



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Collaboration avec le centre régional de pharmacovigilance :
quel apport pour le diagnostic de iatrogénie médicamenteuse ?**

*Etude diagnostique à partir des observations du service de médecine interne de
Lille rapportées au centre régional de pharmacovigilance entre 2010 et 2012*

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 14 mai 2014 à 16 heures
Pôle formation

Par Michaël Rochoy

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre-Yves HATRON

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Régis BORDET

Monsieur le Professeur Jacques CARON

Monsieur le Professeur Raymond GLANTENET

Directeurs de thèse :

Monsieur le Docteur Marc LAMBERT

Madame le Docteur Sophie GAUTIER

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

COMPOSITION DU JURY DE THESE

PRESIDENT

Monsieur le Professeur Pierre-Yves HATRON

Professeur des universités – Praticien hospitalier
Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement

Chef de service, département de médecine interne A – Hôpital Claude Huriez – CHRU Lille
Directeur adjoint du département de médecine générale – Faculté de médecine – Lille
Officier dans l'ordre des Palmes académiques

ASSESEURS

Monsieur le Professeur Régis BORDET

Professeur des universités – Praticien hospitalier
Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique

Pharmacologie médicale – Hôpital Claude Huriez – CHRU Lille

Monsieur le Professeur Jacques CARON

Professeur des universités – Praticien hospitalier
Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique

Pharmacologie médicale – Faculté de médecine – Pôle recherche – Lille
Directeur du centre régional de pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais – Lille

Monsieur le Professeur Raymond GLANTENET

Professeur des universités
Médecine générale

Directeur du département de médecine générale – Faculté de médecine – Lille
Coordonnateur régional de DES de médecine générale – Lille

DIRECTEURS DE THESE

Monsieur le Docteur Marc LAMBERT

Maître de conférences des universités – Praticien hospitalier
Service de médecine interne A – Hôpital Claude Huriez – CHRU Lille

Madame le Docteur Sophie GAUTIER

Maître de conférences des universités – Praticien hospitalier
Pharmacologie médicale – Faculté de médecine – Pôle recherche – Lille

SERMENT D'HIPPOCRATE, VERSION ORIGINALE

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

Ο ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ ΤΕΛΕΑ ΠΟΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΗΓΗΣΑΣΘΑΙ ΜΕΝΤΟΝ ΔΙΔΑΣΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΗΣΑΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΟΥΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΗΣΑΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΑΝΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟΓΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΜΙ ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΟΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΨΕΙΝ ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΜΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ, ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΣΜΤΑΣ, ΕΚΧΛΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ, ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΟΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΑΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕΙ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ, Η ΙΔΩ, Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΚΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ ΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΩΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.



SERMENT D'HIPPOCRATE

JE JURE PAR APOLLON, MEDecin, PAR ESCULAPE, PAR HYGIE ET PANACEE, PAR TOUS LES DIEUX ET TOUTES LES DEESSES, LES PRENANT A TEMOIN OUC JE REMPLIRAI, SIVANT MES FORCES ET MA CAPACITE, LE SERMENT ET L'ENGAGEMENT SIVANTS JE METTRAI MON MAITRE DE MEDecINE AU MEME RANG OUC LES AUTEURS DE MES JOURS, JE PARTAGERAI AVEC LVI MON AVOR ET, LE CAS ECHEANT, JE POURVOIRAI A SES BESOINS JE TIENDRAI SES ENFANTS POUR DES FRERES ET, S'ILS DESRENT APPRENDRE LA MEDecINE, JE LA LEVR ENSEIGNERAI SANS SALAIRE NI ENGAGEMENT. JE FERAI PART DES PRECEPTES, DES LECONS ORALES ET DU RESTE DE L'ENSEIGNEMENT A MES FILS, A CEUX DE MON MAITRE ET AUX DISCIPLES LIES PAR UN ENGAGEMENT ET UN SERMENT SIVANT LA LOI MEDICALE, MAIS A NIL AVTRE JE DIRIGERAI LE REGIME DES MALADES A LEVR AVANTAGE SIVANT MES FORCES ET MON JUGEMENT ET M'ABSTIENDRAI DE TOUT MAL ET DE DOVTE INJUSTICE. JE NE REMETTRAI A PERSONNE AV POISON, SI ON M'EN DEMANDE, NI NE PRENARAI L'INITIATIVE AV NE PARCELLE SUGGESTION. SEMBLABLEMENT, JE NE REMETTRAI A AUCUNE FEMME UN PESSAIRE AVORTIF. JE PASSERAI MA VIE ET J'EXERCERAI MON ART DANS L'INNOCENCE ET LA PURETE. JE NE PRATIVERAI PAS L'OPERATION DE LA TAILLE. JE LA LAISSERAI AUX GENS QUI S'EN OCCUPENT, DANS QUELOVE MAISON OVE J'ENTRE, J'Y ENTRERAI POUR L'UTILITE DES MALADES, ME PRESERVANT DE TOUT MEFAIT VOLONTAIRE ET CORRUPTEUR ET, SVRTOVT, DE LA SEDUCTION DES FEMMES ET DES GARCONS, LIBRES OUC ESClaves, OVOI OVE JE VOIE OUC ENTENDE DANS LA SOCIETE PENDANT L'EXERCICE OUC MEME HORS DE L'EXERCICE DE MA PROFESSION, JE TARAI CE OVI N'A JAMAIS BESOIN D'ETRE DIVULGUE, REGARDANT LA DISCRETION COMME UN AVOR EN PAREIL CAS. SI JE REMPLIS CE SERMENT SANS L'EMPREINDRE, OVI ME SOIT DONNE DE JOVR HEUREVSEMENT DE LA VIE ET DE MA PROFESSION, HONORE A JAMAIS PARMi LES HOMMES, SI JE LE VIOLÉ ET OVE JE ME PARJURE, PVISSÉ-JE AVOR UN SORT CONTRAIRE!

SERMENT D'HIPPOCRATE, VERSION 2014

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je promets et je jure de conformer strictement
ma conduite professionnelle aux principes traditionnels.

Admis dans l'intérieur des maisons,
mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe,
ma langue taira les secrets qui me seront confiés,
et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs,
ni à favoriser le crime.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage
de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur Père.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé
de mes Confrères si j'y manque.



Oeuvre de Xavier Degans

Université LILLE 2 Droit et Santé - Faculté de Médecine Henri WAREMBOURG

Presque tous les hommes meurent de leurs remèdes, et non pas de leurs maladies.

— Le malade imaginaire, acte III scène 3, Molière

Un peuple qui oublie son passé se condamne à le revivre.

— Winston Churchill

Voyager avec espoir vaut mieux que d'arriver à destination.

— Voyage avec un âne dans les Cévennes, Robert Louis Stevenson

LISTE DES ABREVIATIONS

AUC	Area Under the Curve (aire sous la courbe)
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
EIM	Effet indésirable médicamenteux
IC _{95%}	Intervalle de confiance au seuil de 95%
MIA	Médecine interne adulte (de Lille)
OR	Odds-ratio (rapport de cotes)
RR	Risque relatif

TABLE DES MATIERES

Introduction	1
Matériels et méthodes.....	3
Type d'étude et population étudiée	3
Description de la variable retenue pour déterminer l'avis du CRPV	3
Description de la conclusion diagnostique des cliniciens.....	3
Analyse des cas concordants et discordants	4
Variables concernant le patient.....	4
Variables concernant les médicaments.....	4
Variables concernant l'évènement indésirable	5
Variables concernant le service	7
Analyses statistiques	7
Résultats	9
Caractéristiques de l'échantillon : pour quelles situations le service de MIA a-t-il contacté le CRPV ?	9
Valeurs diagnostiques et prédictives du CRPV : quel est l'apport du CRPV pour le diagnostic de iatrogénie médicamenteuse ?.....	12
Analyse des cas concordants : quelles caractéristiques sont associées à une iatrogénie par rapport à une non-iatrogénie (pour le CRPV et la MIA) ?	14
Analyse des cas discordants : quelles caractéristiques sont associées à une iatrogénie retenue par la MIA seule ?	17
Analyse des cas discordants : quelles caractéristiques sont associées à une iatrogénie retenue par le CRPV seul ?	18
Analyses bivariées des « iatrogénies retenues par le CRPV seul ».....	18
Analyse multivariée des « iatrogénies retenues par le CRPV seul » : régression logistique binaire.....	21
Discussion	22
Conclusion	30
Références bibliographiques.....	31
Annexes.....	35
Annexe 1 : Rôle et fonctionnement du centre régional de pharmacovigilance	35

Annexe 2 : Méthode Bégau	40
Annexe 3 : Evolution des déclarations en pharmacovigilance sur dix ans	43
Annexe 4 : Estimation du nombre d'effets indésirables attendus sur un an	46
Annexe 5 : Concordance entre la lecture subjective des courriers du centre régional de pharmacovigilance et l'enregistrement dans la base nationale	47

RESUME

Contexte : Les médecins sont incités à rapporter les effets indésirables médicamenteux (EIM) aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Pourtant, la valeur diagnostique de ce recours aux CRPV n'est pas connue. L'objectif était d'évaluer l'apport diagnostique du CRPV pour identifier une iatrogénie dans le service de médecine interne adulte (MIA) de Lille, d'analyser les facteurs associés à la iatrogénie par rapport à la non-iatrogénie, et les facteurs associés aux cas discordants.

Méthode : Etude diagnostique rétrospective monocentrique : ont été inclus tous les contacts consécutifs du service de MIA auprès du CRPV de Lille entre 2010 et 2012. La variable étudiée était l'enregistrement de l'observation d'EIM dans la base nationale de pharmacovigilance selon la méthode Bégaud (imputabilité suspecte pour le CRPV). La conclusion de iatrogénie était retenue sur l'avis des cliniciens de MIA, avec un suivi jusqu'à juin 2013. Des variables concernant le patient, les médicaments, l'évènement indésirable et les services ont été analysées en régression logistique binaire pour comparer les discordances et concordances.

Résultats : Cent-soixante contacts ont été analysés, dont 118 cas concordants, 38 « iatrogénies retenues par le CRPV seul », 4 « iatrogénies retenues par la MIA seule ». Les valeurs diagnostiques et prédictives d'une déclaration au CRPV pour la MIA étaient : sensibilité de 96 % (IC_{95%} [0,92-0,99]), spécificité de 46 % (IC_{95%} [0,38-0,53]), valeur prédictive positive de 69 % (IC_{95%} [0,62-0,76]), valeur prédictive négative de 89 % (IC_{95%} [0,84-0,94]) et un rapport de vraisemblance négatif de 0,1. Les variables associées à une « iatrogénie retenue par le CRPV seul » étaient le caractère non évocateur de maladie systémique du symptôme (RR ajusté = 1,3, IC_{95%} [1-1,5]), la communication d'un diagnostic différentiel au moment du contact (RR ajusté = 1,8, IC_{95%} [1-2,7]) et le caractère douteux de l'imputabilité intrinsèque (RR ajusté = 2,1, IC_{95%} [1,2-2,8]).

Conclusion : Le CRPV vise à enregistrer dans la base nationale le maximum d'EIM suspects (forte sensibilité), afin de détecter les signaux de iatrogénie les plus rares. Il aide les cliniciens à éliminer une iatrogénie (forte valeur prédictive négative), et leur apporte des éléments physiopathologiques et pharmacologiques susceptibles d'améliorer la prise en charge des patients.

INTRODUCTION

La pharmacovigilance consiste à surveiller le risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation de médicaments et produits à usage humain⁽¹⁾. En France, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament coordonne 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) répartis sur des bassins de vie de 2 millions d'habitants en moyenne. Les CRPV relaient les informations concernant les effets indésirables médicamenteux entre les autorités de santé, les médecins et les patients.

Ces dernières années, les médias ont diffusé largement certains effets indésirables médicamenteux (EIM) : Vioxx[®] et problèmes cardiaques en 2004^(2,3), Mediator[®] et valvulopathies en 2009⁽⁴⁾, pilules contraceptives de troisième et quatrième générations et pathologies thromboemboliques en 2013⁽⁵⁾ (annexe 1). Ces EIM n'ont pas été établis par des enquêtes journalistiques, mais par le travail de pharmacovigilance. Ces scandales médiatiques ont pourtant bousculé les systèmes de pharmacovigilance dans le monde. L'Union Européenne en a modifié le cadre juridique et a incité médecins et patients à recourir à la pharmacovigilance⁽⁶⁾. En France, l'Agence Nationale de Santé du Médicament a rappelé aux professionnels de santé l'obligation de signaler tout EIM⁽⁷⁾. Elle a également précisé les quatre principales activités de la pharmacovigilance : information sur la sécurité du médicament, signalement d'effets indésirables, évaluation des thérapeutiques, expertise sur une situation clinique^(1,8-10) (annexe 1).

En pratique, en France, tout professionnel de santé peut contacter le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) pour déclarer un EIM potentiel, demander un avis diagnostique sur la possibilité d'un EIM dans une situation clinique donnée, solliciter une analyse d'ordonnance, être aidé à la prescription dans une situation à risque, ou questionner sur un médicament.

En cas de suspicion d'EIM, le CRPV étudie le lien entre l'effet observé et la prise du (ou des) médicament(s). Il définit pour le médicament une imputabilité extrinsèque (bibliographique) et une imputabilité intrinsèque, définie sur des critères sémiologiques (mécanisme d'action, diagnostic différentiel, preuve paraclinique) et des critères chronologiques (délai de survenue, évolution des symptômes à l'arrêt ou à la réadministration du médicament) (annexe 2). Ces deux imputabilités médicamenteuses (extrinsèque et intrinsèque) sont croisées grâce à l'algorithme de Bégau⁽¹¹⁾ qui détermine l'imputabilité globale du médicament quant à l'effet observé : non suspect (incompatible) ou suspect (douteuse, possible ou vraisemblable). Le CRPV enregistre ensuite les EIM suspects dans la base nationale de pharmacovigilance. L'analyse de celle-ci permet de détecter des EIM méconnus ou d'évaluer la sévérité et les facteurs de risques potentiels d'EIM connus.

Cette démarche d'imputabilité est probabiliste. Le CRPV vise une grande sensibilité statistique : inclure dans sa base le maximum d'EIM potentiels, quitte à inclure des EIM qui n'en sont finalement pas. Ainsi, les cliniciens peuvent ne pas retenir la iatrogénie, alors que le CRPV l'a enregistrée dans la base nationale — et vice versa.

