

Toxidermies, matéro-vigilance

Evaluation de la responsabilité d'un médicament comme toxidermie.
Matéro-vigilance : législation et déclaration.

Evaluation de la responsabilité d'un médicament dans une toxidermie

Tous les centres de pharmacovigilance français utilisent la méthode rapportée en 1985 par Bégau *et al.* pour estimer l'imputabilité d'un médicament. Cette méthode sépare l'imputabilité extrinsèque, qui repose sur les connaissances bibliographiques de l'imputabilité intrinsèque correspondant aux données de l'observation. L'imputabilité de chaque médicament est calculée séparément sans tenir compte du degré d'imputabilité des médicaments associés.

Imputabilité extrinsèque

Le calcul de l'imputabilité extrinsèque est relativement facile, il repose sur la bibliographie (d'où le **B**) et il est coté en 4 groupes de B₀ à B₄.

- B₀ : effet indésirable jamais rapporté ;
- B₁ : effet non publié dans les traités usuels ;
- B₂ : effet rare, mais publié ;
- B₃ : effet connu et bien décrit (Vidal® ou traités).

Imputabilité intrinsèque

Le calcul de l'imputabilité intrinsèque est un peu plus difficile. Ce calcul repose sur la réponse à 3 questions pour le calcul de l'imputabilité chronologique et 4 questions pour l'imputabilité sémiologique.

Les 3 questions chronologiques sont :

1. Le délai entre l'administration du médicament et la survenue de l'événement indésirable est-il très suggestif, compatible ou incompatible ?
2. L'évolution de l'effet inattendu après arrêt du médicament est-elle suggestive, non concluante ou non suggestive ?
3. La réadministration du médicament est-elle positive, négative, non faite ou non évaluable ?

La réponse à ces 3 questions permet de calculer une score chronologique coté de C₀ à C₃ en utilisant le *tableau I*.

La réponse à la question 1 pour les toxidermies n'est pas toujours facile car le délai dépend du type de toxidermie. A titre indicatif on peut proposer quelques délais très suggestifs ou incompatibles pour différents types de toxidermies (*tableau II*).

Les 4 questions sémiologiques sont :

1. La sémiologie proprement dite est-elle évocatrice du rôle du médicament (pour les toxidermies la réponse à cette question est habituellement non, sauf pour de rares toxidermies assez évocatrices d'un médicament précis comme l'argyrisme évocateur de prise d'argent ou l'atrophie cutanée localisée évocatrice d'une injection de corticoïdes retard) ?
2. Existe-t-il un facteur très favorisant et bien validé (pour les toxidermies la réponse usuelle est non) ?

Tableau I. – Calcul du score chronologique.

Délai entre la prise de médicament et la survenue de la toxidermie	très suggestif			Compatible			Incompatible
	+	o	—	+	o	—	
Réintroduction*	+	o	—	+	o	—	
Evolution après arrêt du médicament :							
— suggestive	C ₃	C ₃	C ₁	C ₃	C ₂	C ₁	C ₀
— non concluante	C ₃	C ₂	C ₁	C ₃	C ₁	C ₁	C ₀
— non suggestive	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₀

* positive (+) ; négative (-) ; non faite (o) ; C₀ : incompatible ; C₁ : douteux ; C₂ : plausible ; C₃ : vraisemblable.

(d'après Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985 ; 40 : 111-8).

Tableau II. – Pour différentes toxidermies, délais entre la première prise de médicament et le début de la toxidermie permettant de calculer les critères chronologiques (en l'absence d'antécédent identique).

Délai entre la première prise du médicament et le début de...	Très suggestif	Incompatible
Vasculite	7 à 21 j	> 21 j après arrêt
Lyell, Stevens-Johnson, érythème polymorphe	7 à 21 j	< 1 j ; > 21 j après arrêt
Exanthème maculopapuleux	5-15 j (moy. 9 j)	< 1 j ; > 15 j après arrêt
Erythème pigmenté fixe	< 48 h	> 21 j après arrêt
Pustulose exanthématique aiguë généralisée	< 48 h	> 15 j après arrêt
Photoallergie	aucun	< 5 jours
Syndrome d'hypersensibilité	3 à 6 semaines	< 48 heures
Urticaire	< 48 h	

Tableau III. – Calcul du score sémiologique.

Sémiologie évocatrice	oui			non		
	+	o	—	+	o	—
Examen complémentaire spécifique : positif (+), négatif (-) ; non disponible (o)	+	o	—	+	o	—
Pas d'autres causes identifiées	S ₃	S ₃	S ₁	S ₃	S ₂	S ₁
Autres causes identifiées ou non cherchées	S ₃	S ₂	S ₁	S ₃	S ₁	S ₁

S₁ : douteux ; S₂ : plausible ; S₃ : vraisemblable.
(simplifié d'après Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985 ; 40 : 111-8).

3. Existe-t-il une autre explication non médicamenteuse (pour répondre oui à cette question, il est nécessaire qu'une exploration relativement exhaustive ait été réalisée en particulier pour les éruptions maculopapuleuses, les urticaires, les vasculites...)?

