

## Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 19 septembre 2023

Par

LEA CONTAMIN

Née le 9 mai 1996 à Brive-la-Gaillarde

### **Evaluation de la performance de la méthode française d'imputabilité de 2011 pour son utilisation en vigilance des essais cliniques : étude multicentrique rétrospective**

Thèse dirigée par Madame le Professeur Marie-Laure LAROCHE et Madame le Docteur Sabrina CREPIN

Examineurs :

M. Nicolas PICARD, Professeur des Universités - Hospitalo-Universitaires, CBRS,  
CHU de Limoges Président

Mme. Marie-Laure Laroche, Professeur des Universités - Hospitalo-Universitaires,  
CBRS, CHU de Limoges Directrice, Juge

Mme. Sabrina Crépin, Docteur en pharmacie, Praticien hospitalier, CBRS,  
CHU de Limoges Co-directrice, Juge

Mme. Perrine Robin, Docteur en pharmacie, Praticien hospitalier, PRI,  
CHU de Montpellier Juge

M. Roland Lawson, Maitre de conférences des Universités - Universitaires,  
INSERM U1248, CHU de Limoges Juge





## Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 19 septembre 2023

Par LEA CONTAMIN

Née le 9 mai 1996 à Brive-la-Gaillarde

### **Evaluation de la performance de la méthode française d'imputabilité de 2011 pour son utilisation en vigilance des essais cliniques : étude multicentrique rétrospective**

Thèse dirigée par Madame le Professeur Marie-Laure LAROCHE et Madame le Docteur Sabrina CREPIN

#### Examineurs :

M. Nicolas PICARD, Professeur des Universités - Hospitalo-Universitaires, CBRS,  
CHU de Limoges Président

Mme. Marie-Laure Laroche, Professeur des Universités - Hospitalo-Universitaires,  
CBRS, CHU de Limoges Directrice, Juge

Mme. Sabrina Crépin, Docteur en pharmacie, Praticien hospitalier, CBRS,  
CHU de Limoges Co-directrice, Juge

Mme. Perrine Robin, Docteur en pharmacie, Praticien hospitalier, PRI,  
CHU de Montpellier Juge

M. Roland Lawson, Maitre de conférences des Universités - Universitaires,  
INSERM U1248, CHU de Limoges Juge



# Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

---

Le 1<sup>er</sup> septembre 2022

## Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

## Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

## Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

## Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

|                         |  |
|-------------------------|--|
| M. PICARD Nicolas       | Pharmacologie  |
| Mme ROGEZ Sylvie        | Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie |
| M. SAINT-MARCOUX Franck | Toxicologie  |

## Professeurs des Universités – Universitaires

|                       |  |
|-----------------------|--|
| M. BATTU Serge        | Chimie analytique et bromatologie                        |
| M. CARDOT Philippe    | Chimie analytique et bromatologie                        |
| M. COURTIOUX Bertrand | Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie |
| M. DESMOULIERE Alexis | Physiologie  |
| M. DUROUX Jean-Luc    | Biophysique et mathématiques                             |
| Mme FAGNÈRE Catherine | Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique    |
| M. LIAGRE Bertrand    | Biochimie et biologie moléculaire                        |
| Mme MAMBU Lengo       | Pharmacognosie   |
| M. TROUILLAS Patrick  | Biophysique et mathématiques                             |

**Mme VIANA Marylène** Pharmacie galénique

**Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires**

**M. BARRAUD Olivier (\*)** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**Mme. CHAUZEIX Jasmine** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**M. JOST Jérémie** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**Maitres de Conférences des Universités – Universitaires**

**M. BASLY Jean-Philippe (\*)** Chimie analytique et bromatologie

**Mme BEAUBRUN-GIRY Karine** Pharmacie galénique

**Mme BÉGAUD Gaëlle** Chimie analytique et bromatologie

**M. BILLET Fabrice** Physiologie

**Mme BONAUD Amélie** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**M. CALLISTE Claude** Biophysique et mathématiques

**M. CHEMIN Guillaume** Biochimie et biologie moléculaire

**Mme CLÉDAT Dominique** Chimie analytique et bromatologie

**M. COMBY Francis** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**Mme DELEBASSÉE Sylvie** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**Mme DEMIOT Claire-Elise (\*)** Pharmacologie

**M. FABRE Gabin** Biophysique et mathématiques

**M. LABROUSSE Pascal (\*)** Botanique et cryptogamie

**Mme LAVERDET Betty** Pharmacie galénique

**M. LAWSON Roland** Pharmacologie

**M. LÉGER David** Biochimie et biologie moléculaire

**Mme MARRE-FOURNIER Françoise** Biochimie et biologie moléculaire

|                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| <b>M. MERCIER Aurélien</b>          | Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie |
| <b>Mme MILLOT Marion (*)</b>        | Pharmacognosie   |
| <b>Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia</b> | Pharmacie galénique                                      |
| <b>Mme POUGET Christelle (*)</b>    | Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique    |
| <b>M. TOUBLET François-Xavier</b>   | Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique    |
| <b>M. VIGNOLES Philippe (*)</b>     | Biophysique et mathématiques                             |

**(\*) Titulaire de l’Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)**

**Assistant Hospitalo-Universitaire**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <b>Mme MARCELLAUD Elodie</b> | Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique |
|------------------------------|---|

**Attachés Temporaires d’Enseignement et de Recherche**

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| <b>M. DELMON Cédric</b>           | Pharmacognosie, botanique et mycologie     |
| <b>Mme KENE MALAHA Angéladine</b> | Épidémiologie, statistique, santé publique |

**Enseignants d’anglais**

|                            |                     |
|----------------------------|---------------------|
| <b>M. HEGARTY Andrew</b>   | Chargé de cours     |
| <b>Mme VERCELLIN Karen</b> | Professeur certifié |

# Remerciements

---

## Remerciements

Là où il y a de la volonté il y a un chemin. Ce chemin a été long et sinueux mais ça en valait la peine, la vue y est comme à Aubazine, c'est-à-dire, magique. Merci à toutes les personnes qui m'ont permis de m'élever et qui ont contribué à ma réussite.

### **Aux membres qui composent mon jury :**

#### **Au Président du jury, Monsieur le professeur Nicolas PICARD,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury et d'avoir eu la patience de m'accompagner jusqu'à ce jour de soutenance.

Je vous adresse mes sincères remerciements pour la qualité de vos enseignements, la bienveillance que vous apportez aux étudiants, le partage de vos connaissances en pharmacologie, votre sens de l'humour, les instants réseaux et l'utilisation du « 5HT, le sixième offert ». Veuillez trouver ici l'expression de ma plus grande gratitude et le témoignage de mon profond respect.

#### **A ma directrice de thèse, Madame le professeur Marie-Laure LAROCHE,**

Pour la confiance que vous m'avez accordée en m'aiguillant dans ce travail. Je vous remercie de m'avoir encouragé dans ce sujet de thèse et d'en être la directrice. Veuillez trouver ici mes plus sincères remerciements.

#### **A ma co-directrice de thèse, Madame le docteur Sabrina CREPIN,**

Pour la qualité de l'enseignement que vous m'avez inculqué, lors de mon premier stage en vigilance des essais cliniques lors de mon externat, soyez assurée de toute ma sympathie et de mon profond respect.

Je suis très heureuse que vous m'ayez généreusement accompagné dans la rédaction, la concrétisation et la correction de ce projet fou.

Pour votre investissement, votre soutien et vos conseils constructifs, recevez mes remerciements les plus sincères, cette thèse est également la vôtre.

#### **A Roland, membre de mon jury,**

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Honnêtement, il m'a paru évident de te solliciter pour tous les instants partagés ensemble au cours de notre cursus et lors de congrès. Je souhaitais donc te témoigner toute ma gratitude.

#### **A Perrine, membre de mon jury,**

Je te remercie pour ta confiance depuis le début, de m'avoir intégrée au sein de ton équipe et de m'avoir aidée à prendre confiance en moi dans l'exercice de la profession. Durant ces années à tes côtés, j'ai pu acquérir savoirs, conseils, connaissances, rigueur, autonomie, des qualités essentielles au métier de vigilant.

Je te remercie sincèrement d'avoir contribué à ce projet et à mon évolution personnelle.

**Aux équipes qui m'ont accueillie :**

**A toute l'équipe de la pharmacie de Castelsarrasin,**

Merci de m'avoir accueilli et formé à la pharmacie d'officine durant mes étés, vous m'avez appris la patience et la rigueur deux clés nécessaires à mon métier de vigilant. A bientôt !

**A toute l'équipe du CRPV de Limoges,**

Merci du temps que vous m'avez accordé, pour votre écoute et votre réactivité.

Je tiens tout particulièrement à remercier Hélène, c'est un réel plaisir d'avoir travaillé avec toi et particulièrement pour le partage de ta passion pour la pharmacovigilance. C'est ce partage qui m'a orientée dans mon choix professionnel. Pour la confiance que tu m'as témoignée en acceptant de suivre ce travail. Reçois mes remerciements les plus sincères.

**A toute l'équipe de la DRI de Montpellier,**

Aux serpentards (les vrais pas les faux), j'ai adoré travailler avec vous, je garderai à coup sûr une trace indélébile de ce passage grâce à vous.

A Morgane, stagiaire et petit « *kind* » incroyable, je garde en souvenir ta cohésion sans faille. Un grand merci pour ta contribution dans ce travail. On aura bien rigolé. A bientôt pour une partie de dés !

A Sawsan, sans qui ce travail n'aurait pas été possible.

**A tous ceux qui ont soutenu mon travail par leur présence et leur implication,**

A tous les enseignants de la faculté de pharmacie de Limoges. Merci d'avoir fourni tant d'efforts pour nous, même lorsque que ce n'était pas évident lors des confinements. A tout le personnel administratif et à tous les employés, je dis merci.

À toutes les personnes ayant participé de près ou de loin aux questionnaires.



## **A mes proches :**

### **Papa, Maman,**

Je ne sais pas par où commencer, vous avez donné tout ce que vous pouviez pour que Luc, Jean-Baptiste et moi, ayons une belle enfance en nous inculquant les valeurs des choses. Je vous en serai éternellement reconnaissante, c'est grâce à vous que j'ai pu faire ces études même si vous n'avez jamais vraiment tout compris. Mon parcours n'a pas été simple, plein de rebondissements, mais merci pour votre soutien sans faille car vous m'avez permis d'en arriver là et de réaliser mes rêves.

Merci d'avoir su m'épauler dans les moments difficiles, d'avoir cru en moi, de la confiance que vous m'avez accordée (depuis ma naissance). Merci de toute l'aide au quotidien, j'ai eu les meilleures conditions pour en arriver là, cette réussite est aussi la vôtre.

Baboun, « là où il y a de la volonté il y a un chemin », ces remerciements ont commencé comme ceci, merci pour ton implication que ce soit dans la relecture de cette thèse (loin de ton sujet de prédilection) comme pour la relecture de tous mes autres travaux et l'écriture de ma vie. Tu as été mon inspiration depuis que je suis toute petite, tout ce que j'ai fait, je l'ai aussi fait pour toi.

Mam's, merci de m'avoir aidée à lâcher prise par moments, merci pour tes conseils sur la vie, grâce à toi je ne saute pas de la fenêtre si une copine veut le faire, merci d'avoir trouvé les bons mots au bon moment.

Merci de toute l'aide au quotidien, j'ai eu les meilleures conditions pour réussir. Je vous aime même s'il n'y a pas de mots assez forts pour exprimer la gratitude que j'ai pour tout ce que vous avez fait pour moi.

### **Mes grands-parents,**

Merci pour vos conseils de vie, pour votre présence inspirante et divertissante, pour votre générosité, votre simplicité et pour les plats réconfortants que vous avez pu me faire pendant mes « vacances » (c'est-à-dire les révisions).

Chantal, merci aussi d'avoir mis à disposition ton jardin et tes vieux livres pour mon herbier, ton panier pour la reconnaissance des champignons ça m'a beaucoup aidé ! Papi Maurice est sûrement fier depuis là-haut.

Merci pour tout le temps passé ensemble en espérant qu'il soit encore long, je vous transmets tout mon amour et vous remercie pour tout ce que vous avez faits pour vos petits-enfants.

### **Mes frères,**

On a grandi ensemble et je sais que je pourrai toujours compter sur vous et inversement même si vous êtes « relous » par moment je vous remercie pour notre si belle et précieuse complicité ainsi que pour toutes nos chamailleries. Comme le dit un grand homme (aka Orelsan) « la fin du désert se cache peut-être derrière chaque dune », si je l'ai fait vous pouvez le faire, accrochez-vous. Merci pour votre soutien et de me pousser à continuer. Je vous souhaite du bonheur et sachez que je suis fière de ce que vous devenez, même si je ne témoigne pas mon affection de manière démonstrative, sachez que je vous aime énormément.

### **Ma belle-famille,**

Vous êtes avec moi d'une générosité sans égale. Je vous remercie pour tout ce que vous faites et la belle-famille que vous formez. Prenez bien soins de vous.

### **A Noémie et Romain,**

Mes frères, mes meilleurs amis, que serai-je devenue sans vous ? Une décennie déjà... On a vécu sous le même toit et on a pu se plaindre sans modération et je vous en remercie (j'en suis nostalgique) ! Je n'aurai jamais assez de place pour vous témoigner à quel point vous comptez pour moi.

Nono, on se connaît depuis la PACES, ça commence à remonter. Tout d'abord voisine de stress dans ce concours, puis colocataire et rien n'a changé malgré la distance. Copine de bizarrerie, merci de m'avoir accompagné dans toutes mes galères et même dans ma passion pour les poneys. Merci pour toutes tes relectures !

Roro, la légende raconte que notre amitié aurait été forgée en TP dans un bain débordant de  $\text{KMnO}_4$ , nous pratiquions la chimie pour atteindre l'alchimie. Mais, à défaut de pierre philosophale, nous étions collègue de pause puis de WEI, l'autre homme de ma vie, ta persévérance et ta nonchalance font de toi l'homme que tu es et contribue à ta réussite.

Je vous remercie pour votre lucidité quand j'en manquais. Nous saurons toujours nous retrouver, au détour d'une dinguerie, d'une partie de plateau ou d'un bar.

### **A Stéphanie,**

Après notre rencontre et notre entente, somme toute inattendue, je sais que tu es l'une des personnes sur qui je peux toujours compter. Quand on te connaît, on sait à quel point tu es une personne extraordinaire, je suis très fière d'être ton amie. Merci pour ta gentillesse, ton humour bancal, tes conseils, ton soutien, ta relecture de ce travail ainsi que tous ces moments que nous avons partagés. Je sais que tu seras toujours là pour me soutenir.

### **A mes amis,**

Notamment Marie-Claire, Pauline, Laurène, Lucie, Romane, Margot, Maelle, Alysse, Amandine, pour toutes ces années passées à se soutenir et pour tous ces bons moments passés ensemble, puisse-t-il y en avoir d'autres. Merci pour tous ces souvenirs, ça n'aurait pas été pareil sans vous. Grâce à vous ces années resteront inoubliables.

Merci à la champion's liste et surtout à PM. Je garderai cette année dans un coin de ma tête. Soyez-en certains ! Aux collègues de Fête dans La Plus Belle Ville De France, merci à tous d'avoir rendu ces années bien plus folles.

### **A Zabreyno,**

Mon Zazou, même si tu ne liras jamais ses lignes, mais c'est en partie grâce à toi que j'en suis là. Merci de m'avoir appris que la vie n'est pas un long fleuve tranquille et qu'il faut une main d'acier dans un gant de velours pour résoudre la plupart des problèmes. A tous ses moments, « calme, en avant, droit ».

## **A toi Maxime,**

Le meilleur pour la fin mais aussi le plus difficile à écrire, merci d'être dans ma vie, merci de me supporter. Je me souviendrai toujours de notre rencontre, dans cet amphithéâtre en PACES. Je te remercie pour tous ces bons moments passés avec toi. Je sais que je peux toujours compter sur toi.

Merci pour ton amour et la douceur que tu apportes à mon quotidien. On a eu des hauts et des bas que l'on a toujours traversés ensemble, enfin à trois avec Zazou. Durant toutes ces années, je t'ai vu évoluer et j'admire ce que tu es devenu. La vie est plus simple à tes côtés, je t'aime.

A tous ceux que je ne nomme pas, mais que je n'oublie pas, ne vous vexez surtout pas. Merci d'avoir croisé mon chemin et écrit un bout de celui-ci en ma compagnie.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Liste des abréviations

---

a : délai de survenu de l'effet par rapport à la prise du médicament

AMC : Autre Maladie Concomitante

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

APE : Autre Procédure Expérimentale

ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique

AuTC : Autre Traitement Concomitant

A-V : Atrio-Ventriculaire

b : notion d'arrêt, de poursuite ou de modification de la posologie de médicament

B : score Bibliographique

BARDI : « *Bayesian Adverse Reactions Diagnostic Instrument* » (Instrument de diagnostic des effets indésirables bayésiens)

BPC : Bonne Pratique Clinique

C : score Chronologique

CAST : « *Cardiac Arrhythmia Suppression Trial* » (Essai de suppression de l'arythmie cardiaque)

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CIOMS : « *Council for International Organizations of medical sciences* » (conseil des organisations internationales des sciences médicales conseil des organisations internationales des sciences médicales)

CM-E : Couple Médicament expérimental – Evènement indésirable grave

CRF : « *Case Report Form* » (cahier d'observation)

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

CSP : Code de la Santé Publique

EC : Essai Clinique

EI : Effet Indésirable

EIG : Effet Indésirable Grave

EMA : « *European Medicines Agency* » (Agence européenne des médicaments)

EVDBMS : « *Eudravigilance Database Management Systems* » (système de gestion de données d'Eudravigilance)

EVCTM : « *Eudravigilance Clinical Trials Module* » (Module essais cliniques d'Eudravigilance)

EvI : Evènement Indésirable

EvIG : Evènement Indésirable Grave

EVPM : « EudraVigilance Post-autorisation Module » (Le module post-autorisation d'EudraVigilance)

DCI : Dénomination Commune Internationale

F : Féminin

FDA : « *Food and Drug Administration* » (Administration des aliments et des médicaments)

GVP : « *Good pharmacoVigilance Practices* » (bonnes pratiques de pharmacovigilance)

H : Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation

HPST : Hôpital, Patients, Santé et Territoire

I : score d'Imputabilité intrinsèque

IB : score d'imputabilité globale (imputabilité intrinsèque (I) et extrinsèque (B))

IC : Intervalle de Confiance

ICH : « *the International Council for Harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use* » (Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain)

ICSR : « *Individual Case Safety Report* » (rapport de sécurité de cas individuel)

In : Invalidité / Incapacité temporaire ou permanente

ISO : « *International Organization for Standardization* » (organisation internationale de normalisation)

IRB : « *Institutionnal Review Board* » (Comité de révision institutionnel, Comité d'éthique)

L : examen complémentaire spécifique fiable

M : Masculin

MS : Médicalement Significatif

Mfr : Méthode française d'imputabilité de 2011

MJPV : Mise en Jeu du Pronostic Vital

n : Nombre de l'échantillon

n° : Numéro

N : Nombre total de l'effectif

NA : Non Applicable

NCT : Numéro « *Clinical Trials* » (numéro essais cliniques)

NI : Niveau d'informativité

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OMS-UMC : OMS- « *Uppsala Monitoring Centre* » (OMS-Centre de surveillance d'Uppsala)

P : Point

PE : Procédure expérimentale

PEIPS : « *Performance Evaluation of the 2011 french ImPutability method for clinical trial Safety: retrospective multicenter study* » (Evaluation de la performance de la méthode française d'imputabilité de 2011 pour son utilisation en vigilance des essais cliniques : étude multicentrique rétrospective)

PM : Progression de la Maladie à l'étude

PRAC : « *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* » (Comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance)

R : Réadministration

RCP : Résumé Caractéristique du Produit

REC : Règlement européen (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE (Règlement d'Execution de la Commission)

RIPH : Recherche Impliquant la Personne Humaine

RL : Raisonnablement lié

RNL : Raisonnablement non lié

ROC : « *Receiver Operating Characteristic* » (caractéristique de fonctionnement du récepteur ou caractéristique de performance)

RUCAM : « Roussel Uclaf Causality Assessment Method » (méthode d'évaluation de la causalité de Roussel Uclaf)

S : score sémiologique

SE : « *Safety Easy* » (base de données de vigilance)

SOC : « *System Organ Class* » (Classification par discipline médicale)

SUSAR : « Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction » (effet indésirable grave et inattendu)

UE : Union Européenne

VPP : Valeur Prédicative Positive

VPN : Valeur Prédicative Négative

## Table des matières

|   |    |
|---|----|
| Introduction .....  | 22 |
| I. La vigilance : des essais cliniques au « <i>post-marketing</i> » .....                             | 24 |
| I.1. La vigilance : généralités.....  | 24 |
| I.1.1. Les différents types de vigilance.....   | 24 |
| I.1.2. Histoire .....   | 26 |
| I.1.3. Les effets indésirables .....  | 30 |
| I.1.3.1. Les effets indésirables de type A.....   | 30 |
| I.1.3.2. Les effets indésirables de type B.....   | 30 |
| I.1.3.3. Les effets indésirables de type C .....  | 31 |
| I.2. La vigilance des essais cliniques .....  | 31 |
| I.2.1. Définition .....   | 32 |
| I.2.1.1. Evènement indésirable.....   | 32 |
| I.2.1.2. Effet indésirable .....  | 32 |
| I.2.1.3. Médicament .....   | 33 |
| I.2.1.4. Acteurs.....   | 33 |
| I.2.2. Les essais cliniques.....  | 34 |
| I.2.3. Réglementation .....   | 36 |
| I.2.3.1. Le code de Nuremberg (1947) .....  | 37 |
| I.2.3.2. La déclaration d'Helsinki (1964) .....   | 37 |
| I.2.3.3. La loi Huriet-Serusclet (1988).....  | 37 |
| I.2.3.4. Directive européenne (2001).....   | 37 |
| I.2.3.5. Loi de Santé publique (2004) .....   | 37 |
| I.2.3.6. Décision du 24 novembre 2006.....  | 38 |
| I.2.3.7. Loi Jardé (2012).....  | 38 |
| I.2.3.8. Règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage<br>humain (2014)..... | 38 |
| I.3. La vigilance « <i>post-marketing</i> ».....  | 39 |
| I.3.1. Définition .....   | 39 |
| I.3.2. La Pharmacovigilance .....   | 39 |
| I.3.3. Réglementation .....   | 40 |
| I.3.3.1. Les règlements européens.....  | 41 |
| I.3.3.2. La loi Hôpital, patients, santé et territoire (HPST, 2009).....                              | 41 |
| I.4. Les différences entre les systèmes de vigilance du médicament .....                              | 42 |
| I.4.1. La population exposée .....  | 42 |
| I.4.2. L'utilisation du médicament .....  | 42 |
| I.4.3. Les données.....   | 43 |
| I.4.4. La période d'exposition.....   | 43 |
| I.4.5. Le système de notification .....   | 43 |
| I.5. Eudravigilance .....   | 44 |
| II. Généralités concernant l'imputabilité .....   | 45 |
| II.1. Généralités .....   | 45 |
| II.1.1. Histoire .....  | 45 |
| II.1.2. Définition .....  | 46 |
| II.1.3. Réglementation .....  | 46 |
| II.2. Les méthodes d'imputabilité.....  | 49 |



|  |    |
|--|----|
| II.2.1. Généralité.....  | 49 |
| II.2.2. Le jugement d'expert.....  | 50 |
| II.2.3. Les algorithmes.....   | 51 |
| II.2.3.1. La méthode Naranjo.....  | 54 |
| II.2.3.2. La méthode OMS-UMC.....  | 55 |
| II.2.3.3. La méthode française d'imputabilité de 2011.....                     | 57 |
| II.2.4. Les méthodes probabilistes.....  | 63 |
| II.3. Vers une méthode idéale.....   | 64 |
| III. Méthodes.....   | 66 |
| III.1. Informations administratives.....                                       | 66 |
| III.2. Résumé du projet.....   | 67 |
| III.2.1. Contexte et justification.....  | 67 |
| III.2.1.1. Rationnel.....  | 67 |
| III.2.1.2. Hypothèse.....  | 67 |
| III.2.2. Objectifs.....  | 67 |
| III.3. Méthodologie.....   | 68 |
| III.3.1. Centres.....  | 68 |
| III.3.2. Personnes impliquées.....   | 68 |
| III.3.3. Population d'étude.....   | 69 |
| III.3.4. Critère d'évaluation.....   | 69 |
| III.3.4.1. Objectif principal.....   | 69 |
| III.3.4.2. Objectifs secondaires.....  | 69 |
| III.3.5. Description de l'objet de l'étude.....                                | 69 |
| III.3.5.1. Objectif principal.....   | 69 |
| III.3.5.2. Objectifs secondaires.....  | 70 |
| III.3.5.3. Utilisation d'un « Gold Standard ».....                             | 71 |
| III.3.5.4. Choix de la Mfr.....  | 71 |
| III.3.6. Perspective et résultats attendus.....                                | 71 |
| III.4. Gestion et analyse des données.....                                     | 72 |
| III.4.1. Données échangées.....  | 72 |
| III.4.2. Recueil de données.....   | 72 |
| III.4.3. Stockage et archivage.....  | 72 |
| III.4.4. Analyse des données.....  | 73 |
| IV. Résultats.....   | 75 |
| IV.1. Ensemble de données.....   | 75 |
| IV.1.1. Recherches cliniques concernées.....                                   | 75 |
| IV.1.2. Médicaments expérimentaux concernés.....                               | 78 |
| IV.1.3. Inclusion des cas d'évènements indésirables graves.....                | 80 |
| IV.1.4. Description des cas.....   | 83 |
| IV.1.5. Imputabilité prédéfinie des CM-E en 2021.....                          | 86 |
| IV.2. Résultats du questionnaire.....  | 87 |
| IV.2.1. Données épidémiologiques.....  | 87 |
| IV.2.2. Pratique courante des unités.....                                      | 90 |
| IV.2.3. Identification des difficultés des vigilants lors de l'imputation..... | 93 |
| IV.2.4. Intérêt des acteurs pour l'harmonisation d'une méthode.....            | 95 |
| IV.3. Résultats des analyses d'imputabilité.....                               | 99 |
| IV.3.1. Analyse descriptive des données.....                                   | 99 |

|  |     |
|--|-----|
| IV.3.1.1. Evaluation des cas par la méthode EVCTM.....   | 99  |
| IV.3.1.1.1. Evaluation des cas par Senior EVCTM 1.....   | 99  |
| IV.3.1.1.2. Evaluation des cas par senior EVCTM 2 .....  | 99  |
| IV.3.1.1.3. Evaluation globale de la causalité selon la méthode EVCTM .....                          | 100 |
| IV.3.1.2. Evaluation des cas par la méthode Mfr.....   | 100 |
| IV.3.1.2.1. Evaluation des cas par l'évaluateur EC .....   | 100 |
| IV.3.1.2.2. Evaluation des cas par l'évaluateur CRPV .....   | 101 |
| IV.3.1.2.3. Evaluation des cas par le junior EC.....   | 102 |
| IV.3.1.2.4. Evaluation globale de la causalité selon la Mfr .....                                    | 102 |
| IV.3.2. Résultats de l'objectif principal .....  | 104 |
| IV.3.3. Résultats de l'objectif secondaire 1 .....   | 107 |
| IV.3.3.1. Analyse intra-évaluateur de senior EVCTM 1 .....   | 107 |
| IV.3.3.2. Analyse intra-évaluateur de senior EVCTM 2 .....   | 107 |
| IV.3.3.3. Analyse intra-évaluateur globale.....  | 108 |
| IV.3.4. Résultats de l'objectif secondaire 2 .....   | 108 |
| IV.3.5. Résultats de l'objectif secondaire 3 .....   | 109 |
| IV.3.6. Analyse de concordance inter-évaluateurs entre l'évaluateur EC et l'évaluateur<br>CRPV ..... | 109 |
| IV.3.6.1. Analyse de concordance inter-évaluateurs entre l'évaluateur EC et le junior<br>EC .....    | 110 |
| IV.3.6.2. Analyse de concordance inter-évaluateurs entre l'évaluateur CRPV et le<br>junior EC.....   | 111 |
| V. Discussion .....  | 113 |
| V.1. Ensemble de données.....  | 113 |
| V.2. Questionnaire .....   | 114 |
| V.3. Objectif principal .....  | 115 |
| V.4. Objectifs secondaires .....   | 116 |
| V.4.1. Objectif secondaire 1 .....   | 116 |
| V.4.2. Objectif secondaire 2 .....   | 117 |
| V.4.3. Résultats globaux de la méthode EVCTM.....  | 118 |
| V.4.4. Objectif secondaire 3 .....   | 118 |
| V.5. Limites.....  | 120 |
| V.6. Perspectives.....   | 122 |
| Conclusion .....   | 124 |
| Références bibliographiques .....  | 126 |
| Annexes .....  | 137 |
| Serment De Galien.....   | 184 |