Le CRPV de Lille ne dispose pas de données concernant cette discordance avec les cliniciens. Or, il semble important de l'explorer et l'analyser, afin qu'une expérience de contact avec le CRPV ayant mené à une discordance ne soit pas un frein aux déclarations ultérieures.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'apport diagnostique du CRPV de Lille pour identifier une iatrogénie retenue par les cliniciens, à partir des observations d'EIM potentiels issues des patients suivis dans le service de médecine interne adulte de Lille (MIA) entre 2010 et 2012. L'objectif secondaire était d'analyser les cas concordants (facteurs associés à la iatrogénie pour les deux services par rapport à la non-iatrogénie), et les cas discordants (facteurs associés à la iatrogénie retenue par un seul des deux services par rapport à la iatrogénie retenue par les deux services).

MATERIELS ET METHODES

Type d'étude et population étudiée

Nous avons réalisé une étude diagnostique rétrospective monocentrique. Les données ont été recueillies entre juin 2012 et juin 2013 ; elles incluaient tous les contacts consécutifs concernant des patients du service de MIA auprès du CRPV de Lille entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2012. Il n'y avait pas de critères d'exclusion.

Description de la variable retenue pour déterminer l'avis du CRPV

La variable retenue pour déterminer l'avis du CRPV était l'enregistrement de l'observation d'EIM dans la base nationale de pharmacovigilance (médicament suspect).

Il s'agit d'une variable fiable et reproductible : le CRPV enregistre toute observation ayant une imputabilité intrinsèque et/ou extrinsèque positive, et n'enregistre aucun médicament considéré non suspect dans l'observation clinique rapportée.

Description de la conclusion diagnostique des cliniciens

Dans cette étude, nous avons retenu le diagnostic de iatrogénie sur l'avis des cliniciens de la MIA après un suivi à long terme. Cet avis prenait en compte leur expérience médicale, l'évaluation clinique, les résultats paracliniques et la réponse du CRPV.

Le diagnostic de iatrogénie était recueilli dans les courriers informatisés des cliniciens : évocation dans la conclusion d'hospitalisation initiale (concomitante au contact avec le CRPV), confirmation ou absence de réfutation lors des consultations ou hospitalisations ultérieures, avec un recul maximal jusqu'au 30 juin 2013. Nous avons sélectionné la conclusion la plus tardive, car celle ayant un impact sur le patient (notamment contre-indication ou réintroduction médicamenteuse).

Analyse des cas concordants et discordants

Les conclusions pouvaient être concordantes (avis similaires du CRPV et de la MIA) ou discordantes (avis divergents). Parmi les cas concordants, le diagnostic retenu par les deux services pouvait être la iatrogénie ou la non-iatrogénie.

La discordance entre l'avis du CRPV et l'avis des cliniciens concernaient deux types de cas : les « iatrogénies retenues par le CRPV seul » (imputabilité du médicament dans l'EIM selon le CRPV, non-iatrogénie selon les cliniciens), les « iatrogénies retenues par la MIA seule » (pas d'imputabilité du médicament dans l'EIM selon le CRPV, iatrogénie selon les cliniciens). Pour analyser les cas concordants et discordants (objectif secondaire), nous avons recueilli des variables explicatives concernant le patient, les médicaments, l'évènement indésirable et le service.

Variables concernant le patient

Le sexe et l'âge du patient au moment du contact ont été recueillis à partir du logiciel Sillage[®] du CHRU de Lille.

Variables concernant les médicaments

Le nombre de médicaments pris par le patient a été calculé d'après les informations du courrier d'hospitalisation et de la fiche contact. Il comptabilisait les traitements en cours et ceux arrêtés dans le mois précédant la symptomatologie.

Les médicaments ont été regroupés en six catégories inspirées de la classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC)⁽¹²⁾ (figure 1).

Classification ATC modifiée des médicaments	
1	Voies digestives, endocrino-métabolisme (dont hormones sexuelles)
2	Sang et organes hématopoïétiques
3	Système cardiovasculaire
4	Anti-infectieux généraux à usage systémique, hors immunoglobulines
5	Antinéoplasiques et médicaments à usage immunologique (immunoglobulines, hydroxychloroquine)
6	Systèmes nerveux et musculo-squelettique (dont anti-histaminiques)

Figure 1 : Classification des médicaments (adaptée d'après la classification Anatomique, Thérapeutique, Chimique⁽¹²⁾)

Le délai entre le début de la prise médicamenteuse et la survenue des symptômes était calculé d'après les renseignements dans le dossier clinique. Un début de prise au milieu du mois ou d'année (2 juillet) a été utilisé en cas d'imprécision.

La réintroduction du traitement et la récurrence en cas de réintroduction ont été recherchées dans les courriers suivant l'hospitalisation, jusqu'à juin 2013.

Variables concernant l'évènement indésirable

Les contacts ont été classés en deux types : avis diagnostique dans une situation d'incertitude (le traitement n'a pas été interrompu avant le contact), confirmation diagnostique ou situation à risque (le traitement a été arrêté avant le contact ou n'a pas été introduit).

Les évènements indésirables ont été codés selon la terminologie MedDRA LLT^(13,14) et regroupés en cinq catégories inspirées de la dixième Classification Internationale des Maladies (CIM-10)⁽¹⁵⁾ (figure 2).

Classification internationale des maladies modifiée	
1	Maladies du sang et des organes hématopoïétiques, troubles du système immunitaire
2	Maladies du système musculo-squelettique et du système nerveux (dont troubles mentaux et du comportement)
3	Maladies des appareils circulatoires et respiratoires
4	Maladies endocrino-métaboliques, digestives et urinaires
5	Maladies de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané

Figure 2 : Classification des évènements indésirables (adaptée d'après la dixième Classification Internationale des Maladies⁽¹⁵⁾)

Les évènements indésirables ont également été classés en deux catégories. Nous avons retenu « évocateurs de pathologie systémique » les symptômes aspécifiques ayant motivé l'hospitalisation en MIA : cytopénie d'étiologie indéterminée, angioedème, crampes, myolyse, érythème noueux, hyperéosinophilie, purpura vasculaire, uvéite, hémophilie acquise... Etaient considérés « non évocateurs de pathologie systémique » les évènements suivants : céphalées, cytololyse, diarrhées, douleurs abdominales, œdèmes des membres inférieurs, exanthème, hyponatrémie, insuffisance rénale aiguë, arrêt cardio-respiratoire, phlébite, pancréatite, syndrome extra-pyramidal...

Nous avons relevé sur la fiche contact la communication ou non d'un diagnostic alternatif par le service de MIA au CRPV.

L'imputabilité médicamenteuse intrinsèque (chronologique, sémiologique) et l'imputabilité extrinsèque (bibliographique) ont été recueillies dans la base nationale de pharmacovigilance ; elles y sont définies comme décrit dans l'annexe 2 et la figure 3.

Définition de l'imputabilité chronologique (intrinsèque)	
0 : incompatible	Effet → Introduction du médicament
1 : douteux	Introduction du médicament → Effet
2 : plausible	Introduction du médicament → Effet → Disparition de l'effet à l'arrêt du médicament
3 : vraisemblable	Introduction du médicament → Effet → Disparition de l'effet à l'arrêt du médicament → Réapparition de l'effet à la réintroduction OU Effet survenu dans l'heure après l'introduction du médicament
Définition de l'imputabilité sémiologique (intrinsèque)	
1 : douteux	Hypothèses alternatives plus probables ou non recherchées
2 : plausible	Hypothèses alternatives principales éliminées (ex. sérologies virales en cas d'hépatite)
3 : vraisemblable	Hypothèse médicamenteuse bien argumentée (ex. hémorragie et INR élevé, choc anaphylactique et IgE et tryptase positives...)
Définition de l'imputabilité bibliographique (extrinsèque)	
0 : non décrit	Effet non décrit après recherche exhaustive dans la littérature
1 : non décrit	Effet non décrit (sans recherche exhaustive)
2 : non notoire	Effet décrit, non notoire (publications de cas cliniques...)
3 : décrit / notoire	Effet décrit et notoire (référéncé dans les ouvrages : dictionnaire des médicaments, Vidal, Martindale ou Meyler's Side Effects of Drugs)

Figure 3 : Définition des imputabilités intrinsèque et extrinsèque
→ : qui précède

Variables concernant le service

L'identité du déclarant a été enregistrée, ainsi que l'unité de service : hospitalisation conventionnelle (HC), hospitalisation programmée à durée déterminée (HPDD) ou consultation (CS). Les contacts spontanés des patients ont été inclus dans les consultations.

Les notifications du recours au CRPV et d'une contre-indication (CI) à la reprise du traitement ont été recueillies dans le courrier de sortie d'hospitalisation.

Le délai de réponse du CRPV était inscrit sur la fiche de contact du CRPV.

Analyses statistiques

Nous avons calculé les valeurs diagnostiques et prédictives de l'avis du CRPV pour la MIA : sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative, rapports de vraisemblance positif et négatif (*likelihood ratios*).

Pour analyser les facteurs associés à la « iatrogénie pour le CRPV et la MIA » versus la « non-iatrogénie pour le CRPV et la MIA », nous avons créé une variable binaire, sans tenir compte des cas discordants. Nous avons réalisé des analyses statistiques bivariées pour tester le lien entre cette variable et les caractéristiques de la population (patients, médicaments, évènements indésirables, service).

Nous avons procédé de la même façon pour analyser les facteurs associés à la « iatrogénie pour le CRPV seul » versus la « iatrogénie pour le CRPV et la MIA » ; le faible nombre de « iatrogénie pour la MIA seule » ne permettait pas la réalisation de tests statistiques comparatifs.

Dans ces deux séries d'analyses bivariées, les variables quantitatives ont été discrétisées en classes. Nous avons réalisé un test de Khi-2 lorsque les effectifs théoriques étaient supérieurs à 5 (test de Fisher exact en cas d'effectifs théoriques inférieurs à 5). Les variables explicatives liées à la variable binaire au seuil de 20 % en analyse bivariée ont été incluses dans les deux

analyses multivariées par régression logistique binaire avec méthode pas-à-pas descendante. Pour les variables catégorielles, la classe de référence a été retenue de façon à clarifier la présentation des données (classe la plus faible, par défaut). Dans nos modèles finaux, nous avons retenu les variables liées à la variable binaire au seuil de 5 % en analyse multivariée. La validité des modèles multivariés a été étudiée à l'aide du pouvoir discriminant (aire sous la courbe ROC) et de la calibration des modèles (test de Hosmer et Lemeshow, avec un seuil de significativité de 20 %). Les risques relatifs ajustés ont été calculés à partir des odds-ratio avec la formule de Zhang et Yu. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS version 15.0.

RESULTATS

Caractéristiques de l'échantillon : pour quelles situations le service de MIA a-t-il contacté le CRPV ?

Entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2012, le service de MIA a émis 161 contacts concernant des patients auprès du CRPV. Un des contacts concernait la rédaction d'une fiche de surveillance et n'a pas été analysé (figure 4).

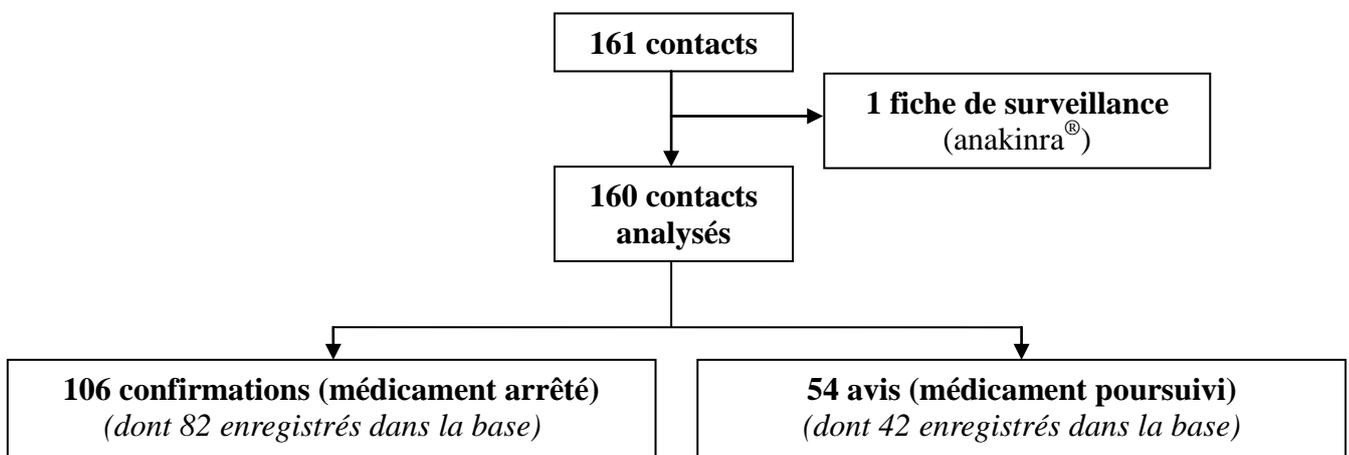


Figure 4 : Diagramme de flux des 161 contacts au centre régional de pharmacovigilance de Lille par le service de médecine interne adulte entre 2010 et 2012

Le nombre de contacts du service de MIA a régulièrement augmenté : 27 en 2010, 50 en 2011, 84 en 2012. Le CRPV a enregistré 124 de ces 160 contacts (77,5 %) dans la base nationale de pharmacovigilance, soit 9,3 % des 1337 déclarations du centre hospitalier universitaire de Lille, et 3,9 % des 3198 déclarations régionales sur la même période. Ces données confirment que le service de MIA était le principal déclarant au sein du centre hospitalier universitaire sur la période étudiée.