4. Un examen complémentaire spécifique et fiable est-il positif, négatif ou non disponible (c'est ici malgré leur spécificité souvent limitée que des tests épicutanés peuvent permettre d'augmenter l'imputabilité sémiologique lorsqu'ils sont positifs en particulier dans les érythèmes pigmentés fixes, les pustuloses exanthématiques, les photoallergies et certaines éruptions maculopapuleuses)?

La réponse à ces 4 questions permet de calculer un score sémiologique côté de S₁ à S₃ en utilisant le *tableau III*.

Enfin, le calcul de l'imputabilité intrinsèque (I₀ : exclue ; I₁ : douteuse ; I₂ : plausible ; I₃ : vraisemblable ; I₄ : très vraisemblable) s'obtient par la combinaison des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S) grâce au *tableau IV*.

Quel que soit le résultat, il ne s'agit que d'une estimation, mais en aucun cas d'une preuve, la certitude ou quasi certitude n'est obtenue que dans les cas particulièrement démonstratifs comportant habituellement une ou plusieurs réintroductions le plus souvent involontaires.

Tableau IV. – Calcul de l'imputabilité intrinsèque par combinaison des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S).

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

I₀ : exclu ; I₁ : douteux ; I₂ : plausible ; I₃ : vraisemblable ; I₄ : très vraisemblable.

(d'après Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985 ; 40 : 111-8).

Matéro-vigilance : législation et déclaration

Comité National de la Sécurité Sanitaire et AFFSSaPS

La loi du 1^{er} juillet 1998 a réorganisé la sécurité sanitaire grâce au regroupement des différentes agences.

Le Comité National de la Sécurité Sanitaire analyse les événements susceptibles d'affecter la santé des populations et coordonne les politiques scientifiques de l'Institut de Veille Sanitaire, de l'Agence Française des produits de santé (AFFS-SaPS) et de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments.

Au sein de l'AFFSSaPS, il existe 6 directions dont 2 concernent les vigilances :

- Direction d'évaluation des dispositifs médicaux ;
- Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques.

Qu'est-ce qu'un dispositif médical ?

Il s'agit de tout instrument, appareil, équipement destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales, et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques, ni par métabolisme, et dont la fonction peut être assistée par de tels moyens (art. L 665-3 du code de la santé publique).

Les dispositifs médicaux implantables sont des dispositifs médicaux conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain ou placés dans un orifice naturel, et qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur. Depuis juin 1998, en France, un marquage CE est obligatoire.

Qu'est-ce que la matéro-vigilance ?

Un décret du 15.01.1996, relatif à la matéro-vigilance exercée sur les dispositifs médicaux, a modifié le code de santé publique.

La matéro-vigilance a pour objet la surveillance des incidents ou risques d'incidents pouvant résulter de l'utilisation des dispositifs médicaux (DM) après leur mise sur le marché.

Elle accompagne la mise en place de nouvelles règles de mise sur le marché de DM adoptées par les Etats membres de l'Union Européenne : le marquage CE (Art 665-3).

La matéro-vigilance comporte :

- le signalement des incidents ou des risques d'incidents ;
- l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation des ces informations dans un but de prévention ;
- la réalisation et le suivi des actions correctives entreprises.

La *figure 1* permet de comprendre le fonctionnement de la matéro-vigilance ascendante et descendante et les deux échelons de son organisation (échelon central d'analyse et de décision au niveau du Ministère de la Santé et échelon local de recueil et de transmission de l'information).

La déclaration en matéro-vigilance

QUI DOIT DÉCLARER ?

Toute personne, fabricant, utilisateur ou tiers constatant ou ayant connaissance d'accident(s) facultatif(s) ou de risque(s) d'incident mettant en cause un dispositif médical.

Ainsi le rôle du dermatologue est important, à la fois :

- dans la matéro vigilance ascendante en tant que déclarant d'un incident constaté sur un dispositif utilisé par

