose – Dans le thésaurus MEDDRA la thrombose veineuse profonde et la thrombophébite (superficielle) sont définies de façon à faire la distinction entre ces deux affections, puisqu'il est reconnu que l'embolie pulmonaire survient parfois après la première mais pratiquement rarement après la seconde.

WORLD HEALTH ORGANIZATION COLLABORATING CENTRE FOR INTERNATIONAL DRUG MONITORING (WHOCIDM)

VOIR *Uppsala : Centre de pharmacovigilance*

Ancien nom du *Uppsala Monitoring Centre*.

WORLD HEALTH ORGANIZATION DATA BASE OF ADVERSE REACTIONS

Base mondiale de près de 2 millions de notifications spontanées du Centre de pharmacovigilance d'Uppsala, disponibles en direct (*online*) aux abonnés. Son alias en informatique est *INTDIS*, son nom familier est *WHO Database*. Ce produit est décrit au site pharmasoft.se/Products.htm

WORLD HEALTH ORGANIZATION DRUG DICTIONARY (WHODD; WHO-Drug)

Dictionnaire des médicaments produit et actualisé trimestriellement par l'OMS depuis 1968.

WORST PILLS BEST PILLS (WPBP)

- Le *WPBP News* est le bulletin d'une association américaine de défense des consommateurs animée par le D^r Sidney WOLFE, le *Public Citizen/Health Research Group* (PC/HRG). Il fait partie de l'*International Society of Drug Bulletins*. – Public Citizen, 1200 20th Street NW, Washington, DC 20009 – SITE WEB www.citizen.org/hrg/

- Nom d'un ouvrage, publié par le D^r Sidney WOLFE et le *Public Citizen/Health Research Group* aux É-U. L'édition 1999 contient plus de 800 pages – SITE WEB: www.worstpills.org

X, Y, Z**ZIMELDINE : RETRAIT**

Après le lancement de cette molécule, un des premiers antidépresseurs de la nouvelle classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, on observa des syndromes de Guillain-Barré. Une enquête permit de calculer un risque attribuable de 560 par million de personnes-années. Le nombre de patients à traiter pour ainsi léser un déprimé étant de 1 785, cet excès de risque fut jugé inacceptable car il existait à l'époque de nombreux autres antidépresseurs. – KAITIN. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 121 VOIR Risq

ZOMÉPIRAC : RETRAIT

Cet « AINS de plus » est commercialisé aux EU en 1980 et en GB en 1981. L'EIM est une réaction anaphylactoïde grave ou fatale, le signal provient des notifications soumises à la FDA ou publiées. L'action entreprise est le retrait en 1981 après quelques décès. On a évalué que le risque se situait entre 0,9 et 2,7 fatalités notifiées par million d'ordonnances délivrées. La décision du retrait est basée sur la comparaison du rapport avantage:risque du zomépirac avec celui des nombreux autres AINS sur le marché. – SAMUEL. *NEJM* 1981; 304: 978 – STROM. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1142 – CORRE. *Ann Emerg Med* 1988; 17: 145 – KAITIN. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 121 – ROSS-DEGNAN *JAMA* 1993; 270 : 1937