Les caractéristiques des contacts sont détaillées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques des contacts émis par le service de médecine interne adulte au centre régional de pharmacovigilance de Lille entre 2010 et 2012

Caractéristiques	Nombre de contacts (%)
Variabes concernant le patient	
<i>Sexe</i>	
Homme	56 (35 %)
Femme	104 (65 %)
<i>Age (ans)</i>	
Moyenne (\pm écart-type)	52,5 (\pm 17,6)
Extrêmes	16 – 87
Variabes concernant le médicament	
<i>Nombre de médicament par patient</i>	
Moyenne (\pm écart-type)	6,9 (\pm 4,3)
Extrêmes	1 – 24
<i>Classe du médicament imputé</i>	
Voies digestives, endocrino-métabolisme	20 (12,5 %)
Sang, hématopoïèse	16 (10 %)
Système cardiovasculaire	22 (13,8 %)
Anti-infectieux généraux	28 (17,5 %)
Action immunitaire	48 (30 %)
Système nerveux, musculo-squelettique	26 (16,2 %)
<i>Délai de survenue du symptôme (jours)</i>	
Moyenne (\pm écart-type)	586,2 (\pm 1607,4)
Médiane (1 ^{er} quartile – 3 ^{ème} quartile)	28 (4 – 397,5)
Extrêmes	0 – 12045
Données manquantes	20 (12,5%)
Variabes concernant l'évènement indésirable	
<i>Type de question</i>	
Confirmation ou situation à risque (médicament arrêté ou non débuté)	106 (66,3 %)
Avis (médicament poursuivi)	54 (33,7 %)
<i>Type d'effet indésirable (nombre de contacts dans les sous-catégories)</i>	
Hématologique, immunitaire	48 (30 %)
Troubles mentaux (2), systèmes nerveux (18) et musculo-squelettique (10)	30 (18,8 %)
Circulatoire (13) et respiratoire (7)	20 (12,5 %)
Endocrino-métabolique (5), digestif (17) et urinaire (6)	28 (17,5 %)
Dermatologique	34 (21,2 %)
<i>Symptômes évocateurs de maladie systémique</i>	
Oui	89 (55,6 %)
Non	71 (44,4 %)
<i>Imputabilité chronologique (intrinsèque)</i>	
0 (incompatible)	38 (23,8 %)
1 (douteux)	43 (26,8 %)
2 (plausible)	73 (45,6 %)
3 (vraisemblable)	6 (3,8 %)
<i>Imputabilité sémiologique (intrinsèque)</i>	
Non enregistré	37 (23,1 %)
1 (douteux)	90 (56,3 %)
2 (plausible)	31 (19,4 %)
3 (vraisemblable)	2 (1,2 %)

<i>Imputabilité intrinsèque (chronologique et sémiologique)</i>	
0 (incompatible)	38 (23,8 %)
1 (douteux)	94 (58,8 %)
2 (plausible)	19 (11,9 %)
3 (vraisemblable)	9 (5,6 %)
<i>Imputabilité extrinsèque (bibliographique)</i>	
0 (effet non décrit après recherche exhaustive)	37 (23,1 %)
1 (effet non décrit)	7 (4,4 %)
2 (effet décrit)	29 (18,1 %)
3 (effet bien décrit, notoire)	87 (54,4 %)
<i>Diagnostic différentiel évoqué par le service de médecine interne</i>	
Communiqué au centre régional de pharmacovigilance	50 (31,3 %)
Non communiqué au centre régional de pharmacovigilance / aucun	110 (68,7 %)
Variabiles concernant les services de médecine interne et de pharmacovigilance	
<i>Unité déclarant l'évènement indésirable</i>	
Hospitalisation conventionnelle	122 (76,3 %)
Hospitalisation programmée	21 (13,1 %)
Consultation	17 (10,6 %)
<i>Nombre de contacts par déclarant, parmi les 49 déclarants</i>	
Moyenne (\pm écart-type)	3,3 (0 – 6,8)
Médiane (1 ^{er} quartile – 3 ^{ème} quartile)	2 (1 – 4)
Extrêmes	1 – 19
<i>Notification du recours à la pharmacovigilance dans le courrier de médecine interne</i>	
Oui	118 (73,8 %)
Non	42 (26,2 %)
<i>Réintroduction du médicament / récurrence après réintroduction</i>	
Non réintroduit	115 (71,9 %)
Réintroduit sans récurrence	36 (22,5 %)
Réintroduit avec récurrence	9 (5,6 %)
<i>Délai de réponse du centre régional de pharmacovigilance (jours)</i>	
Moyenne (\pm écart-type)	9,2 (\pm 8,2)
Médiane (1 ^{er} quartile – 3 ^{ème} quartile)	7 (3,5 – 10,5)
Extrêmes	1 – 42
Données manquantes	87 (54,4 %)

Le service de MIA a donc contacté le CRPV principalement pour des femmes (65 %), ce qui était en accord avec le sex-ratio de la population d'inclusion en MIA.

Les patients consommaient 7 médicaments en moyenne ; dans la moitié des cas, celui incriminé avait été introduit dans les 28 jours précédant l'effet. Les contacts émis par la MIA concernaient des effets notoires dans 54 % des cas et des effets non ou peu décrits dans 46 % des cas. Les symptômes évoquaient une maladie systémique une fois sur deux.

Les cliniciens avaient interrompu le médicament dans 66 % des cas, et ne communiquaient

pas de diagnostic différentiel au CRPV dans 69 % des cas ; il n'y avait toutefois pas de lien significatif entre ces deux variables (le diagnostic différentiel était connu dans 28,3 % des confirmations et 37 % des avis, $p = 0,26$).

Une récurrence de l'effet indésirable après réintroduction du médicament est survenue chez 9 patients : deux étaient classés en imputabilité chronologique vraisemblable (comme attendu), et sept gardaient une imputabilité chronologique douteuse ou plausible.

Valeurs diagnostiques et prédictives du CRPV : quel est l'apport du CRPV pour le diagnostic de iatrogénie médicamenteuse ?

Les cliniciens de MIA retenaient le diagnostic de iatrogénie pour 90 de ces 160 contacts (56,3 %). Les conclusions du CRPV et du service de MIA concordent pour 118 contacts (73,8 %) (tableau 2).

Tableau 2 : Tableau de contingence : valeurs diagnostiques d'un contact auprès du centre régional de pharmacovigilance pour le service de médecine interne adulte de Lille

	Iatrogène (MIA)	Non iatrogène (MIA)	Total
Imputabilité suspecte (CRPV)	86 (53,75 %)	38 (23,75 %)	124 (77,5 %)
	Concordance (iatrogénie)	« Iatrogénie retenue par le CRPV seul »	
Imputabilité non suspecte (CRPV)	4 (2,5 %)	32 (20 %)	36 (22,5 %)
	« Iatrogénie retenue par la MIA seule »	Concordance (non iatrogénie)	
Total	90 (56,3 %)	70 (43,8 %)	160

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance ; MIA : Service de Médecine Interne Adulte de Lille

Dans cette étude, la sensibilité d'une déclaration au CRPV pour la MIA était de 95,6 % (IC_{95%} [0,92-0,99]), la spécificité de 45,7 % (IC_{95%} [0,38-0,53]), la valeur prédictive positive de 69,4 % (IC_{95%} [0,62-0,76]), la valeur prédictive négative de 88,9 % (IC_{95%} [0,84-0,94]) avec une prévalence de iatrogénie retenue par la MIA de 56,3 % parmi les contacts.

Le rapport de vraisemblance positif était de 1,76 (faible) ; le rapport de vraisemblance négatif de 0,097 (très important). L'aire sous la courbe ROC de l'imputabilité globale était de 0,70 (IC_{95%} [0,62 – 0,79]) (figure 5). Les valeurs n'étaient pas améliorées en modifiant le seuil des scores d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque (c'est-à-dire en retenant un score binaire différent d'une imputabilité globale à 0 ou ≥ 1).

Le contact auprès du CRPV permettait donc principalement d'éliminer une iatrogénie avec un rapport de vraisemblance négatif proche de 0,1.

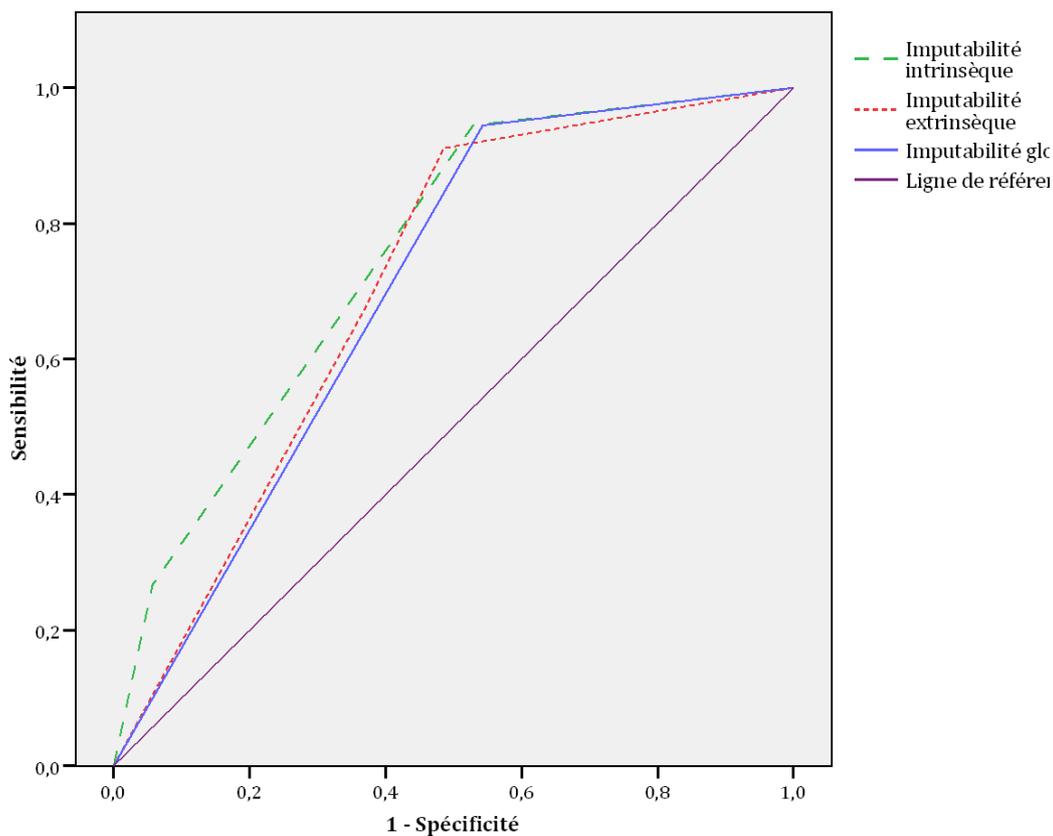


Figure 5 : Courbe ROC : estimation du pouvoir prédictif de l'imputabilité intrinsèque (aire sous la courbe AUC = 0,75, IC_{95%} [0,68 – 0,83]), extrinsèque (AUC = 0,71, IC_{95%} [0,62 – 0,79]) et globale (AUC = 0,70, IC_{95%} [0,62 – 0,79]) pour le diagnostic de iatrogénie retenue par le service de médecine interne adulte.

Analyse des cas concordants : quelles caractéristiques sont associées à une iatrogénie par rapport à une non-iatrogénie (pour le CRPV et la MIA) ?

Parmi les 160 contacts, 118 concordait (73,8 %) entre la conclusion des cliniciens et l'enregistrement par le CRPV : 86 « iatrogénie », 32 « non-iatrogénie » (tableau 2).

La iatrogénie concernait principalement les femmes (73 % versus 56 % pour la non-iatrogénie), chez qui le médicament suspect avait été introduit dans les 5 jours précédant le symptôme (35 % versus 17 %, dans les données disponibles).

La iatrogénie était moins souvent retenue lorsque les symptômes étaient de type hématologique (19 % versus 56 % pour la non-iatrogénie) ou évocateurs de maladies systémiques (40 % versus 78 %) (tableau 3.1).

Parmi les sous-catégories d'évènements indésirables, 15 cas discordaient pour les effets hématologiques-immunitaires (31,3 % du nombre d'effets hématologiques dans l'étude), 0 pour les troubles mentaux, 4 pour les atteintes du système nerveux (22 %), 6 pour les atteintes musculo-squelettiques (60 %), 2 pour les effets circulatoires (15 %), 2 pour les effets respiratoires (29 %), 0 pour les effets endocrino-métaboliques, 3 pour les effets digestifs (18 %), 2 pour les effets urinaires (33 %), 8 pour les effets dermatologiques (24 %).

Le nombre de médicaments, la classe du médicament imputé, le type de question (confirmation ou avis), la communication d'un diagnostic différentiel par la MIA lors du contact ne différenciaient pas statistiquement entre les sous-groupes « concordance iatrogénie » et « concordance non-iatrogénie » (tableau 3.2).