## Table des illustrations

---

|  |     |
|--|-----|
| Figure 1 : Hiérarchie des événements indésirables .....  | 32  |
| Figure 2 : Responsabilité des acteurs des EC .....   | 33  |
| Figure 3 : Domaines d'application de la vigilance des EC.....  | 35  |
| Figure 4 : Chronologie des règlements régissant les EC en France .....   | 36  |
| Figure 5 : Chronologie des règlements régissant la pharmacovigilance .....   | 40  |
| Figure 6 : Les différentes méthodes d'imputabilité.....  | 49  |
| Figure 7 : Répartition du type d'étude par centre .....  | 76  |
| Figure 8 : Répartition des phases d'étude par centre.....  | 77  |
| Figure 9 : Répartition des classes ATC des médicaments expérimentaux utilisés .....  | 78  |
| Figure 10 : Répartition des classes ATC des médicaments expérimentaux par centre .....   | 79  |
| Figure 11 : Logigramme de l'inclusion des CM-E dans l'étude.....   | 80  |
| Figure 12 : Répartition du nombre de cas par centre .....  | 82  |
| Figure 13 : Répartition du sexe des participants .....   | 83  |
| Figure 14 : Répartition du critère de gravité des cas.....   | 84  |
| Figure 15 : Répartition de l'évolution des cas .....   | 85  |
| Figure 16 : Répartition socio-professionnelle des répondants.....  | 87  |
| Figure 18 : Nombre de répondants ayant travaillé dans un CRPV .....  | 88  |
| Figure 19 : Répartition du niveau d'expérience des répondants.....   | 89  |
| Figure 20 : Pratique de double vérification des cas de vigilance.....  | 90  |
| Figure 21 : Répartition des méthodes d'imputabilité utilisées dans les cellules de vigilance des EC .....                          | 91  |
| Figure 22 : Proportion d'utilisation de la Mfr en dehors des EC par les répondants .....   | 92  |
| Figure 23 : Difficultés rencontrées dans l'imputation des cas de vigilance pour les répondants .....                               | 93  |
| Figure 24 : Personnel vers qui se réfèrent les répondants lorsqu'ils éprouvent des difficultés à imputer un cas de vigilance ..... | 94  |
| Figure 25 : Répartition des points importants d'une méthode d'imputabilité pour les répondants .....                               | 95  |
| Figure 26 : Points que changeraient instantanément les répondants à la méthode EVCTM s'ils pouvaient le faire .....                | 96  |
| Figure 27 : Proportion de participants prêt à utiliser la Mfr dans les essais cliniques si elle est performante.....               | 97  |
| Figure 28 : Point pour lesquels la Mfr serait intéressante pour les EC .....   | 98  |
| Figure 29 : Courbe ROC de comparaison des méthodes EVCTM et Mfr .....  | 105 |

## Table des tableaux

---

|  |     |
|--|-----|
| Tableau 1 : Les différents types de vigilances .....   | 25  |
| Tableau 2 : Les différents types d'effets indésirables.....  | 31  |
| Tableau 3 : Imputabilité en Europe .....   | 47  |
| Tableau 4 : Imputabilité aux États-Unis .....  | 47  |
| Tableau 5 : Algorithmes les plus connus .....  | 53  |
| Tableau 6 : Questionnaire de l'échelle Naranjo .....   | 54  |
| Tableau 7 : Catégorie de la méthode OMS-UMC .....  | 56  |
| Tableau 8 : Estimation du score d'informativité.....   | 58  |
| Tableau 9 : Estimation du score bibliographique .....  | 58  |
| Tableau 10 : Table de décision combinant les critères chronologiques .....                                       | 60  |
| Tableau 11 : Tableau de décision des critères sémiologiques .....  | 61  |
| Tableau 12 : Obtention du score d'imputabilité intrinsèque (I) .....   | 62  |
| Tableau 13 : tableau récapitulatif des différentes méthodes d'imputabilité.....                                  | 64  |
| Tableau 14 : Numéro d'identification de l'étude PEIPS.....   | 66  |
| Tableau 15 : Description des personnes impliquées dans l'étude.....  | 68  |
| Tableau 16 : Présentation administrative des études cliniques étudiées .....                                     | 75  |
| Tableau 17 : Présentation du nombre de participant, de cas et d'analyse par étude.....                           | 81  |
| Tableau 18 : Répartition des CM-E selon l'imputabilité du promoteur.....   | 86  |
| Tableau 19 : Répartition des CM-E selon l'imputabilité de l'investigateur.....                                   | 86  |
| Tableau 20 : Jugement de causalité selon EVCTM par senior EVCTM 1 .....  | 99  |
| Tableau 21 : Jugement de causalité selon EVCTM par senior EVCTM 2 .....  | 99  |
| Tableau 22 : Jugement de causalité selon EVCTM par les Séniors EVCTM .....                                       | 100 |
| Tableau 23 : Jugement de causalité selon la Mfr par l'évaluateur EC.....   | 100 |
| Tableau 24 : Jugement de causalité selon la Mfr par l'évaluateur CRPV .....                                      | 101 |
| Tableau 25 : Jugement de causalité selon la Mfr par le junior EC .....   | 102 |
| Tableau 26 : Jugement de causalité selon la Mfr par les évaluateurs de la Mfr .....                              | 103 |
| Tableau 27 : Concordance des résultats d'imputabilité obtenus entre la méthode EVCTM et la Mfr.....              | 104 |
| Tableau 28 : Classification des évaluations de causalité selon les groupes seuils définis par la courbe ROC..... | 106 |
| Tableau 29 : Comparaison de l'évaluation de causalité des CM-E entre 2021 et 2023 de senior EVCTM 1 .....        | 107 |

|   |     |
|---|-----|
| Tableau 30 : Comparaison de l'évaluation de causalité des cas entre 2021 et 2023 de senior EVCTM 2.....   | 107 |
| Tableau 31 : Comparaison de l'évaluation de causalité des cas entre 2021 et 2023 de senior EVCTM 1et 2.....                                     | 108 |
| Tableau 32 : Comparaison de l'évaluation de causalité entre senior EVCTM 1 et senior EVCTM 2.....   | 108 |
| Tableau 33 : Comparaison globale de l'évaluation de causalité entre l'évaluateur EC et l'évaluateur CRPV .....                                  | 109 |
| Tableau 34 : Comparaison de l'évaluation de causalité entre l'évaluateur EC et l'évaluateur CRPV lors de l'application du seuil déterminé ..... | 109 |
| Tableau 35 : Comparaison globale de l'évaluation de causalité entre l'évaluateur EC et le junior EC .....                                       | 110 |
| Tableau 36 : Comparaison de l'évaluation de causalité entre l'évaluateur EC et le junior EC lors de l'application du seuil déterminé .....      | 110 |
| Tableau 37 : Comparaison globale de l'évaluation de causalité entre l'évaluateur CRPV et le junior EC .....                                     | 111 |
| Tableau 38 : Comparaison de l'évaluation de causalité entre l'utilisateur CRPV et le junior EC pour le seuil déterminé .....                    | 112 |

## Introduction

---

Les recherches cliniques sont des études réalisées sur l'être humain. La France en est un acteur important, avec 34 089 essais répertoriés dans la base de données [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (1). Ces recherches permettent l'obtention de nouvelles connaissances et perspectives à visée médicale voulant garantir, aux patients, efficacité, sécurité et bonne tolérance pour tous les médicaments.

La réglementation des essais cliniques (EC) médicaments est en constante évolution avec le règlement européen (2) adopté, en France, en mai 2014 et entré en vigueur le 31 janvier 2022 en remplacement de la directive 2001/20/CE (3). Ces textes vont indubitablement dans le sens d'un renforcement de la sécurité des participants, pour autant, toute participation à un projet de recherche clinique demeure source de risques pour le volontaire sain ou malade.

La vigilance des EC consiste à surveiller, évaluer, prévenir et gérer le risque d'évènements indésirables (Evi) résultants de l'utilisation d'un produit expérimental. Elle s'exerce en permanence, tout au long de la vie du produit, et constitue un pilier du contrôle de sa sécurité. En fonction de l'étude clinique, la réglementation diffère mais un élément demeure : l'imputabilité.

L'imputabilité est un concept juridique qui exprime la possibilité qu'un Evi soit attribué à un médicament. En pratique, il est souvent difficile de repérer, parmi les évènements indésirables graves (EviG) notifiés au promoteur, ceux qui sont le fruit d'une réelle relation causale, de ceux qui ne le sont pas. Il est donc important de trouver la méthode la plus fiable possible pour déterminer l'imputabilité d'un cas. De nombreux termes et échelles de valeurs sont utilisés pour évaluer ce lien. Pour autant, il n'existe actuellement aucune méthode internationale standard.

Compte tenu de ces éléments, dans le domaine de la vigilance des essais cliniques, nous utilisons un résultat d'imputabilité binaire (raisonnablement lié, raisonnablement non lié), imposé par l'agence européenne du médicament (« Eudravigilance clinical trials module », EVCTM). Ce résultat ne nécessite pas de précision sur l'éventuelle méthode utilisée pour définir l'imputabilité. Il existe deux cas de figure : soit il y a des faits suggérant un lien de causalité, soit il n'y a pas de preuve démontrant ce lien de causalité. Le vigilant analyse les documents disponibles pour déterminer s'il existe un lien de causalité potentiel entre l'Evi et le médicament expérimental, sans formaliser ce lien ni se conformer à une grille d'évaluation.

La méthode française d'imputabilité est l'une des premières méthodes mises au point et l'une des trois méthodes les plus utilisées dans le monde. Elle formalise des critères pour déterminer le lien de causalité, tout en étant simple d'utilisation. Elle distingue l'imputabilité intrinsèque et extrinsèque selon des critères bien distincts, évaluables et précis.

Or, il paraît important d'harmoniser et de standardiser une démarche d'imputabilité pour la sécurité des participants, notamment dans le cas où il existe un déséquilibre entre des risques individuels potentiellement élevés (par exemple, la survenue d'un effet indésirable (EI) rare mais très grave) et des bénéfices collectifs intéressants (bonne efficacité et bonne tolérance chez une majorité de personnes). C'est dans ce contexte que nous avons souhaité évaluer si l'utilisation de la méthode française d'imputabilité de 2011 (Mfr), actuellement utilisée dans les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), pouvait donner de bons résultats dans le cadre de la vigilance des EC.

Les acteurs impliqués dans l'imputation des cas d'EvIG, issus d'études cliniques portant sur les médicaments, connaissent les textes législatifs et le rôle de cette imputabilité. Toutefois, leurs appréciations peuvent différer. En effet, nous avons constaté que l'expérience personnelle et la responsabilité qu'elle implique sont sources de divergences dans l'imputation d'un cas.

Si le débat sur l'imputabilité de cas dits « épineux » permet un consensus au sein d'une unité de vigilance, l'imputabilité peut différer d'une institution à une autre, d'un opérateur à un autre et de celle de l'investigateur.

La mise en place d'un consensus avec une méthode d'imputabilité plus précise et adaptée à celle reconnue par Eudravigilance (EVCTM) serait donc intéressante pour le personnel des unités de vigilance des EC et pour la sécurité des participants. Cela permettrait de fournir des preuves solides quant à la potentielle responsabilité ou non d'un médicament expérimental.

Par conséquent, nous avons souhaité évaluer la performance de la Mfr, après évaluation des besoins des différents vigilants des EC. Puis, nous avons évalué les imputabilités établies par différents vigilants sur des cas issus de vigilance des EC. Enfin, nous avons déterminé si la Mfr peut être utilisée dans les EC, ou si des adaptations sont nécessaires. Le but est d'améliorer la sécurité des participants à un EC médicament, en identifiant les EI, pour recommander, au plus vite, la mise en place de mesures de sécurité correctives appropriées.

C'est pourquoi nous avons défini les concepts clés de la vigilance. Ensuite, les différentes méthodes d'imputabilité existantes ont été étudiées. Dans une troisième partie, nous avons expliqué la méthodologie de cette étude. Dans une quatrième partie, nous présentons les résultats qui seront discutés avant d'exposer notre conclusion.

## **I. La vigilance : des essais cliniques au « *post-marketing* »**

---

La vigilance est une discipline clinique, qui contribue au maintien de la sécurité des consommateurs et d'une éthique solide. C'est un indicateur relatif aux normes de soins cliniques dans tous les secteurs visant à la santé publique (4).

Les EI ont des conséquences importantes, car ils peuvent être à l'origine d'une morbidité, d'une mortalité et d'une charge économique non négligeables pour les soins de santé dans le monde malgré leur évaluation lors des EC (5, 6).

### **I.1. La vigilance : généralités**

La vigilance, et en particulier la vigilance à l'égard des médicaments, est une préoccupation majeure de ce siècle pour tous les acteurs impliqués dans le circuit du médicament. Son objectif principal est de surveiller les EI qu'ils soient attendus ou inattendus et de prendre les mesures appropriées pour minimiser les risques pour les utilisateurs.

#### **I.1.1. Les différents types de vigilance**

La vigilance des produits de santé est un ensemble de mesures destinées à surveiller les risques sanitaires et les EI, et à détecter les incidents ou accidents dans le domaine de la santé. Elle vise à protéger la santé publique en contrôlant la qualité, la sécurité et l'efficacité des différentes interventions et traitements reçus par les patients humains ou animaux. Elle s'applique à un large éventail de produits de santé, tels que les médicaments, les cellules souches, les dispositifs médicaux, les compléments alimentaires, les tatouages et les produits cosmétiques.



Une liste non exhaustive des vigilances est donnée dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Les différents types de vigilances

| Type de vigilance                                | Type de produit   |
|--|---|
| <b>Pharmacovigilance</b>                         | Médicaments à usage humain<br>Matières premières à usage pharmaceutique         |
| <b>Matéiovigilance</b>                           | Dispositifs médicaux<br>Produits thérapeutiques annexes                         |
| <b>Réactovigilance</b>                           | Dispositifs de diagnostics in vitro   |
| <b>Hémovigilance</b>                             | Produits sanguins labiles   |
| <b>Biovigilance</b>                              | Organes, tissus, cellules d'origines humaines (exceptés le sang et les gamètes) |
| <b>AMP vigilance</b>                             | Assistance médicale à la procréation  |
| <b>Cosmétovigilance</b>                          | Produits cosmétiques  |
| <b>Addictovigilance</b>                          | Substances psychoactives  |
| <b>Vigilance applicable aux essais cliniques</b> | Tous les essais cliniques   |
| <b>Nutrivigilance</b>                            | Compléments alimentaires<br>Produits alimentaires                               |
| <b>Vigilance vétérinaire</b>                     | Médicaments à usage vétérinaire   |
| <b>Toxicovigilance</b>                           | Produits, substance ou pollution entraînant des effets toxiques chez l'Homme    |

Ces différentes vigilances permettent de mettre en place des mesures correctives pour prévenir les risques liés à l'utilisation des différents produits, dans le but de garantir la sécurité des utilisateurs. Cela explique, s'il en était besoin, l'enjeu majeur de la vigilance en matière de santé publique, tant pour les professionnels de santé que pour les autorités compétentes.

Ainsi peut-on constater que les systèmes de vigilance se sont développés, et continuent de se développer, en réponse aux besoins spécifiques des utilisateurs et des autorités compétentes (7). Dans ce document, nous ne nous intéresserons uniquement à la vigilance appliquée aux médicaments à usage humain des EC au « *post-marketing* » (après commercialisation).

### I.1.2. Histoire

La vigilance, contrairement à la médecine ou la pharmacie, est une discipline récente. Pour autant, la notion d'EI est probablement née avec l'utilisation des premières thérapeutiques. Le célèbre proverbe « *primum non nocere* » d'Hippocrate (410 av. J.-C.), signifiant « *faire du bien, ou au moins ne pas faire de mal* » ou « *d'abord ne pas nuire* » suivant les traductions, en est l'illustration (8).

La vigilance telle que nous la connaissons s'est construite au travers de différents scandales de pharmacovigilance. Certains d'entre eux ayant entraîné le décès de patients, sont apparus dès la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle (9). Nous développerons quelques exemples permettant d'illustrer certaines de ces affaires.

C'est en 1831, que le chloroforme, utilisé en tant qu'anesthésiant, a été la source d'un des premiers problèmes de sécurité. Cela a d'ailleurs provoqué, dans les premières années suivant son utilisation, les premiers échanges conduisant à une réflexion relative à la vigilance du médicament. En effet, des syncopes dites « chloroformées » ont alors été rapportées, entraînant plusieurs accidents mortels (9). Après plusieurs comparaisons statistiques, il a été décidé d'abandonner ce produit au profit de l'éther dans les années 1890 (10).

La fin du XX<sup>e</sup> siècle a également été marquée par une affaire retentissante. Les antiarythmiques de classe I étaient utilisés pour traiter les troubles du rythme ventriculaire chez les patients en convalescence post-infarctus. L'étude « *Cardiac Arrhythmia Suppression Trial* » (CAST) a comparé les effets d'un placebo à ceux d'un traitement antiarythmique (principalement ceux de la classe Ic (encaïnide et flécaïnide)). Cette étude a été interrompue prématurément pour des raisons de sécurité (notamment un grand nombre de décès). Les premiers résultats, publiés en août 1989, montraient que les antiarythmiques de classe Ic, multipliaient significativement la mortalité (par 2,5) et le risque de décès par trouble du rythme ou d'arrêts cardiaques non mortels (par 3,6). L'étude CAST conduira à l'abandon des antiarythmiques de classe I dans la maladie coronarienne. Elle a également souligné la difficulté, en pharmacovigilance, à distinguer ce qui est pathologique de ce qui est dû à un médicament susceptible d'induire cette même pathologie. Elle a aussi souligné, l'importance de recourir à des essais cliniques randomisés pour parvenir à des conclusions fiables (9).

En 1935, le sulfanilamide, métabolite sulfamidé du sulfamidochrysoïdine (PRONTOSIL), est solubilisé dans du diéthylène glycol pour créer l'Elixir Sulfanilamide commercialisé en 1937. Un lien de causalité est rapidement établi entre des insuffisances rénales mortelles et la spécialité pharmaceutique, mettant en cause la responsabilité du solvant.

En 1938, Franklin Roosevelt signe le « *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* » ou loi fédérale sur les produits alimentaires et cosmétiques en français (aujourd'hui « *Food and drug administration* », FDA), et légifère ainsi sur l'obligation de soumettre à la FDA un rapport concernant la sécurité des nouveaux médicaments. C'était la première fois que des données de sécurité étaient exigées pour un médicament, lors de sa demande de mise sur le marché (9).

Ce n'est qu'en 1950 que la notion de pharmacovigilance est introduite en France (10).

En 1952, la poudre Baumol, un talc pour bébé, est mise en cause dans de nombreux cas d'érythèmes fessiers graves chez le nourrisson, dont 73 ont été mortels. L'oxyde de zinc aurait été remplacé par erreur par de l'anhydride arsénieux (10).

En 1954, le STALINON (diiododiéthylétain, acide linoléique), utilisé dans le traitement des infections à « *Staphylococcus* » (Staphylocoque) en vente libre, est responsable d'une accumulation d'étain dans le système nerveux central. Il entraînait des EI neurologiques graves (un peu plus de 100 décès), un an après sa mise sur le marché (10, 11). Sa délivrance est suspendue en juillet 1954 et le procès s'achève en 1957, l'année même de la fondation de l'Union Européenne (UE). Cette suspension est aussi motivée par la volonté de la France de montrer que ses lois sont à la hauteur des enjeux internationaux.

En octobre 1957, le thalidomide est mis sur le marché en Allemagne et 49 autres pays, mais pas aux États-Unis (la FDA avait demandé un complément d'information) ni en France (affectée par le procès du STALINON, la France a amendé sa réglementation concernant les médicaments en 1959, le thalidomide n'a été mis sur le marché qu'en 1961 et en a été immédiatement retiré). Les EC ont été critiqués pour leur manque de vigilance et de contrôle. Suite au désastre très médiatisée des effets tératogènes (phocomélie) du thalidomide, les premiers efforts internationaux systématiques ont été mis en place pour traiter les questions de sécurité des médicaments (7). En conséquence, la surveillance systématique des effets indésirables graves (EIG) des médicaments déjà sur le marché a été décidée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) en 1962, un an après le drame du thalidomide (4).

Par la suite, en 1967, l'OMS a mis en place un système de détection des EI (12). En 1971, l'année même où les premiers cas de cancer du vagin ont été découverts chez des jeunes filles exposées in utero au diéthylstilbestrol (DES) elle a publié un rapport technique sur la création de la pratique et de la science de la pharmacovigilance. Ce rapport a permis la création du centre mondial de pharmacovigilance destiné à améliorer le profil de sécurité des médicaments et à éviter d'autres catastrophes (4, 7).

En France, la pharmacovigilance fait son apparition en 1973, avec la création des premiers centres de pharmacovigilance et la mise en place d'un système de détection des effets indésirables (10, 12). Elle rejoint le programme de l'OMS dans les années 1980, mais il faut attendre le 30 juillet 1982 pour que le décret n°82-682 scelle l'acte de naissance officiel de la pharmacovigilance française (4, 12).

En 1982 aux États-Unis, des médecins ont privé de traitement environ 600 hommes noirs atteints de syphilis lors de l'expérience de Tuskegee, afin d'observer l'évolution à long terme de la maladie. Outre, les conditions éthiques quasiment inexistantes, cette étude a donné lieu à un scandale sanitaire en raison du grand nombre d'EI non pris en compte et non suivis. L'absence de traitement des sujets a entraîné de nombreux décès et la contamination d'enfants et de conjointes (13, 14).

L'adoption de nombreuses recommandations du conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS), par la conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) dans les années 90, a eu un impact significatif sur la réglementation et les lignes directrices internationales en matière de médicaments, en particulier grâce à l'initiative ICH soutenue par 17 pays à revenus élevés (7). En effet, depuis 1986, date à laquelle ces pays ont lancé une série de projets consacrés à d'importantes questions de sécurité des médicaments, les groupes de travail du CIOMS sur la sécurité des médicaments ont été reconnus pour avoir créé des outils et des suggestions visant à faire avancer les débats destinés à harmoniser les pratiques internationales de pharmacovigilance (15). Les initiatives portées par les groupes de travail du CIOMS ont permis de publier six rapports (15). Le dernier rapport, porté par le groupe de travail CIOMS VI, propose de passer d'une gestion des informations mis en place après la mise sur le marché dépendant des notifications spontanées à une gestion des informations dès les EC (15).

À partir des années 90, les méthodes épidémiologiques, telles que les études de cohorte et les études cas-témoins, ont été appliquées à la pharmacovigilance. Le but était de quantifier le risque lié à l'utilisation des médicaments. Ainsi, naissait la pharmaco-épidémiologie (10).

En 1994, les premières bonnes pratiques de pharmacovigilance ont été publiées. Elles ont été réactualisées en 2005, 2018 et 2022 (16).

La création de l'Agence européenne des médicaments (EMA), le 1er janvier 1995 à Londres (17), a permis d'organiser, de coordonner et de structurer un système de pharmacovigilance au sein d'un réseau de plus de 4000 experts européens. Depuis 2012, une instance européenne spécifique, le « *pharmacovigilance risk assessment committee* » (PRAC), est chargée de la gestion des risques liés à l'usage des médicaments. Son périmètre prend en compte la détection, l'évaluation, la minimisation et la communication concernant les risques d'effets indésirables en tenant compte des effets thérapeutiques. Le PRAC est également chargé, au niveau européen, de l'autorisation et de l'évaluation des études post-autorisation (7, 16, 18).

En 2005, la soumission électronique des cas de pharmacovigilance est devenue obligatoire dans l'espace économique européen. L'Eudravigilance (né en 2001) est l'outil européen de la pharmacovigilance. Il est directement concerné par les nouvelles règles de pharmacovigilance et les EC (18).

En France, en 2011, suite à l'affaire du « Médiator » (benfluorex) commercialisé de 1976 à 2009 (12), une enquête majeure sur la sécurité des médicaments a été ouverte. Elle a entraîné une révision urgente des systèmes de pharmacovigilance dans l'UE. Un rapport a été publié le 5 avril 2011 pour tirer les enseignements de cette affaire. Les résultats ont montré que, en dépit du renforcement de la pharmacovigilance à l'échelle de l'UE, le système européen demeure dysfonctionnel et doit être corrigé (18). Elle sera suivie de l'affaire Diane 35 (acétate de cyprotérone, éthinylestradiol).

Le 26 juin 2015, un EC de phase I a été promu par le laboratoire BIAL. Il était destiné à évaluer la sécurité, la tolérance et les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du BIA-10-2474, lors d'une première administration à l'homme chez des volontaires sains. Des doses orales multiples et croissantes ont été administrées. En janvier 2016, durant le traitement de la cohorte 5 (à partir de 50 mg/j pendant 10 jours), l'un des volontaires sains a été hospitalisé au 5<sup>ème</sup> jour d'administration dans un état de mort cérébrale. Il est décédé quelques jours plus tard. Sept autres volontaires sains ont reçu une 6<sup>ème</sup> dose de traitement le matin ; la décision d'arrêter l'EC a été prise l'après-midi par BIAL. Quelques jours plus tard, les cinq autres volontaires sains ont été hospitalisés (quatre pour des troubles neurologiques graves et un pour surveillance) (12,13). La circulaire n°DGS/PP1/2016/61 a été publiée le 1<sup>er</sup> mars 2016, modifiant les modalités de déclaration des faits nouveaux et des EvIG survenant au cours des EC.

Cette circulaire stipule qu'« *il s'agit d'un retard de déclaration d'un fait nouveau auprès des autorités administratives* » et qu'« *un tel retard est de nature à compromettre la sécurité de l'ensemble des personnes participant au même essai ou à des essais similaires* ». En effet, il a fallu cinq jours avant que l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ne soit mise au courant de l'hospitalisation du premier participant (19, 20).

Récemment, les études menées par le professeur Didier Raoult ont attiré l'attention du public. D'après Mediapart « *depuis au moins 2017 et jusqu'en mars 2021, l'institut hospitalo-universitaire a prescrit, malgré les refus de l'ANSM, une combinaison de quatre médicaments, dont l'efficacité dans le traitement de la tuberculose n'a jamais été démontrée, ni même évaluée, et qui pouvait même être toxique* » ; « *deux patients [ont fini] en urgence au bloc opératoire pour des complications rénales qu'on aurait pu éviter. Ils sont roumains et ne porteront jamais plainte. Ils ne se doutent même pas qu'ils ont été utilisés pour des essais interdits* » (21). Ces manquements soulignent l'importance de la vigilance dans le domaine des EC (22, 23).

Plus de 130 produits pharmaceutiques ont été retirés des marchés au cours des 40 dernières années, en raison de problèmes de sécurité réels ou supposés. On estime qu'un tiers d'entre eux ont été retirés dans les deux ans suivant leur mise sur le marché et la moitié dans les cinq ans (15).

Aujourd'hui, la vigilance correspond à un système de surveillance des médicaments et des produits de santé qui permet de prévenir le risque potentiel ou avéré d'EI suite à leur utilisation et de s'assurer de la sécurité de ces produits afin de renforcer la sécurité et la confiance des utilisateurs (24).

### **I.1.3. Les effets indésirables**

En 2022, les EI imputables aux médicaments représentaient entre la 4<sup>ème</sup> et la 6<sup>ème</sup> cause de décès aux Etats-Unis, juste derrière les pathologies cardiaques, les cancers et les accidents vasculaires cérébraux (5). En Suède, ils étaient la 7<sup>ème</sup> cause de décès (6). En France, plus de 134 000 personnes seraient hospitalisées chaque année, en raison d'un EI médicamenteux. Cela représente plus de 1 285 000 journées d'hospitalisation par an soit environ 9 jours par patients (8).

Ces EI médicamenteux représentent une charge de travail et des coûts considérables, des milliards de dollars par an. Ces budgets sont équivalents à ceux consacrés à des pathologies très coûteuses comme le diabète (5). Ils représentent une préoccupation socio-économique majeure, sans remettre en cause les bénéfices associés à l'utilisation des médicaments.

Contrairement à ce qui se passe lors d'un Evl, il est important de comprendre que lors d'un EI, une relation de cause à effet avec un médicament est établie ou suspectée (25, 26).

Ces EI sont généralement des événements cliniques ambigus. En effet, ils peuvent concerner n'importe quel organe ou système de l'organisme et présentent une grande variété de manifestations cliniques. Cela peut rendre leur diagnostic difficile (27). En outre, toutes les substances actives ont le potentiel d'affecter négativement une personne qui est exposée au médicament. Dans la littérature, il existe trois types distincts d'EI. Nous allons maintenant les présenter.