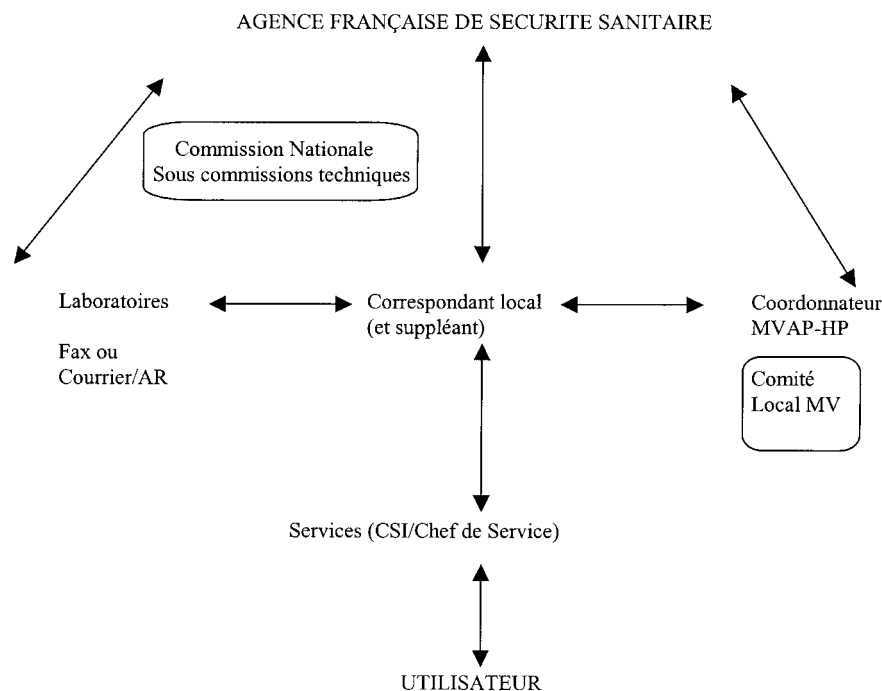


Fig. 1. Fonctionnement de la matéro-vigilance ascendante et descendante.

lui-même ou sur un dispositif implanté par un tiers et constaté lors d'un soin ;

– en tant qu'expert lors d'un incident : avis sur la nature de l'incident avec manifestations dermatologiques (brûlures caustique ou électrique, allergie...);

– dans la matério vigilance descendante dans l'application et le suivi des alertes, les retraits ou suspensions de lots, de produits, de recommandations d'utilisation qui peuvent aller du rappel de patient à la diffusion large de l'information.

QUE DÉCLARER ?

La déclaration est obligatoire et sans délai pour tout incident ayant entraîné, ou susceptible d'entraîner, la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers.

Une déclaration facultative périodique à l'Agence mais à déclarer systématiquement au correspondant local, est à faire pour : des réactions nocives et non voulues liées à un DM correctement utilisé ou non ; à un dysfonctionnement ou altérations des performances ; des indications erronées, insuffisances de la notice, du mode d'emploi ou du manuel.

Il est bien évident qu'il ne faut pas déclarer :

– des pannes de matériel dès lors que le système de sécurité a bien fonctionné ;

– l'insatisfaction dans l'usage du dispositif, si elle n'est pas liée à un défaut de sécurité ;

– les incidents liés à l'oubli de la maintenance des équipements : maintenance et matério vigilance sont deux notions différentes ; la maintenance ne doit pas être oubliée pour prévenir les incidents d'équipements.

Quels dispositifs médicaux peuvent intéresser le dermatologue ? La petite instrumentation, les plaques de bistouri, les lasers, les seringues et aiguilles, dermatome, implants..., mais aussi table d'opération, lits d'examen, stérilisateurs et tous leurs accessoires... Dans le cas d'un stérilisateur, on doit déclarer un risque d'explosion, un défaut d'usure anormale, une impossibilité d'obtenir une stérilisation dans les conditions normales d'utilisation, un défaut de notice. La notice d'un DM peut être l'objet d'une déclaration de matério vigilance quand elle est incomplète ou erronée.

On doit également rapporter des incidents survenant avec des lasers et tous les matériaux de comblement qui appartiennent pour leur quasi totalité à la législation « dispositif

médical implantable ». Cette déclaration doit se faire malgré le dialogue difficile avec les fabricants qui assurent commerce, publicité mais rares études ouvertes, peu significatives ; malgré également le nomadisme des patient(e)s ignorant les traitements reçus ou la superposition des traitements injectés et l'absence de traçabilité dans les dossiers médicaux. La déclaration doit être également faite concernant ces matériaux de comblement, même s'il existe un suivi associatif de dermatologues vigipil@dermatonet.com qui n'a pas valeur de surveillance sanitaire. Le dermatologue doit reprendre les données du devis, obligatoire depuis 1997, indiquant le nom du produit, le coût du produit etc.

COMMENT DÉCLARER ?

1. Identification du déclarant.

2. Dispositif : indiquer le numéro de série, le numéro de lot, la dénomination connue du DM afin de l'adresser à la sous commission technique compétente.

3. Incident : date, conséquences pour le patient, mesures prises.

(pour les incidents graves, le déclarant doit s'assurer que son signalement a bien été pris en compte par le Ministère et un accusé de réception lui est adressé dans les 48 H).

La déclaration se fait à l'aide du formulaire Cerfa, directement auprès du Directeur Général de l'AFFSSaPS pour les professionnels de santé exerçant à titre libéral et auprès du correspondant local pour ceux exerçant dans un établissement de santé (formulaire disponible sur le site du Ministère de la Santé).

Par ailleurs, les coordonnées de l'AFFSSaPS sont :

AFFSSaPS

143-147, boulevard Anatole France

95285 Saint Denis Cedex.

Tél. : 01 55 87 30 00.

Fax : 01 55 87 30 12.

Site Internet : <http://www.afssaps.sante.fr/>

Il faut rappeler que des sanctions lourdes peuvent être infligées en cas d'abstention de signalement pour toute personne ayant eu connaissance d'un incident ou risque d'incident ayant entraîné la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient : emprisonnement de 4 ans ou amende de 76 200 euros (500 000 FF).