Tableau 3.1 : Caractéristiques significatives au seuil de 20 % dans les analyses bivariées avec la variable « iatrogénie / non-iatrogénie » (pour les deux services)

Caractéristiques des cas concordants	Iatrogénie (86 cas)	Non-iatrogénie (32 cas)	p
Variabes concernant le patient			
<i>Sexe</i>			0,077
Homme	23 (26,7 %)	14 (43,8 %)	
Femme	63 (73,3 %)	18 (56,3 %)	
<i>Age</i>			0,131
18 – 38 ans	26 (30,2 %)	5 (15,6 %)	
39 – 53 ans	19 (22,1 %)	13 (40,6 %)	
54 – 68 ans	18 (20,9 %)	8 (25 %)	
> 69 ans	23 (26,7 %)	6 (18,8 %)	
Variabes concernant le médicament			
<i>Délai de survenue du symptôme</i>			0,051[†]
< 5 jours	27 (31,4 %)	4 (12,5 %)	
5 – 28 jours	17 (19,8 %)	7 (21,9 %)	
29 – 397 jours	22 (25,6 %)	4 (12,5 %)	
> 397 jours	12 (13,9 %)	9 (28,1 %)	
Données manquantes	8 (9,3 %)	8 (25 %)	
Variabes concernant l'évènement indésirable			
<i>Type d'effet indésirable (nombre de contacts dans les sous-catégories)</i>			0,001[†]
Hématologique, immunitaire	16 (18,6 %)	17 (56,3 %)	
Troubles mentaux (2), systèmes nerveux (12) et musculo-squelettique (4)	17 (19,8 %)	3 (9,4 %)	
Circulatoire (11) et respiratoire (5)	13 (15,1 %)	3 (9,4 %)	
Endocrino-métabolique (5), digestif (14), urinaire (4)	21 (24,4 %)	2 (6,3 %)	
Dermatologique	19 (22,1 %)	7 (18,8 %)	
<i>Symptômes évocateurs de maladie systémique</i>			< 0,001
Oui	34 (39,5 %)	25 (78,1 %)	
Non	52 (60,5 %)	7 (21,9 %)	
Variabes concernant le service de pharmacovigilance			
<i>Délai de réponse</i>			0,130[†]
< 4 jours	11 (12,8 %)	1 (3,1 %)	
4 – 7 jours	9 (10,5 %)	5 (15,6 %)	
8 – 10 jours	10 (11,6 %)	6 (18,8 %)	
> 10 jours	11 (12,8 %)	1 (3,1 %)	
Données manquantes	45 (52,3 %)	19 (59,4 %)	

MIA : Médecine Interne Adulte de Lille ; CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance ; [†] Estimation par test exact de Fisher

Tableau 3.2 : Caractéristiques non significatives au seuil de 20 % dans les analyses bivariées avec la variable « iatrogénie / non-iatrogénie » (pour les deux services)

Caractéristiques des cas concordants	Iatrogénie (86 cas)	Non-iatrogénie (32 cas)	p
Variabiles concernant le médicament			
<i>Nombre de médicaments</i>			0,711
< 4	23 (26,7 %)	12 (37,5 %)	
4 – 7	19 (22,1 %)	6 (18,8 %)	
8 – 10	24 (27,9 %)	7 (21,9 %)	
> 10	20 (23,3 %)	7 (21,9 %)	
<i>Classe du médicament imputé</i>			0,466 [¶]
Voies digestives, endocrino-métabolisme	11 (12,8 %)	4 (12,5 %)	
Sang, hématopoïèse	7 (8,1 %)	6 (18,8 %)	
Système cardiovasculaire	10 (11,6 %)	3 (9,4 %)	
Anti-infectieux généraux	19 (22,1 %)	3 (9,4 %)	
Action immunitaire	26 (30,2 %)	10 (31,3 %)	
Systèmes nerveux, musculo-squelettique	13 (15,1 %)	6 (18,8 %)	
Variabiles concernant l'évènement indésirable			
<i>Type de question</i>			0,721
Confirmation (médicament arrêté)	62 (72,1 %)	22 (68,8 %)	
Avis (médicament poursuivi)	24 (27,9 %)	10 (31,2 %)	
<i>Diagnostic différentiel évoqué par le service de médecine interne</i>			0,453
Communiqué au CRPV	21 (24,4 %)	10 (31,3 %)	
Non communiqué au CRPV	65 (75,6 %)	22 (68,8 %)	
<i>Imputabilité chronologique (intrinsèque)</i>			NA
Non enregistré dans la base	0 (0 %)	32 (100 %)	
1 (douteux)	22 (25,6 %)	0 (0 %)	
2 et 3 (plausible, vraisemblable)	64 (74,4 %)	0 (0 %)	
<i>Imputabilité sémiologique (intrinsèque)</i>			NA
Non enregistré dans la base	0 (0 %)	32 (100 %)	
1 (douteux)	60 (69,8 %)	0 (0 %)	
2 et 3 (plausible, vraisemblable)	25 (30,2 %)	0 (0 %)	
<i>Imputabilité intrinsèque (chronologique et sémiologique)</i>			NA
Non enregistré dans la base	0 (0 %)	32 (100 %)	
1 (Douteux)	61 (70,9 %)	0 (0 %)	
2 (Plausible) ou 3 (Vraisemblable)	25 (29,1 %)	0 (0 %)	
<i>Imputabilité extrinsèque (bibliographique)</i>			NA
0 ou 1 (non décrit)	4 (4,7 %)	32 (100 %)	
2 (décrit)	21 (24,4 %)	0 (0 %)	
3 (bien décrit)	61 (70,9 %)	0 (0 %)	
Variabiles concernant le service de médecine interne			
<i>Unité déclarant l'évènement indésirable</i>			0,623 [¶]
Hospitalisation conventionnelle	62 (72,1 %)	25 (78,1 %)	
Hospitalisation programmée	14 (16,3 %)	3 (9,4 %)	
Consultation	10 (11,6 %)	4 (12,5 %)	

MIA : Médecine Interne Adulte de Lille ; CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance ; [¶] Estimation par test exact de Fisher ; NA : non applicable

Nous avons inclus dans un modèle multivarié les variables retenues au seuil de 20 % en analyse bivariée : sexe, âge, délai de survenue des symptômes, type d'effet indésirable, symptômes évocateurs de maladie systémique. Les critères d'imputabilité (intrinsèque et extrinsèque) n'ont pas été inclus dans ce modèle multivarié, car ils étaient corrélés par définition à la variable binaire « iatrogénie / non iatrogénie ». En analyse multivariée pas-à-pas descendante, aucune variable n'était retenue au seuil de 5 %.

Analyse des cas discordants : quelles caractéristiques sont associées à une iatrogénie retenue par la MIA seule ?

Parmi les 160 contacts, 42 discordaient (26,25 %) : 4 « iatrogénies retenues par la MIA seule » et 38 « iatrogénies retenues par le CRPV seul » (tableau 2).

Les « iatrogénies retenues par la MIA seule » sont les cas où le CRPV ne retenait pas l'imputabilité médicamenteuse, alors que les cliniciens concluaient à une iatrogénie.

Leur faible nombre ne permettait pas d'étude comparative avec les cas concordants

(figure 6). Ces cas ont été vérifiés de façon indépendante par une experte de pharmacovigilance pour éliminer toute erreur d'interprétation.

Description des « iatrogénies retenues par la MIA seule »	
1	Uvéite chez un homme de 25 ans sous amoxicilline – acide clavulanique depuis 8 jours (retenu dans les courriers de MIA en l'absence d'autre étiologie)
2	Thrombopénie chez un homme de 26 ans sous oméprazole depuis 14 jours (diagnostic de sarcoïdose, poursuite de la thrombopénie à 15 jours de l'arrêt, médicament contre-indiqué par la MIA)
3	Anémie hémolytique chez une femme de 45 ans sous acide tranexamique depuis 227 jours (anémie multifactorielle sur angiodyplasie, coagulation intravasculaire localisée intra-angiomateuse et consommation d'acide tranexamique, contre-indiqué ensuite)
4	Neutropénie chez une femme de 61 ans sous ésoméprazole depuis 3 jours (retenu sur la disparition à l'arrêt du traitement, information non connue par le CRPV)

Figure 6 : Description des « iatrogénies retenues par la MIA seule » (médicament non imputé par le centre régional de pharmacovigilance)

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance ; MIA : Médecine interne adulte de Lille

Analyse des cas discordants : quelles caractéristiques sont associées à une iatrogénie retenue par le CRPV seul ?

Les « iatrogénies retenues par le CRPV seul » sont les cas où le CRPV retenait l'imputabilité médicamenteuse, mais où les cliniciens ne concluaient pas à une iatrogénie.

Analyses bivariées des « iatrogénies retenues par le CRPV seul »

Les caractéristiques des 38 « iatrogénies retenues par le CRPV seul » ont été comparées aux 86 « iatrogénies retenues par le CRPV et la MIA » (tableaux 5.1 et 5.2).

Les variables associées à la discordance (iatrogénie retenue par le CRPV seul) étaient : le sexe masculin (45 % versus 27 %), la survenue des symptômes un an après l'introduction médicamenteuse (41 % vers 15 % sur les données disponibles), une imputabilité intrinsèque douteuse (87 % versus 71 %), notamment pour la part chronologique (58 % versus 26 %).

Dans les cas discordants, la MIA évoquait la iatrogénie avec une moins grande probabilité *a priori* : communication plus fréquente d'un diagnostic différentiel au CRPV (47 % versus 24 %), poursuite du médicament après la prise de contact (47 % versus 28 %) (tableau 5.1).

L'âge, le nombre de médicaments, la classe du médicament, le type d'évènement indésirable (les classes étaient réparties de façon homogène), les imputabilités sémiologique et extrinsèque n'étaient pas associées à la discordance « iatrogénie retenue par le CRPV seul » (tableau 5.2).

Tableau 5.1. : Caractéristiques significatives au seuil de 20 % dans les analyses bivariées des « iatrogénies retenues par le CRPV seul » (médicament imputable selon le centre régional de pharmacovigilance de Lille, non-iatrogénie selon le service de médecine interne adulte)

Caractéristiques	Iatrogénie retenue par le CRPV et la MIA (86 cas)	Iatrogénie retenue par le CRPV seul (38 cas)	p
Variabiles concernant le patient			
<i>Sexe</i>			0,048
Homme	23 (26,7 %)	17 (44,7 %)	
Femme	63 (73,3 %)	21 (55,3 %)	
Variabiles concernant le médicament			
<i>Délai de survenue du symptôme</i>			0,016
< 5 jours	27 (31,4 %)	5 (13,2 %)	
5 – 28 jours	17 (19,7 %)	7 (18,4 %)	
29 – 397 jours	22 (25,6 %)	8 (21,1 %)	
> 397 jours	12 (14,0 %)	14 (36,8 %)	
Données manquantes	8 (9,3 %)	4 (10,5 %)	
Variabiles concernant l'évènement indésirable			
<i>Type de question</i>			0,035
Confirmation (médicament arrêté)	62 (72,1 %)	20 (52,6 %)	
Avis (médicament poursuivi)	24 (27,9 %)	18 (47,4 %)	
<i>Symptômes évocateurs de maladie systémique</i>			0,003
Oui	52 (60,5 %)	12 (31,6 %)	
Non	34 (39,5 %)	26 (68,4 %)	
<i>Imputabilité chronologique (intrinsèque)</i>			0,001
1 (douteux)	22 (25,6 %)	22 (57,9 %)	
2 et 3 (plausible, vraisemblable)	64 (74,4 %)	16 (42,1 %)	
<i>Imputabilité intrinsèque (chronologique et sémiologique)</i>			0,056
1 (Douteux)	61 (70,9 %)	33 (86,8 %)	
2 (Plausible) ou 3 (Vraisemblable)	25 (29,1 %)	5 (13,2 %)	
<i>Diagnostic différentiel évoqué par le service de médecine interne</i>			0,011
Communiqué au CRPV	21 (24,4 %)	18 (47,4 %)	
Non communiqué par le CRPV	65 (75,6 %)	20 (52,6 %)	

MIA : Médecine Interne Adulte de Lille ; CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

Tableau 5.2. : Caractéristiques non significatives au seuil de 20 % dans les analyses bivariées des « iatrogénies retenues par le CRPV seul »

Caractéristiques	Iatrogénie retenue par le CRPV et la MIA (86 cas)	Iatrogénie retenue par le CRPV seul (38 cas)	p
Variabes concernant le patient			
<i>Age</i>			0,427
18 – 38 ans	26 (30,2 %)	7 (18,4 %)	
39 – 53 ans	19 (22,1 %)	7 (18,4 %)	
54 – 68 ans	18 (20,9 %)	11 (29,0 %)	
> 69 ans	23 (26,7 %)	13 (34,2 %)	
Variabes concernant le médicament			
<i>Nombre de médicaments</i>			0,263
< 4	23 (26,7 %)	5 (13,2 %)	
4 – 7	19 (22,1 %)	9 (23,7 %)	
8 – 10	24 (27,9 %)	10 (26,3 %)	
> 10	20 (23,3 %)	14 (36,8 %)	
<i>Classe du médicament imputé</i>			0,477 [¶]
Voies digestives, endocrino-métabolisme	11 (12,8 %)	3 (7,9 %)	
Sang, hématopoïèse	7 (8,1 %)	2 (5,3 %)	
Système cardiovasculaire	10 (11,6 %)	9 (23,7 %)	
Anti-infectieux généraux	19 (22,1 %)	5 (13,2 %)	
Action immunitaire	26 (30,2 %)	12 (31,5 %)	
Systèmes nerveux, musculo-squelettique	13 (15,1 %)	7 (18,4 %)	
Variabes concernant l'évènement indésirable			
<i>Type d'effet indésirable</i>			0,621
Hématologique, immunitaire	16 (18,6 %)	10 (26,3 %)	
Systèmes nerveux, musculo-squelettique	17 (19,8 %)	9 (23,7 %)	
Circulatoire et respiratoire	13 (15,1 %)	5 (13,2 %)	
Endocrino-métabolique, digestif, urinaire	21 (24,4 %)	5 (13,2 %)	
Dermatologique	19 (22,1 %)	9 (23,7 %)	
<i>Imputabilité sémiologique (intrinsèque)</i>			0,291
1 (douteux)	60 (69,8 %)	30 (78,9 %)	
2 et 3 (plausible, vraisemblable)	26 (30,2 %)	8 (21,1 %)	
<i>Imputabilité extrinsèque (CRPV)</i>			0,507 [¶]
0 ou 1 (non décrit)	4 (4,7 %)	4 (10,5 %)	
2 (décrit)	21 (24,4 %)	8 (21,1 %)	
3 (bien décrit)	61 (70,9 %)	26 (68,4 %)	
Variabes concernant le service de médecine interne			
<i>Unité déclarant l'évènement indésirable</i>			0,553 [¶]
Hospitalisation conventionnelle	62 (72,1 %)	31 (81,6 %)	
Hospitalisation programmée	14 (16,3 %)	4 (10,5 %)	
Consultation	10 (11,6 %)	3 (7,9 %)	
<i>Délai de réponse</i>			0,473 [¶]
< 4 jours	11 (12,8 %)	6 (15,8 %)	
4 – 7 jours	9 (10,5 %)	1 (2,6 %)	
8 – 10 jours	10 (11,6 %)	6 (15,8 %)	
> 10 jours	11 (12,8 %)	6 (15,8 %)	
Données manquantes	45 (52,3 %)	19 (50 %)	

MIA : Médecine Interne Adulte de Lille ; CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance ; [¶] Test exact de Fisher

Analyse multivariée des « iatrogénies retenues par le CRPV seul » : régression logistique binaire

Par rapport aux iatrogénies retenues par le CRPV et la MIA, **lorsque la iatrogénie était retenue par le CRPV seul, le symptôme était plus souvent non-évocateur de maladie systémique (OR = 2,4 ; IC_{95%} [1 – 5,9]) ; la MIA avait plus fréquemment communiqué un diagnostic différentiel lors du contact (OR = 2,5 ; IC_{95%} [1 – 6,1]) ; l'imputabilité chronologique était plus couramment douteuse que plausible ou vraisemblable (OR = 3,3 ; IC_{95%} [1,3 – 8,0])** (tableau 6).