#### **I.1.3.1. Les effets indésirables de type A**

Les EI qui résultent des propriétés pharmacologiques non spécifiques du médicament en question sont appelés EI de type A. Ils s'expliquent par les caractéristiques pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques (28).

Ce type d'EI est fréquent, prévisible et attendu. Ils sont observés dès les EC. Il s'agit par exemple de diarrhées sous antibiotiques ou d'hémorragies après thrombolyse (29, 30).

#### **I.1.3.2. Les effets indésirables de type B**

Les EI de type B sont des effets non pharmacologiquement déterminés et non dose-dépendants. En d'autres termes, l'effet apparaît après la prise du médicament et la chronologie permet d'établir un lien de causalité. Mais, il ne peut être expliqué par ses propriétés pharmacologiques (28).

Leur incidence étant assez faible, ils sont rarement détectés lors d'EC (30). De plus, ils sont souvent difficiles à identifier en raison du bruit de fond créé par l'effet placebo, ce qui conduit à une série de notifications d'EvIG ressemblant à des EI.

Ce type d'EI est généralement rare, grave, imprévisible et spécifique. Il s'agit, par exemple, de la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson) ou d'une réaction allergique à un médicament.

### I.1.3.3. Les effets indésirables de type C

Il s'agit d'EI survenant spontanément dans la population générale, mais pour lesquels une augmentation de la fréquence d'apparition est suspectée. La relation de causalité de ces effets est généralement difficile à établir, la chronologie n'est pas suggestive ou retardée et la sémiologie est atypique (28).

Ce type d'EI est rare, difficilement reproductible et de mécanisme inconnu. Il s'agit, par exemple, de l'apparition d'un cancer ou de l'effet tératogène des médicaments.

Ces trois types d'effets sont résumés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Les différents types d'effets indésirables

|                                 | Type A                    | Type B               | Type C             |
|---------------------------------|---------------------------|----------------------|--------------------|
| <b>Fréquence</b>                | Très fréquent<br>Fréquent | Peu fréquent<br>Rare | Rare<br>Très rare  |
| <b>Dose-dépendance</b>          | Oui                       | Non                  | Non                |
| <b>Chronologie</b>              | Suggestive                | Très suggestive      | Non suggestive     |
| <b>Gravité</b>                  | Grave ou non grave        | Grave                | Grave ou non grave |
| <b>Mécanisme</b>                | Pharmacologique           | Immuno-allergique    | Toxicité chronique |
| <b>Résolution sans séquelle</b> | Souvent oui               | Souvent oui          | Souvent non        |
| <b>Réadministration</b>         | Possible                  | Contre indiquée      | Contre indiquée    |

Ces trois principaux types d'effets impliquent des approches différentes pour leur identification, leur évaluation du critère de gravité, l'établissement d'un lien de causalité et la question de savoir si l'événement est attendu avec l'utilisation d'un médicament. Ils impliquent donc des conceptions d'étude différentes qui doivent être adaptées à chacune de ces catégories (28).

## I.2. La vigilance des essais cliniques

Nous avons vu précédemment que la vigilance des EC s'appliquait à l'entièreté des recherches cliniques. Son objectif est de garantir la sécurité des produits de santé pour les participants, de manière éthiquement responsable. Dans cette partie, nous verrons ce qu'est un EC, comment est traité un EvI et nous ferons le point sur la réglementation en vigueur dans les EC des médicaments.

## I.2.1. Définition

Tout d'abord, nous introduirons les définitions nécessaires au jargon de la vigilance dans les EC afin de mieux appréhender la suite de ce travail.

### I.2.1.1. Evènement indésirable

Conformément à l'article 2 du règlement d'exécution de la commission (REC), un Evl est défini comme « *toute manifestation nocive chez un participant auquel un médicament est administré, et qui n'est pas nécessairement liée à ce traitement* » (2).

Un Evl est dit grave pour « *toute manifestation nocive qui, quelle que soit la dose, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de celle-ci, provoque un handicap ou une incapacité durable ou important(e), entraîne une anomalie ou une malformation congénitale, met en danger la vie du participant ou entraîne la mort* » (2). En outre, « *certaines événements médicaux peuvent mettre en danger la personne (...) ou nécessiter une intervention pour prévenir l'une des caractéristiques/conséquences mentionnées ci-dessus. Ces événements, appelés événements médicaux significatifs, devraient également être considérés comme des événements indésirables graves* », conformément à l'article 2 du REC et au point 248 des « *questions and answers* » (questions et réponses) dudit règlement (2, 25, 31).

### I.2.1.2. Effet indésirable

Conformément à l'article 2 du REC, aux « *questions and answers* » du point 248 et à l'article R1123-46 du code de la santé publique (CSP), un EI est un Evl lié à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche survenant chez un participant, c'est à dire, « *toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée* » (2, 25, 31, 32).

Un EIG est dit inattendu si sa nature, sa sévérité, sa fréquence ou son évolution ne concordent pas aux informations de référence sur la sécurité. (2, 31, 32). Les documents de référence en matière de sécurité sont (2) :

- La brochure pour l'investigateur si le médicament n'est pas encore sur le marché,
- Le résumé des caractéristiques du produit s'il l'est.

La Figure 1 illustre la relation entre les différentes définitions décrites.

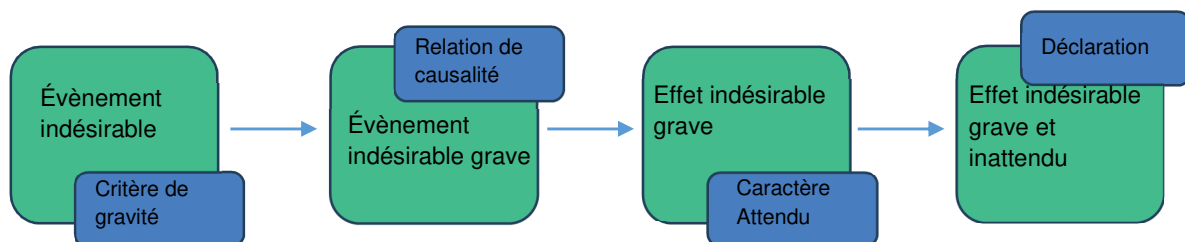


Figure 1 : Hiérarchie des événements indésirables



### I.2.1.3. Médicament

Selon l'article 2 du REC, un médicament expérimental est « un médicament expérimenté ou utilisé comme référence, y compris en tant que placebo (...) » dans un EC (2). Il couvre également les médicaments qui disposent déjà d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).

Un médicament auxiliaire est un médicament utilisé pour les besoins d'un EC conformément au protocole, mais pas en tant que médicament expérimental (2, 31).

### I.2.1.4. Acteurs

Un participant (sain ou malade) est une personne qui prend part à un essai clinique, qu'elle reçoive un médicament expérimental ou qu'elle serve de témoin (2).

Le promoteur est une personne, une entreprise, un institut ou une organisation responsable de l'initiation, de la gestion ou de l'organisation du financement de l'EC (2).

L'investigateur est un médecin ou une personne exerçant une profession agréée dans l'État membre pour les besoins de travaux d'investigation en raison de ses connaissances scientifiques et son expérience dans le domaine des soins aux participants. Il est responsable de la conduite d'un essai clinique sur un site d'EC (2).

En ce qui concerne les EvI, la Figure 2 montre les responsabilités des acteurs impliqués.

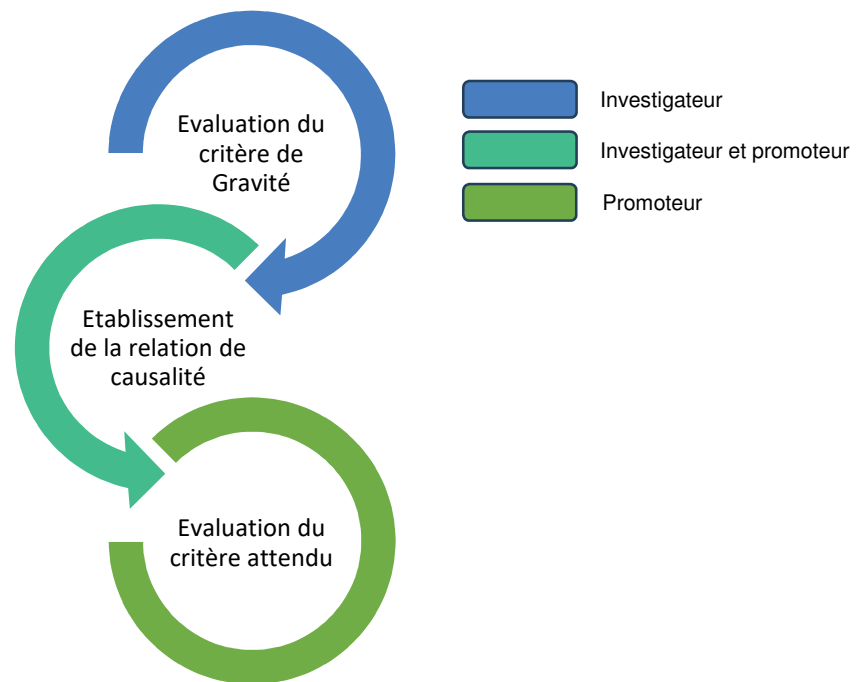


Figure 2 : Responsabilité des acteurs des EC

## I.2.2. Les essais cliniques

Selon l'institut national de la santé et de la recherche médicale, la recherche clinique est définie comme des « *études scientifiques réalisées sur la personne humaine, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales* » (24). Selon le ministère de la santé et de la prévention, elle « *consiste notamment à tester sur l'homme un médicament afin d'évaluer ses potentiels bénéfiques et risques* » et « *implique la participation de personnes volontaires, malades ou saines* » (33). Un EC peut être défini comme une situation expérimentale dans laquelle la véracité ou non d'une hypothèse prédéfinie est testée sur un être humain. Selon l'article 2 du REC, la recherche clinique permet de « *mettre en évidence* » ou de « *vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments* », ainsi que d'« *identifier tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments* » ou d'« *étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion d'un ou de plusieurs médicaments dans le but de s'assurer de la sécurité et/ou de l'efficacité de ces médicaments* » (34).

Dans l'UE, environ 2800 nouveaux essais cliniques sont autorisés chaque année. Parmi ceux-ci, 60 % proviennent des industries pharmaceutiques et 40 % sont réalisés par des promoteurs non commerciaux, notamment les centres hospitaliers universitaires (CHU) et les universités (35).

Le développement d'un nouveau médicament est un processus long et coûteux. Des milliers de candidats « médicaments » sont testés en laboratoire puis doivent faire l'objet d'essais précliniques. Lorsque les résultats des propriétés pharmacologiques et de la toxicité (entre autres) le permettent, le candidat médicament peut être testé chez l'Homme (24).

La recherche clinique se déroule en trois phases distinctes avant l'autorisation par l'autorité compétente, suivie d'une phase de surveillance post-commercialisation ou phase IV, que nous décrivons dans la section I.3. Ces phases permettent de répondre aux questions concernant l'utilisation du médicament expérimental, y compris les aspects pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, afin de démontrer qu'il est de qualité, efficace et sûr (7, 24).

La première phase (phase I) sert à recueillir des données sur la tolérance et l'innocuité du médicament expérimental, ainsi que les données initiales sur les propriétés pharmacocinétiques. Des quantités croissantes du médicament sont administrées à des volontaires sains. Ce processus est l'objet d'une étroite surveillance (24).

La deuxième phase (phase II) permet de recueillir des données sur l'efficacité du produit dans une petite population de patient et de déterminer la posologie efficace. Lorsque qu'une phase II précoce est réalisée, elle permet de confirmer ou non les propriétés pharmacodynamiques observées chez l'animal et de poursuivre les études pharmacocinétiques. Cette phase est généralement de courte durée et permet d'observer les premiers événements indésirables survenant à court terme (24).

La troisième et dernière phase (phase III) vise à confirmer les propriétés thérapeutiques du médicament chez un plus grand nombre de participants sur des périodes de traitement plus longues. Elle permet de définir les recommandations pour l'utilisation future du médicament, telles que les interactions médicamenteuses (24).

Toute participation à une recherche clinique comporte une source de risques pour le participant. Il est donc nécessaire de mettre en place une cellule de vigilance des EC. Cette vigilance est une activité essentielle et obligatoire sous la responsabilité du promoteur. L'objectif de la vigilance est l'évaluation continue de la sécurité (36) ce qui implique (37, 38) :

- L'enregistrement de tous les événements indésirables notifiés par l'investigateur,
- L'évaluation de la causalité et du caractère attendu,
- La déclaration des données aux autorités compétentes,
- La mise en œuvre des mesures urgentes de sécurité,
- L'information des données de sécurité des investigateurs,
- La déclaration annuelle de sécurité aux autorités compétentes,
- L'évaluation continue des bénéfices et des risques anticipés de l'essai clinique.

Les activités de vigilance des EC concernant les informations relatives à la sécurité peuvent donc être divisées en trois domaines principaux, comme le montre la Figure 3.

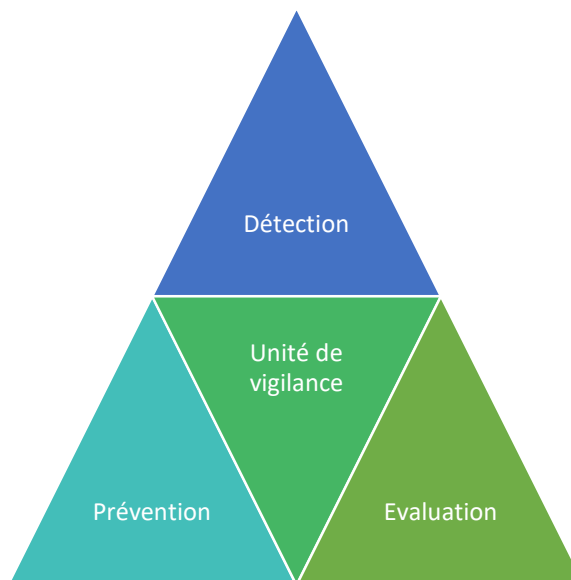


Figure 3 : Domaines d'application de la vigilance des EC

Lorsque l'investigateur notifie au promoteur un EvIG, il donne son avis sur le lien de causalité avec le médicament expérimental. La causalité est définie par le fait qu'il existe un lien de cause à effet entre un événement indésirable et un médicament. En l'absence d'informations sur la causalité de la part de l'investigateur, le promoteur devrait consulter l'investigateur et l'encourager à émettre son avis. Le promoteur ne doit pas minimiser l'importance du lien de causalité établi par l'investigateur dans son évaluation. Si le promoteur se trouve en désaccord avec l'évaluation de la causalité faite par l'investigateur, les avis de l'investigateur et du promoteur doivent être joints au rapport (2, 39).

Dans l'éventualité où un lien de causalité est suspecté, le promoteur doit examiner si l'EIG est attendu (connu et identifié, conséquence du mécanisme d'action du médicament expérimental ou de l'expression d'une de ses propriétés pharmacologiques annexes) ou inattendu (non lié a priori à un des effets pharmacologiques du médicament) dans le document de référence de l'étude. Dans ce dernier cas, il déclare l'EIG inattendu (SUSAR en anglais) à l'EMA via Eudravigilance (4).

Enfin, une fois par an, le promoteur d'un EC doit fournir aux autorités compétentes un rapport sur la sécurité des participants dont l'analyse des EvIG, liés au médicament, survenus au cours de la période concernée fait partie (40).

### I.2.3. Réglementation

Nous avons précédemment fait mention des différents scandales qui ont marqués la vigilance des EC (section 0.). Ces scandales ont mis en évidence les risques pour les participants et l'importance de la vigilance pour éviter les accidents.

Les textes encadrant la recherche clinique sont apparus au lendemain de la seconde guerre mondiale, lorsque l'opinion publique a pris conscience des horreurs commises dans les camps de concentration nazis. A l'époque, il n'existait pas encore de réglementation stricte concernant les EC et les investigateurs n'étaient pas tenus de suivre des protocoles particuliers pour assurer la protection des participants contre les risques et les EI.

Au fur et à mesure des abus, la réglementation a été adaptée pour garantir la sécurité des participants se prêtant à la recherche clinique. En cas de crise, l'autorité compétente a le pouvoir de suspendre l'enregistrement, d'imposer des conditions ou de restreindre l'utilisation à certains participants en changeant les documents de référence (7).

Avec la mondialisation des EC au cours des dernières décennies, les sociétés savantes et les organisations mondiales ont permis l'apparition et l'évolution de nouveaux textes à portée internationale. Ces textes ont pour but d'harmoniser les pratiques scientifiques et éthiques afin d'éviter l'émergence de nouvelles dérives. Ces efforts ont été motivés par le développement du commerce mondial des produits pharmaceutiques et la complexité croissante des réglementations techniques liées à la sécurité et à la qualité des médicaments (7).

La Figure 4 présente les principaux textes régissant la recherche clinique.

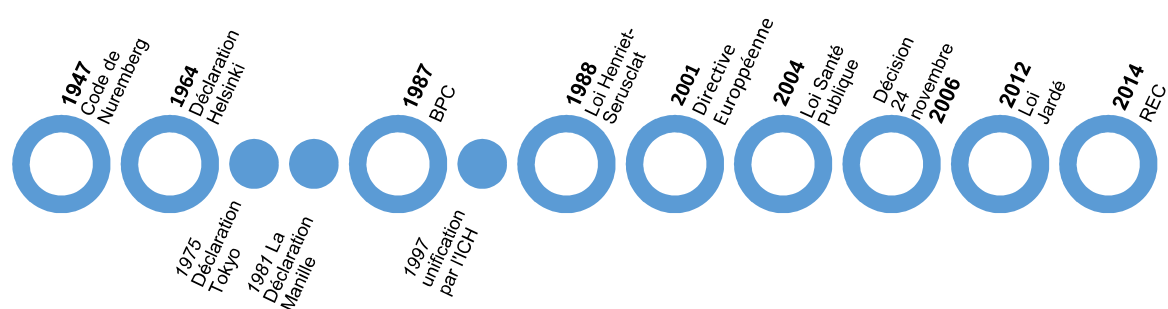


Figure 4 : Chronologie des règlements régissant les EC en France

Nous reviendrons plus en détail sur certains de ces textes dans la suite de ce travail.

### **I.2.3.1. Le code de Nuremberg (1947)**

Le Code de Nuremberg dresse une liste de dix critères utilisés par le tribunal militaire américain pour juger les expérimentations humaines menées par les médecins nazis. Il constitue l'un des principes fondamentaux d'éthique et est à la base des lois réglementant les expériences sur les hommes (41). Ce code est un extrait du procès du même nom ayant eu lieu les 19 et 20 août 1947 (42, 43). Parmi les principes retenus, nous pouvons citer le fait que la recherche ne doit être effectuée que si elle est susceptible d'apporter des résultats bénéfiques à la société.

### **I.2.3.2. La déclaration d'Helsinki (1964)**

La déclaration d'Helsinki a été amendée sept fois depuis son adoption en 1964. Elle est toujours d'actualité et constitue le texte de référence dans le domaine de l'éthique. Elle précise notamment le fait que l'évaluation des risques doit être constamment évaluée et documentée (41, 42, 44).

### **I.2.3.3. La loi Huriet-Sérusclat (1988)**

En France, la loi Huriet-Sérusclat n°88-1138 adoptée le 20 décembre 1988 a marqué un tournant majeur dans l'encadrement de la recherche clinique. Elle a été la première loi à établir un cadre juridique pour les EC en France (42, 45). Elle traite notamment de l'évaluation du rapport bénéfice/risque de la recherche.

Cette loi a instauré, dans chaque région, la mise en place de comités consultatifs de protection des personnes faisant l'objet d'une recherche biomédicale (aujourd'hui remplacés par les comités de protection des personnes). Leur rôle est notamment d'évaluer les protocoles de recherche avant leur réalisation afin de vérifier que la protection des personnes soit bien assurée (16).

Elle a permis aux acteurs de la recherche de mieux informer les participants et de mieux évaluer la sécurité des médicaments tout au long de leur développement (16).

### **I.2.3.4. Directive européenne (2001)**

La directive européenne a permis, entre autres, la création d'une base de données européenne des EIG, « Eudravigilance » (41), permettant l'échange d'informations entre les états membres (42). Elle permet également l'harmonisation des règles au sein de l'UE et instaure un système d'autorisation par l'autorité nationale compétente.

### **I.2.3.5. Loi de Santé publique (2004)**

En 2004, suite à la directive européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001, la loi Huriet-Sérusclat a été abrogée remplacée par la loi n°2004-806 relative à la politique de santé publique du 9 août 2004. Elle traduit en droit français la directive européenne et ses lignes directrices. Les nouvelles dispositions sont entrées en vigueur le 27 août 2006 (41).

La distinction entre les recherches avec ou sans bénéfice individuel direct est supprimée (6, 27). Elle permet de renforcer la vigilance des EC, avec la notification des SUSAR et des faits nouveaux et instaure la rédaction des rapports annuels de sécurité.

### **I.2.3.6. Décision du 24 novembre 2006**

La décision du 24 novembre 2006, fixant les règles de bonnes pratiques cliniques (BPC), a été publiée au Journal Officiel le 30 novembre 2006, après avoir été approuvée lors d'une assemblée générale de l'ICH.

Cette décision, assure la conformité avec la directive E6 (R1) de l'ICH « *Guideline For Good Clinical Practices* » (GVP). Cette décision définit les différentes exigences en matière de données pour un essai clinique, tout en assurant la sécurité des participants et la protection de leurs droits. Elle précise également les responsabilités du promoteur et de l'investigateur (15, 46).

### **I.2.3.7. Loi Jardé (2012)**

La loi Jardé du 5 mars 2012 (Loi n°2012-300, ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016, décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016) concerne les recherches impliquant la personne humaine (RIPH), mais son décret d'application n'est paru au Journal Officiel que le 17 novembre 2016 (47). Cette loi permet de distinguer trois types de recherche ainsi que les règles applicables en matière de vigilance.

### **I.2.3.8. Règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain (2014)**

Ce nouveau règlement européen n°536/2014 du 16 avril 2014 permet, entre autres, de renforcer et d'harmoniser l'ensemble des procédures et réglementations relatives aux EC médicaments ainsi que de renforcer la vigilance (2, 34).

Sa date d'application, conformément aux dispositions de l'article 99 du REC, entre en vigueur dans toute l'UE à compter du 31 janvier 2022 et abroge la directive 2001/20/CE relative aux EC médicaments. Les dispositions du CSP ont été adaptées (articles L.1121-1 et L.1124-1 du CSP) et celles mentionnées à l'article L.1124-1 du CSP s'appliquent en France aux EC couverts par le REC (2, 48).

La vigilance est aujourd'hui essentielle pour garantir la sécurité des participants. Elle est désormais très encadrée par divers textes nationaux et internationaux. La dénonciation de plusieurs scandales mettant en évidence le caractère inhumain de certaines pratiques a conduit à l'élaboration de ces règles. Des comités d'éthiques et des comités indépendants sont chargés d'évaluer le déroulement de l'étude et la sécurité des participants. En outre, les autorités compétentes sont chargées de contrôler les données avant d'autoriser la mise sur le marché de la future spécialité pharmaceutique.

### **I.3. La vigilance « *post-marketing* »**

Dès que l'AMM d'un médicament est accordée, la surveillance « *post-marketing* » (phase IV) débute. C'est à ce moment que commence la pharmacovigilance. Cette politique de surveillance est mise en place parce que les produits pharmaceutiques représentent une part de plus en plus importante dans les budgets de santé tout en conservant une éthique invariable pour les patients (7).

#### **I.3.1. Définition**

La pharmacovigilance est définie par l'OMS comme étant « la science et les activités liées à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables des médicaments ou d'autres problèmes éventuels liés aux médicaments » (7, 49). Dans le CSP, elle a « *pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés à l'article L.5121-150* » (50, 51).

Un EI, selon l'article L.5121-152 du CSP, correspond à « *une réaction nocive et non voulue à un médicament ou à un produit de santé* » (50, 52).

Un EIG, selon l'article L.5121-152 du CSP, est un effet « *létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale* » (50, 52, 53).

Un EI inattendu, selon l'article L. 5121-152 du CSP, est un « *effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) mentionné à l'article R.5121-21* » du CSP (50, 52, 53).

Un signal est défini comme une information rapportée sur un lien de causalité possible entre un EI et un médicament, la relation étant inconnue ou incomplètement documentée. En général, il faut plus d'une notification pour générer un signal, en fonction de la gravité de l'événement et de la qualité de l'information (49).

#### **I.3.2. La Pharmacovigilance**

La pharmacovigilance est l'étude de la sécurité des médicaments et des EI liés à leur utilisation. Elle est un élément essentiel dans le système de sécurité sanitaire et poursuit le même objectif qui est d'assurer une surveillance active tout au long de la vie du médicament afin de garantir son bon usage et le maintien d'un rapport bénéfice/risque positif (54). Pour ce faire, la méthode scientifique consiste à comprendre, reconnaître et prévenir les EI des médicaments (27).

Le système français de pharmacovigilance repose sur une collaboration étroite entre les professionnels de santé, les CRPV (au nombre de 31 en France), les laboratoires pharmaceutiques et les autorités compétentes. L'ANSM, qui est l'autorité compétente en France, assure la coordination de l'ensemble. Le système de surveillance est basé sur le recueil de notifications spontanées d'EI suspectés d'être d'origine médicamenteuse (9, 16).

Les CRPV, créés en 1973, sont chargés de recueillir et d'analyser les notifications spontanées d'EI des médicaments qui leur sont adressés (10).

La mission générale des CRPV est de surveiller, d'identifier, de comprendre, d'évaluer et de prévenir les risques médicamenteux et de promouvoir le bon usage des médicaments une fois sur le marché.

Les CRPV déclarent les EI suspectés d'être le fruit de la prise d'un médicament ou d'un produit mentionné à l'article R. 5121-150 du CSP à l'ANSM (16). Ces déclarations peuvent conduire à des changements dans l'usage des médicaments, des modifications de l'étiquetage des médicaments et des recommandations concernant leur utilisation.

La pharmacovigilance est un élément clé de la sécurité des médicaments et contribue à assurer une utilisation sûre et efficace de ceux-ci (16).

### I.3.3. Réglementation

Cette discipline a considérablement évolué au cours des quarante dernières années, tant au niveau français qu'européen (55). Comme nous l'avons vu dans la section 0., différentes lois ont vu le jour suite aux différents scandales, notamment celui du thalidomide. La Figure 5 résume la chronologie de l'apparition des textes réglementaires importants.

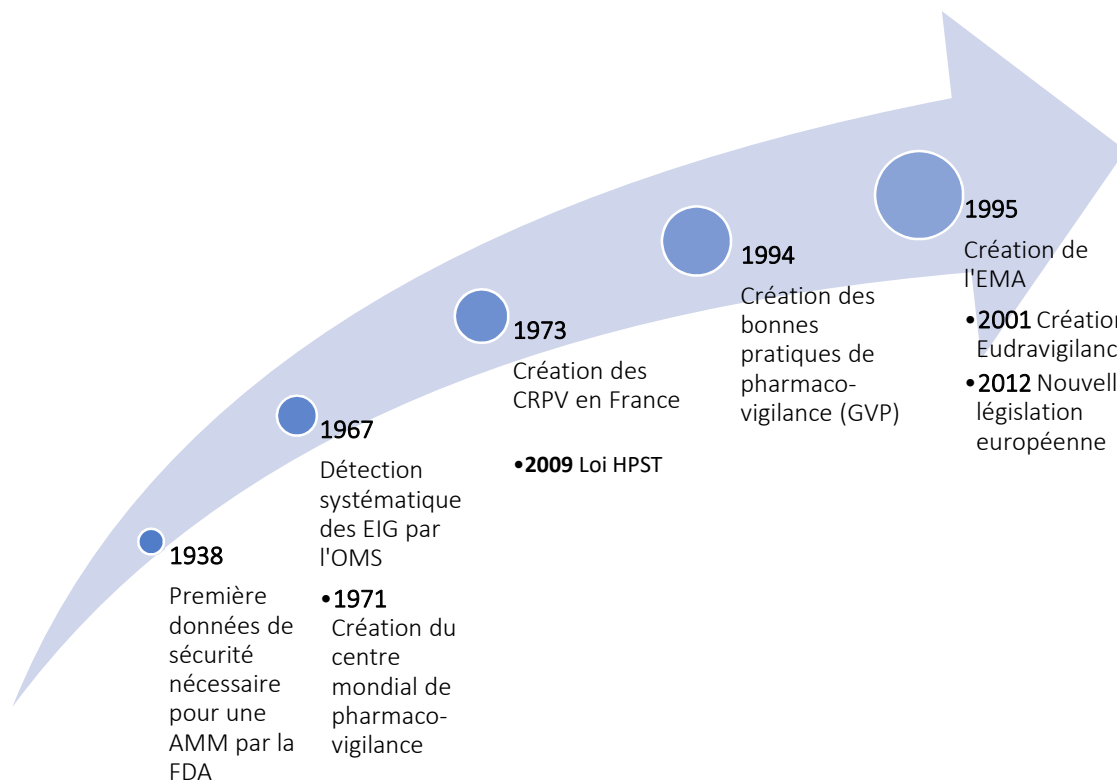


Figure 5 : Chronologie des règlements régissant la pharmacovigilance



### **I.3.3.1. Les règlements européens**

Depuis la mise en place de la réglementation européenne sur les médicaments à usage humain et la création de l'EMA en 1995, et suite à l'établissement des GVP (56), la réglementation en matière de pharmacovigilance a connu plusieurs changements.

