

Méthode(s) d'imputabilité d'un effet indésirable à un médicament

DPC PHARMACOLOGIE MÉDICALE

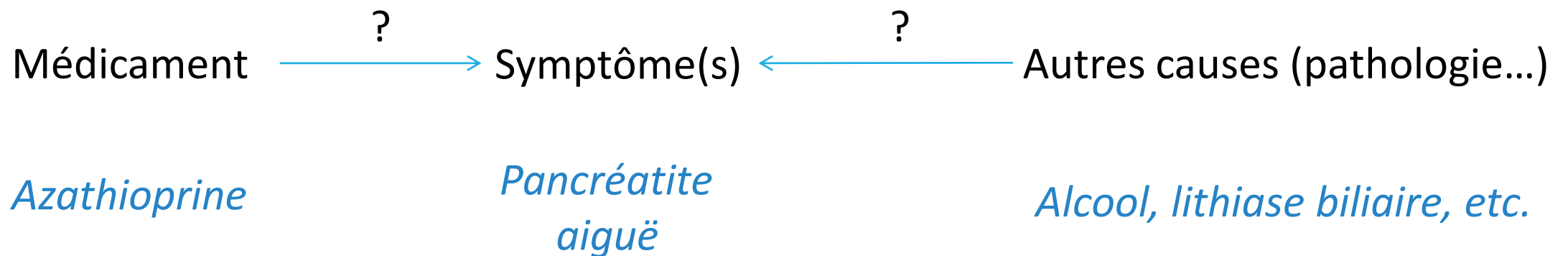
NANTES, 23 ET 24/11/2016

MARION LEPELLEY, PHARMACIEN, CRPV DU CHU GRENOBLE-ALPES

Imputabilité ?

Analyse au cas par cas du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable

- **Individuelle !**
- Pas d'estimation du potentiel de dangerosité du médicament dans l'absolu
- Ni l'importance du risque induit dans une population → pharmaco-épidémiologie



Pourquoi une méthode ?

Harmoniser et standardiser la démarche d'imputation

- **Reproductibilité !**

Pas de référence universelle

Importance de la qualité et la quantité des données

- Cependant possibilité d'imputer des effets de documentation variable

Les méthodes d'imputabilité : une expertise clinique

En France, 1^{ère} méthode en 1978 (Dangoumau J et al. Thérapie)

- Actualisation en 1985 et 2011
- Version de 1985 : officielle et obligatoire → CRPV et laboratoires pharmaceutiques

Trentaine de méthodes publiées

- Canada, Japon, Australie, Europe...
- La plupart applicables quels que soient le médicament, l'effet indésirable ou le contexte