Tableau 6 : Facteurs liés aux « iatrogénies retenues par le CRPV seul » par rapport aux « iatrogénies retenues par le CRPV et la MIA » : régression logistique binaire

	β	OR (IC _{95%})	RR ajustés	<i>p</i>
<i>Symptômes non évocateurs de maladie systémique</i>	0,9	2,4 (1 – 5,9)	1,3 (1 – 1,5)	0,05
<i>Diagnostic différentiel communiqué par la MIA au CRPV</i>	0,9	2,5 (1 – 6,1)	1,8 (1 – 2,7)	0,05
<i>Imputabilité chronologique douteuse</i>	1,2	3,3 (1,3 – 8,0)	2,1 (1,2 – 2,8)	0,01
<i>Constante</i>	- 0,9	0,42		

MIA : médecine interne adulte ; CRPV : centre régional de pharmacovigilance ; OR : odds-ratio ; IC_{95%} : intervalle de confiance à 95% ; RR ajustés selon la méthode de Zhang et Yu.

Le pouvoir discriminant du modèle multivarié était acceptable, avec une aire sous la courbe à 0,74 (IC_{95%} [0,65 – 0,84]) : ce modèle permettait de séparer correctement les cas concordants des cas discordants.

Sa calibration était très correcte au seuil de 20 % (test de Hosmer et Lemeshow : $\chi^2 = 1,254$, $p = 0,94$) : les données observées étaient donc proches de celles prédites.

DISCUSSION

Résultats principaux

La MIA a contacté 160 fois le CRPV sur 3 ans, concernant majoritairement des femmes (65 %), de 52 ± 18 ans, consommant 7 médicaments en moyenne. Les symptômes survenaient une fois sur deux avant 28 jours. Un diagnostic différentiel était peu souvent communiqué au moment du contact (31,3 %). Les classes médicamenteuses étaient diversifiées, avec une prédominance de médicaments à action immunitaire (30 %) et anti-infectieux (17,5 %). Les symptômes à l'origine du contact variaient également, avec une prédominance pour les évènements hématologiques (30 %) et dermatologiques (21,2 %). Le lien entre l'EIM et le médicament incriminé était notoire dans la moitié des cas, et peu ou pas décrit dans l'autre moitié.

L'avis du CRPV apportait une forte sensibilité (96 %) et une faible spécificité (46 %) pour le diagnostic de iatrogénie. Les valeurs prédictives positive et négative étaient respectivement de 69 % et 89 % ; les rapports de vraisemblance positif et négatif de 1,8 (faible) et 0,1 (très important). L'avis du CRPV élimine donc une iatrogénie médicamenteuse avec de très bonnes valeurs diagnostiques : par exemple, pour une probabilité de iatrogénie « pré-test » de 50 %, la probabilité « post-test » chute à 9 % en cas de réponse négative (non-iatrogénie selon le CRPV), et passe à 64 % en cas de réponse positive (iatrogénie selon le CRPV) (figure 7).

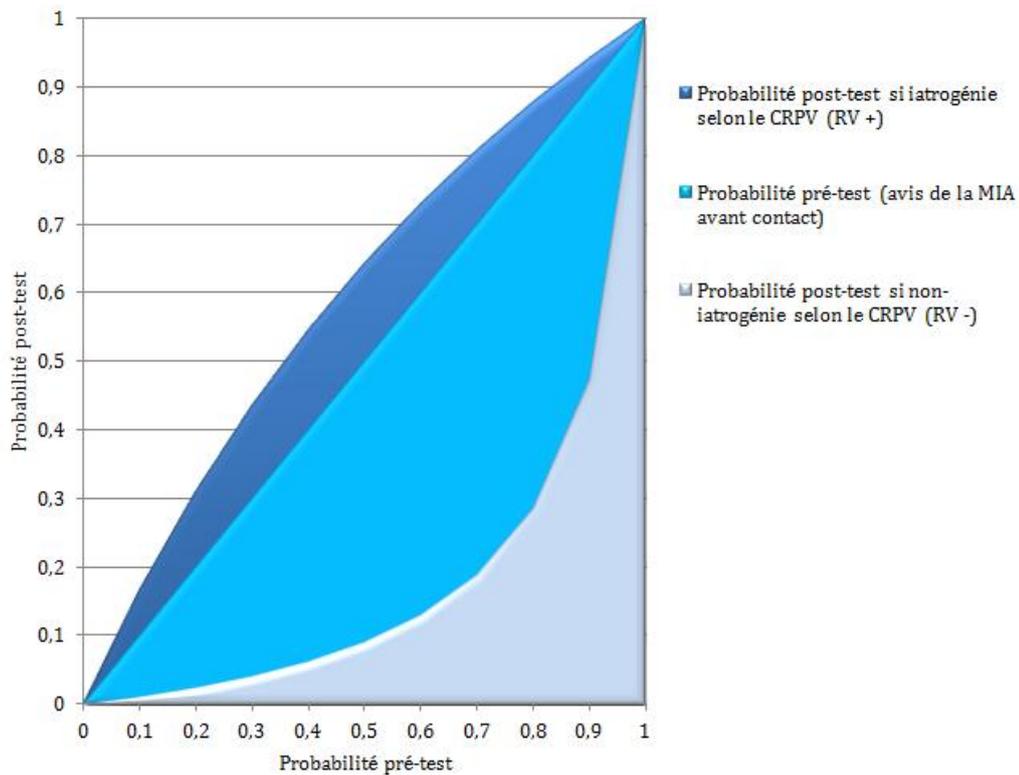


Figure 7 : Probabilité de iatrogénie post-test (avis du CRPV) en fonction de la probabilité pré-test par la MIA.

RV + : rapport de vraisemblance positif ; RV - : rapport de vraisemblance négatif

Parmi les 118 cas concordants, la iatrogénie (86 cas) était associée en analyse bivariée à un délai de survenue des symptômes plus court. Les événements hématologiques ou évocateurs de maladies systémiques étaient associés à une non-iatrogénie. Aucune de ces variables n'était retenue au seuil de 5 % dans un modèle multivarié en méthode pas-à-pas descendante.

Parmi les 42 cas discordants, seulement 4 étaient iatrogènes pour la MIA seule (2,5 %), confirmant l'objectif de dépistage des EIM par le CRPV. Par ailleurs, la MIA retenait ces iatrogénies sans grande conviction dans 3 de ces 4 cas (« en absence d'autre étiologie », contre-indication « par prudence », effet iatrogène dans un « contexte plurifactoriel »). Leur faible nombre ne permettait pas d'étude analytique.

Parmi les 42 cas discordants, 38 étaient iatrogènes par le CRPV seul. En analyse multivariée, par rapport aux iatrogénies « concordantes », le CRPV retenait seul la iatrogénie lorsque le symptôme n'évoquait pas une maladie systémique (RR ajusté = 1,3 ; IC_{95%} [1 – 1,5]), lorsque

la MIA avait communiqué un diagnostic différentiel au moment du contact (RR ajusté = 1,8 ; IC_{95%} [1 – 2,7]) et lorsque l'imputabilité chronologique était douteuse (RR ajusté = 2,1 ; IC_{95%} [1,2 – 2,8]). Pour ces discordances, la MIA croyait relativement peu à la iatrogénie au moment du contact (communication d'un diagnostic différentiel, médicament poursuivi dans 47% des cas) ; le CRPV l'incluait dans la base nationale en raison d'une imputabilité chronologique douteuse mais non incompatible. D'autres pays n'emploient pas la méthode Bégaud et utilisent un score global incluant les imputabilités extrinsèque et intrinsèque (algorithmes de Naranjo ou de Liverpool) ; les valeurs diagnostiques de ces systèmes sont similaires⁽¹⁶⁾.

Comparaison à la littérature

Les valeurs diagnostiques des algorithmes de Naranjo, Liverpool et de l'algorithme logistique ont été décrites par Théophile H. et al. en octobre 2013⁽¹⁶⁾. Dans cette étude, un consensus de 3 à 5 experts pharmacologues ou internistes établissait la iatrogénie (Gold Standard) dans 59 contacts ; la méthode logistique avait une sensibilité de 96 %, une spécificité de 56 %, une valeur prédictive positive de 92 % et une valeur prédictive négative de 71 % (pour le calcul de ces deux dernières valeurs, la prévalence de iatrogénie dans l'échantillon était estimée à 86 % selon les experts).

Dans notre étude, nous trouvons une sensibilité et une spécificité similaires pour l'avis du CRPV de Lille (méthode Bégaud), examiné en fonction de l'avis des cliniciens du service de MIA. Notre étude possède une meilleure valeur prédictive négative et une moins bonne valeur prédictive positive, en raison d'une prévalence moindre. La collaboration entre ces deux services semble donc efficiente.

Les facteurs associés à une iatrogénie en population générale ont déjà été décrits⁽¹⁷⁾ : âge supérieur à 65 ans, sexe féminin, grossesse, polypathologie, pathologie grave, terrain allergique, dénutrition, modifications des conditions d'élimination (insuffisance rénale,

hépatique...), mauvaise observance, automédication, nombre de médicaments, type de classe médicamenteuse, médicaments à risque de dépendance ou sevrage, mauvaise connaissance du médicament par le prescripteur, non-respect des contre-indications et interactions médicamenteuses, erreur d'indication, mauvaise surveillance.

Dans la littérature, les CRPV imputent essentiellement la iatrogénie aux psychotropes (15–60 %), médicaments cardiovasculaires (12–30 %), antibiotiques (8–15 %), anti-inflammatoires (4–15 %), antalgiques (2–10 %), antidiabétiques (6–10 %) et anticoagulants (1–11 %)⁽¹⁷⁾. Dans notre étude, le CRPV imputait la iatrogénie aux médicaments du système immunitaire (31 %) ; les traitements cardiovasculaires (16 %), anti-infectieux (20 %), anti-inflammatoires (4 %), antalgiques (3 %) étaient dans des proportions similaires à celles de la littérature. Les psychotropes ne représentaient que 5 % des déclarations au CRPV en MIA, et les antidiabétiques 1 %, ce qui est cohérent compte tenu du recrutement du service.

Paulvaiche O. et Hachulla E.⁽¹⁸⁾ ont réalisé une enquête prospective de pharmacovigilance dans le service de MIA de Lille en 1992. Sur 6 mois de déclarations intensives, 30 patients sur 658 hospitalisés (4,6 %) avaient été concernés par un EIM : 20 femmes, 10 hommes, âgés de 56 ans et consommant 5,3 médicaments en moyenne. Tous avaient été enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance. Les EIM se répartissaient ainsi : 13 digestifs (hépatite aiguë principalement), 10 endocriniens, 7 cutanés, 3 musculaires, 2 psychiatriques, 1 épistaxis, 1 fièvre médicamenteuse, 1 ostéoporose, 1 insuffisance rénale.

L'incidence était augmentée avec l'âge et le nombre de médicaments prescrits par patient.

En comparaison, dans notre étude, sur 36 mois de déclarations spontanées, 160 EIM ont été relevés, dont 124 enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance ; au maximum, sur la période de mai à novembre 2011, 59 cas ont fait l'objet d'un contact (dont 44 observations enregistrées dans la base nationale), soit plus que sur la session de 1992.

L'âge moyen des patients et le nombre moyen de médicaments ne différaient pas significativement dans notre étude par rapport à celle de 1992. Le type d'effets indésirables

notifiés s'était considérablement modifié, avec une explosion des effets indésirables hématologiques et immunologiques, dépassant les troubles digestifs et cutanés ; le service déclarait peu d'effets indésirables liés à des psychotropes et des anti-diabétiques sur les deux périodes étudiées, par rapport à ce qui est décrit dans la littérature.

Forces et limites

L'objectif principal de notre étude était original. Les EIM constituent un sujet d'actualité ; les autorités sanitaires recommandent l'avis diagnostique des CRPV, mais celui-ci n'est pas évalué. Théophile et al.⁽¹⁶⁾ ont étudié les valeurs diagnostiques et prédictives de 3 algorithmes récents ; notre étude la complète avec celles de la méthode Bégaud.

Nous avons réalisé cette étude avec le service de MIA de Lille pour deux raisons : son orientation multidisciplinaire, et son nombre de déclarations important (il était le déclarant principal de la région entre 2010 et 2012, annexes 3 et 4).

L'accès aux courriers standardisés sur le logiciel Sillage[®], couplé aux fiches contacts et à la base nationale de pharmacovigilance a permis d'avoir un faible nombre de données manquantes. Tous les dossiers consécutifs ont pu être analysés, ce qui permet de limiter le biais de sélection. Nous avons obtenu un nombre important de déclarations sur une période relativement courte (3 ans), permettant une homogénéité des pratiques du CRPV et de la MIA. Par ailleurs, 49 cliniciens ont contacté le CRPV sur les trois ans, dont 42 internes de spécialités différentes, offrant un profil de déclarant hétérogène ; ce nombre conséquent montre également que la MIA incite les internes à la pharmacovigilance.

La validité interne de l'étude est toutefois diminuée par un biais d'incorporation : la conclusion de la MIA inclut l'avis du CRPV, entraînant une surestimation des valeurs diagnostiques. Ce biais était inévitable : la iatrogénie médicamenteuse ne peut être retenue que sur des faisceaux d'arguments, et demander l'avis du CRPV sans en tenir compte serait une perte de chance pour le patient. Nous retrouvons un biais similaire dans l'étude de

Théophile et al.⁽¹⁶⁾ puisque les experts de cette étude (Gold Standard) étaient des pharmaciens, raisonnant selon des critères inclus dans l'algorithme logistique.

La validité externe de notre étude est correcte ; les médicaments suspects de iatrogénie selon le CRPV sont en proportion similaire avec les données de la littérature, en dehors d'une proportion plus importante des médicaments à visée immunologique, et une diminution des psychotropes et des anti-diabétiques (biais de recrutement).

Par ailleurs, par rapport aux cas concordants pour la iatrogénie, les « iatrogénies retenues par le CRPV seul » étaient plus fréquemment associées à une imputabilité chronologique douteuse (58 % versus 26 %), qui ne trompait ni les cliniciens, ni les pharmaciens — pourtant, ces derniers les incluaient dans la base nationale, en raison de la mission des CRPV : avoir une forte sensibilité pour identifier les potentiels signaux de iatrogénie.