Les changements les plus significatifs sont les suivants (18) :

- La directive 2001/83/EC instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain,
- Le règlement n°726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance concernant les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une agence européenne des médicaments,
- La directive 2010/84/UE et le règlement n°1235/2010 relatifs à la pharmacovigilance publiés au Journal Officiel de l'UE le 15 décembre 2010 et entrés en vigueur en 2012,
- La directive 2012/26/UE et le règlement n°520/2012 du 12 juin 2012 visant à harmoniser la réalisation des activités de pharmacovigilance (56).

La réglementation européenne en matière de pharmacovigilance s'applique à l'ensemble de l'espace économique européen, y compris aux trois pays de l'association européenne de libre-échange : Norvège, Liechtenstein et Islande (18).

Ces différents règlements ont permis à l'EMA de renforcer la coordination entre les états membres. De plus, ils ont permis à la création d'un nouveau comité européen dédié à la pharmacovigilance. Cela a conduit à davantage d'harmonisation des informations de sécurité d'emploi délivrées aux patients européens, facilitant ainsi la réalisation des activités de pharmacovigilance (16, 56).

### **I.3.3.2. La loi Hôpital, patients, santé et territoire (HPST, 2009)**

La loi HPST publiée au Journal officiel le 22 juillet 2009 (54) étend la notification spontanée des EI des médicaments aux patients. Les patients et les associations de patients sont encouragés à signaler les EI aux systèmes de pharmacovigilance (16).

Il est complexe pour les EC d'inclure toutes les populations. Cela rend plus difficile l'établissement par les cliniciens d'une relation causale entre les EIG et le médicament expérimental pour ces populations. Cela renforce la pertinence de continuer à surveiller le médicament après sa mise sur le marché (5).

Nous allons maintenant examiner les principales limites des deux systèmes de vigilance décrits ci-dessus.

## **I.4. Les différences entre les systèmes de vigilance du médicament**

Nous avons vu que pour permettre l'introduction de nouveaux médicaments dans un délai raisonnable et à un coût acceptable, les exigences réglementaires et scientifiques doivent être réalisables. C'est la raison pour laquelle, il existe de nombreuses différences entre la vigilance des essais cliniques et la vigilance « *post-marketing* ».

### **I.4.1. La population exposée**

Tout d'abord, les EC ne sont réalisés que sur un nombre restreint de participants, tous issus d'une population homogène par rapport à la population générale, qui, par nature, est très diversifiée (15). Cette homogénéité ajoutée à un environnement contrôlé et expérimental ne reflète pas le « monde réel ».

Les EC vont définir un nombre de sujets nécessaire, calculé sur la base des critères de jugements cliniques et non sur la base de l'apparition d'EI. Il est donc impossible d'identifier les EI rares lorsque l'effectif ne permet d'observer qu'un seul cas.

Les EC imposent des critères d'inclusion et de non-inclusion. Une seule tranche d'âge est souvent représentée. Pour des raisons éthiques, certaines populations sont très rarement représentées, notamment les enfants et les femmes enceintes ou allaitantes. En outre, certains critères permettent de limiter les traitements concomitants et de sélectionner les conditions concomitantes favorables. Cela réduit le nombre d'EI, notamment en ce qui concerne les interactions potentielles dues aux polythérapies ou aux comorbidités (15, 30).

Les participants d'une recherche clinique sont également volontaires et informés. Ce qui permet de réduire le risque de mésusage ou d'abus.

### **I.4.2. L'utilisation du médicament**

Au cours d'une recherche clinique, le médicament est utilisé de manière optimale. Les participants reçoivent exactement le bon nombre de doses, la bonne posologie. Ils ont souvent un calendrier de prise et sont suivis régulièrement pour vérifier l'observance et les traitements concomitants. Cela limite l'automédication. Parfois, le personnel de la recherche clinique contrôle les prises (30).

La situation est tout à fait différente en ce qui concerne l'utilisation réelle du médicament une fois qu'il est sur le marché. Le risque de mauvaise observance et d'interaction est plus élevé (4).

### **I.4.3. Les données**

Au cours d'une recherche clinique, les aspects statistiques des protocoles sont plus axés sur l'efficacité du produit que sur la sécurité. De plus, à la fin d'une étude, les résultats doivent être généralisés, ce qui induit finalement une part d'incertitude au regard de la population générale (15).

Les critères de jugement sont par ailleurs différents. En effet, en « *post-marketing* », les critères de jugements sont essentiellement basés sur des aspects cliniques tels que la morbidité ou la mortalité par rapport à un traitement de référence ; alors que dans les EC ces critères sont divers et pas nécessairement cliniques par rapport à un placebo ou un traitement de référence.

Le protocole simplifie également les situations médicales par rapport au « *post-marketing* », notamment en limitant l'utilisation du médicament dans le cadre d'une indication étudiée.

### **I.4.4. La période d'exposition**

Très souvent, les EvIG notifiés au cours d'une recherche clinique sont identifiés et correspondent à un effet pharmacologique du médicament. Ils surviennent chez un grand nombre de participants, ce qui les rend théoriquement détectables et quantifiables au cours du développement clinique (30). Ces mécanismes sont généralement nombreux et imparfaitement connus, de sorte qu'il n'est pas possible de prédire tous les EI avant l'utilisation généralisée du médicament. En outre, certains effets indésirables sont caractérisés par une période de latence (4, 17). Cela les rend invisibles pendant les EC en raison de la courte durée de ces derniers (15).

Dans le cadre de maladies chroniques, nécessitant un traitement à vie, tel que le diabète, les essais cliniques ne pourront jamais évaluer le rapport bénéfice/risque sur un aussi long terme.

Seuls les EI dit fréquents seront détectés. Un EI rare peut ne pas être mis en évidence au cours de la recherche clinique, et peut devenir un désastre après sa mise sur le marché comme ceux décrits dans la section 0. (4).

### **I.4.5. Le système de notification**

Dans les EC, davantage d'événements indésirables sont notifiés, car les investigateurs doivent les saisir dans le cahier d'observation (CRF). Comme il s'agit d'une obligation et que les investigateurs sont habitués à mener à bien des recherches, ils le font naturellement. En outre, les EvI sont recherchés à chaque visite des participants. Le recueil des EvI y est plus ciblé et plus exhaustif (57).

Bien que la séparation des vigilances et des responsabilités de sécurité, avant et après commercialisation, ait été un modèle pour la réglementation des médicaments, elle peut introduire des complications dans la discipline de la pharmacovigilance. Ces dernières années, la tendance a été à une plus grande intégration des deux divisions organisationnelles. La meilleure façon de mener la pharmacovigilance est d'instaurer une collaboration entre les deux groupes (15).

## I.5. Eudravigilance

L'EMA est l'autorité responsable de l'ensemble des procédures européennes relative à l'évaluation des médicaments. Initialement basée à Londres, elle a déménagé à Amsterdam après le Brexit, en 2019. La centralisation de tous les rapports d'EI dans une base de données européenne unique, appelée Eudravigilance, permet de détecter rapidement et efficacement les signaux de pharmacovigilance (16).

Eudravigilance est à la fois une base de données qui centralise les EI déclarés et un système de traitement des données comme décrit dans le règlement (UE) n°1235/2010. Les données concernent les médicaments, autorisés après leur mise sur le marché ou utilisés dans le cadre d'EC, dans l'espace économique européen (28 pays de l'UE ainsi que l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège) (18).

L'« *Eudravigilance DataBase Management Systems* » (EVDBMS) est la base de données qui collecte et enregistre toutes les informations de pharmacovigilance conformément aux spécification ISO ICSR (rapport de sécurité de cas individuel) 627953-2:2011 et ICH-E2B(R2) (58). Elle est divisée en deux parties (58) :

- Le module post-autorisation d'EudraVigilance (EVPM) : rapports individuels de sécurité liés aux rapports spontanés et aux rapports d'études non interventionnelles.
- Le module essais cliniques d'EudraVigilance (EVCTM) : rapports individuels de sécurité liés aux déclarations de SUSAR suspectés qui interviennent dans le cadre d'un EC (39).

Nous avons vu que, malgré les progrès réalisés en termes de vigilance et l'émergence d'une réglementation stricte, l'impact des EI sur la santé publique reste important. Les études pharmaco-économiques sur le coût des EIG médicamenteux montrent que les gouvernements consacrent des sommes considérables aux budgets de santé, pour la prise en charge des coûts associés à ces effets. Les dispositions réglementaires constituent la base de l'éthique concernant la sécurité des consommateurs et de leur confiance envers le système de santé au service de la santé publique. Cette confiance est primordiale pour contribuer à élever le niveau des pratiques actuelles (7).

## II. Généralités concernant l'imputabilité

---

Comme nous l'avons vu dans la partie I de ce travail, les EvIG constituent des préoccupations socio-économiques, éthiques et sécuritaires majeures. Un point faible de la vigilance est que la plupart des rapports de cas concernent des EI suspectés (59). Il est donc difficile d'établir un lien de causalité avec certitude, voire impossible d'être absolument certain qu'un tel lien existe. Dans cette deuxième partie, nous verrons ce qu'est l'imputabilité, les méthodes utilisées et les axes d'amélioration possibles.

### II.1. Généralités

#### II.1.1. Histoire

A partir des années 1970-1980, l'imputabilité des EvIG s'est progressivement imposée comme un critère d'évaluation avec le développement de la pharmacovigilance et de collecte systématique de cas d'EI (60, 61). L'évaluation de la causalité dépendait alors entièrement du jugement d'expert, expert individuel ou groupe d'experts prenant une décision sur la base de leurs compétences dans le domaine de la médecine (59). Au départ, les investigateurs et les promoteurs se montraient prudents dans leur interprétation de la notion de "possibilité raisonnable". Ils ont soumis des rapports pour des événements susceptibles d'être des manifestations de la maladie, des événements courants, probablement sans rapport avec l'étude ou des paramètres de l'étude. La FDA et l'EMA ont alors reçu trop de notifications d'effets indésirables inattendus présumés pour lesquels il n'y avait aucune preuve de "relation" (59).

Aujourd'hui, il est difficile d'établir la relation de cause à effet entre un médicament et un EvIG car il n'existe pas de consensus sur les éléments nécessaires à l'évaluation de la causalité (62). Les autorités ont donc dû insister pour que les entreprises pharmaceutiques mettent en place un système validé d'évaluation de la causalité. Elles ont défini un certain nombre de lignes directrices et de recommandations (par exemple, les méthodes d'évaluation des cas individuels-CIOMS VI (2005), FDA (2010), EMA (2012)) (59). De nombreuses méthodes d'imputabilité ont été développées durant cette période, en Amérique du Nord, en Europe, au Japon, en Australie (60). En France, la première méthode d'imputabilité a été publiée en 1978 (63).

A l'instar d'autres systèmes de vigilance (pharmacovigilance, matériovigilance, nutrivigilance, biovigilance, cosmétovigilance, etc.) et compte tenu de l'importance des conséquences en termes de sécurité, de santé et des décisions qui en découlent, l'analyse de la relation causale entre un ou plusieurs médicaments et l'EvIG notifié doit être réalisée à l'aide d'une méthode d'analyse appropriée et la plus objective possible (61, 64). Le but de l'imputabilité est de pouvoir mettre en exergue un signal. L'analyse est individuelle et systématisée, au cas par cas, à un moment donné. Elle n'est donc pas figée dans le temps et peut évoluer en fonction des informations complémentaires fournies (59, 65). Les laboratoires pharmaceutiques se sont efforcés d'adopter une approche standardisée de l'évaluation de la causalité (59).

L'analyse de la causalité est effectuée sur des notifications valides et codées. Elle a pour but de valider un EI médicamenteux, de déterminer la force de l'association entre le médicament et l'évènement, de quantifier l'impact sur la santé publique (déclenchement d'un signal) et de prendre les mesures appropriées (65).

### **II.1.2. Définition**

Selon le dictionnaire Larousse, l'imputabilité est la « *possibilité d'attribuer à un individu la responsabilité d'une infraction* ». Selon la responsabilité sociétale, elle est définie comme la « *responsabilité d'une entité par rapport à ses actions et ses décisions* » (66).

En matière de vigilance, l'imputabilité peut être définie comme l'estimation de la relation de cause à effet entre la prise d'un médicament et la survenue d'un Evl. Cette analyse est individuelle pour un cas donné, à un moment donné, pour un médicament donné (8, 56, 60). Elle permet de formaliser et de clarifier l'appréciation du lien de causalité et constitue une aide à la décision en cas d'EI, tout en contribuant à la qualité, la reproductibilité et à la pertinence des données enregistrées dans les bases de données (8, 61, 63, 65).

La causalité selon l'ICH-E2A (Annexe IV des GVP), est définie par le fait qu'un EI implique, au moins une possibilité raisonnable, qu'il existe un lien de causalité avec un médicament. Pour les besoins de la déclaration réglementaire, comme détaillé dans l'ICH-E2D (Annexe IV des GVP), si un événement est spontanément notifié, même si la relation est inconnue ou non établie, il répond à la définition d'un EI, sauf si les déclarants indiquent spécifiquement qu'ils pensent que les événements ne sont pas liés ou qu'une relation de cause à effet peut être exclue (15, 67, 68).

### **II.1.3. Réglementation**

En France, la personne de référence en matière de pharmacovigilance doit être un professionnel de santé, médecin ou pharmacien, résidant et exerçant en France en justifiant d'une expérience dans ce domaine (16).

Dans les EC, le lien de causalité doit être déterminé conformément à l'article R.1123-46 du CSP (69) de manière indépendante par l'investigateur et le promoteur. Selon l'annexe III (2.1) du règlement européen n°536/2014 (2), pour déterminer si un Evl constitue un EI, il est nécessaire d'examiner s'il est raisonnablement possible d'établir un lien de causalité, sur la base de l'analyse des éléments de preuve disponibles. En l'absence d'information sur la causalité de la part de l'investigateur à l'origine de la notification, le promoteur consulte celui-ci et l'encourage à émettre un avis sur cette question conformément aux recommandations du groupe de travail CIOMS VI (31). Selon le règlement européen n°536/2014, l'évaluation du lien de causalité est requise pour chaque EvlG afin de servir principalement d'outil de priorisation (2, 15, 27, 31, 38). L'imputabilité doit également être établie pour chaque diagnostic ou symptôme ou syndrome et pour chaque médicament (31, 70).

En cas de désaccord entre le promoteur et l'investigateur, les deux avis doivent être consignés dans l'ICSR conformément à l'ICH-E2B (2, 27, 69) dans le module EVCTM d'Eudravigilance, contrairement aux Etats-Unis, comme le montrent le Tableau 3 et le Tableau 4 (38).

Tableau 3 : Imputabilité en Europe

| Imputabilité investigateur | Imputabilité promoteur | Imputabilité déclarée aux autorités compétentes |
|----------------------------|------------------------|---|
| Possiblement non lié       | Possiblement non lié   | <b>Possiblement non lié</b>                     |
| Possiblement lié           | Possiblement lié       | <b>Possiblement lié</b>                         |
| Possiblement non lié       | Possiblement lié       | <b>Possiblement lié</b>                         |
| Possiblement lié           | Possiblement non lié   | <b>Possiblement lié</b>                         |

Tableau 4 : Imputabilité aux États-Unis

| Imputabilité investigateur | Imputabilité promoteur | Imputabilité déclarée aux autorités compétentes |
|----------------------------|------------------------|---|
| Possiblement non lié       | Possiblement non lié   | <b>Possiblement non lié</b>                     |
| Possiblement lié           | Possiblement lié       | <b>Possiblement lié</b>                         |
| Possiblement non lié       | Possiblement lié       | <b>Possiblement lié</b>                         |
| Possiblement lié           | Possiblement non lié   | <b>Possiblement non lié</b>                     |

Le promoteur est responsable de la gestion de la vigilance et de l'évaluation en continue du rapport bénéfice/risque, c'est-à-dire de l'évaluation en continue de la sécurité de l'EC et donc de l'évaluation du lien de causalité entre les médicaments expérimentaux et les EvIG (55). Il est donc responsable de l'évaluation du lien de causalité au vu des informations transmises par l'investigateur conformément au règlement européen n°536/2014 (2). Le promoteur doit également, en cas de relation causale positive, déterminer si l'EI est attendu ou inattendu, selon la base du document de sécurité de référence (brochure pour l'investigateur, RCP ...) pour éventuellement déclarer le cas aux autorités via Eudravigilance. En outre, le promoteur est responsable de la mise en place de procédures opérationnelles « standard » écrites et de systèmes garantissant le respect des normes de qualité nécessaires à chaque étape de la collecte des données, de la documentation des cas, de la validation, de l'évaluation, de l'archivage et de la communication des résultats (69).

Pour détecter les SUSAR, il est important d'identifier systématiquement les effets liés aux médicaments expérimentaux. Par conséquent, la fourniture d'évaluation de la causalité devient obligatoire pour tous les événements notifiés (40).

Selon l'annexe III (2.3) du règlement européen n°536/2014, les critères minimums pour la déclaration de SUSAR sont les suivants (2, 31) :

- Un numéro d'essai valide (n°EudraCT),
- Le numéro d'étude du promoteur,
- Un code de participant identifiable,
- Un notifiant identifiable,
- Un SUSAR,
- Un médicament expérimental suspect,
- Une évaluation de la causalité.

Le degré d'imputabilité peut être exprimée en utilisant plusieurs méthodes d'évaluation conformément à la norme ISO-ICSR (27, 40, 67, 68), bien que le groupe de travail du CIOMS VI recommande d'utiliser une évaluation de causalité binaire, « *possiblement lié* » ou « *possiblement non lié* », caractérisée par la valeur « EVCTM » (40, 59, 67, 68). Si des méthodes autres que l'EVCTM sont utilisées, le promoteur doit préalablement décider quelles catégories de résultats d'imputabilité correspondent à une possibilité raisonnable ou à une absence de possibilité raisonnable (40).

L'ICH-E2B (R3), qui permet de transmettre le degré d'imputabilité exprimé par plusieurs sources pour chaque combinaison d'évènements, stipule dans sa section *G.k.9.i* que la matrice des réactions-évènements doit être fournie. Il est écrit que « les éléments de données de cette section doivent être répétés le cas échéant pour fournir l'évaluation de la parenté de chaque paire médicament-réaction exprimée par des sources multiples et avec des méthodes d'évaluation multiples » (67, 68).

Cependant, il n'existe actuellement aucune nomenclature internationale standard et tous les EIG, à l'exception de ceux considérés comme « *possiblement non lié* », doivent être considérés comme « *possiblement lié* ». C'est ce que l'on appelle le « *worst-case scenario* » (scenario le plus défavorable). Dans l'intérêt des participants, la solution la plus pénalisante pour l'étude est toujours celle à privilégier (27, 59, 71).



## II.2. Les méthodes d'imputabilité

Lors de l'évaluation des EvIG, la question principale vise à analyser le lien de causalité entre le médicament et l'évènement. Il existe plusieurs méthodes, échelles et outils pour établir cette relation entre un médicament et un EvIG, que nous décrivons en détail ci-dessous.

### II.2.1. Généralité

Comme nous l'avons vu à la section I.1.3., les manifestations des EI ne sont pas spécifiques. Le médicament suspecté est généralement administré avec d'autres médicaments et, souvent, l'EvI ne peut être distingué des symptômes de la maladie concomitante (72). Dans la majorité des situations, la prise médicamenteuse est une cause possible de l'EvI. Il s'agit donc de déterminer l'étiologie la plus probable chez un patient donné, c'est à dire l'imputabilité (73).

C'est dans les années 70, avec le développement de la pharmacovigilance et du recueil systématisé de cas d'EI, que les premières questions concernant l'évaluation du lien de causalité entre une prise médicamenteuse et la survenue d'un effet indésirable se sont posées.

Le choix de la méthode d'imputabilité a permis d'harmoniser l'approche et d'obtenir des résultats plus reproductibles. Des efforts ont été fait pour matérialiser un outil universel d'évaluation de la causalité afin d'abolir les désaccords entre les évaluateurs, indépendamment de leur spécialisation et de leur expérience (74), bien qu'il n'existe pas de lignes directrices universellement acceptées (75).

Aujourd'hui, plus de trente méthodes d'imputabilité différentes ont été identifiées et regroupées en trois catégories présentées dans la Figure 6 (61, 74, 76).

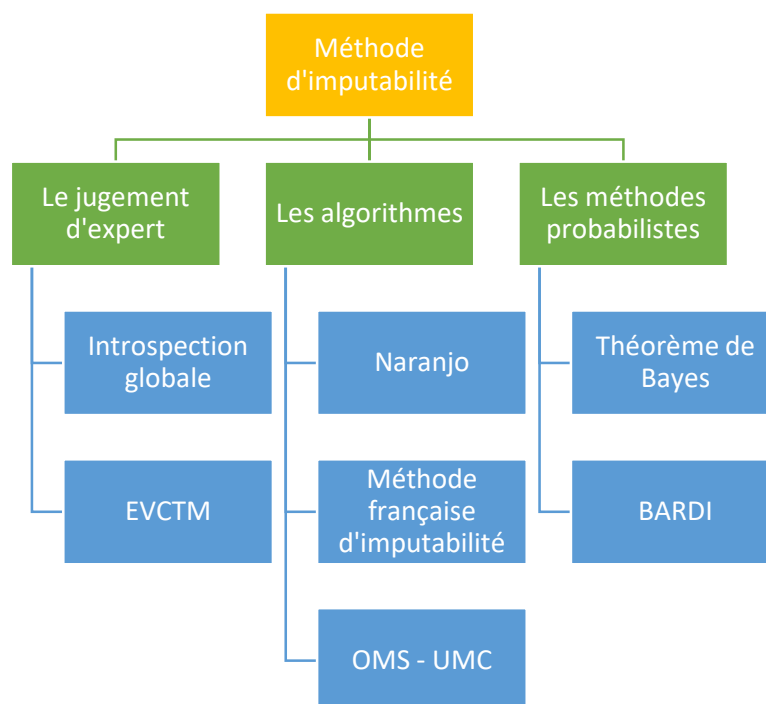


Figure 6 : Les différentes méthodes d'imputabilité

Nous allons maintenant décrire les principales méthodes et leur champ d'application.

## II.2.2. Le jugement d'expert

Le jugement d'expert est la méthode la plus utilisée. Quatre méthodes publiées basées sur l'opinion d'experts ou l'introspection globale ont été identifiées (76). Il s'agit par exemple de la méthode suédoise et le système de l'organisation mondiale de la santé et de l'observatoire d'Uppsala (OMS-UMC) (76).

Le jugement d'expert permet à un expert clinicien ou un groupe d'experts d'estimer la probabilité qu'un médicament soit à l'origine d'un événement indésirable sur la base de leurs connaissances et de leurs expériences, c'est-à-dire sur leur jugement clinique, sans l'utilisation d'outils. (65, 74, 76, 77). Pour ce faire, ils doivent avoir pris en compte toutes les informations disponibles et pertinentes concernant le cas en question, posséder de solides compétences analytiques et un esprit critique bien développé (32).

Il joue un rôle majeur dans l'identification et la cotation des EI potentiels (54, 63, 74). En effet, la signification et le poids des termes (probable, possible, etc.) ne font pas l'unanimité et sont encore plus disparates d'une langue à l'autre. Une approche possible qui a été suggérée est de demander simplement s'il y a une « possibilité raisonnable » ou « aucune possibilité raisonnable » que le traitement étudié ait causé l'événement. Bien que la recommandation ne soit pas unanime, le choix de décision « binaire » a été la méthode privilégiée par la majorité des membres du groupe de travail du CIOMS VI.

Il est recommandé aux autorités compétentes d'adopter l'expression « possiblement raisonnable » selon la définition ICH-E2A (15).

L'analyse du cas doit reconstruire l'histoire clinique, de la manière la plus exhaustive possible et comparer les faits. Cela signifie qu'elle doit montrer qu'il existe des « preuves » suggérant un lien de causalité entre l'EvIG et le médicament. Le clinicien évalue alors la relation de cause à effet en tenant compte de sept facteurs (15, 76) :

- La chronologie,
- Les informations de prise du médicament,
- La posologie,
- Le schéma de réponse au médicament,
- Les informations concernant la réadministration,
- La sémiologie : symptomatologie et antécédents,
- Les médicaments concomitants.

Pour faciliter le processus par lequel un expert juge la cause d'un EvIG, il est préconisé d'adopter la recommandation du rapport du CIOMS III/V sur les informations essentielles de sécurité. Ainsi, tout formulaire d'EvIG devrait contenir une liste standard de causes potentielles parmi lesquelles l'expert devrait choisir (15). On trouvera un exemple de formulaire d'EvIG dans l'annexe 1.

Cette méthode est basée sur une analyse rétrospective d'événements cliniques présumés. Cela implique que la relation de cause à effet entre l'administration du médicament et l'EvI peut généralement être jugée avec confiance. Cette confiance semble mal placée, car la plupart des EvI ne sont pas des événements cliniques uniques (78).

Cette approche n'est généralement pas standardisée. En conséquence, le jugement d'expert souffre de subjectivité, ce qui entraîne une faible reproductibilité et des désaccords inter- et intra-évaluateurs, même parmi les experts. C'est notamment le résultat de la divergence due à la propension du clinicien à sur ou sous-estimer le lien de causalité (65, 74, 76, 77, 78, 79, 80). Pour illustrer ce propos, Koch Weser *et al.* (et ses collaborateurs) ont constaté que certains pharmacologues cliniciens étaient souvent en désaccord, alors que d'autres parvenaient aux mêmes conclusions (77, 78). Les connaissances antérieures et le hasard statistique ne sont pas non plus pris en compte dans cette méthode (76).

En conclusion, le jugement d'expert semble être la méthode la plus fiable pour évaluer la causalité. Il est souvent considéré comme le « *Gold Standard* » (étalon d'or). Ce jugement souffre toutefois de subjectivité et d'un manque de standardisation, ce qui se traduit par une faible reproductibilité (76). Dans la pratique, les évaluateurs disposent rarement d'informations et d'expériences suffisantes pour attribuer définitivement la causalité à un Evl par « oui » ou « non » (15).

### **II.2.3. Les algorithmes**

Un algorithme est un organigramme spécifique à un problème, avec des instructions, étape par étape, sur la manière de parvenir à une réponse. Il s'agit d'un instrument clinique sous forme d'un questionnaire qui donne des conclusions structurées sur un lien de causalité et des critères opérationnels détaillés (76). Ce sont les méthodes les plus reproductibles, rationnelles, harmonisées et standardisées (37).

Une trentaine d'algorithmes d'évaluation de l'imputabilité ont été développés et une vingtaine ont été publiés au cours des dernières décennies sur la nécessité d'évaluer le lien de causalité entre les Evl et les médicaments tout en maintenant l'uniformité de cette évaluation et en limitant les désaccords entre évaluateurs (37, 59, 65, 81). En France, de nombreuses méthodes ont été publiées mais peu ont été utilisées, comme la méthode Lagier *et al.* (1983) (82), la méthode appréciative pondérée ou la méthode Loupi *et al.* (83).

L'objectif des algorithmes est de se rapprocher le plus possible du jugement d'expert, notamment grâce à leur système de notation basé sur les principaux facteurs détaillés à la section 0. (84). Pour ce faire, les algorithmes évaluent des critères définis ou répondent à une série de questions explicites pour obtenir un score. La force de la relation de cause à effet est alors jugée « certaine », « probable », « possible », « improbable » (61). Compte tenu du grand nombre de cas traités, il est parfois nécessaire de disposer d'un processus d'imputabilité standardisé.