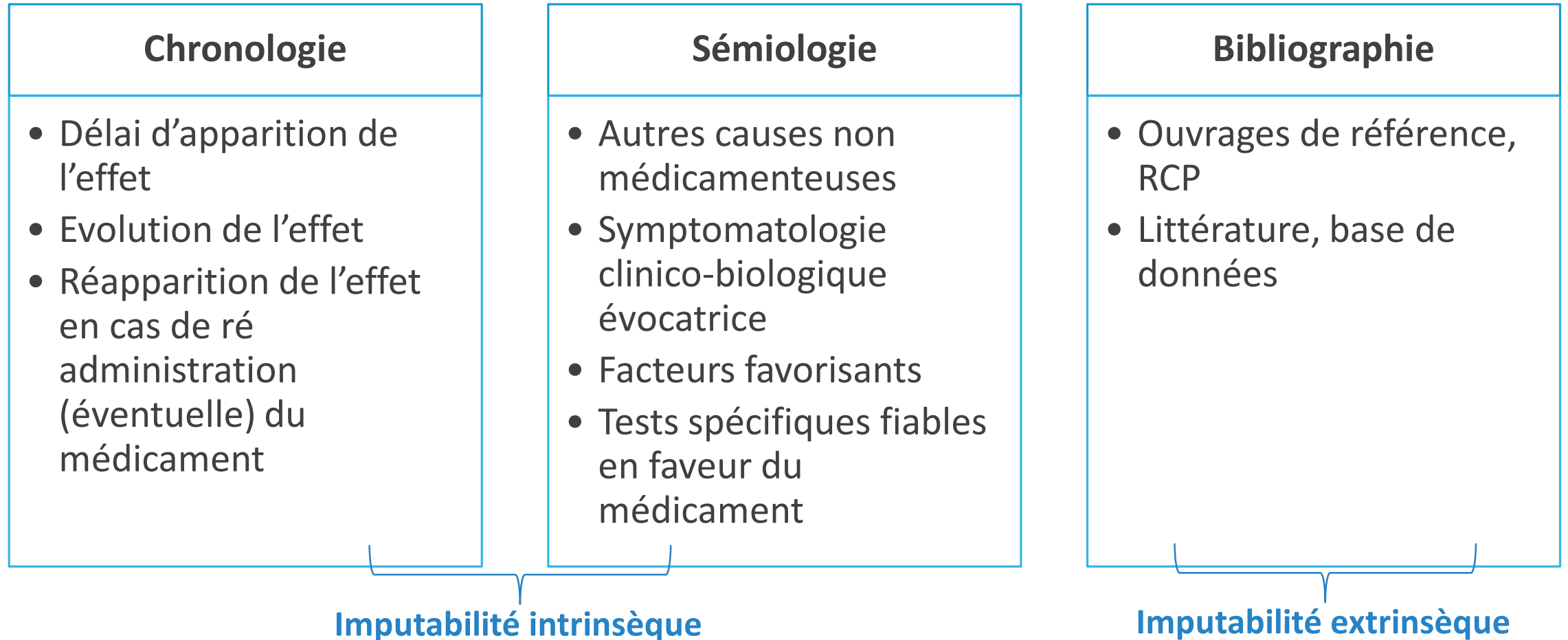
Cependant aux USA : abandon des méthodes d'imputabilité au profit de l'enregistrement systématique de toutes les notifications d'effets indésirables

- « data mining » pour générer automatiquement des signaux (nouveau, gravité etc.)

3 approches

Méthode	Déroulement	Avantages	Inconvénients	Exemples
Jugement global	Avis d'expert(s) sur le cas	Delphi \approx gold standard	Non reproductible Subjectif	Analyse du clinicien
Algorithme	Critères de jugement → score	Simple Standardisé Utilisable en routine	+/- reproductible	Méthode française, Naranjo, Kramer...
Probabilité	Théorème de Bayes : Probabilité basée sur données épidémio/cliniques	Reproductible	Non utilisable en routine	Méthode bayésienne

Méthode française (1985)



Scores d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque (1985)

Imputabilité intrinsèque I (scores C + S)

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

I0 : paraissant exclue

I2 : plausible

I4 : très vraisemblable

I1 : douteuse

I3 : vraisemblable

Imputabilité extrinsèque (score bibliographique)

B0 : jamais publié

B1 : inconnu, ni B2 ni B3

B2 : non notoire, publié 1 à 2 fois, ou médecin de la classe

B3 : notoire

Actualisation (2011)

Objectif : évaluation **plus pertinente** du rôle du médicament

Imputabilité **intrinsèque** plus discriminante

- Précisions et modifications de cotation de certains critères des scores chrono et sémiologique
- Cas particuliers plus détaillés (syndromes de sevrage et interactions)
- Score d'imputabilité intrinsèque : 7 niveaux au lieu de 5

Concernant l'imputabilité **extrinsèque** :

- Nouvelle cotation du score bibliographique pour distinguer le caractère attendu ou non d'un EI

Ajout d'un **score d'informativité** pour chaque médicament

Méthode de Naranjo

Très utilisée aux USA et au Canada (notamment pour les publications)

Résultat : score \leftrightarrow adjectif

- score ≤ 0 : douteux
- $1 \leq \text{score} \leq 4$: possible
- $5 \leq \text{score} \leq 8$: probable
- score ≥ 9 : certain

To assess the adverse drug reaction, please answer the following questionnaire and give the pertinent score.