Pour obtenir des effectifs théoriques suffisants, les groupes « imputabilité extrinsèque » 0 et 1 ont été réunis : en pratique, cela ne détermine jamais l'enregistrement dans la base, car les deux groupes concernent des effets indésirables non décrits (selon le caractère exhaustif ou non de la recherche). Nous avons également regroupé les classes médicamenteuses et les types d'effets indésirables en raison d'effectifs théoriques insuffisants pour les analyses bivariées. Les effectifs limités dans les sous-catégories réduisent la puissance ; toutefois, la collaboration entre le CRPV et la MIA a réellement débuté en 2010, et les contacts étaient plus rares auparavant.

Le classement des événements « évocateurs de maladie systémique » a été réalisé sur avis d'expert ; nous ne pouvons formellement éliminer un biais de classement.

La connaissance des antécédents des patients par le CRPV ne pouvait être étudiée : depuis fin 2011, le CRPV partage un accès avec le logiciel Sillage[®] et tous les antécédents sont donc connus.

Le nombre de médicaments pris par les patients comportait deux biais d'information qui se contrebalançaient : il y avait rarement mention de contraceptifs, d'antalgiques pris en

automédication (29 % des patients de MIA s'automédiquaient dans l'étude de Paulvaiche⁽¹⁸⁾) ; inversement, l'observance imparfaite de certains patients diminuait le nombre de médicaments réellement pris.

Nous avons utilisé la variable « enregistrement dans la base nationale de pharmacovigilance » pour retenir l'avis du CRPV, bien qu'il soit en pratique plus nuancé dans les courriers ; ce choix est pertinent pour limiter les biais d'interprétation. En effet, les courriers du CRPV ne contiennent pas souvent de conclusions tranchées, puisque la démarche est probabiliste. Toutefois, l'analyse subjective des courriers en simple aveugle a estimé une bonne concordance avec l'enregistrement dans la base nationale de pharmacovigilance ($\kappa = 0,67$) (annexe 5) ; cette concordance imparfaite s'explique par l'enregistrement dans la base nationale sur des critères bibliographiques notoires, mais chronologiques et sémiologiques douteux.

Le délai de réponse du CRPV était rarement noté, et probablement surestimé : il ne tenait pas compte des fréquents conseils ou réponses téléphoniques préalables à l'envoi du courrier.

Les courriers de suivi ont été lus entre novembre 2012 et juin 2013. Le recul n'est donc pas le même pour connaître la conclusion définitive, entre les hospitalisations de 2010 et celles de fin 2012.

Les délais de survenue des symptômes sont souvent imprécis, car il est difficile de dater exactement le début d'un traitement. Toutefois, ils ont tous été calculés de la même façon, ce qui permet de limiter les biais. D'autres délais auraient pu être étudiés (début des symptômes depuis la dernière prise), mais ces données étaient manquantes dans la plupart des dossiers.

Perspectives

L'apport diagnostique du CRPV à la MIA est important pour éliminer le diagnostic de iatrogénie, et invite à généraliser les contacts avec d'autres services et en médecine générale.

Comprendre les motivations des médecins les plus déclarants pourrait être une clé de cette

généralisation ; toutefois, le grand nombre de déclarants rendrait difficile une analyse qualitative.

Il serait intéressant de réaliser une étude similaire multicentrique en médecine générale, où les déclarations sont rares (annexe 3). En pratique, réaliser un tel travail de façon rétrospective serait difficile (biais de mémorisation, dossiers non homogènes). Nous pourrions évaluer l'intérêt diagnostique du CRPV en médecine générale par une étude prospective via une déclaration incitée, ce qui permettrait aux médecins généralistes du Nord-Pas-de-Calais de mieux connaître le réseau de pharmacovigilance — sa méconnaissance était citée comme un frein dans une étude qualitative récente⁽¹⁹⁾.

En médecine générale, nous pourrions analyser les valeurs diagnostiques d'outils informatisés de détections d'EIM : algorithme CLEAR⁽²⁰⁾, multi-Item Gamma Poisson Shrinker utilisé par la FDA aux USA⁽²¹⁾, ou le projet lillois « Patient Safety Through Intelligent Procedures »⁽²²⁾.

Les conclusions des courriers du CRPV peuvent être interprétées de façon subjective (annexe 5) ; la collaboration avec les cliniciens pourrait être améliorée en informant de façon systématique sur le score d'imputabilité globale et sur la méthode Bégau.

Les conséquences pour le patient à court, moyen, et long terme de la démarche de contact du CRPV pourraient également être étudiées : contre-indication du traitement, connaissance de cette contre-indication par le patient, notion de réintroduction à distance...

Enfin, de nombreux cas cliniques mériteraient d'être partagés, à visée didactique. Cela passe actuellement par les « brèves » trimestrielles au sein du CRPV de Lille, et la publication de cas (case reports). Il serait intéressant d'étudier l'apport en termes de communication de la mise en place d'un site internet, comme cela est déjà le cas dans d'autres régions.

CONCLUSION

Notre étude a permis de déterminer les valeurs diagnostiques et prédictives de l'avis du CRPV de Lille dans le cadre d'une collaboration avec le service hospitalier de MIA. Ces valeurs étaient cohérentes avec la mission des CRPV de détection de signaux de pharmacovigilance (forte sensibilité, faible spécificité).

Pour les cliniciens, le faible nombre de « iatrogénies retenues par la MIA seule » (2,5 %) rend les contacts avec le CRPV plus utiles pour éliminer une iatrogénie que pour la confirmer (valeur prédictive négative de 89 %, rapport de vraisemblance négatif à 0,1).

Cette étude a également mis en évidence les facteurs associés aux « iatrogénies retenues par le CRPV seul » : symptôme non évocateur de maladie systémique, communication d'un diagnostic différentiel lors du contact, imputabilité chronologique douteuse. Ce dernier facteur aborde les limites de la méthode Bégaud ; toutefois, l'expertise par les pharmaciens du CRPV se différencie d'un simple algorithme utilisable par tous (réponse argumentée), et la littérature montre que les autres algorithmes de pharmacovigilance ne possèdent pas de meilleures valeurs diagnostiques⁽¹⁶⁾.

Enfin, outre son intérêt diagnostique pour la iatrogénie, le CRPV apporte des éléments physiopathologiques et pharmacologiques susceptibles d'améliorer la prise en charge des patients et d'entretenir les connaissances des déclarants.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Organisation de la pharmacovigilance nationale [Internet]. [cited 2013 Apr 24]. Available from: [http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0)
2. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *Jama J Am Med Assoc.* 2001 Aug 22;286(8):954–9.
3. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Retrait mondial de la spécialité Vioxx® [Internet]. 2004 [cited 2013 May 18]. Available from: [http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Retrait-mondial-de-la-specialite-Vioxx-R/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Retrait-mondial-de-la-specialite-Vioxx-R/(language)/fre-FR)
4. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Suspension de l'autorisation de mise sur le marché des spécialités contenant du benfluorex (MEDIATOR et génériques) [Internet]. 2009 [cited 2013 May 18]. Available from: [http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Suspension-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-des-specialites-contenant-du-benfluorex-MEDIATOR-et-generiques/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Suspension-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-des-specialites-contenant-du-benfluorex-MEDIATOR-et-generiques/(language)/fre-FR)
5. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Contraceptifs oraux combinés et risque de thrombose veineuse : prescription des pilules de 2e génération contenant du lévonorgestrel en première intention [Internet]. 2012 [cited 2013 May 18]. Available from: [http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Contraceptifs-oraux-combines-et-risque-de-thrombose-veineuse-prescription-des-pilules-de-2e-generation-contenant-du-levonorgestrel-en-premiere-intention-Point-d-information/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Contraceptifs-oraux-combines-et-risque-de-thrombose-veineuse-prescription-des-pilules-de-2e-generation-contenant-du-levonorgestrel-en-premiere-intention-Point-d-information/(language)/fre-FR)
6. Direction générale de la santé, bureau du médicament (PP2). Les assises du médicament : directive et règlement sur la pharmacovigilance (Directive 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 et Règlement n°1235/2010 du 15 décembre 2010) [Internet]. 2011 [cited 2013 Oct 26]. Available from: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Fiche_sur_la_directive_et_le_reglement_pharmacovigilance_-3.pdf
7. Chemtob Concé M-C. Le renforcement du système de pharmacovigilance de l'Union européenne. (Analyse du nouveau cadre réglementaire issu des dispositions de la directive 2010/84/UE et du règlement [UE] no 1235/2010). *Médecine Droit.* 2012 juillet;2012(115):114–20.
8. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Champ d'application [Internet]. [cited 2013 Apr 24]. Available from: [http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Champ-d-application/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Champ-d-application/(offset)/2)
9. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rôle des différents acteurs [Internet]. [cited 2013 Apr 24]. Available from: [http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/(offset)/3)

10. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Réglementation [Internet]. [cited 2013 Apr 24]. Available from: [http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Reglementation/\(offset\)/7](http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Reglementation/(offset)/7)
11. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Thérapie*. 1985 Apr;40(2):111–8.
12. Norwegian Institute of Public Health. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - index de la classification ATC/DDD [Internet]. 2013 [cited 2013 Oct 19]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
13. Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp*. 1999 Feb;20(2):109–17.
14. Brown EG. Using MedDRA: implications for risk management. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp*. 2004;27(8):591–602.
15. WHO | International Classification of Diseases (ICD) [Internet]. WHO. [cited 2013 Oct 28]. Available from: <http://www.who.int/classifications/icd/en/#>
16. Théophile H, André M, Miremont-Salamé G, Arimone Y, Bégaud B. Comparison of three methods (an updated logistic probabilistic method, the Naranjo and Liverpool algorithms) for the evaluation of routine pharmacovigilance case reports using consensual expert judgement as reference. *Drug Saf*. 2013 Oct;36(10):1033–44.
17. Favory R, Durocher A. Iatrogénie. Diagnostic et prévention. *Rev Prat*. 2008 Oct 15;58(15):1723–7.
18. Paulvaiche O. Enquête prospective de pharmacovigilance dans un service de médecine interne [Thèse]. [France]; 1992.
19. Coget C. La pharmacovigilance et les médecins généralistes : étude qualitative sur les motifs d'implication des omnipraticiens dans les outils de surveillance des médicaments et notamment, dans la fiche de déclaration d'effet indésirable médicamenteux [Thèse d'exercice]. [Lille, France]: Université du droit et de la santé; 2011.
20. Yoon D, Park MY, Choi NK, Park BJ, Kim JH, Park RW. Detection of adverse drug reaction signals using an electronic health records database: Comparison of the Laboratory Extreme Abnormality Ratio (CLEAR) algorithm. *Clin Pharmacol Ther* 2012 Mar 9;91(3):67–74 [Internet]. [cited 2014 Mar 24]; Available from: <http://www.nature.com/clpt/journal/v91/n3/full/clpt2011248a.html>
21. Ahmed DI, Thiessard F, Miremont-Salame G, Haramburu F, Kreft-Jais C, Bégaud B, et al. Early Detection of Pharmacovigilance Signals with Automated Methods Based on False Discovery Rates. *Drug Saf*. 2012 Jun 1;35(6):495–506.
22. Université de Lille 2. PSIP Prototypes Portal [Internet]. [cited 2014 Mar 24]. Available from: <http://psip.univ-lille2.fr/prototypes/public/>
23. Cousin M-T. L'anesthésie-réanimation en France: des origines à 1965. *Anesthésie*. L'Harmattan; 2005. 291 p.

24. Gilles B, Muriel V. Essais cliniques : théorie, pratique et critique (4e ed.). Lavoisier; 2006. 482 p.
25. Blayac J-P. Regard historique sur la mise en place de la première vigilance française: la pharmacovigilance. [cited 2014 Mar 25]; Available from: http://www.ac-sciences-lettres-montpellier.fr/academie_edition/fichiers_conf/BLAYAC-2010.pdf
26. Bren Linda. Frances Oldham Kelsey: FDA Medical Reviewer Leaves Her Mark on History [Internet]. [cited 2014 Mar 25]. Available from: http://permanent.access.gpo.gov/lps1609/www.fda.gov/fdac/features/2001/201_kelsey.html
27. Code de la santé publique - Sous-section 1 : Dispositions générales [Internet]. [cited 2013 Jun 13]. Available from: <http://www.codes-et-lois.fr/code-de-la-sante-publique/toc-produits-sante-produits-pharmaceutiques-medicaments-usage-h-861895a-texte-integral>
28. European Medicines Agency - News and Events - European Medicines Agency releases good pharmacovigilance practice modules for public consultation [Internet]. [cited 2013 Apr 24]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001451.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
29. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998 Jul 1;54(4):315–21.
30. Dangoumau J, Evreux JC, Jouglard J. [Method for determination of undesirable effects of drugs]. *Therapie*. 1978 Jun;33(3):373–81.
31. Taché SV, Sönnichsen A, Ashcroft DM. Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother*. 2011 Jul;45(7-8):977–89.
32. F. Haramburu, P. Pouyanne, J.L. Imbs, J.P. Blayac, B. Bégaud et les Centres régionaux de pharmacovigilance. Incidence et prévalence des effets indésirables des médicaments. *Presse Médicale*. 2000 Jan;29(2):111.
33. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *Jama J Am Med Assoc*. 1995 Jul 5;274(1):29–34.
34. Von Laue NC, Schwappach DLB, Koeck CM. The epidemiology of preventable adverse drug events: a review of the literature. *Wien Klin Wochenschr*. 2003 Jul 15;115(12):407–15.
35. Thomsen LA, Winterstein AG, Søndergaard B, Haugbølle LS, Melander A. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother*. 2007 Sep;41(9):1411–26.
36. Imbs JL, Pouyanne P, Haramburu F, Welsch M, Decker N, Blayac JP, et al. Iatrogénie médicamenteuse : estimation de sa prévalence dans les hôpitaux publics français. *Thérapie* [Internet]. EDP Sciences; [cited 2013 May 18]. p. 21–7. Available from: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=1759838>

-
37. Michel P., Lathelize M., Domecq S., Kret m., Bru-Sonnet R., Quenon J.-L., Minodier C., Moty-Monnereau C., Chaleix M., Olier L., Roberts T., Nitara L., Quintard B. Les événements indésirables graves dans les établissements de santé : fréquence, évitabilité et acceptabilité [Internet]. DREES; 2011 mai. Report No.: 761. Available from: <http://www.drees.sante.gouv.fr/les-evenements-indesirables-graves-associes-aux-soins-observe-dans-les-etablissements-de-sante,7390.html>
 38. Queneau P, Adnet F, Bannwarth B, Carpentier F, Bouget J, Trinh-Duc A. Accidents médicamenteux évitables observés dans sept services d'accueil et d'urgences français : prévalence, prévention et dépenses inutiles. *J Eur Urgences*. 2008 Mar;21(1):22–8.