L'avantage des algorithmes est qu'ils sont assez simples d'utilisation, grâce à l'évaluation successive de critères (binaires ou à choix multiples) pour obtenir un score ou un arbre de décision (61, 63, 85). Ils offrent également une forte concordance inter et intra évaluateurs car ils sont basés sur des critères chronologiques et sémiologiques bien identifiés (61, 65, 74, 76, 86). Ils présentent également une bonne spécificité (65), apportent une valeur discriminante et apporte une traçabilité (54, 61, 76).

Les auteurs montrent que si les différents algorithmes ne sont pas égaux, aucun d'entre eux n'est en fait adapté à l'évaluation des cas selon la définition européenne car ils ne sont pas unanimement reconnus. Ceci est démontré par les résultats de plusieurs études dans lesquelles l'évaluation de l'imputabilité à l'aide de différents algorithmes a montré des variations significatives des résultats (61, 74, 85, 87). Les algorithmes ne sont pas très reproductibles entre eux et un accord exact n'est souvent pas atteint (76, 85).

De plus, l'évaluation du lien de causalité dépend de paramètres tel que la réadministration (R) du médicament suspecté. Cela est irréaliste et contraire à l'éthique en raison du problème évident de sécurité pour le patient (61, 86, 87). Néanmoins, l'exclusion de cette donnée limite la gradation. Par ailleurs, l'un des défauts des algorithmes concerne la fiabilité des réponses, qui peut être affectée par un biais de mémoire (61, 87) ou par la sincérité et l'intégrité de l'évaluateur (84).

En outre, les résultats obtenus à l'aide de ces algorithmes dépendent de chaque critère, fixé plus ou moins arbitrairement par l'évaluateur (74, 76, 86). Les algorithmes ne sont pas aussi sensibles que le jugement d'expert et les méthodes probabilistes (61, 74, 87). Ils ne sont pas capables de déterminer l'imputabilité de manière cohérente en raison de leur manque de considération concernant des variables confusionnelles tel que les maladies ou les traitements concomitants (61, 85).

Les méthodes les plus connues sont énumérées dans le Tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 : Algorithmes les plus connus

| Algorithme  | Type d'algorithme | Résultats  | Avantage                                   | Inconvénient   |
|---|-------------------|--|--|--|
| <b>Naranjo <i>et al.</i></b>  | Questionnaire     | Certain,<br>Probable,<br>Possible,<br>Douteux                                    | Simple                                     | Fiabilité et validité non confirmé chez les enfants et les maladies graves |
| <b>Karch et Lasagna</b>   | Questionnaire     | Défini, Probable,<br>Possible,<br>Conditionnelle,<br>Improbable                  | Simple                                     | Faisabilité et validité pas bien établies                                  |
| <b>Kramer <i>et al.</i></b>   | Arbre de décision | Certain,<br>Probable,<br>Possible,<br>Improbable                                 | Spécifique                                 | Organigramme exhaustif, complexe et long                                   |
| <b>Bégaud <i>et al.</i></b><br>Révisé par la Mfr  | Arbre de décision | I0, I1, I2, I3, I4, I5, I6   | Score numérique<br>Analyse bibliographique | Organigramme en plusieurs étapes   |
| <b>OMS-UMC</b><br>(Centre de surveillance d'Uppsala de l'Organisation mondiale de la santé) | Arbre de décision | Certain,<br>Probable,<br>Possible,<br>Conditionnel,<br>Improbable, Non évaluable | Simple<br>Validée à l'international        | Imprévisibilité dans l'évaluation  |
| <b>RUCAM</b><br>(« <i>Roussel Uclaf Causality Assessment Method</i> »)                      | Questionnaire     | Très probable,<br>Probable,<br>Possible,<br>Improbable,<br>Exclu                 | Spécifique                                 | Utilisation limitée  |

En conclusion, les algorithmes sont plus explicites et moins sensibles aux biais que le jugement d'expert (85). Mais, il est important de choisir le bon algorithme pour chaque cas, car un algorithme qui fonctionne avec un certain ensemble de données peut ne pas fonctionner avec un autre ensemble de données.

Les algorithmes les plus utilisés étant la méthode OMS-UMC, la Mfr et l'échelle de Naranjo (59, 63, 65, 77, 85, 87) nous les examinons plus en détail dans les sections suivantes.

### II.2.3.1. La méthode Naranjo

La méthode d'imputabilité de Naranjo a été mise au point dans les années 80 (5, 77) par Naranjo *et al.* de l'université de Toronto. Elle est aussi connue sous le nom d'échelle de Naranjo (59, 77). Il s'agit de la méthode la plus utilisée pour évaluer la causalité (5). Cette échelle a également été conçue pour être utilisée dans les EC, en particulier les essais contrôlés (59, 76, 77).

Elle est simple, structurée, transparente, cohérente et brève (59, 61), et a été testée pour sa validité interne, réduisant les désaccords entre les juges et l'incertitude dans l'évaluation du lien de causalité (76).

Cette méthode est basée sur un questionnaire de 10 questions présenté dans le Tableau 6 ci-dessous (61, 77).

Tableau 6 : Questionnaire de l'échelle Naranjo

| Questions   | Oui | Non | Ne sait pas | Total |
|---|-----|-----|-------------|-------|
| Existe-t-il des rapports antérieurs concluants sur cette réaction ?   | +1  | 0   | 0           |       |
| L'événement indésirable est-il apparu après l'administration du médicament suspecté ?   | +2  | -1  | 0           |       |
| L'effet indésirable s'est-il amélioré après l'arrêt du médicament ou l'administration d'un antagoniste spécifique ?               | +1  | 0   | 0           |       |
| L'effet indésirable est-il apparu lorsque le médicament a été réadministré ?  | +2  | -1  | 0           |       |
| Existe-t-il d'autres causes qui auraient pu provoquer la réaction ?   | -1  | +2  | 0           |       |
| La réaction est-elle réapparue après l'administration d'un placebo ?  | -1  | +1  | 0           |       |
| Le médicament a-t-il été détecté dans un liquide corporel à des concentrations toxiques ?   | +1  | 0   | 0           |       |
| La réaction a-t-elle été plus grave lorsque la dose a été augmentée ou moins grave lorsque la dose a été diminuée ?               | +1  | 0   | 0           |       |
| Le patient a-t-il eu une réaction similaire au même médicament ou à des médicaments similaires lors d'une exposition antérieure ? | +1  | 0   | 0           |       |
| L'événement indésirable a-t-il été confirmé par des tests objectifs ?   | +1  | 0   | 0           |       |
| <b>Score total</b>  |     |     |             |       |

Les réponses sont données par « oui », « non » ou « ne sait pas » et sont notées de -1 à +2. Le score global est la somme des points obtenus pour les 10 questions, soit un total de -4 à +13 points, en fonction de la pertinence de la question pour l'évaluation causale.

En fonction du nombre de points (P) obtenus, la causalité est affectée à une catégorie de probabilité comme « certaine » ( $P \geq 9$ ), « probable » ( $5 \leq P \leq 8$ ), « possible » ( $1 \leq P \leq 4$ ) et « douteuse » ( $P \leq 0$ ) (61, 65, 77, 88, 89).

Néanmoins, sa faible cohérence avec les facteurs de confusion a été reconnue par Macedo *et al.* (5, 85). D'autres recherches ont en outre remis en cause sa fiabilité dans plusieurs contextes cliniques (5), la pertinence des questions (notamment l'item 6 concernant l'utilisation de placebo) ainsi que son manque de sensibilité pour la catégorie « douteux » (5, 76). Cette méthode ne prend pas non plus en compte les situations de la vie quotidienne telles que les interactions médicamenteuses, les toxicités, les surdosages, et n'a pas été validée pour une utilisation auprès des enfants ou de personnes souffrant de maladies graves (61, 90).

La méthode de Naranjo a donné naissance à d'autres outils tels que la méthode de Liverpool (un organigramme plutôt qu'un système de notation (5)) ou RUCAM (9 questions, (65)).

Les valeurs obtenues à partir de cet algorithme sont souvent utilisées dans les revues scientifiques pour vérifier la validité des conclusions de l'auteur concernant les effets indésirables des médicaments. Elle est souvent comparée au système OMS - UMC pour l'évaluation standardisée de la causalité (88).

### **II.2.3.2. La méthode OMS-UMC**

L'échelle OMS-UMC a été élaborée en consultation avec les centres nationaux participant au programme international de surveillance des médicaments (59, 76, 89, 91). Avec la méthode Naranjo, c'est la méthode la plus largement acceptée et elle est utilisée depuis 1987 (59, 76, 89).

Il s'agit d'une évaluation combinée prenant en compte les aspects clinico-pharmacologiques de l'histoire du cas et la qualité de la documentation de l'observation. Cette méthode donne des indications sur les arguments généraux à utiliser pour choisir une catégorie plutôt qu'une autre. (59, 76, 91). Cependant, cette méthode ne prend pas en compte le critère bibliographique.

D'autres critères tels que les connaissances préalables et le hasard statistique jouent un rôle moins important dans le système. Il est reconnu que la sémantique des définitions est essentielle et que les jugements individuels peuvent donc différer.

Cette méthode fournit des indications sur les arguments généraux qui devraient être utilisés pour choisir une catégorie plutôt qu'une autre.

Les différentes catégories de causalité sont énumérées dans le Tableau 7 *infra* (91).

Tableau 7 : Catégorie de la méthode OMS-UMC

| Catégorie                          | Description   | Commentaire   |
|------------------------------------|---|---|
| <b>Certain</b>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Délai compatible avec la prise du médicament, qui ne peut être expliqué par une maladie intercurrente ou par l'utilisation concomitante d'une substance</li> <li>- Régression de l'effet doit coïncider avec l'arrêt du médicament</li> <li>- Doit s'expliquer par un mécanisme pharmacologique ou répondre logiquement à une réadministration.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Définition stricte, de sorte que peu de rapports répondent aux critères.</li> <li>- Relations temporelles entre l'administration, l'apparition et l'évolution sont importantes dans l'analyse de la causalité.</li> <li>- Prise en compte des facteurs de confusion, grande importance aux caractéristiques du produit pharmaceutique considéré.</li> <li>- Parfois, les phénomènes cliniques décrits sont suffisamment spécifiques pour permettre une évaluation fiable de la causalité en l'absence de facteurs de confusion et avec des relations temporelles appropriées.</li> </ul> |
| <b>Probable</b>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Délai raisonnable après la prise du médicament, qui ne peut être expliqué par une maladie intercurrente ou l'utilisation concomitante d'une substance</li> <li>- L'évolution clinique est favorable à l'arrêt du médicament</li> <li>- Il n'est pas nécessaire de disposer des informations sur la réadministration</li> </ul>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Définition moins stricte que celle de "certain" et n'exige pas de connaissance préalable des caractéristiques du médicament ou des phénomènes cliniques</li> <li>- Il n'est pas nécessaire d'avoir des informations sur la reprise du traitement, mais l'administration de médicaments concomitants et la maladie sous-jacente doivent être absentes.</li> </ul>   |
| <b>Possible</b>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Délai raisonnable après la prise du médicament, qui peut s'expliquer par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance</li> <li>- Information sur l'arrêt du médicament est manquante ou peu claire</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Définition utilisée lorsque la causalité médicamenteuse est l'une des autres causes possibles de l'événement clinique décrit</li> </ul>  |
| <b>Improbable</b>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Délai d'apparition après la prise du médicament rend improbable une relation de cause à effet.</li> <li>- L'implication de la maladie sous-jacente ou la prise concomitante d'une substance est à l'origine d'une explication plausible</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Définition destinée à être utilisée lorsque l'exclusion de la causalité médicamenteuse semble la plus plausible</li> </ul>   |
| <b>Conditionnelle, non classée</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rapporté comme un EI, nécessitant plus d'informations pour être imputé, ou des données supplémentaires sont en cours d'investigation.</li> </ul>   |   |
| <b>Non évaluable, non classée</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Notification suggérant un EI qui ne peut être imputé parce que les informations disponibles sont insuffisantes ou contradictoires, et qui ne peut être ni complétée ni vérifiée.</li> </ul>  |   |



Cette méthode est facile à analyser et rapide à utiliser. Les catégories de causalité de l'OMS ont l'avantage d'être internationalement reconnues (92).

Plusieurs inconvénients sont décrits tels que la dépendance à l'égard de l'expertise et du jugement individuel pour l'évolution, et la faible reproductibilité (76). La méthode OMS-UMC a été appliquée par plusieurs auteurs pour établir la causalité des EI des médicaments (65).

Le système d'évaluation de la causalité de l'OMS-UMC prend en compte l'aspect clinico-pharmacologique, tandis que l'algorithme de Naranjo attribue des scores à ces aspects, tels que la temporalité et les explications alternatives (76). Pour les interactions médicamenteuses, le système OMS-UMC peut être utilisé en évaluant le médicament acteur, qui influence la cinétique ou la dynamique de l'autre médicament, dans le contexte médical du patient (91, 93).

### **II.2.3.3. La méthode française d'imputabilité de 2011**

La méthode française d'imputabilité décrite par Arimone *et al.*, et développée en France par un groupe de travail (J. Dangoumau *et al.* (94)), est l'une des premières méthodes d'imputabilité, après les méthodes pionnières de Nelson Irey (1976) et de Karch et Lasagna (1977) (79). Initialement publiée en 1978, elle a été actualisée en 1985, puis en 2011 (60, 61). C'est la méthode que les CRPV et les laboratoires pharmaceutiques ont l'obligation d'utiliser pour transmettre à l'ANSM les cas en France (30, 60). Nous décrivons cette méthode en détail, car nous l'utiliserons dans notre étude par la suite.

Cette méthode met en évidence deux niveaux de jugement : le score d'informativité et l'imputabilité globale, qui doivent être établis indépendamment pour chaque couple médicament-EI. Cette méthode définit donc l'imputabilité selon quatre critères distincts : la chronologie, la sémiologie, la bibliographie et le niveau d'informativité (NI).

Le score d'informativité consiste à évaluer le niveau d'information des données disponibles de la combinaison médicament-EI. En effet, l'une des difficultés d'interprétation et d'utilisation du score d'imputabilité final est liée au NI. Dans un même cas, pour des médicaments ayant un score d'imputabilité intrinsèque (I) identique, les NI peuvent être différents, quelle que soit la source d'informations. Sans vouloir remplacer la méthode elle-même, il est apparu utile d'introduire un score d'informativité, indépendant du score d'imputabilité, afin d'associer un facteur discriminant supplémentaire à chaque médicament suspecté (60, 63).

Le score d'informativité est estimé à partir des informations suivantes, contenues dans la notification du cas (63) :

Le délai de survenu de l'effet par rapport à la prise du médicament (a),

La notion d'arrêt, de poursuite ou de modification de la posologie de médicament (b).

Il existe 3 catégories du NI décrites dans le Tableau 8 ci-dessous (63).

Tableau 8 : Estimation du score d'informativité

| Catégorie   | Information           |
|-------------|-----------------------|
| <b>NI 0</b> | a et b non renseignés |
| <b>NI 1</b> | a ou b non renseignés |
| <b>NI 2</b> | a et b renseignés     |

L'imputabilité globale est la résultante de deux scores indépendants, le score I et le score d'imputabilité extrinsèque (4, 95).

Le score d'imputabilité extrinsèque est un score bibliographique (B), représentant la notoriété de l'EI et basé sur les données présentes dans la littérature scientifique pour un cas similaire (4, 60, 63, 65, 95). Ce score est une particularité de la Mfr et doit être réalisé indépendamment pour chaque couple médicament-EI, sauf dans le cas spécifique d'une interaction médicamenteuse (60). L'imputabilité extrinsèque est divisée en quatre catégories, comme décrit dans le Tableau 9 (30, 60, 63, 65) :

Tableau 9 : Estimation du score bibliographique

| Catégorie | Information   |
|-----------|---|
| <b>B1</b> | Effet non publié  |
| <b>B2</b> | Effet publié une ou deux fois dans un journal scientifique ou dans une base de données  |
| <b>B3</b> | Effet référencé ou largement publiés dans des ouvrages de référence (Martindale, Meyler's,) ou des bases de données (Embase, Medline) |
| <b>B4</b> | Effet attendu dont la nature, la gravité, la sévérité et l'évolution sont documentés dans le RCP                                      |

L'imputabilité intrinsèque concerne la possibilité d'une relation de cause à effet, non nécessairement exclusive, entre chaque médicament (sans tenir compte de leur composition) et la survenue d'un EI. Elle repose sur sept critères repartis en deux groupes : un score chronologique (C, trois critères) et un score sémiologique (S, quatre critères), qui, ensemble, donnent le I (4, 63, 70).

La détermination du I s'apparente à un diagnostic médical, dans lequel on évalue le rôle du médicament dans la survenue de l'EI. Les résultats de deux tables de décision basées sur les critères chronologiques et sémiologiques (Tableau 8 et Tableau 9) sont confrontés à une table de combinaison qui donne le I avec sept scores possibles de 0 à 6 (Tableau 10) (63, 65).

Les critères chronologiques comprennent (30, 63, 65) :

- Le délai d'apparition de l'effet après l'administration du médicament (suggestive, compatible ou non compatible), en fonction des caractéristiques du médicament et de l'effet observé,
- L'évolution de l'effet après l'arrêt du médicament ou la modification de posologie (suggestive, non concluante, non suggestive), en fonction de la régression ou non de l'effet,
- Le résultat d'une éventuelle réadministration du médicament (R0, R+, R-), selon que l'effet réapparaît ou non lors de la réadministration du médicament, ou que la réadministration est absente, ou que le contexte ne permet pas de conclure sur le résultat.

Le score C est le résultat de la combinaison de ces 3 critères et varie de C0 à C3 (30, 63, 65).

La combinaison de ces trois critères chronologiques aboutit au score C intermédiaire, représenté dans le Tableau 10 (63).

Tableau 10 : Table de décision combinant les critères chronologiques

| Administration du médicament   | Délai d'apparition de l'effet       |       |       |  |       |       | Incompatible |
|--|-------------------------------------|-------|-------|--|-------|-------|--------------|
|  | Suggestif                           |       |       | Compatible (ni suggestif, ni incompatible) |       |       |              |
| Evolution de l'effet   | Ré administration du médicament (R) |       |       |  |       |       |              |
|  | R (+)                               | R (0) | R (-) | R (+)                                      | R (0) | R (-) |              |
| <b>Suggestif</b><br>Régression de l'effet à l'arrêt du médicament avec ou sans traitement symptomatique (avec un recul suffisant et en prenant en compte les caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamique du médicament), ou lors de la diminution de posologie pour un effet dose-dépendant | C3                                  | C3    | C1    | C3   | C2    | C1    | C0           |
| <b>Non concluante</b><br>Lésion irréversible ou décès, évolution inconnue, recul insuffisant après l'arrêt du médicament, persistance de l'effet et médicament non arrêté, persistance de l'effet après administration unique  | C3                                  | C2    | C1    | C3   | C1    | C1    | C0           |
| <b>Non suggestive</b><br>Absence de régression de manifestation de type réversible malgré l'arrêt avec un recul suffisant, régression complète malgré la poursuite du médicament   | C1                                  | C1    | C1    | C1   | C1    | C1    | C0           |
| <b>R (+) ré administration positive, R (-) ré administration négative, R(0) ré administration non faite ou non concluante</b>  |                                     |       |       |  |       |       |              |

Il convient de noter que la réintroduction du médicament expérimental est généralement involontaire. En effet, son utilisation comme test diagnostique serait inacceptable au vu des risques encourus par le participant (30).

Le score S prend en compte les signes et symptômes évocateurs du rôle du médicament dans la survenue de l'EI, les facteurs favorisant (terrain ou situation), les résultats d'examens complémentaires spécifiques et fiables et la recherche d'une autre étiologie non médicamenteuse (63).

Les critères sémiologiques comprennent (30, 63, 65) :

- La sémiologie clinique ou paraclinique qui comprend deux critères,
  - Signes et symptômes évocateurs du rôle du médicament,
  - Facteurs favorisant l'apparition de l'effet,
- Les résultats d'examens complémentaires spécifiques et fiables ou réponse à un antidote spécifique (L+, L-, L0),
- La recherche d'autres étiologies non médicamenteuses.

La combinaison de ces critères sémiologiques permet d'obtenir le score S, comme le montre le Tableau 11 (63).

Tableau 11 : Tableau de décision des critères sémiologiques

| Sémiologie clinique ou paraclinique   | Evocatrice* du rôle du médicament ET facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable-médicament |       |       | Evocatrice* du rôle du médicament OU facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable-médicament |       |       | Ni sémiologie évocatrice* du rôle du médicament ni facteur favorisant bien validé |       |       |
|---|--|-------|-------|--|-------|-------|---|-------|-------|
|   | L (+)  | L (0) | L (-) | L (+)  | L (0) | L (-) | L (+)   | L (0) | L (-) |
| <b>Absente après bilan approprié</b>  | S3   | S3    | S2    | S3   | S3    | S1    | S3  | S2    | S1    |
| <b>Non recherchée ou bilan incomplet</b>  | S3   | S3    | S1    | S3   | S2    | S1    | S3  | S1    | S1    |
| <b>Présente</b>   | S2   | S2    | S1    | S2   | S1    | S1    | S1  | S1    | S0    |
| *Evocatrice en raison : des propriétés pharmacologiques du médicament, de signes évocateurs d'un syndrome de sevrage, de la localisation des effets observés. |  |       |       |  |       |       |   |       |       |
| L (+) confirme la relation causale, L (-) élimine la relation causale, L (0) examen non concluant ou non disponible.  |  |       |       |  |       |       |   |       |       |

Le score I reflète le degré de responsabilité du médicament dans l'apparition de l'effet, en combinant les scores S et C. L'établissement de ce score I est représenté dans le Tableau 12 (63).

Tableau 12 : Obtention du score d'imputabilité intrinsèque (I)

| Combinaison des scores C et S | Score I |
|-------------------------------|---------|
| <b>C0 ou S0</b>               | 10      |
| <b>C1S1</b>                   | 11      |
| <b>C1S2</b><br><b>C2S1</b>    | 12      |
| <b>C2S2</b>                   | 13      |
| <b>C1S3</b><br><b>C3S1</b>    | 14      |
| <b>C2S3</b><br><b>C3S2</b>    | 15      |
| <b>C3S3</b>                   | 16      |

Le score d'imputabilité globale (IB) représente la combinaison des scores d'imputabilité intrinsèque (I) et bibliographique (B) (65).

La Mfr est une méthode formalisée et facile à utiliser (63), mais elle ne prend pas en compte les excipients dans la survenue des EI. Certains principes actifs aux EI bien connus peuvent conduire à une sous-estimation de la responsabilité des autres composants du médicament (70). Le score obtenu avec cette méthode est purement numérique, l'utilisation d'adjectif pouvant être source de confusion (60). Il est donc nécessaire de disposer de suffisamment d'informations sur le cas, et que les informations concernant la chronologie et la sémiologie soient connues, afin d'être en capacité d'imputer le cas.

## II.2.4. Les méthodes probabilistes

Les méthodes probabilistes, dites logistiques, sont presque toutes dérivées du théorème de Bayes (63, 74, 85) et déterminent une probabilité de causalité de manière rigoureuse. Elles ont une bonne sensibilité et une bonne valeur prédictive, mais sont peu spécifiques et complexes (65, 74). Les méthodes australiennes, Bayesian Adverse Reactions Diagnostic Instrument (BARDI) et MacBARDI sont basées sur une approche probabiliste ou bayésienne (76).

Elles permettent de fixer la probabilité de l'association possible entre l'évènement et le médicament dès son apparition. En outre, elles prennent en compte toutes les informations pertinentes sur le cas, ainsi que la probabilité de survenue d'un évènement parmi les médicaments, c'est-à-dire la probabilité d'un résultat de test positif, en la transformant en un facteur multiplicateur. On obtient ainsi une estimation précise du lien de causalité sur une échelle continue de 0 à 1 (probabilité) ou de 0 à l'infini (odds). De plus, le processus respecte la règle de base de la théorie des probabilités, qui stipule qu'en l'absence de toute information pertinente, il convient de retenir une estimation neutre, c'est-à-dire une probabilité de 0,5 ou un odd de 1. (76, 86). Ces méthodes requièrent une probabilité de causalité calculée à partir des connaissances disponibles (estimation antérieure). En outre, elles nécessitent également de disposer des résultats spécifiques d'un cas, qui, combinés aux informations de base, déterminent la probabilité de causalité médicamenteuse pour le cas. (Estimation postérieure) (63, 76, 85).

Les méthodes probabilistes sont plus sensibles. Elles ont également une bonne valeur prédictive positive (VPP) et fournissent un résultat sous forme de probabilités incessantes. Ces méthodes semblent donc tout à fait honorables à utiliser pour une évaluation fiable des EI des médicaments dans la pratique régulière ou automatisée.

Cependant, les principaux inconvénients de ces approches bayésiennes sont leur faible spécificité et leur complexité pratique. En effet, elles nécessitent des données d'informations spécifiquement quantifiées pour modéliser des distributions de probabilité pour chaque paramètre (76, 86, 97). De plus, ces méthodes sont particulièrement chronophages (76).

Pour finir, les méthodes probabilistes permettent une estimation précise de la causalité des médicaments, mais elles sont très compliquées à utiliser en routine, en raison de la quantité de données requises (76). Elles permettent toutefois d'améliorer la cohérence (76).

En conclusion, le Tableau 13 résume toutes les méthodes évoquées *supra*.

Tableau 13 : tableau récapitulatif des différentes méthodes d'imputabilité

| Méthode                  | Résultat du jugement | Avantage   | Inconvénients                  | Exemple               |
|--------------------------|----------------------|--|--------------------------------|-----------------------|
| <b>Jugement d'expert</b> | Avis d'expert        | « <i>Gold Standard</i> »<br>Nécessaire pour les déclarations | Non reproductible<br>Subjectif | EVCTM                 |
| <b>Algorithme</b>        | Score                | Simple<br>Standardisé<br>Rapide                              | Peu reproductible              | Mfr, Naranjo, OMS-UMC |
| <b>Probabiliste</b>      | Probabilité          | Reproductible  | Complexité                     | BARDI                 |

Comme nous l'avons vu, les méthodes d'imputabilité constituent un outil important pour assurer une démarche homogène et rigoureuse de l'évaluation de la force du lien existant entre un médicament et la survenue d'un EI. Cet outil d'évaluation complète l'expertise clinique et la connaissance des médicaments concernés, qui restent indispensables. Les méthodes utilisées ne doivent pas être considérées comme définitives. Bien que différentes méthodes soient utilisées pour évaluer la causalité des effets indésirables des médicaments, aucune n'est considérée comme la meilleure pour analyser la causalité, et chaque méthode a ses propres avantages et limites (76).

### II.3. Vers une méthode idéale

Dans les EC, la notification précise et transparente des EvIG est essentielle pour maintenir un équilibre entre la sécurité individuelle et les exigences scientifiques de l'évaluation de la sécurité. Cet objectif ne peut être atteint qu'en utilisant les outils d'évaluation de la causalité les plus précis possibles. Cette nécessité met en exergue le besoin d'optimisation des méthodes d'imputabilité. En outre, l'industrie pharmaceutique utilise des méthodes (souvent algorithmiques) pour le traitement initial des cas. Mais, les rapports finaux sont remis aux autorités réglementaires en termes binaires tels que "lié" ou "non lié" (76). L'approche actuelle de l'évaluation des EI suspectés intègre toujours l'utilisation de jugements cliniques, malgré leurs limites intrinsèques (61).

Une méthode pertinente doit permettre une évaluation objective et reproductible de la relation de cause à effet entre un médicament et un effet indésirable notifié au promoteur. La validité d'une méthode signifie que les scores qui en découlent reflètent fidèlement le phénomène mesuré. La reproductibilité est importante pour garantir un résultat identique, quel que soit l'évaluateur ou le moment où la méthode d'évaluation est utilisée (15, 75, 96).



En définitive, la principale limite d'une méthode d'imputabilité est d'être absolument certain de l'existence d'un lien de causalité. À cela s'ajoutent plusieurs autres limites (15, 59) :

- L'explicitation : la méthode doit exiger de l'opérateur qu'il rende explicite l'état de ses informations et qu'il indique son degré d'incertitude pour chaque élément d'information,
- La capacité explicative : sur la base des informations disponibles, les opérateurs doivent être en mesure d'expliquer comment ils sont parvenus à leurs conclusions,
- L'exhaustivité : l'opérateur doit être en mesure d'intégrer tous les faits, théories ou opinions susceptibles d'influencer son évaluation,
- L'équilibre biologique : c'est à dire la probabilité que le médicament suspecté soit la cause de l'évènement indésirable doit être comparée à la probabilité qu'un autre médicament soit la cause de cet EvI,
- Aucune contrainte a priori, aucun score ou pondération spécifique n'est donné avant l'évaluation.