	Yes	No	Do not Know	Score
1. Are there previous <i>conclusive</i> reports on this reaction?	+1	0	0	
2. Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+2	-1	0	
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a <i>specific</i> antagonist was administered?	+1	0	0	
4. Did the adverse reaction reappear when the drug was <u>readministered</u> ?	+2	-1	0	
5. Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	-1	+2	0	
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0	
7. Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	+1	0	0	
8. Was the reaction more severe when the dose was <u>increased</u> , or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0	
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in <i>any</i> previous exposure?	+1	0	0	
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0	

Méthode de l'OMS

Depuis 1987

La plus répandue

- 75% des pays

Simple d'utilisation

Ne prend pas en compte le critère bibliographique

Résultat

- non évaluable/inclassable
- conditionnelle/inclassée
- improbable
- possible
- probable
- certain

METHODE DE L'OMS

critères degré	Délai	Maladie inter currente	Traitement associé	Evolution à l'arrêt du ttt	Mécanisme pharmacol ogique	Réadminist ration
certain	Compatible	-	-	+	+	+
probable	Raisonnable	-	-	+	+ -	+ -
possible	Raisonnable	+	+	?	-	-
improbable	Incompatible	+++	+++	?	?	?

Exemple de cotation d'imputabilité

Femme de 22 ans, enceinte (6 SA), qui se plaint de nausées et vomissements ++

Prescription de métopropramide (Primpéran®) 10 mg 1 à 3 cp/j selon les symptômes

Le lendemain, prise de 3 cp de métopropramide. Le soir même, apparition d'un torticolis douloureux et d'un trismus qui l'empêche de parler

Aux urgences, injection IV de tropatépine (Lepticur®) 10 mg

- Résolution des symptômes

Suspicion de dystonie aiguë induite par le métopropramide (antagoniste dopaminergique)



Résultats selon la méthode française

Score chronologique = 2 (plausible)

- Délai d'apparition : quelques heures après la dernière prise
- Evolution : régression à l'arrêt du médicament et sous tropatépine
- Réintroduction : non réalisé

Score sémiologique = 3 (vraisemblable)

- Symptomatologique évocatrice : oui (dystonie aiguë induite par blocage des récepteurs dopaminergiques)
- Facteurs favorisants : jeune âge, début traitement
- Autres causes non médicamenteuses : non
- Tests spécifiques fiables en faveur du médicament : réponse à l'antagoniste muscarinique (tropatépine)



Imputabilité intrinsèque vraisemblable

Score bibliographique = 3 (RCP, ouvrages de référence)

Résultats selon Naranjo et OMS

Méthode de Naranjo : score = 7 → imputabilité probable

Méthode OMS : imputabilité probable

Intérêts et limites

Aide à la décision médicale

- Arrêt/poursuite/diminution de posologie du médicament ?

Détection de signal en Santé Publique

- Harmonisation et hiérarchisation de cas très divers

Avantage : sensibilité

- A part incompatibilité chrono ou sémio, peu de refus d'hypothèse → découverte nouveaux EI

Inconvénients

- Peu spécifique
- Variabilité interobservateur → méthodes propres à certaines pathologies (toxidermies bulleuses...)

Conclusion

Evaluation médicale individuelle du rôle du médicament dans la survenue d'un symptôme

Méthode de travail commune réduisant les différences d'interprétation

Participation à la qualité des données et au rôle d'alertes issues de la BNPV

- Ex : tétrazépam (Myolastan[®]) et atteintes cutanées

Complémentarité avec l'approche *data mining* (sans imputabilité)