ANNEXES

Annexe 1 : Rôle et fonctionnement du centre régional de pharmacovigilance

Historique de la pharmacovigilance

L'Homme a toujours surveillé les produits qu'il consommait, y compris à l'époque des chasseurs-cueilleurs : comestibilité des fruits, doses toxiques de baies... Les premiers médecins de l'Antiquité prescrivaient des drogues (digitale, opium, strychnine...) et en surveillaient la tolérance selon l'une des règles d'Hippocrate : « *primum non nocere* » (d'abord ne pas nuire).

La pharmacovigilance mondiale n'a qu'un demi-siècle, et s'est esquissée entre 1850 et 1960.

En 1846, le dentiste William Morton employa l'éther pour la première anesthésie publique de l'histoire. L'année suivante, l'obstétricien James Y. Simpson découvrit les propriétés du chloroforme, qui remplaça rapidement l'éther en France (excepté à Lyon) et au Royaume-Uni — la Reine Victoria fut anesthésiée par chloroforme pour son septième accouchement.

Dès 1853, des médecins rapportèrent des accidents asphyxiques liés au chloroforme ; simultanément, des revues médicales publièrent les effets indésirables de l'éther, et les deux anesthésiants restèrent sur le marché.

En 1875, dans son essai « Sur les anesthésiques », Gustave Darin présenta les premières grandes études statistiques comparatives entre le Royaume-Uni et les Etats-Unis (1 décès pour 2873 anesthésies au chloroforme versus 1 décès pour 23 204 à l'éther). Des scientifiques allemands trouvèrent des données similaires en 1895. Dans les années 1890, près de 40 ans après les premières descriptions d'asphyxie au chloroforme, ce produit fut abandonné pour revenir à l'usage de l'éther^(23,24).

En 1937, plus de 100 personnes trouvèrent la mort après une ingestion d'un solvant à base de

sulfanilamide commercialisé aux Etats-Unis par la Compagnie S.E. Massengill — non consciente du caractère toxique du produit. Le scandale amena au vote de la loi « Federal Food, Drug and Cosmetic Act » en 1938 : par la suite, avant toute commercialisation, les compagnies pharmaceutiques furent obligées de réaliser des tests de sécurité sur les animaux et de soumettre les données à la FDA (Food and Drug Administration).

En 1956, la thalidomide fut commercialisée en Allemagne comme antitussif (Grippex[®]) puis antiémétique (Contergan[®]), après des tests chez les rongeurs. Des cas de phocomélie ou d'agénésie de membres furent décrits chez des nouveau-nés, et mis initialement sur le compte des essais nucléaires concomitants⁽²⁵⁾. En 1961, le médecin australien William McBride et le pédiatre allemand Widukind Lenz suspectèrent la thalidomide consommée pendant la grossesse. Plus de 10 000 malformations furent enregistrées à partir de 1961, principalement en Europe, en Australie, au Canada — la pharmacologue Frances Oldham Kelsey ayant refusé la commercialisation de la thalidomide aux Etats-Unis en 1960⁽²⁶⁾.

En 1962, la loi « Federal Food, Drug and Cosmetic Act » fut amendée par la loi Kefauver Harris : les fabricants de médicaments devaient maintenant prouver l'efficacité et la sécurité avant commercialisation, notamment chez la femme enceinte.

Devant les difficultés de communication internationale concernant les effets indésirables médicamenteux, l'Organisation Mondiale de la Santé organisa un programme de surveillance lors de sa seizième assemblée et créa en 1963 les centres nationaux de pharmacovigilance dans 10 pays. Depuis 1971, ils sont sous la dépendance du centre mondial de pharmacovigilance (installé à Uppsala en Suède à partir de 1978).

En 1969, les névrites optiques rétrobulbaires subaiguës au clioquinol en Asie mirent en évidence une susceptibilité ethnique vis-à-vis des médicaments et de leurs effets indésirables.

En 1971, le scandale du diéthylstilbestrol (Distilbène[®]) apporta un nouveau regard sur la pharmacovigilance : les effets indésirables médicamenteux peuvent survenir à distance, ou

chez la génération suivante (cancers génitaux chez les filles de mères exposées pendant la grossesse).

En France, suite à une initiative de la Direction du Ministère de la Santé, les Ordres des médecins et des pharmaciens, les centres anti-poisons et le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique créèrent le centre national de la pharmacovigilance. La Direction Générale de la Santé annonça un mois plus tard les 6 premiers centres hospitaliers de pharmacovigilance, qui ouvrirent en 1973⁽²⁵⁾.

L'arrêté du 2 décembre 1976 officialisa ces structures de pharmacovigilance, et 15 centres furent organisés par les arrêtés du 17 janvier et 30 mai 1979. L'objectif de la pharmacovigilance était alors « la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain »⁽²⁷⁾.

En 1980, la pharmacoépidémiologie vit le jour avec la mise en évidence d'évènements indésirables fréquents liés aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Le décret du 30 juillet 1982 définit les missions d'une Commission Nationale de Pharmacovigilance, d'un Comité Technique et des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV).

Le décret du 24 mai 1984 rendit obligatoire la déclaration des effets indésirables par « tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme » et les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché. Cette obligation s'étendit aux pharmaciens par le décret du 13 mars 1995, et la limite aux « effets indésirables graves ou inattendus ».

L'Agence Européenne des Médicaments fut créée en janvier 1995 à Londres ; elle remit à jour les bonnes pratiques de pharmacovigilance en 2012⁽²⁸⁾. Elle organisa à l'échelle européenne un comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, une base de données d'évènements indésirables (EudraVigilance), une procédure d'évaluation d'urgence, une liste publique de médicaments faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire.

En instituant l'Agence Européenne du Médicament, le Parlement Européen et le Conseil redéfinirent l'effet indésirable médicamenteux comme une « réaction nocive et non voulue d'un médicament », en incluant les abus, mésusages et erreurs. Ils élargirent également le champ des partenaires, en autorisant la déclaration par toute personne le constatant — professionnel de santé ou non. Ces recommandations furent relayées par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament en France⁽¹⁾.

Depuis le milieu des années 1990, les données sur la sécurité du médicament deviennent de plus en plus nombreuses à analyser et des méthodes de détection automatique de signaux sont développés tels que le Bayesian Neutral Network pour la détection de signaux dans la base internationale du centre d'Uppsala⁽²⁹⁾.

Organisation de la pharmacovigilance en France au moment de la mise en place de l'étude

Le système français de pharmacovigilance est organisé en trois niveaux : local, régional et national.

Les professionnels de santé, patients et associations de patients, unités de pharmacovigilance des entreprises du médicament déclarent au niveau des 31 CRPV. Ces derniers collectent, valident et alertent les déclarants d'une part, et le Comité Technique de Pharmacovigilance d'autre part.

Ce comité est composé de tous les directeurs des CRPV, de personnalités issues de la Commission Nationale de Pharmacovigilance et de représentants de l'administration. Il évalue les informations recueillies par les CRPV, élabore les méthodes, établit les priorités et définit les enquêtes à mener sur les médicaments susceptibles de présenter un risque pour la santé publique.

Avant décembre 2012, la Commission Nationale de Pharmacovigilance évaluait les informations transmises par le Comité Technique, donnait son avis et ses propositions au

directeur de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Celle-ci dépendait du Ministère de la Santé, et était en relation avec l'Organisation Mondiale de la Santé et l'Agence Européenne du Médicament.

Depuis la nouvelle organisation, le Comité Technique de Pharmacovigilance continue de réaliser les enquêtes sur les effets indésirables médicamenteux (via les CRPV). Il participe au suivi de la balance bénéfico-risque des spécialités, et réévalue cette balance pour les médicaments mis sur le marché avant 2005. Il donne directement son avis au Directeur de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament, sans passer par une commission nationale.

Méthode de recueil par notification spontanée

L'alerte est une fonction essentielle de la pharmacovigilance. Elle implique de savoir détecter un signal ayant échappé à la méthodologie prospective des essais thérapeutiques réalisés avant la mise en circulation d'un médicament. L'efficacité de ce système dépend donc de la collaboration de l'ensemble des praticiens.

Toute observation d'effet indésirable (ou de symptôme sans étiologie évidente au cours d'un traitement) est étudiée par le CRPV dont dépend le professionnel de santé ou le patient l'ayant constaté.

La relation causale entre la prise médicamenteuse et l'évènement est validée et quantifiée par le degré d'imputabilité, à partir de critères.

Il existe de nombreuses méthodes à travers le monde, avec des critères différents. Celle utilisée en France a été développée en 1976, publiée en 1978 par Dangoumau, Evreux et Jouglard⁽³⁰⁾, actualisée en 1985 par Bégaud, Evreux et Jouglard⁽¹¹⁾, et rendue officielle par décret dès lors.

Les critères utilisés par la méthode française, dite de Bégaud, comprennent l'imputabilité intrinsèque et extrinsèque, et sont détaillés en annexe 2.

Annexe 2 : Méthode Bégaud

La méthode Bégaud est obligatoire pour les CRPV en France. Elle a été élaborée en 1978 par Dangoumo et al.⁽³⁰⁾ et actualisée en 1985 par Bégaud et al.⁽¹¹⁾. Elle distingue l'imputabilité intrinsèque et l'imputabilité extrinsèque.

L'imputabilité intrinsèque établit la relation de cause à effet entre chaque médicament et la survenue d'un effet indésirable, sur 3 critères chronologiques (tableaux A2.1 et A2.2) et 4 critères sémiologiques (tableaux A2.3 et A2.4). Il existe des abaques permettant d'associer ces critères en un score d'imputabilité intrinsèque (tableau A2.5). L'imputabilité extrinsèque recherche les cas similaires dans la littérature. Elle repose sur des critères bibliographiques (tableau A2.6). L'ensemble des critères est résumé dans le tableau A2.7.

Tableau A2.1 : Critères définissant l'imputabilité chronologique d'un médicament

Critères chronologiques	
Délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la prise médicamenteuse	Très suggestif (<i>choc anaphylactique</i>) Incompatible (<i>délai insuffisant, effet avant la prise de médicament</i>) Compatible (<i>tous les autres cas</i>)
Evolution de l'effet indésirable à l'arrêt du médicament (<i>dechallenge</i>)	Suggestive (<i>régression à l'arrêt</i>) Non concluante (<i>régression retardée, favorisée par un traitement, recul insuffisant, évolution inconnue, médicament poursuivi, lésions irréversibles ou décès</i>) Non suggestive (<i>absence de régression d'un évènement réversible, régression malgré la poursuite du médicament</i>)
Nouvelle administration du médicament (<i>rechallenge</i>)	Positive (<i>récidive de l'évènement à la réintroduction</i>) Non faite Négative (<i>absence de récurrence de l'évènement à la réintroduction</i>)

Tableau A2.2 : Définition du score d'imputabilité chronologique en fonction des 3 critères

	Délai de survenue	Très suggestif			Compatible			Incompatible
		R+	R0	R-	R+	R0	R-	
Evolution	Rechallenge Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
	Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
	Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C0	C0

R+ : rechallenge positif, R0 : rechallenge non fait, R- : rechallenge négatif ;
 C3 : chronologie vraisemblable, C2 : chronologie plausible, C1 : chronologie douteuse, C0 : chronologie incompatible

Tableau A2.3 : Critères définissant l'imputabilité sémiologique d'un médicament

Critères sémiologiques	
Explication pharmacodynamique (mécanisme d'action)	Evocateur du rôle du médicament ou facteur favorisant
Facteurs favorisants	Autre situation
Diagnostiques différentiels possibles	Non
	Oui
Examens complémentaires de laboratoire prouvant la cause médicamenteuse	Positif
	Non fait
	Négatif

Tableau A2.4 : Définition du score d'imputabilité sémiologique en fonction des 4 critères

	Test spécifique	Explication pharmacodynamique ou facteur favorisant			Autres situations		
		L+	L0	L-	L+	L0	L-
Diagnostiques différentiels	Non	S3	S3	S1	S3	S2	S1
	Oui	S3	S2	S1	S3	S1	S1

L+ : test de laboratoire positif, L0 : test de laboratoire non fait, L- : test de laboratoire négatif ;
 S3 : sémiologie vraisemblable, S2 : sémiologie plausible, S1 : sémiologie douteuse

Tableau A2.5 : Association des critères chronologiques C et sémiologiques S en score d'imputabilité I

Chronologie		Sémiologie		
		S1	S2	S3
	C0	I0	I0	I0
	C1	I1	I1	I3
	C2	I1	I2	I3
	C3	I3	I3	I4

I4 : imputabilité très vraisemblable, I3 : imputabilité vraisemblable, I2 : imputabilité plausible, I1 : imputabilité douteuse, I0 : imputabilité incompatible

Tableau A2.6 : Définition du score d'imputabilité extrinsèque

Critères bibliographiques	
B3 : effet notoire / décrit	Référencé dans les ouvrages de référence : dictionnaire des médicaments, Vidal, Martindale, Meyler's Side Effects of Drugs.
B2 : effet non notoire dans les documents usuels	Publié à une ou deux reprises avec une séméiologie différente ou un médicament voisin
B1 : effet non décrit	Non décrit dans la littérature
B0 : effet non décrit	Non décrit après recherche exhaustive dans la littérature

Tableau A2.7 : Définition des scores d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque selon la méthode Bégau

Imputabilité chronologique	Imputabilité séméiologique	Imputabilité intrinsèque (d'après C et S)	Imputabilité bibliographique (extrinsèque)
C0 : Incompatible		I0 : Incompatible	B0 : non décrit (recherche exhaustive)
C1 : Douteuse	S1 : Douteuse	I1 : Douteuse	B1 : non décrit
C2 : Plausible	S2 : Plausible	I2 : Plausible	B2 : non notoire
C3 : Vraisemblable	S3 : Vraisemblable	I3 : Vraisemblable	B3 : notoire
		I4 : Très vraisemblable	

C : Chronologique, S : Séméiologique

Annexe 3 : Evolution des déclarations en pharmacovigilance sur dix ans

Les déclarations d'effets indésirables médicamenteux augmentent depuis dix ans en France. La base nationale de pharmacovigilance dénombrait 18 632 déclarations en 2003 contre 38 646 en 2012 ; le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) du Nord-Pas-de-Calais en a enregistré 284 et 1 336 respectivement (figures A3.1 et A3.2).