Nous avons vu que le principal objectif de l'utilisation des algorithmes est d'augmenter la fidélité inter et intra-évaluateur. Mais, cela présente un manque de sensibilité avec une possible sous-estimation de la probabilité d'un EI (61, 77, 97). Par rapport au jugement d'expert, les algorithmes offrent un bon degré d'homogénéité ou de consensus, comme l'illustre une étude le comparant avec la méthode Naranjo (61) : l'accord intra-évaluateur d'un groupe d'experts varie de 41 % à 57 % contre 80-97 % lorsque le même groupe utilise l'algorithme de Naranjo. Les études mettent en évidence le degré de spécificité plus élevé des algorithmes (61, 77, 78, 87, 97, 98).

Toutefois, la causalité binaire (lié ou non lié) est nécessaire pour répondre aux exigences réglementaires de déclaration. En outre, les degrés multiples d'imputabilité présentent peu d'intérêt, notamment parce qu'ils peuvent introduire des malentendus (59).

Les méthodes d'imputabilité « scorées » telles que la Mfr sont systématiquement appliquées à l'analyse des déclarations d'effets indésirables par l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, et l'ANSM dans le cadre des dispositifs de pharmacovigilance, de cosmétovigilance ou de nutrivigilance (66).

Aujourd'hui, la validation de méthodes d'imputabilité est un objectif important. Pour valider une méthode, il faut passer par des démarches statistiques souvent mal maîtrisées par les opérateurs. Les études montrent très souvent que les méthodes ne sont pas concordantes entre elles. Néanmoins, trouver un accord entre la Mfr et la méthode EVCTM permettrait de gagner en crédibilité, en fournissant des résultats dans lesquels tous les participants pourraient avoir confiance, même si aucune méthode n'est idéale. La conséquence serait de passer ici d'une méthode d'imputabilité purement qualitative à une méthode intégrant l'aspect quantitatif (66). Cela permettrait d'augmenter la sécurité et la confiance des participants à la recherche clinique et de produire des preuves dans le cadre des actions en justice. Par ailleurs, elle peut également contribuer à la détection d'ambiguïtés, de dysfonctionnements ou de comportements « anormaux » des évaluateurs, pour ensuite pouvoir déterminer leurs origines et prendre d'éventuelles mesures correctives (66, 75).

Dans ce sens, nous verrons dans la prochaine partie la méthodologie de notre étude qui a été menée en vue d'évaluer la performance de la Mfr pour son utilisation dans les EC.

### III. Méthodes

---

Nous avons vu que les nombreux domaines de vigilance utilisent des méthodes d'imputabilité qui permettent de déterminer un score d'imputabilité. Il serait donc intéressant de savoir si la Mfr utilisée dans les CRPV pourrait être exploitée dans les EC voire si une adaptation de cette méthode serait bénéfique.

L'étude rétrospective que nous allons développer dans cette partie permet de comprendre la méthodologie et les principes de la comparaison entre la Mfr et la méthode binaire nécessaire à l'EMA, « EVCTM », pour prédire si un EvIG est possiblement lié à un médicament expérimental.

#### III.1. Informations administratives

L'étude que nous avons menée s'intitule « évaluation de la performance de la méthode française d'imputabilité de 2011 pour son utilisation en vigilance des essais cliniques : étude multicentrique rétrospective » ou « *Performance Evaluation of the 2011 french ImPutability method for clinical trial Safety: retrospective multicenter study* (PEIPS)».

Cette étude a été réalisée dans le cadre d'une thèse pour l'obtention du diplôme de Docteur en pharmacie et d'une publication dans une revue scientifique, en vue d'améliorer les pratiques de vigilance des EC.

Ce projet a été soumis à l'approbation du comité local d'éthique de la recherche du CHU de Montpellier (comité de révision institutionnel, IRB). Après examen le 19 janvier 2023, le comité a donné son avis favorable.

Les numéros d'identification sont repris dans le Tableau 14 ci-dessous, et l'avis complet de l'IRB est présenté en annexe 2.

Tableau 14 : Numéro d'identification de l'étude PEIPS

| Objet                           | Numéro                    |
|---------------------------------|---------------------------|
| Identification IRB (IRB ID)     | 202201268                 |
| Accréditation de l'IRB          | 198711                    |
| Approbation attribuée par l'IRB | IRB-MTP_2023_01_202201268 |

## III.2. Résumé du projet

### III.2.1. Contexte et justification

#### III.2.1.1. Rationnel

La France est un acteur important pour la recherche clinique avec 34 467 essais répertoriés dans la base de données clinicaltrials.gov (1<sup>er</sup> septembre 2023). Il est donc important d'harmoniser et de standardiser une démarche d'imputabilité pour la sécurité des participants. En outre, les acteurs impliqués dans l'imputation des cas d'EvIG, issus d'études cliniques, connaissent les textes législatifs et le rôle de l'imputabilité. Toutefois leurs appréciations peuvent différer. En effet, nous avons constaté que l'expérience personnelle et la responsabilité qu'elle implique imposent des divergences dans l'imputation d'un cas. Si le débat sur l'imputabilité de cas dits « épineux » permet un consensus au sein d'une unité de vigilance, l'imputabilité peut différer d'une institution à une autre, d'un opérateur à un autre et de celle de l'investigateur. La mise en place d'un consensus avec une méthode d'imputabilité scorée et adaptée à celle reconnue par l'EMA (EVCTM) serait donc intéressante pour le personnel des unités de vigilance des essais cliniques et pour la sécurité des participants.

Les études comparant différentes méthodes d'imputabilité ne sont pas rares et les résultats montrent généralement des différences (75, 96, 99, 100, 101, 102). Mais, aucune évaluation comparative de ces deux méthodes n'a encore été réalisée.

C'est dans ce contexte que nous avons évalué si la Mfr est performante pour une utilisation dans les EC, après évaluation des besoins des différents acteurs et analyse de la reproductibilité de ces deux méthodes sur les cas de vigilance de 2021.

#### III.2.1.2. Hypothèse

L'hypothèse de base qui sous-tend l'utilisation de la Mfr dans les EC est que la probabilité de causalité d'un médicament peut être prédite en évaluant sept critères de causalité qui peuvent ensuite être transcrits dans la méthode EVCTM.

L'objectif que nous allons décrire *infra*, est de réduire les écarts d'imputabilité entre opérateurs, et donc, d'améliorer le processus de vigilance des EC.

### III.2.2. Objectifs

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la performance du score d'imputabilité intrinsèque de la Mfr afin de l'utiliser dans les EC.

Les objectifs secondaires étaient de :

- Comparer la reproductibilité inter et intra-opérateur de la méthode EVCTM,
- Comparer la reproductibilité inter-opérateur de la Mfr,
- Connaître les différences types de méthode d'imputabilité utilisées en routine, la sensibilité des vigilants à l'imputabilité et connaître l'intérêt pour notre projet des unités françaises de vigilance des EC du groupe REVISE.

### III.3. Méthodologie

Ce travail concerne une étude pilote, évaluative, rétrospective et multicentrique.

#### III.3.1. Centres

Cette étude est une étude multicentrique impliquant deux centres de vigilance des EC. Ces centres sont le CHU de Limoges et de Montpellier. Chaque CHU est représenté par un vigilant senior.

#### III.3.2. Personnes impliquées

Cette étude a été réalisée par cinq opérateurs de vigilance, un méthodologiste et un statisticien représentés dans le Tableau 15 ci-dessous.

Tableau 15 : Description des personnes impliquées dans l'étude

| Nom                          | Rôle            | Expérience en vigilance | Lieu d'exercice     |
|------------------------------|-----------------|-------------------------|---------------------|
| <b>Pr Nicolas MOLINARI</b>   | Méthodologiste  | NA <sup>1</sup>         | CHU de Montpellier  |
| <b>Dr Perrine ROBIN</b>      | Senior EVCTM 1  | Expert (> 5 ans)        | CHU de Montpellier  |
| <b>Dr Sabrina CREPIN</b>     | Senior EVCTM 2  | Expert (> 5 ans)        | CHU de Limoges      |
| <b>Dr Sawsann EL HUSSEIN</b> | Evaluateur CRPV | Intermédiaire (1-2 ans) | CRPV de Montpellier |
| <b>Léa CONTAMIN</b>          | Evaluateur EC   | Intermédiaire (1-2 ans) | CHU de Montpellier  |
| <b>Morgane QUEMY</b>         | Junior EC       | Débutant (< 1 an)       | Université de Tours |
| <b>Célia VIDAL</b>           | Statisticien    | NA                      | CHU de Montpellier  |

---

<sup>1</sup> Non applicable

### III.3.3. Population d'étude

Les analyses d'imputabilité portaient sur les couples médicament–EvIG (CM-E).

Les critères d'inclusions des cas d'EvI étaient :

- Notification initiale ou de suivi entre le 1<sup>er</sup> janvier 2021 et le 31 décembre 2021,
- RIPH ou recherche biomédicale portant sur le médicament,
- Etude promue par le CHU de Limoges ou le CHU de Montpellier,
- EvIG.

Le critère de non-inclusion des cas d'EvI était :

- Cas de grossesse.

### III.3.4. Critère d'évaluation

#### III.3.4.1. Objectif principal

Afin de déterminer le seuil permettant l'utilisation de la Mfr (score d'imputabilité intrinsèque) dans les EC, nous avons comparé les résultats de l'imputabilité selon les différentes méthodes (Mfr et EVCTM) afin d'obtenir une courbe « *Receiver Operating Characteristic* » (ROC, caractéristique de performance). Après obtention de la valeur seuil, nous avons réparti les I en deux groupes comme avec la méthode EVCTM pour savoir si cette échelle était performante pour les EC.

#### III.3.4.2. Objectifs secondaires

Afin de déterminer la concordance inter- et intra-évaluateurs (objectifs secondaires 1, 2 et 3) nous avons comparé :

- Les résultats de l'imputabilité avec la méthode EVCTM obtenus par les deux seniors,
- Les résultats de l'imputabilité des seniors en 2021 et ceux obtenus deux ans plus tard avec la méthode EVCTM,
- Les résultats de l'imputabilité de la Mfr obtenus par les trois évaluateurs deux à deux.

Nous avons analysé les réponses anonymes au "questionnaire PEIPS" de l'objectif secondaire 4 concernant :

- Les pratiques habituelles des autres unités de vigilance des essais,
- Leur intérêt pour une harmonisation des méthodes,
- Leurs recommandations en matière de choix de la méthode d'imputabilité.

### III.3.5. Description de l'objet de l'étude

#### III.3.5.1. Objectif principal

Afin d'évaluer la performance du score I de la Mfr pour les EC, plusieurs analyses ont été effectuées.

L'imputabilité des cas d'EvIG a été évaluée, de manière indépendante par tous les évaluateurs, en aveugle de l'imputabilité du promoteur de 2021 et de celle de l'investigateur, avec la méthode qui leur étaient assignée.

**Étape 1** : Le premier groupe (deux seniors en vigilance des EC) ont évalué l'imputabilité des CM-E via la méthode EVCTM. Les évaluateurs ont donné leurs résultats d'imputabilité dans un tableau Excel (annexe 3). Après avoir réconcilié leurs résultats d'évaluation, en cas de désaccord, les causes des divergences ont été discutées jusqu'à ce qu'un accord consensuel soit atteint pour chaque CM-E. Ce sont ces imputations finales qui ont ensuite été considérées comme le « *Gold Standard* » de notre étude. Ce choix a été motivé par le fait que le principe de base de la pondération scientifique est la référence à un « *Gold Standard* », comme le démontre l'étude d'Arimone *et al.* en 2006 (103) ou l'étude de Michel *et al.* (100).

**Étape 2** : Parallèlement, le second groupe (évaluateur EC, évaluateur CRPV et junior EC), ont évalués la causalité médicamenteuse de ces mêmes CM-E avec la Mfr. Ces évaluateurs sont différents et indépendants du premier groupe. Après réconciliation des résultats de leurs évaluations, en cas de désaccord, les causes des divergences ont été discutées jusqu'à ce qu'un accord consensuel soit atteint pour chaque cas.

**Étape 3** : les résultats obtenus avec les deux méthodes ont été regroupés dans un tableau de contingence afin de réaliser les tests nécessaires à l'établissement de la courbe ROC.

**Étape 4** : après l'obtention du seuil de I permettant la création d'une échelle séparant les valeurs de I en deux groupes distincts, nous avons calculé la performance de cette échelle pour son utilisation en routine dans les EC.

Nous pourrions donc utiliser une échelle dite « échelle EC » qui définit pour une certaine valeur de I sa valeur en EVCTM. Pour cela, l'utilisateur devra utiliser la Mfr et définir une valeur de I entre I0 et I6 puis convertir cette valeur en « *peut-être lié* », « *peut-être non lié* » de l'EVCTM.

### III.3.5.2. Objectifs secondaires

Pour se rapprocher de l'utilisation des méthodes d'évaluation de la causalité dans la pratique courante, les évaluateurs ont évalué les paires d'événements médicamenteux individuellement à l'aide de la méthode qui leur étaient assignée.

**Objectif secondaire 1** : les résultats de la causalité médicamenteuse du groupe EVCTM ont été évalués, afin de tester la reproductibilité intra-évaluateur à deux ans d'intervalle.

Le problème soulevé par cet objectif est de savoir si un expert, en réévaluant le même cas d'EvIG de la même manière, 2 ans après son évaluation initiale, et indépendamment de son évaluation initiale selon la méthode EVCTM, est en accord avec lui-même.

**Objectif secondaire 2** : les résultats de la causalité médicamenteuse du groupe EVCTM ont été évalués, afin de tester la reproductibilité inter-évaluateur.

La problématique soulevée par cet objectif est de savoir si un groupe d'experts seniors travaillant séparément, dans différentes unités de vigilance des EC et n'ayant jamais travaillé ensemble donne un avis concordant sur l'évaluation de la causalité des EvIG.

**Objectif secondaire 3** : les résultats de la causalité médicamenteuse du groupe Mfr ont été évalués, afin de tester la reproductibilité inter-évaluateur.

La problématique soulevée par cet objectif est de savoir si un groupe d'évaluateurs de niveaux différents, travaillant séparément et dans des domaines différents, donne un avis concordant sur l'évaluation de la causalité des EvIG avec la Mfr et l'échelle EC.

**Objectif secondaire 4** : nous avons envoyé un questionnaire de 20 items (annexe 4) aux unités de vigilance du groupe REVISE afin de connaître leurs habitudes d'imputabilité, leurs recommandations et leurs points de vue sur l'utilisation future de la Mfr dans les EC pour les promoteurs académiques français.

### III.3.5.3. Utilisation d'un « Gold Standard »

Le « *Gold Standard* » a été obtenu en utilisant les évaluations (individuelles, ou issues d'un consensus) des seniors en appliquant la méthode EVCTM.

Le jugement d'expert, est souvent utilisé dans les études comme méthode comparative pour valider d'autres méthodes, car il implique plusieurs évaluateurs expérimentés. De plus, nous avons utilisé une approche progressive, telle que la méthode Delphi, pour résoudre les désaccords, comme dans l'étude d'Arimone *et al.* de 2006 (103).

Nous pouvons donc conclure que les résultats obtenus établissent le « *Gold Standard* » de notre étude en l'absence d'une méthode bien établie. La validité de notre « *Gold Standard* » est soutenue par les résultats identiques obtenus dans des conditions similaires, comme dans l'étude de Macedo *et al.* (85).

Comme dans l'étude de Michel *et al.* (100), la nécessité d'avoir recours à l'utilisation d'un « *Gold Standard* » va justifier l'organisation des analyses entre évaluateurs.

### III.3.5.4. Choix de la Mfr

Les algorithmes tels que la Mfr ne sont pas concordant entre eux, comme le montrent différentes études (61, 75, 99, 104, 101). Les discordances avec la Mfr peuvent s'expliquer par le fait que la Mfr dispose d'un grand nombre de points pour définir chacun de ses 7 critères de I. Cela leur donne un poids statistique élevé (61, 105). On peut toutefois noter que l'échelle de Naranjo aurait pu être pertinente pour notre étude car cette méthode prend en compte l'effet placebo. Cela peut être pertinent dans les EC. L'utilisation de la Mfr a été motivée par le fait que, dans les CRPV français, cette méthode est obligatoire, comme présenté dans la section II.2.3.3. de ce travail. Il est donc pertinent de souhaiter son utilisation en vigilance des EC.

Néanmoins, il faut noter que le temps passé à utiliser la Mfr est légèrement plus long que celui passé à utiliser la méthode EVCTM, même si la majeure partie du temps est consacrée à la lecture et à l'évaluation des documents.

### III.3.6. Perspective et résultats attendus

Les résultats attendus sont :

- D'obtenir un consensus d'imputabilité entre l'échelle à sept critères de la Mfr et l'échelle à deux critères de la méthode EVCTM afin de créer une nouvelle échelle,
- D'évaluer la performance de cette nouvelle échelle (spécificité, sensibilité, valeurs prédictives).

La principale perspective de cette étude est de valider la performance d'une nouvelle échelle d'imputabilité, permettant de l'harmoniser au sein des unités de vigilance des EC françaises, et ainsi de renforcer la sécurité des participants lors d'une recherche clinique portant sur un médicament.

### **III.4. Gestion et analyse des données**

#### **III.4.1. Données échangées**

Un contrat inter-CHU définissant l'accord bilatéral de transfert de données (référence. CHU de Montpellier : IRB 202201268-Projet PEIPS) a été signé le 10 mars 2023, et est présenté en annexe 5. Les données ont été transférées entre les évaluateurs via une messagerie sécurisée par mot de passe (EudraLink), à la suite de la signature de ce contrat.

Dans cette étude, nous utiliserons les données des documents relatifs aux EvIG extraites de la base de données « *Safety Easy* » (SE) de chaque centre.

Toutes les données ont été réutilisées et analysées de manière pseudo-anonyme, et l'identité des patients n'a été divulguée nulle part pendant la collecte et l'analyse des données. Toutes les données sont disponibles dans SE et les systèmes de gestion électronique de documents des centres.

La pseudonymisation fait référence au traitement de données personnelles, de telle sorte qu'il n'est plus possible d'attribuer les données relatives à une personne physique sans informations supplémentaires (91).

#### **III.4.2. Recueil de données**

L'analyse d'imputabilité a été réalisée sur les informations transmises par l'équipe investigatrice dans la fiche de notification et les documents associés (compte rendu médicaux, bilan biologique, etc.) :

- Epidémiologique : âge, sexe, antécédents, etc.
- Chronologique : temps écoulé depuis l'histoire clinique, temps écoulé entre la dernière prise médicamenteuse et la réaction, etc.
- Sémiologique : diagnostic, symptômes, syndromes, tests biologiques, etc.

Les données étaient en aveugle de l'imputabilité de l'investigateur et du promoteur.

#### **III.4.3. Stockage et archivage**

Les données de l'étude sont stockées dans des fichiers Excel sur le réseau sécurisé du CHU de Montpellier.

Les données relatives aux événements indésirables graves sont stockées dans des fichiers sur le réseau sécurisé du CHU de Montpellier et du CHU de Limoges.

Les données seront stockées sous la responsabilité de l'entreprise, pendant deux ans après la date de publication.



#### III.4.4. Analyse des données

L'analyse descriptive des variables quantitatives a été exprimée sous forme de moyenne (+/- écart type) ou médiane (intervalle interquartile). L'analyse descriptive des variables qualitatives a été exprimée en pourcentage (%) représentant le nombre propre à l'échantillon sur le nombre total de l'effectif (n/N).

Le critère de jugement principal a été analysé à l'aide du test exact de Fisher (car des effectifs théoriques était inférieur à cinq) répliqué (car des effectifs sont égaux à 0) présenté avec un intervalle de confiance (IC) de 95 %, et l'établissement d'une courbe ROC afin de déterminer la performance d'une valeur de I seuil pour laquelle le cas peut être défini comme « possiblement lié ». Après établissement de ce seuil et création de l'échelle, les résultats ont été analysés en fonction de la sensibilité, la spécificité, la VPP et la valeur prédictive négative (VPN) et le pourcentage d'agrément à un IC de 95 %.

Les analyses de la concordance de l'évaluation de la causalité dans le temps (reproductibilité intra-évaluateur) et entre les évaluateurs (reproductibilité inter-évaluateurs (objectifs secondaires 1, 2 et 3) ont été évaluées à l'aide du coefficient de Gwet, présenté avec un IC de 95 %. Les résultats du coefficient de Gwet s'interprètent avec l'échelle de classification de Landis et Koch comme suit (106) :

- <0 : force de l'accord médiocre,
- 0.01–0.20 : léger,
- 0.21-0.40 : passable,
- 0.41-0.60 : modéré,
- 0.61-0.80 : substantiel,
- 0.81-1.00 : presque parfait.

La plupart des études ont analysé l'ampleur du coefficient kappa ou sa signification statistique en utilisant 80 % d'accord comme accord inter-évaluateurs minimum. Rappelons que tout kappa inférieur à 0,60 indique un accord inadéquat entre les évaluateurs et un manque de confiance dans les résultats de l'étude (5, 61, 74, 75, 77, 86, 99, 104).

Dans notre étude, nous avons choisi d'évaluer l'ampleur du coefficient de Gwet pour calculer le niveau d'accord corrigé aléatoirement. En effet, il fournit un coefficient de fiabilité inter-juges plus stable que le kappa de Cohen. Le coefficient de Gwet s'est révélé moins affecté par la prévalence et la probabilité marginale que le kappa de Cohen (107, 108). Néanmoins, il ne remplace pas le kappa de Cohen car il peut produire des valeurs élevées même s'il n'y a pas d'association statistique lorsque l'échelle de classification de Landis et Koch est utilisée comme nous l'avons fait (109). C'est pourquoi le pourcentage de concordance a également été calculé. Ce pourcentage correspond traditionnellement à la fiabilité intra et inter-évaluateurs et est mesurée à l'aide d'un pourcentage d'accord global (nombre de cas pour lesquels les évaluateurs étaient d'accord divisé par le nombre total de cas), sans tenir compte de l'accord aléatoire ou de l'accord attendu par le hasard (108).

Les critères de jugement des objectifs secondaires 1, 2 et 3, ont également été analysés avec le pourcentage d'agrément (% , n/N) avec un IC de 95 %

Le logiciel statistique utilisé est R version 4.1.2.

Les résultats du questionnaire de l'objectif secondaire 4 ont été décrits par le nombre de répondants dans chaque catégorie, en fonction de la nature de la variable. Ces résultats ont été analysés à l'aide du logiciel Excel dans la version Office 2016.

## IV. Résultats

### IV.1. Ensemble de données

#### IV.1.1. Recherches cliniques concernées

Au CHU de Limoges, 3 études impliquant au moins un médicament (ADAPT, ITS Pilot et RE-DINO) ont généré des EvIG entre le 01 janvier 2021 et le 31 décembre 2021. Au CHU de Montpellier, 7 études sont concernées (BenraliScan, The COLD-Mi trial, AB-LATE02, RESPINE, Etude Ironkid, GEMOXIA-02 et LIDA-B II). Les données concernant ces études sont présentées dans le Tableau 16.

Tableau 16 : Présentation administrative des études cliniques étudiées

| Nom étude                | Phase étude | Type étude                    | Numéro clinical trials (NCT) | Promoteur          |
|--------------------------|-------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------|
| <b>ADAPT</b>             | III         | Multicentrique nationale      | NCT04166331                  | CHU de Limoges     |
| <b>AB-LATE02</b>         | II          | Multicentrique nationale      | NCT04727307                  | CHU de Montpellier |
| <b>BenraliScan</b>       | IV          | Multicentrique nationale      | NCT03976310                  | CHU de Montpellier |
| <b>Etude Ironkid</b>     | III         | Multicentrique nationale      | NCT03231085                  | CHU de Montpellier |
| <b>ITS Pilot</b>         | II          | Multicentrique nationale      | NCT03582800                  | CHU de Limoges     |
| <b>GEMOXIA-02</b>        | II          | Multicentrique nationale      | NCT03364530                  | CHU de Montpellier |
| <b>LIDA-B II</b>         | II          | Multicentrique nationale      | NCT03727633                  | CHU de Montpellier |
| <b>RE-DINO</b>           | III         | Multicentrique nationale      | NCT02888041                  | CHU de Limoges     |
| <b>RESPINE</b>           | II-III      | Multicentrique internationale | NCT03737461                  | CHU de Montpellier |
| <b>The COLD-MI trial</b> | IIb         | Monocentrique                 | NCT04420624                  | CHU de Montpellier |

Au total, 80 % (8/10) étaient multicentriques nationales. Les études sont réparties par centre comme le montre la Figure 7.

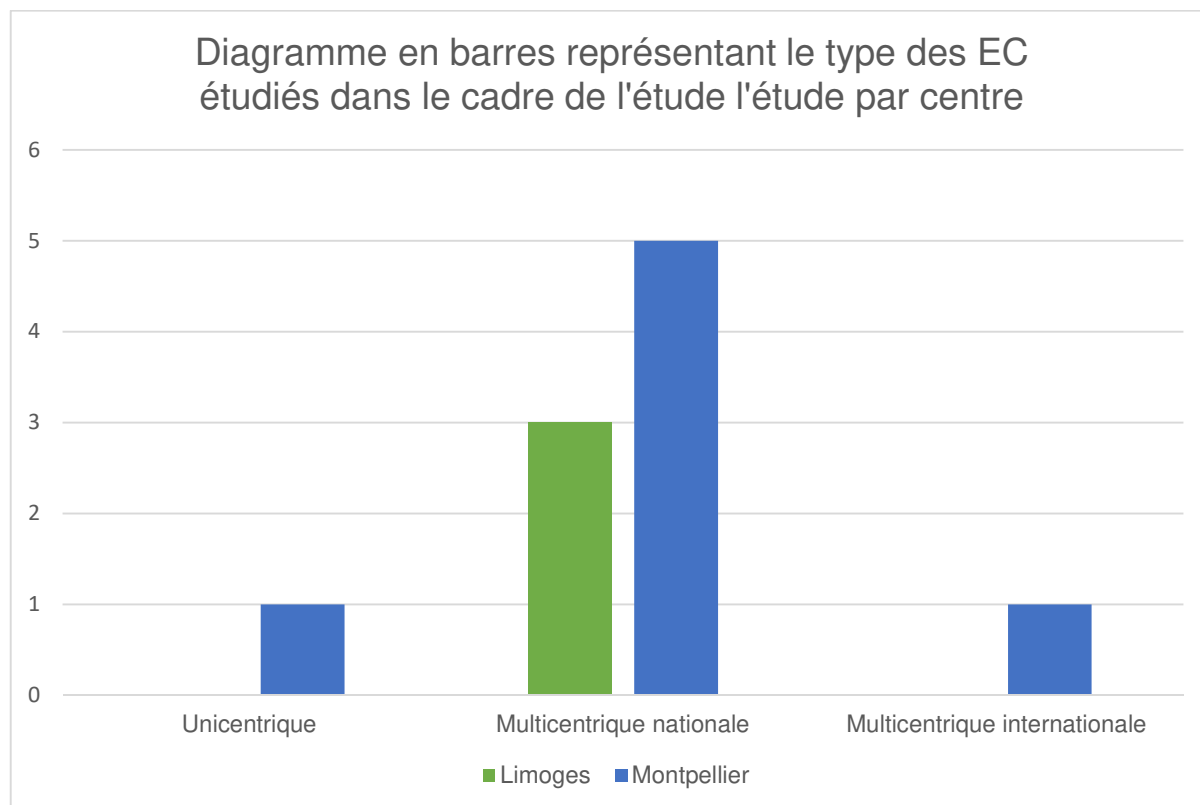


Figure 7 : Répartition du type d'étude par centre

La plupart des études étaient de phase II (50 %, 5/10, dont une IIb) ou de phase III (30 %, 3/10) réparties par centre comme le présente la Figure 8.