Cette augmentation du nombre de déclarations est plus importante en milieu hospitalier qu'en exercice libéral. Elle reste insuffisante : seulement 4 à 21 % des effets indésirables graves sont signalés aux CRPV (annexe 4).

Entre 2010 et 2012, le service hospitalier le plus déclarant du Nord-Pas-de-Calais était le service de médecine interne adulte du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille : 161 contacts, dont 124 déclarations enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance.

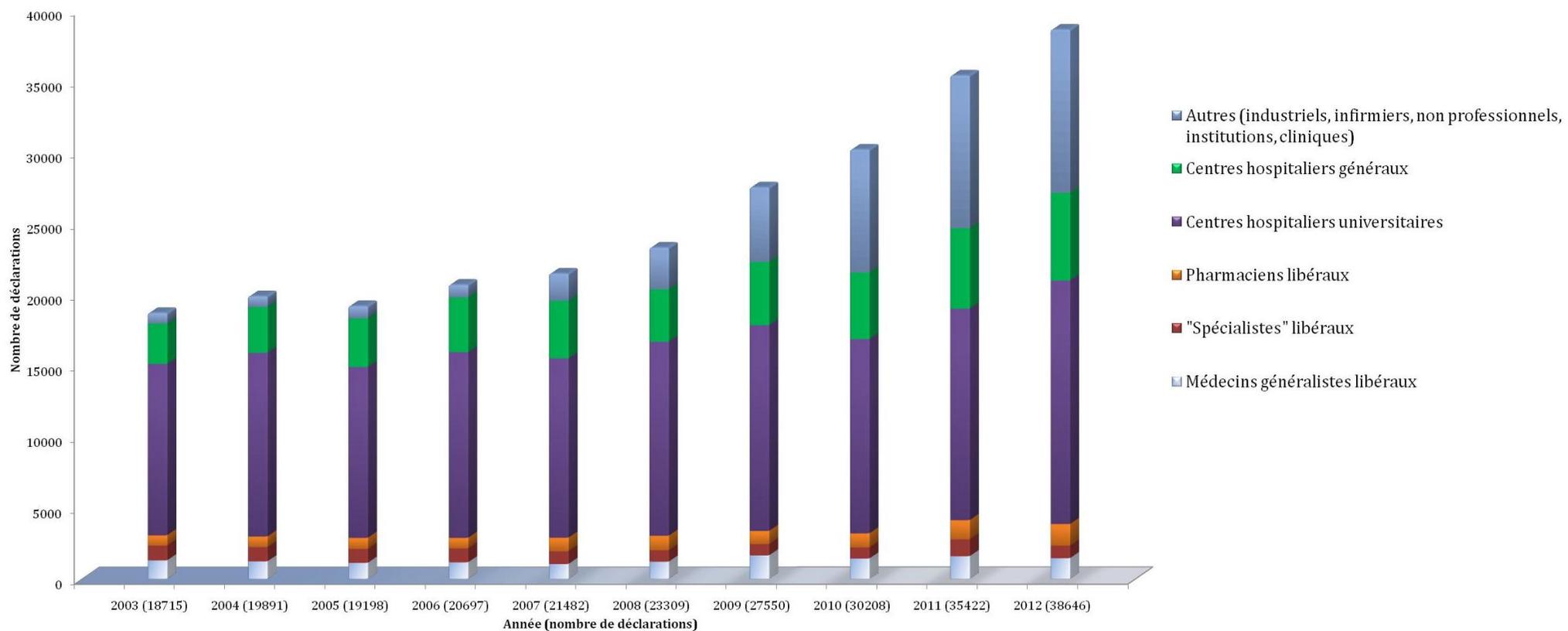


Figure A3.1. Evolution de répartition des déclarations nationales incluses dans la base nationale de pharmacovigilance

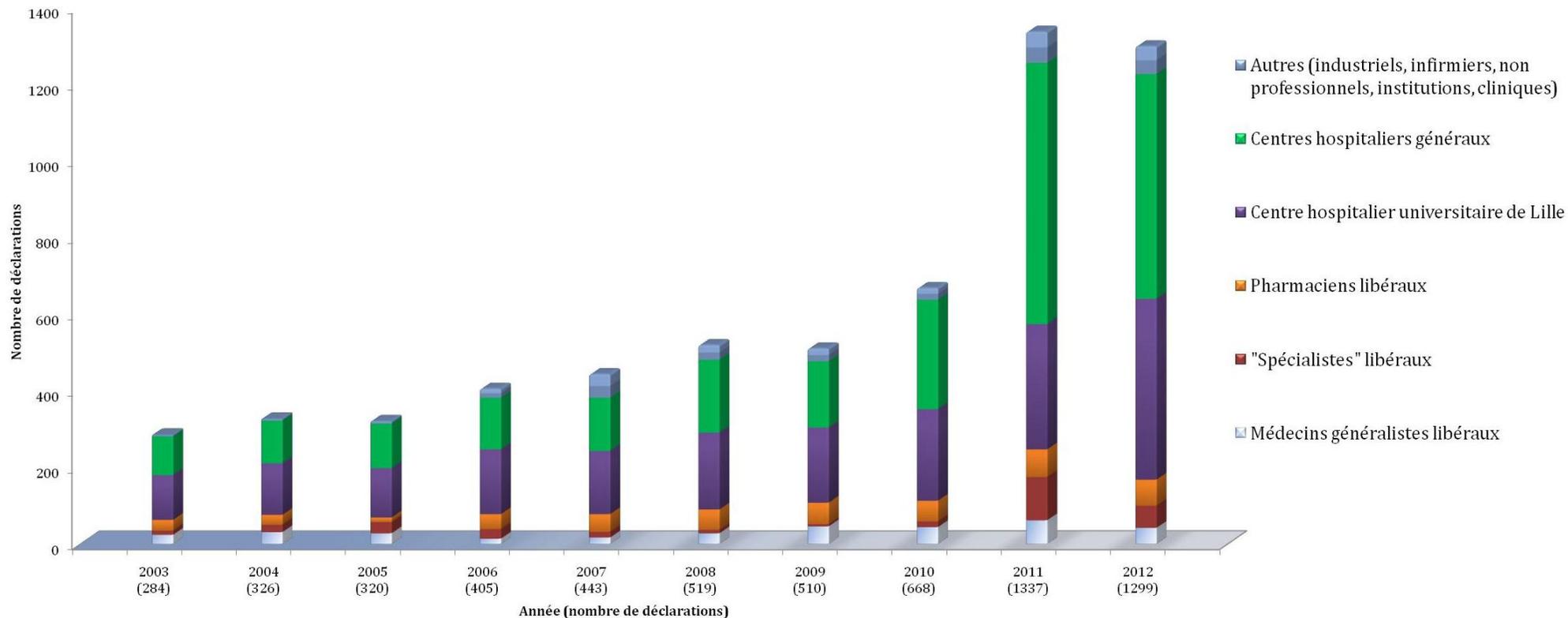


Figure A3.2. Evolution de répartition des déclarations du Nord-Pas-de-Calais incluses dans la base nationale de pharmacovigilance

Annexe 4 : Estimation du nombre d'effets indésirables attendus sur un an

En soins primaires, 3 à 17 % des patients présentent un effet indésirable médicamenteux (EIM) par an^(31,32). En milieu hospitalier, la prévalence des EIM varie entre 4,2 et 22,1 %⁽³²⁻³⁵⁾. Le nombre d'EIM a été estimé à 1,3 million par an en France⁽³⁶⁾. Les 38 646 déclarations d'EIM enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance en 2012 représentent donc 3 % des EIM totaux attendus.

Parmi les EIM, certains sont graves (EIG) : ils entraînent une hospitalisation (ou prolongation d'hospitalisation) d'au moins un jour, un handicap, une incapacité, une menace vitale ou un décès.

L'enquête nationale sur les événements indésirables liés aux soins (ENEIS) menée par Michel et al.⁽³⁷⁾ en 2009 sur 8 269 séjours hospitaliers (31 663 journées d'hospitalisation) trouvait que 4,5 % des séjours hospitaliers étaient causés par un EIG. La prévalence d'EIG au cours d'un séjour hospitalier était de 3,7 %, et l'incidence était de 6,2 EIG pour 1000 journées d'hospitalisation.

En 2009, le nombre total d'hospitalisations était de 9 millions, soit 54 millions de journées d'hospitalisation. Le nombre annuel d'EIG à l'origine d'une hospitalisation a donc été estimé à $410\,000 \pm 80\,000$, parmi lesquels $225\,000 \pm 65\,000$ étaient considérés comme évitables *a posteriori* par des médecins enquêteurs. Le nombre annuel d'EIG survenant en cours d'hospitalisation était de $335\,000 \pm 60\,000$, dont $137\,500 \pm 42\,500$ évitables.

D'après l'étude ENEIS, 745 000 EIG seraient donc constatés chaque année, au début ou pendant une hospitalisation. Ce nombre est près de 6 fois supérieur aux 128 000 EIG estimés en 2008 par Quéneau et al., à partir d'observations dans des services d'accueil d'urgence⁽³⁸⁾.

Les 27 550 déclarations d'EIM enregistrées en 2009 représentent donc entre 4 et 21 % des EIG estimés dans ces deux études françaises.

Annexe 5 : Concordance entre la lecture subjective des courriers du centre régional de pharmacovigilance et l'enregistrement dans la base nationale

Les courriers du CRPV concluent rarement à la iatrogénie de façon tranchée, puisque la démarche est probabiliste. Il est parfois difficile de savoir si la iatrogénie est douteuse, plausible ou vraisemblable en fonction des termes utilisés : « très peu probable », « ne peut être écartée », « possible en dehors de toute autre étiologie », « doit être envisagée », « nous ne pouvons exclure »...

Nous avons analysé les 160 courriers émis par le centre régional de pharmacovigilance de Lille auprès de la médecine interne adulte entre 2010 et 2012. Cette analyse a été menée en simple aveugle, avant la lecture de la base nationale de pharmacovigilance, en se fondant sur la règle suivante : « improbable, rechercher une autre étiologie en priorité » signifiait non iatrogène ; « probable, possible, en dehors d'une autre étiologie possible » signifiait iatrogène. La concordance entre la lecture du courrier selon ces règles et l'enregistrement dans la base nationale de pharmacovigilance était bonne (test de concordance kappa = 0,67) (tableau A5). La lecture subjective des courriers donnait de moins bonnes valeurs diagnostiques et prédictives que l'utilisation systématique de l'enregistrement dans la base nationale de pharmacovigilance (110 cas concordants avec le service de MIA, 50 discordances).

Tableau A5 : Tableau de contingence : concordance entre la lecture subjective du courrier et l'enregistrement de l'évènement dans la base nationale de pharmacovigilance

Iatrogénie	Imputabilité estimée par		Total
	l'investigateur à la lecture du courrier		
	Iatrogène	Non iatrogène	
Suspecte selon le CRPV (enregistré)	110 (68,75 %)	14 (8,75 %)	124 (77,5 %)
Non suspecte	6 (3,75 %)	30 (18,75 %)	36 (22,5 %)
Total	116 (72,5 %)	44 (27,5 %)	160 (100 %)

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance

AUTEUR — Nom : ROCHOY

Prénom : Michaël

Date de Soutenance : 14 mai 2014

Titre de la thèse : Collaboration avec le centre régional de pharmacovigilance : quel apport pour le diagnostic de iatrogénie médicamenteuse ?

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : Pharmacologie clinique

DES + spécialité : Médecine générale

Mots-clés : pharmacovigilance, médecine interne, diagnostic, aides à la décision, effets indésirables des médicaments

Contexte : Les médecins sont incités à rapporter les effets indésirables médicamenteux (EIM) aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Pourtant, la valeur diagnostique de ce recours aux CRPV n'est pas connue. L'objectif était d'évaluer l'apport diagnostique du CRPV pour identifier une iatrogénie dans le service de médecine interne adulte (MIA) de Lille, d'analyser les facteurs associés à la iatrogénie par rapport à la non-iatrogénie, et les facteurs associés aux cas discordants.

Méthode : Etude diagnostique rétrospective monocentrique : ont été inclus tous les contacts consécutifs du service de MIA auprès du CRPV de Lille entre 2010 et 2012. La variable étudiée était l'enregistrement de l'observation d'EIM dans la base nationale de pharmacovigilance selon la méthode Bégaud (imputabilité suspecte pour le CRPV). La conclusion de iatrogénie était retenue sur l'avis des cliniciens de MIA, avec un suivi jusqu'à juin 2013. Des variables concernant le patient, les médicaments, l'évènement indésirable et les services ont été analysées en régression logistique binaire pour comparer les discordances et concordances.

Résultats : Cent-soixante contacts ont été analysés, dont 118 cas concordants, 38 « iatrogénies retenues par le CRPV seul », 4 « iatrogénies retenues par la MIA seule ». Les valeurs diagnostiques et prédictives d'une déclaration au CRPV pour la MIA étaient : sensibilité de 96 % (IC_{95%} [0,92-0,99]), spécificité de 46 % (IC_{95%} [0,38-0,53]), valeur prédictive positive de 69 % (IC_{95%} [0,62-0,76]), valeur prédictive négative de 89 % (IC_{95%} [0,84-0,94]) et un rapport de vraisemblance négatif de 0,1. Les variables associées à une « iatrogénie retenue par le CRPV seul » étaient le caractère non évocateur de maladie systémique du symptôme (RR ajusté = 1,3, IC_{95%} [1-1,5]), la communication d'un diagnostic différentiel au moment du contact (RR ajusté = 1,8, IC_{95%} [1-2,7]) et le caractère douteux de l'imputabilité intrinsèque (RR ajusté = 2,1, IC_{95%} [1,2-2,8]).

Conclusion : Le CRPV vise à enregistrer dans la base nationale le maximum d'EIM suspects (forte sensibilité), afin de détecter les signaux de iatrogénie les plus rares. Il aide les cliniciens à éliminer une iatrogénie (forte valeur prédictive négative), et leur apporte des éléments physiopathologiques et pharmacologiques susceptibles d'améliorer la prise en charge des patients.

Composition du jury

Président : Pr. Pierre-Yves HATRON

Asseseurs : Pr. Régis BORDET, Pr. Jacques CARON, Pr. Raymond GLANTENET

Directeurs de thèse : Dr. Marc LAMBERT, Dr. Sophie GAUTIER