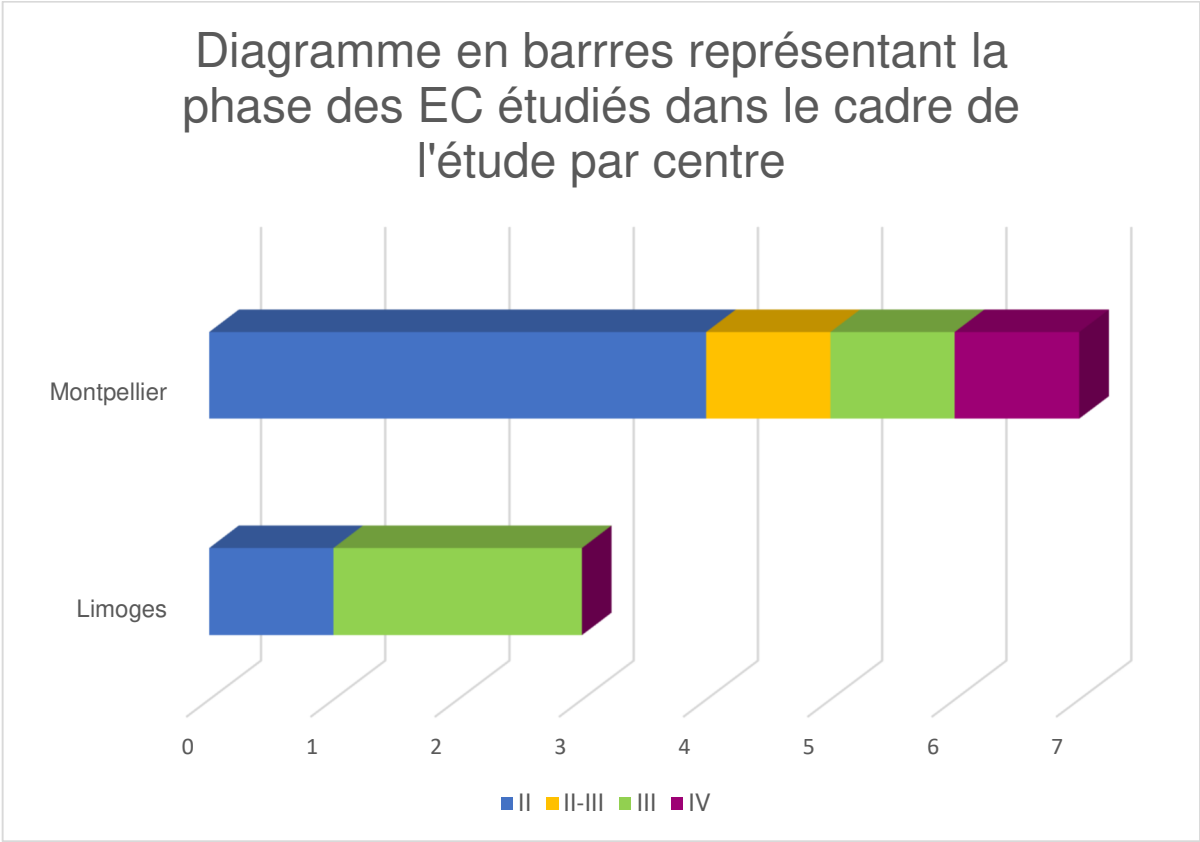


Figure 8 : Répartition des phases d'étude par centre

#### IV.1.2. Médicaments expérimentaux concernés

La liste des treize médicaments utilisés dans les dix études cliniques est présentée à l'annexe 6.

La plupart de ces études portaient sur un seul médicament expérimental (médiane = 1, Q1 = 1, Q3 = 2). 93 % (12/13) des médicaments expérimentaux utilisés avaient une AMM.

Les classes de médicaments sont représentées par le système de classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC). Les dénominations communes internationale (DCI) correspondantes sont présentées à l'annexe 6. La classe de médicament la plus représentée était celle des « antinéoplasiques et immuno-modulateurs » (38 %, 5/13). La distribution des classes médicamenteuses est représentée dans la Figure 9 : Répartition des classes ATC des médicaments expérimentaux utilisés. La classe « divers » comprenait le thiosulfate de sodium et un produit de contraste iodés (LIPIODOL).

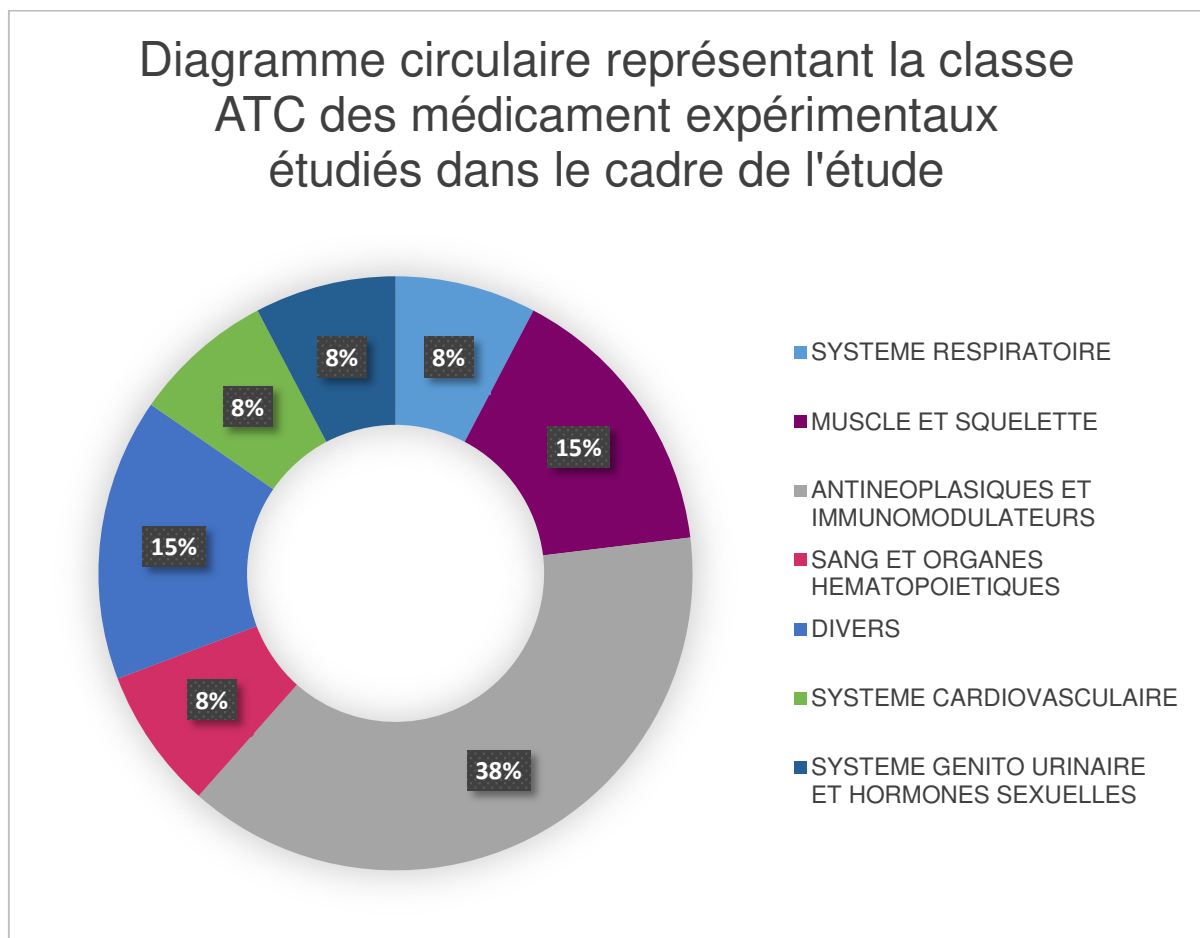


Figure 9 : Répartition des classes ATC des médicaments expérimentaux utilisés

La Figure 10 montre la répartition des classes de médicaments par centre.

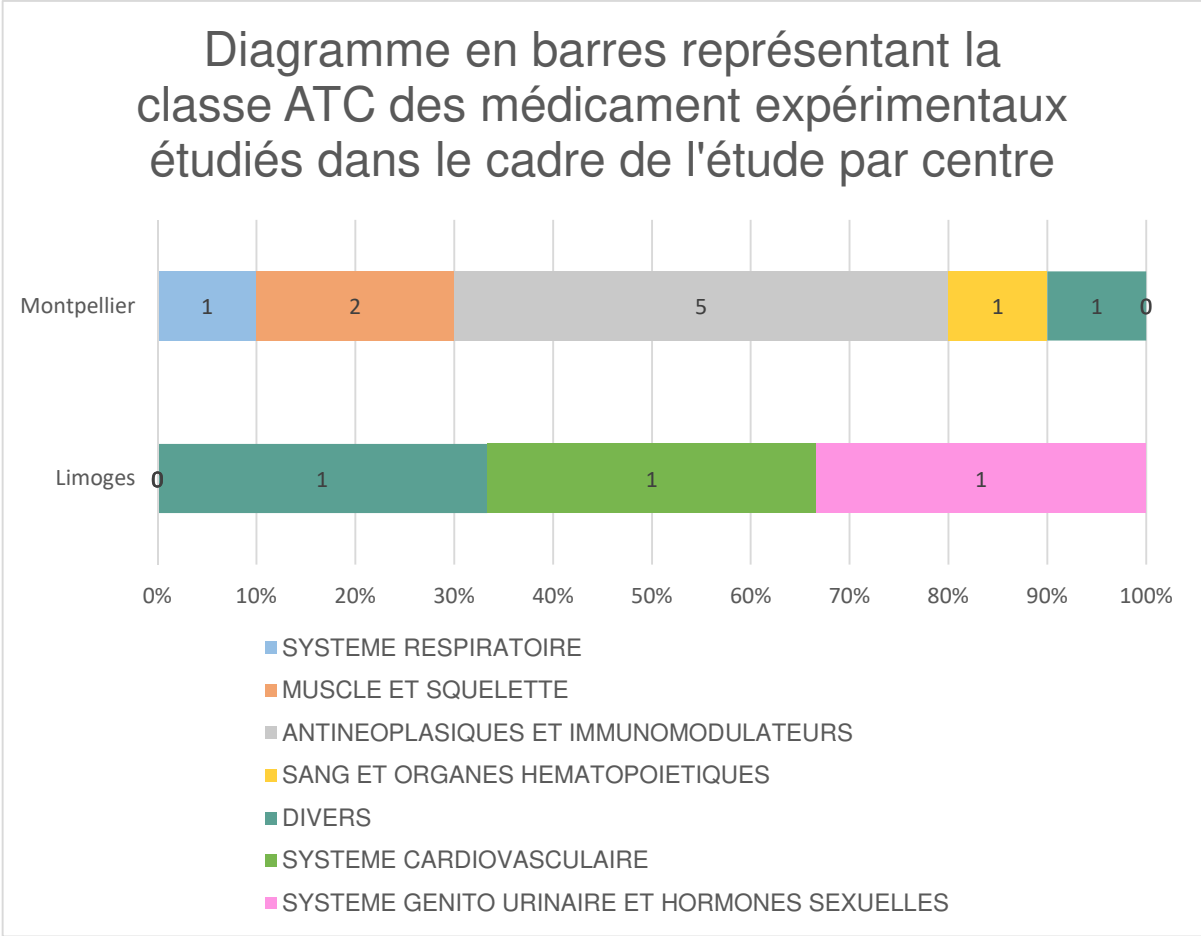


Figure 10 : Répartition des classes ATC des médicaments expérimentaux par centre

### IV.1.3. Inclusion des cas d'évènements indésirables graves

L'extraction des cas d'évènements indésirables a porté sur 56 cas au cours de l'année 2021 dans les centres de l'étude. Parmi ces cas, un EvI concernait une déclaration de grossesse. Ce cas a donc été exclu de notre étude car il ne s'agissait pas d'un EvIG. Le nombre de cas étudiés est de 55 correspondant à 86 CM-E, comme le montre la Figure 11.

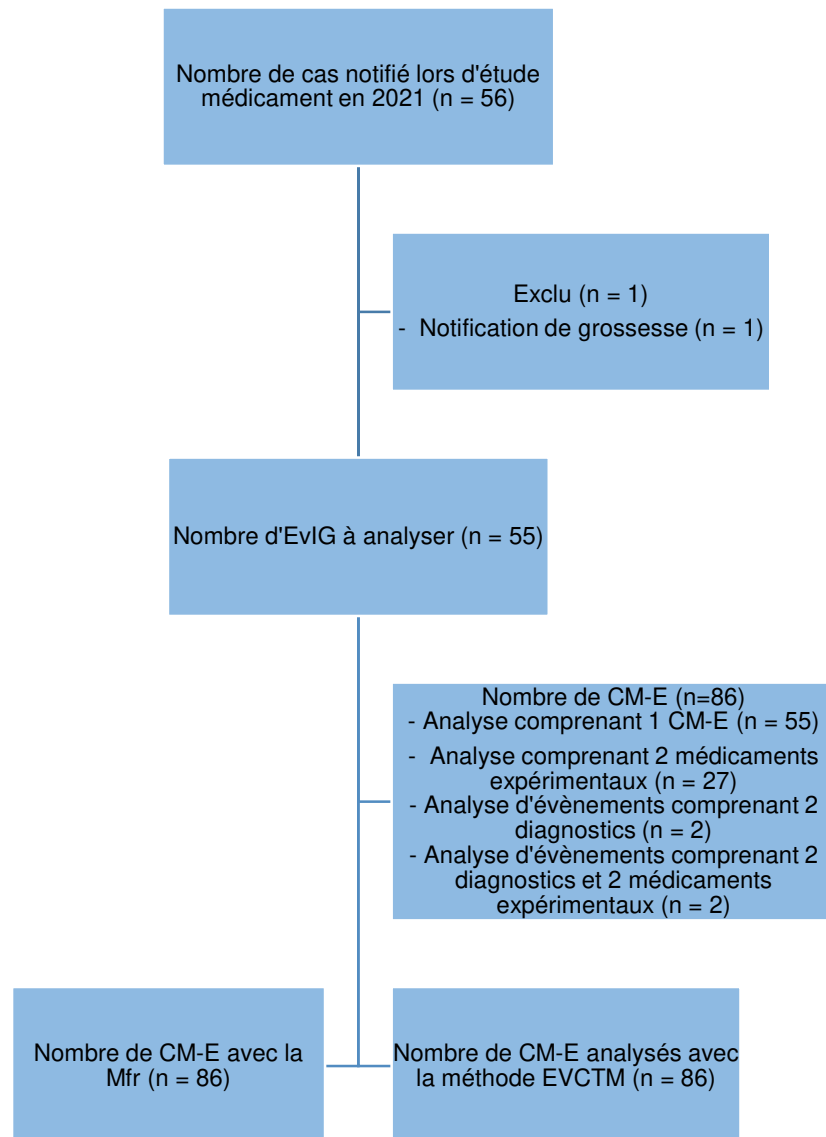


Figure 11 : Logigramme de l'inclusion des CM-E dans l'étude



Ces 55 cas d'EvIG sont survenus chez 40 participants, comme le montre le Tableau 17. Les médicaments expérimentaux sont présentés dans l'annexe 6 et les informations des participants dans l'annexe 7.

Tableau 17 : Présentation du nombre de participant, de cas et d'analyse par étude

| Nom étude                | Nombre participant | Nombre cas | Nombre CM-E |
|--------------------------|--------------------|------------|-------------|
| <b>BenraliScan</b>       | 3                  | 3          | 3           |
| <b>The COLD-MI trial</b> | 4                  | 4          | 4           |
| <b>AB-LATE02</b>         | 4                  | 7          | 16          |
| <b>RESPINE</b>           | 11                 | 12         | 12          |
| <b>Etude Ironkid</b>     | 1                  | 1          | 1           |
| <b>GEMOXIA-02</b>        | 3                  | 3          | 6           |
| <b>LIDA-B II</b>         | 6                  | 17         | 36          |
| <b>ADAPT</b>             | 5                  | 5          | 5           |
| <b>ITS Pilot</b>         | 1                  | 1          | 1           |
| <b>RE-DINO</b>           | 2                  | 2          | 2           |
| <b>Total</b>             | <b>40</b>          | <b>55</b>  | <b>86</b>   |

Au total, 86 % (47/55) des cas d'EvIG et 91 % (78/86) des CM-E sont issus du centre de Montpellier. La répartition du nombre de cas par centre est présentée dans la Figure 12.

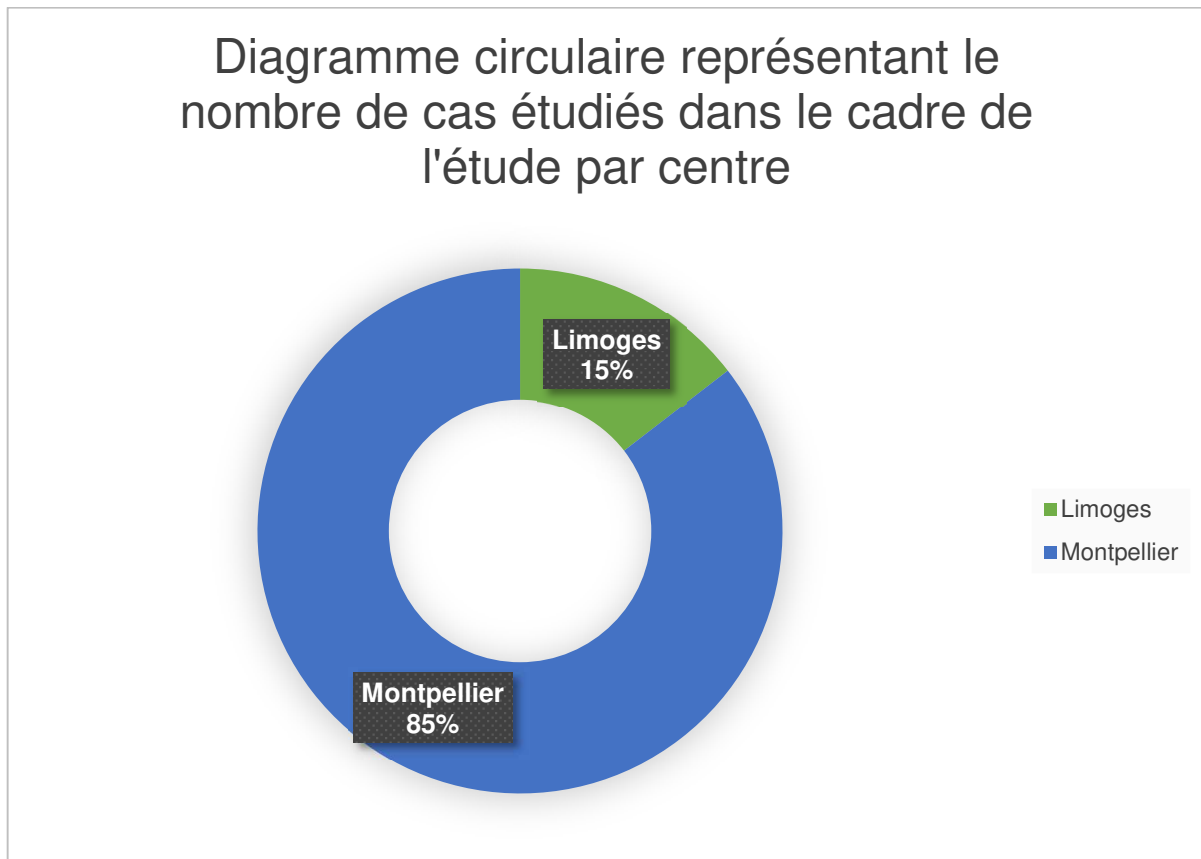


Figure 12 : Répartition du nombre de cas par centre

Dans 62 % (34/55) des cas d'EvIG, les patients n'ont présenté qu'un seul EvIG au cours de l'année 2021. De plus, quatre participants ont présenté deux EvIG, un participant a présenté trois EvIG et un participant a présenté dix EvIG.

#### IV.1.4. Description des cas

La description des cas des 40 participants (38 adultes et 2 enfants de moins de deux ans) est présentée dans l'annexe 7.

La population masculine représentait 73 % (40/55) comme le montre la Figure 13. L'âge médian de la population était de 63 ans (Q1 =50, Q3= 70).

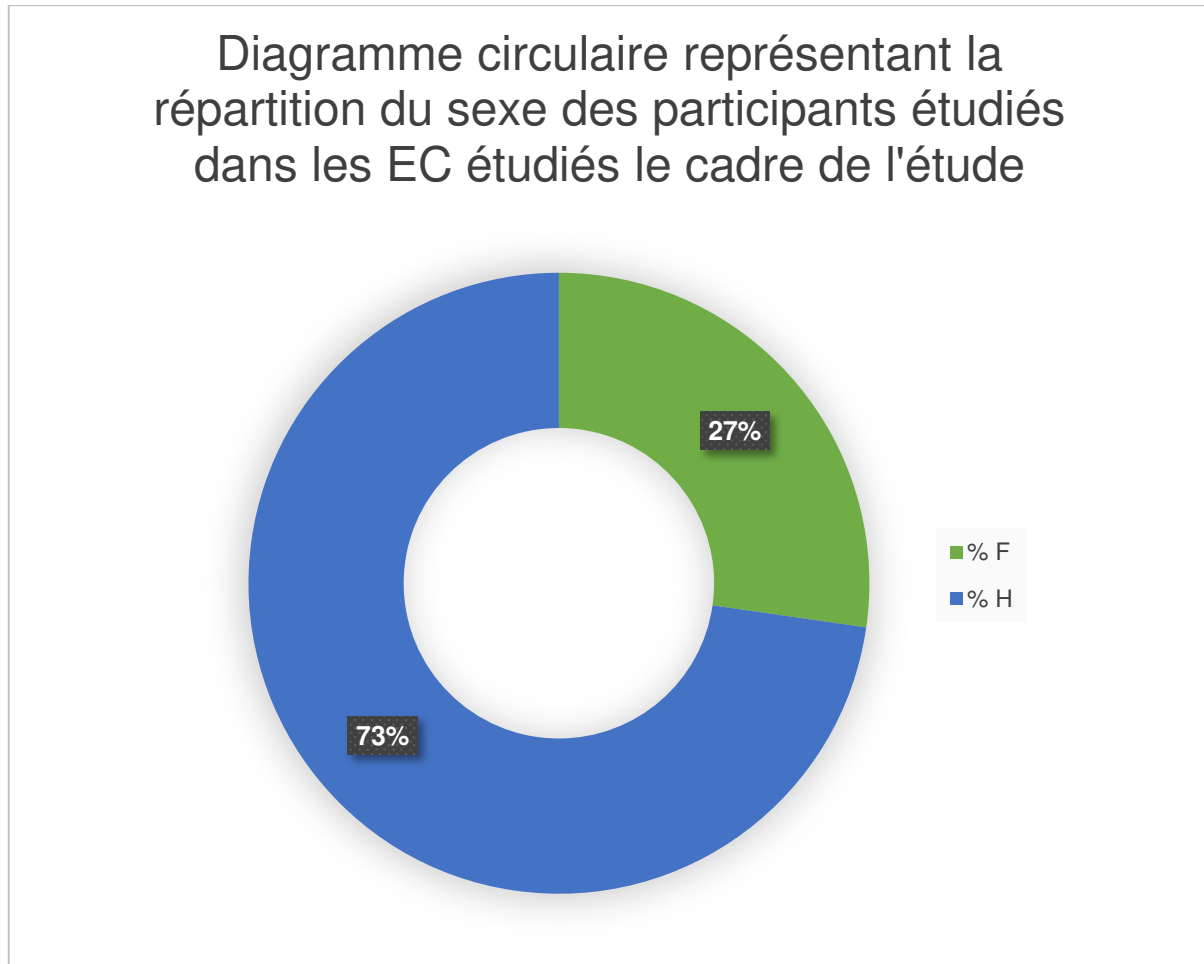


Figure 13 : Répartition du sexe des participants

Au total, il y avait 58 critères de gravité concernant les 55 cas étudiés. En effet, 3 cas présentaient un double critère de gravité. Le principal critère de gravité était l'hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation (71 %, 41/58). Les différents critères de gravité sont présentés dans la Figure 14.

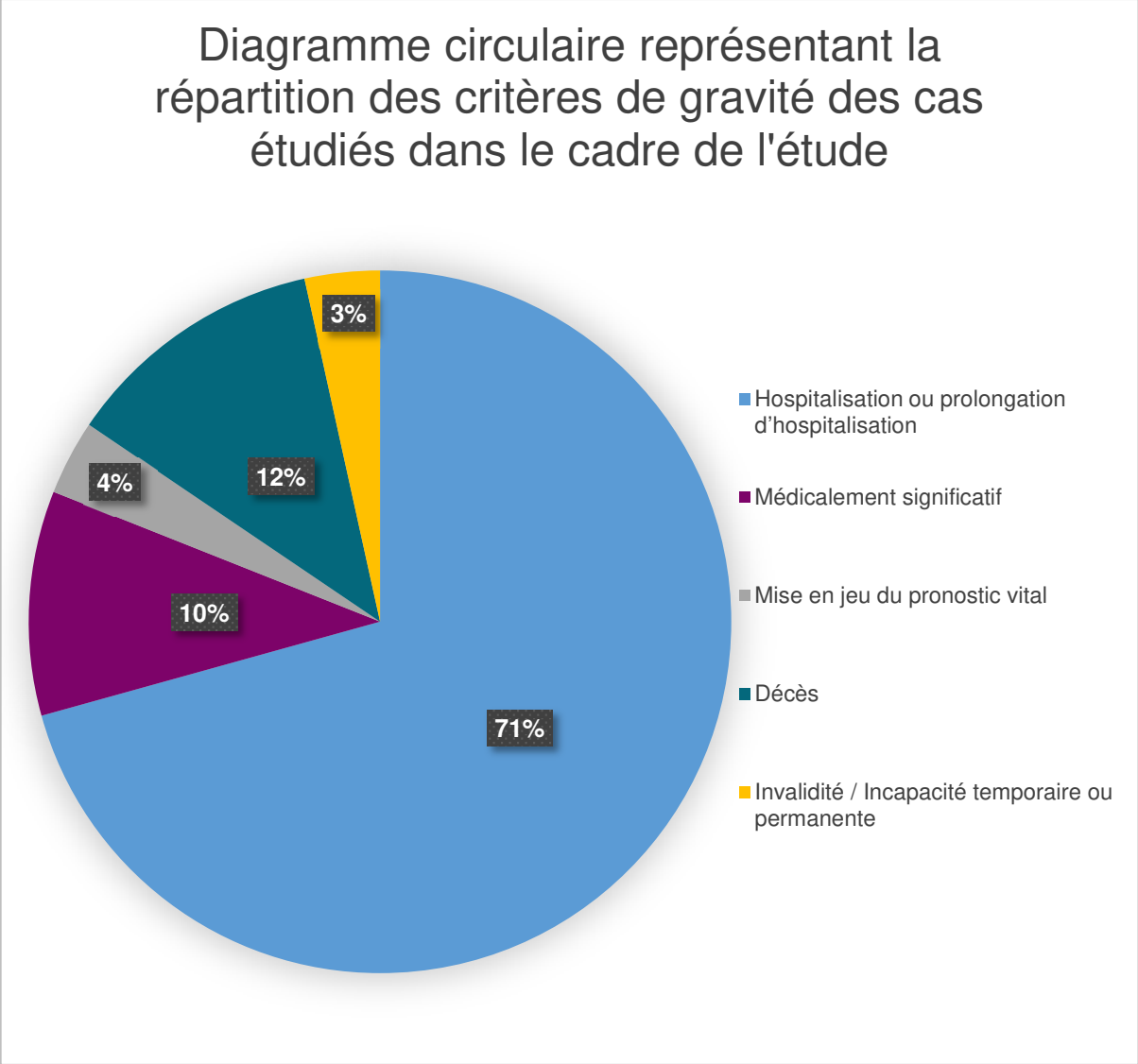


Figure 14 : Répartition du critère de gravité des cas

65 % (36/55) des cas ont été résolus sans séquelle (Figure 15).

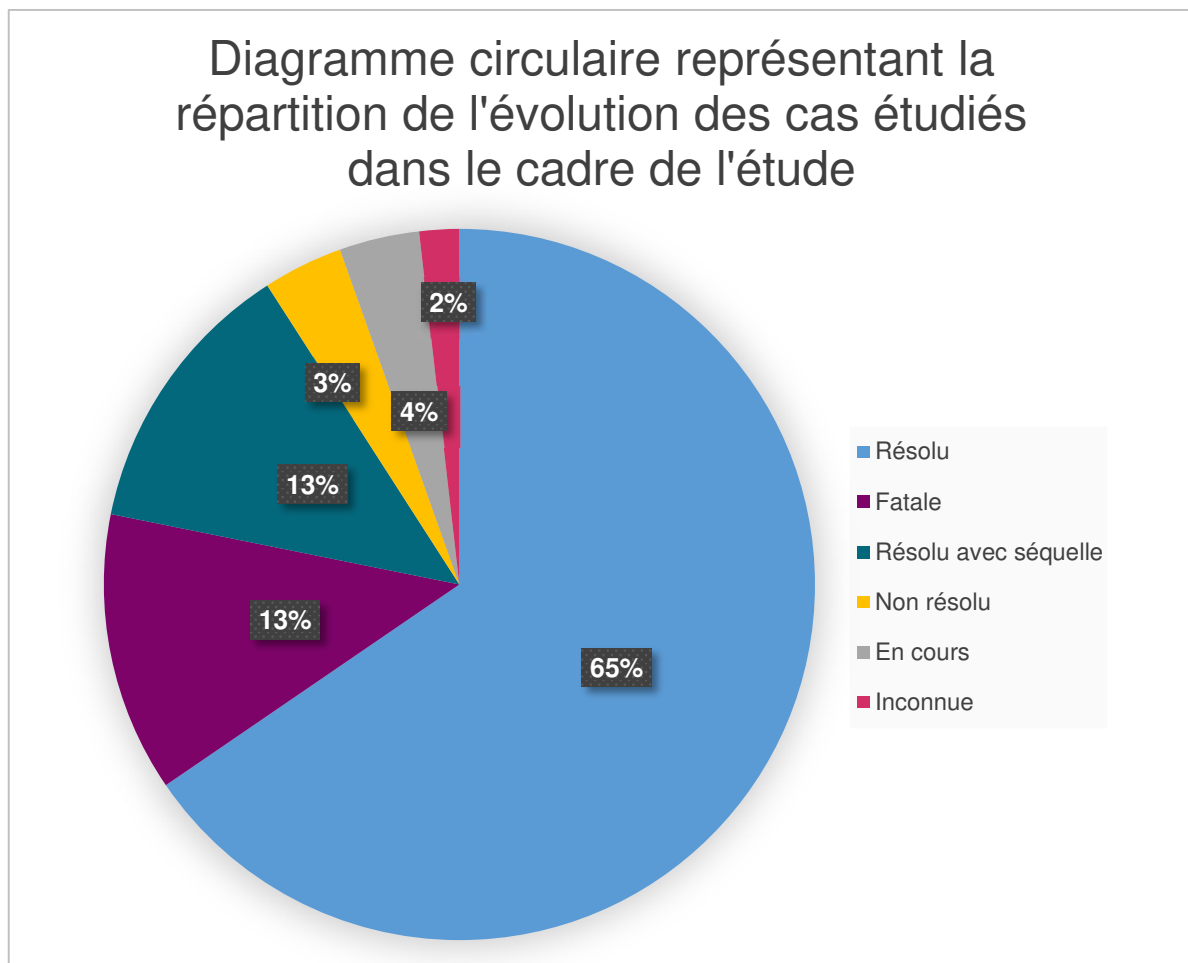


Figure 15 : Répartition de l'évolution des cas

Les 55 cas comprenaient 57 diagnostics différents. En effet, deux cas présentaient deux diagnostics. Les « *System Organ Class* » (SOC) les plus représentés sont « lésions, intoxications et complications d'interventions » avec 19 % (11/57), suivis par « affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif » avec 14 % (8/57) et « infections et infestations » avec 12 % (7/57). Les principaux évènements indésirables sont des dorsalgies à 9 % (5/57), des chocs septiques ou des fièvres à 5 % (3/57). Ces résultats sont présentés dans les annexes 8.

#### IV.1.5. Imputabilité prédéfinie des CM-E en 2021

Parmi l'ensemble des CM-E, 13 % (11/86) ont été classés comme possiblement liés par l'investigateur ou le promoteur selon la méthode EVCTM en 2021. Ces données sont présentées à l'annexe 9.

Pour le promoteur, 12 % (10/86) des CM-E étaient possiblement liés à des médicaments expérimentaux, comme le montre le Tableau 18. Les médicaments les plus fréquemment responsables d'EI appartenaient à la classe ATC des antinéoplasiques et des immunomodulateurs, dont l'atezolizumab avec 6 % (5/86).

Tableau 18 : Répartition des CM-E selon l'imputabilité du promoteur

| Imputabilité du promoteur en 2021 | Limoges  | Montpellier | Total     |
|-----------------------------------|----------|-------------|-----------|
| Raisonnement lié                  | 2        | 8           | 10        |
| Raisonnement non lié              | 6        | 70          | 76        |
| <b>Total</b>                      | <b>8</b> | <b>78</b>   | <b>86</b> |

Pour les investigateurs, 9 % (8/86) des CM-E étaient possiblement liés aux médicaments expérimentaux, comme le montre le Tableau 19. Le médicament le plus fréquemment responsable d'EI appartenait à la classe ATC des antinéoplasiques et des immunomodulateurs, l'atezolizumab représentant 6 % (5/86).

Tableau 19 : Répartition des CM-E selon l'imputabilité de l'investigateur

| Imputabilité de l'investigateur     | Limoges  | Montpellier | Total     |
|-------------------------------------|----------|-------------|-----------|
| Autre                               | 1        | 5           | 6         |
| Autre maladie concomitante          | 4        | 40          | 44        |
| Autre procédure du projet           | 0        | 11          | 11        |
| Autre traitement concomitant        | 0        | 7           | 7         |
| Médicament expérimental             | 0        | 8           | 8         |
| Progression de la maladie à l'étude | 3        | 7           | 10        |
| <b>Total général</b>                | <b>8</b> | <b>78</b>   | <b>86</b> |

## IV.2. Résultats du questionnaire

L'objectif secondaire 4 consistait à envoyer un questionnaire à l'ensemble de l'équipe REVISE, portant sur les pratiques des autres unités de vigilance des EC et l'intérêt de ces acteurs pour une éventuelle harmonisation des méthodes d'imputabilité et leurs éventuelles recommandations (annexe 4). Le questionnaire a été envoyé par courriel le 13 mars 2023 et clôturé le 12 avril 2023. Trente-quatre personnes ont répondu. Le taux de remplissage était de 74 %, certains répondants n'ayant pas rempli toutes les rubriques du questionnaire.

Les données issues de ce questionnaire sont abordées en amont, des autres objectifs de l'étude, car il est pertinent de connaître dans un premier temps, l'intérêt des acteurs de la vigilance EC pour le projet.

### IV.2.1. Données épidémiologiques

32 répondants ont répondu à cette question. 66 % (21/32) d'entre eux étaient des pharmaciens. Les autres professions sont présentées dans la Figure 16.



Figure 16 : Répartition socio-professionnelle des répondants

78 % (25/32) des répondants à cet item provenaient de CHU.

La taille médiane des équipes en équivalent temps plein était de 2,7 (Q1 = 1 ; Q3 = 3,87). Les équipes comptaient une médiane de 1 étudiant (Q1 = 1, Q3 = 2) par équipe (stagiaire, externe, interne).

Pour cette question, il y avait 32 répondants. 44 % (14/32) des répondants n'ont jamais travaillé dans un CRPV et 34 % (11/32) des répondants ont travaillé dans un CRPV mais ne le font plus, comme le montre la Figure 17.

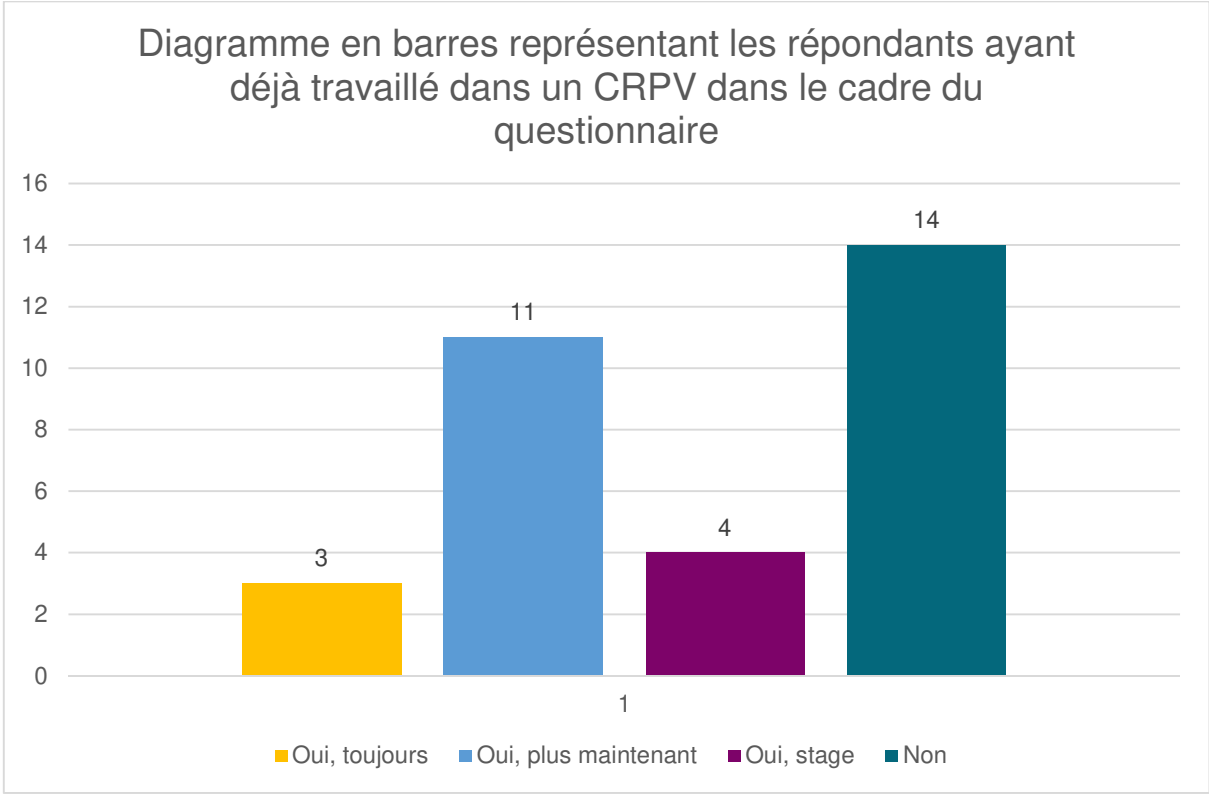


Figure 17 : Nombre de répondants ayant travaillés dans un CRPV



64 % (20/31) des 31 répondants à cette rubrique étaient des experts, c'est-à-dire qu'ils avaient au moins cinq ans d'expérience dans la vigilance des EC, comme le montre la Figure 18.

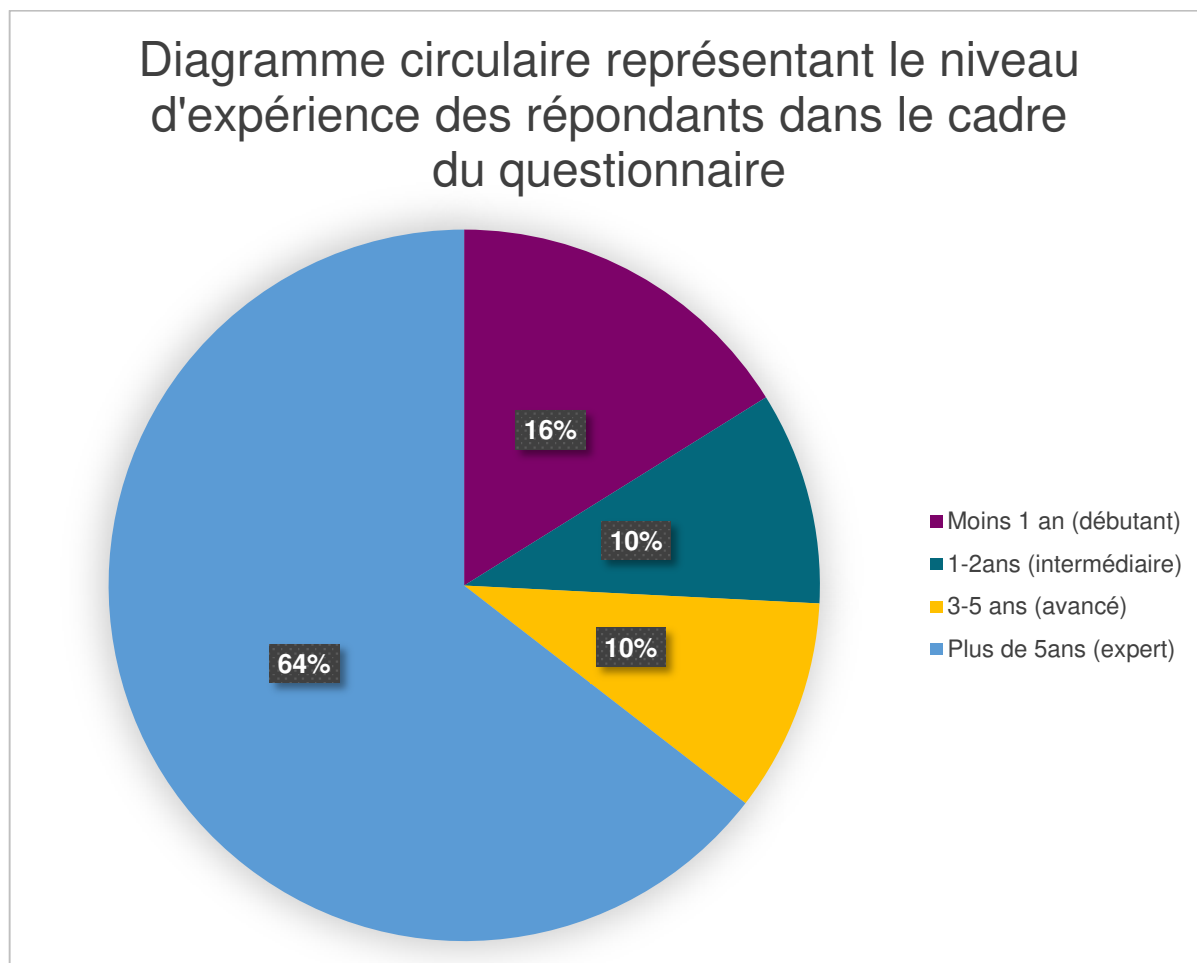


Figure 18 : Répartition du niveau d'expérience des répondants

#### IV.2.2. Pratique courante des unités

Les unités de vigilance des EC maintiennent une base avec des données de qualité, d'ailleurs 70 % (21/30) des répondants procède systématiquement à une double vérification des cas. Ces résultats sont présentés dans la Figure 19.

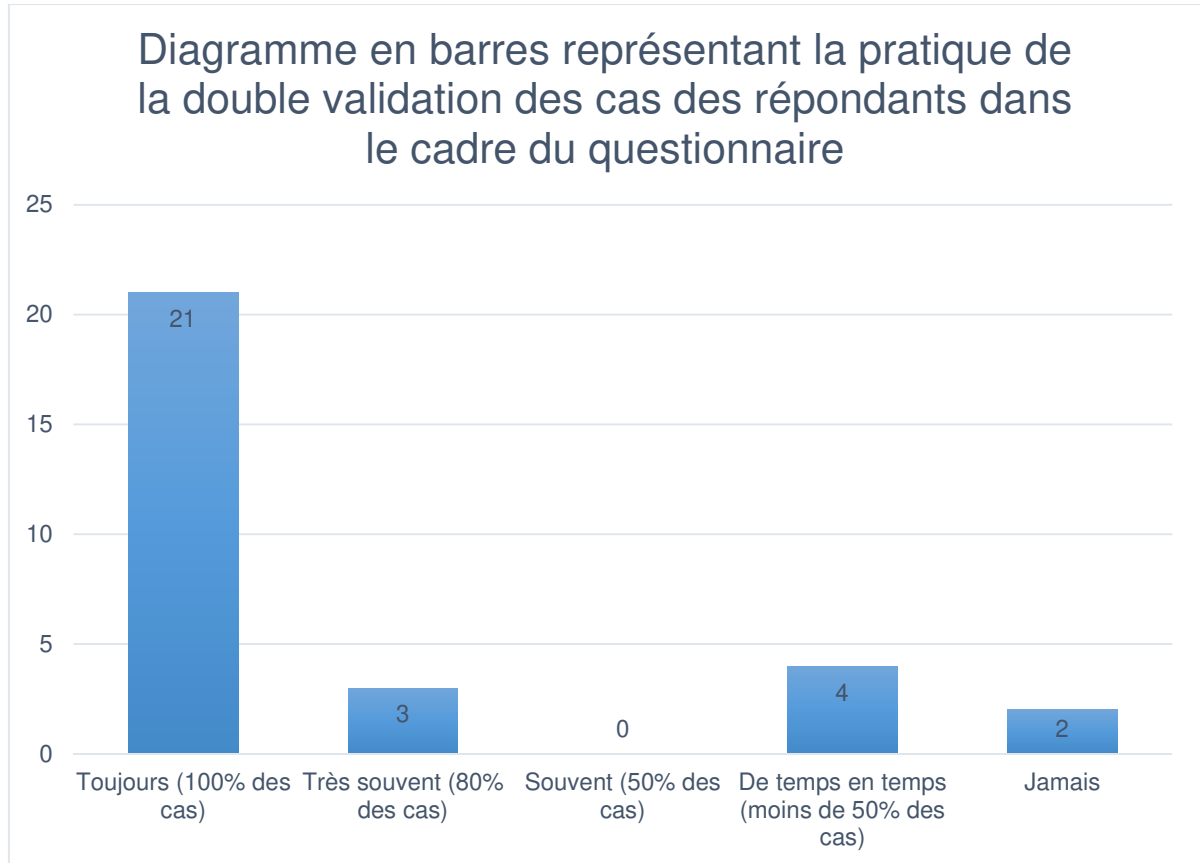


Figure 19 : Pratique de double vérification des cas de vigilance

60 % (18/30) des répondants mettent entre 10 et 30 minutes pour imputer un cas de vigilance. Aucun vigilant ne prend plus d'une heure pour imputer un cas.

50 % (8/16) des répondants n'utilisent aucune autre méthode d'imputabilité que la méthode binaire requise pour l'EVCTM (Figure 20).

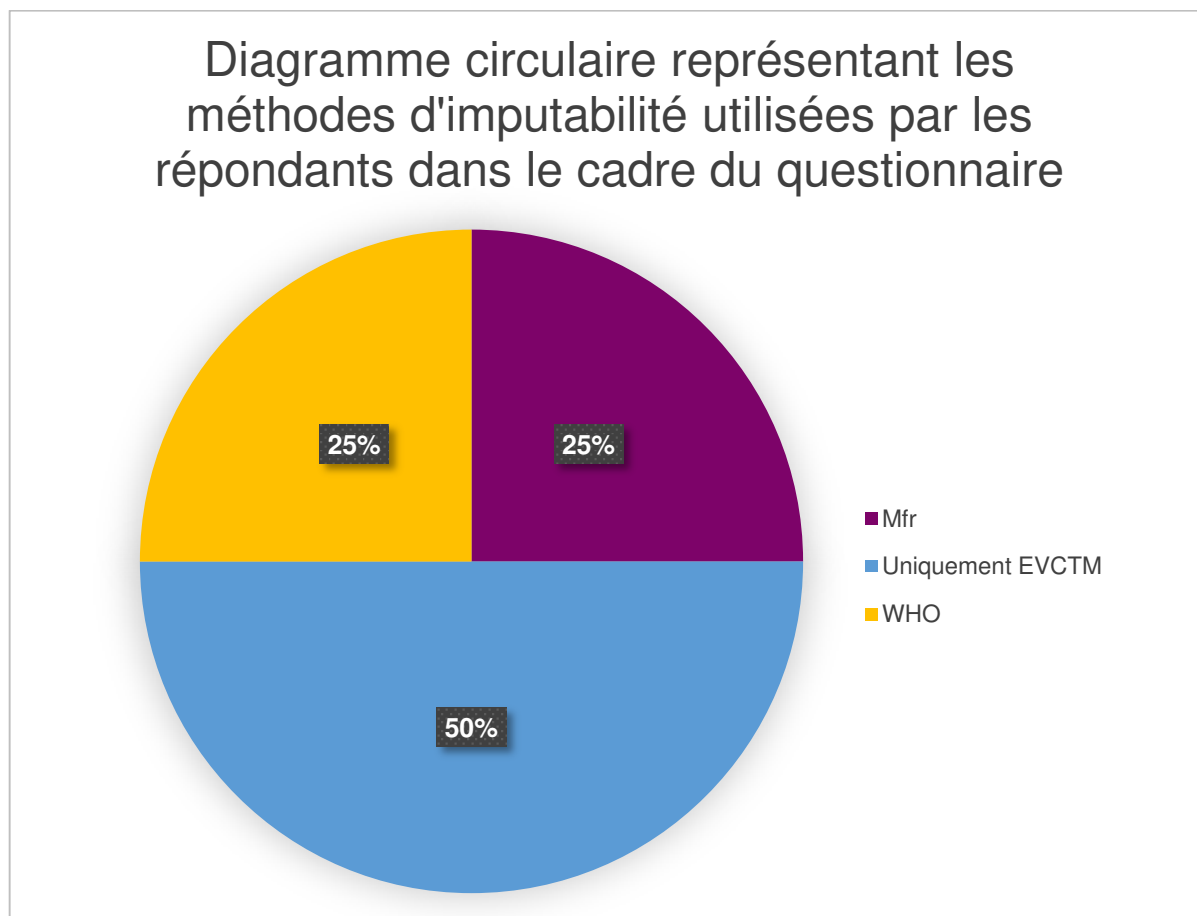


Figure 20 : Répartition des méthodes d'imputabilité utilisées dans les cellules de vigilance des EC

55 % (16/29) des acteurs ont déjà utilisé la Mfr dans leur expérience en dehors des EC, comme le montre la Figure 21.

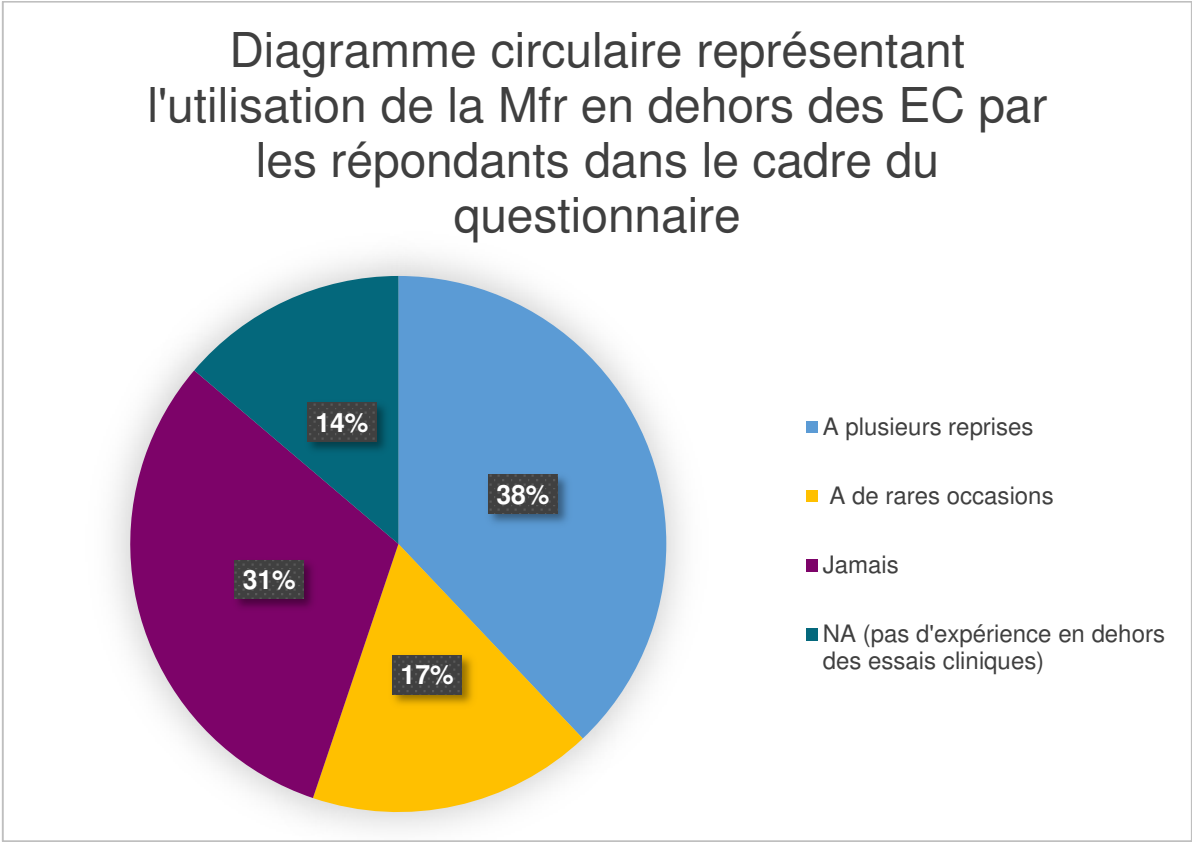


Figure 21 : Proportion d'utilisation de la Mfr en dehors des EC par les répondants

### IV.2.3. Identification des difficultés des vigilants lors de l'imputation

60 % (18/30) des répondants ont répondu par « oui » à la question « avez-vous le sentiment d'être influencé par l'imputabilité de l'investigateur ».

Les principales difficultés rencontrées par les vigilants dans l'imputation des cas étaient l'absence de méthode standardisée pour 35 % (14/40) d'entre eux, suivie à 15 % (6/40) d'un manque de données sources, comme le montre la Figure 22.

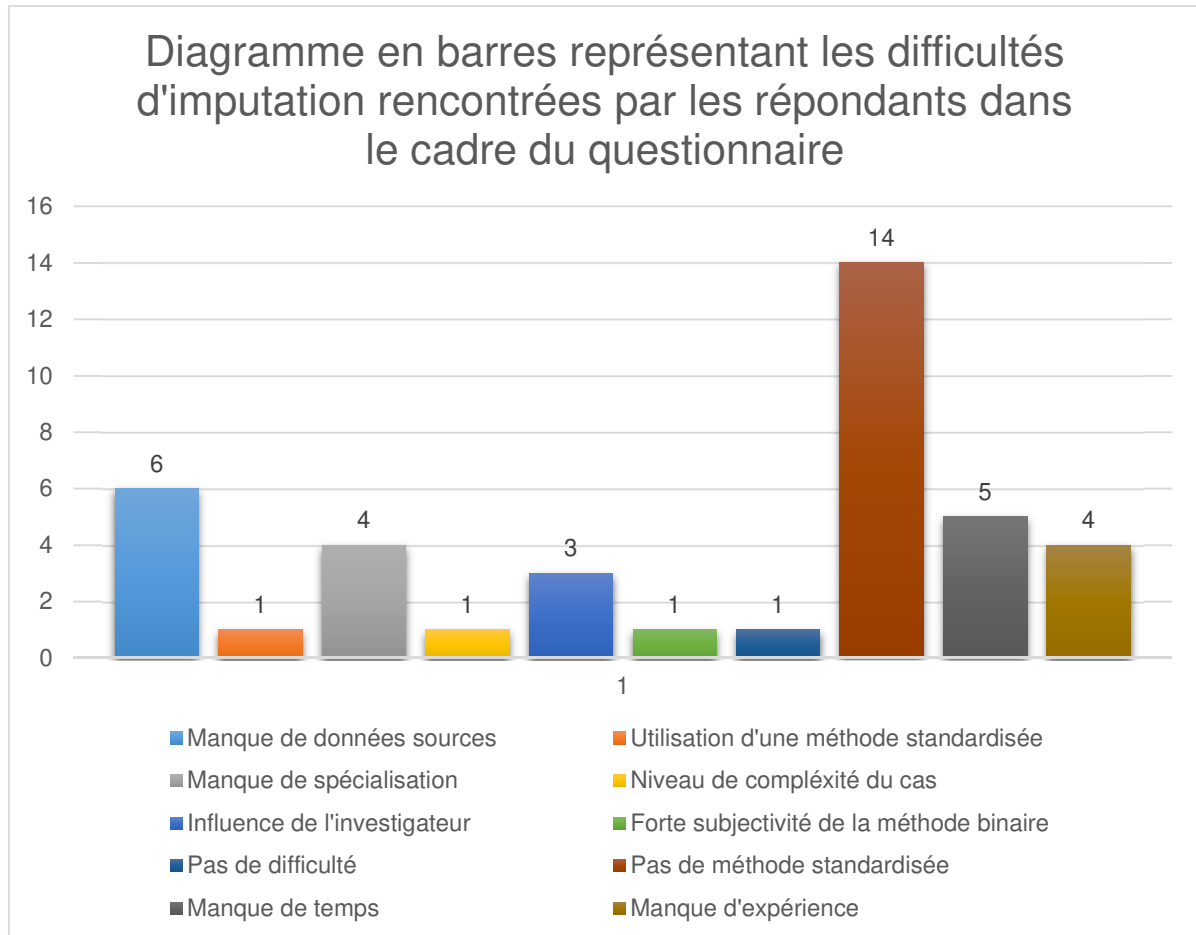


Figure 22 : Difficultés rencontrées dans l'imputation des cas de vigilance pour les répondants

Sur les 52 réponses à cette question, les vigilants, lorsqu'ils éprouvent des difficultés à imputer un cas, se réfèrent dans 40 % (21/52) des situations à un membre de leur équipe et dans 13 % (7/52) à leur responsable d'équipe, comme le montre la Figure 23.

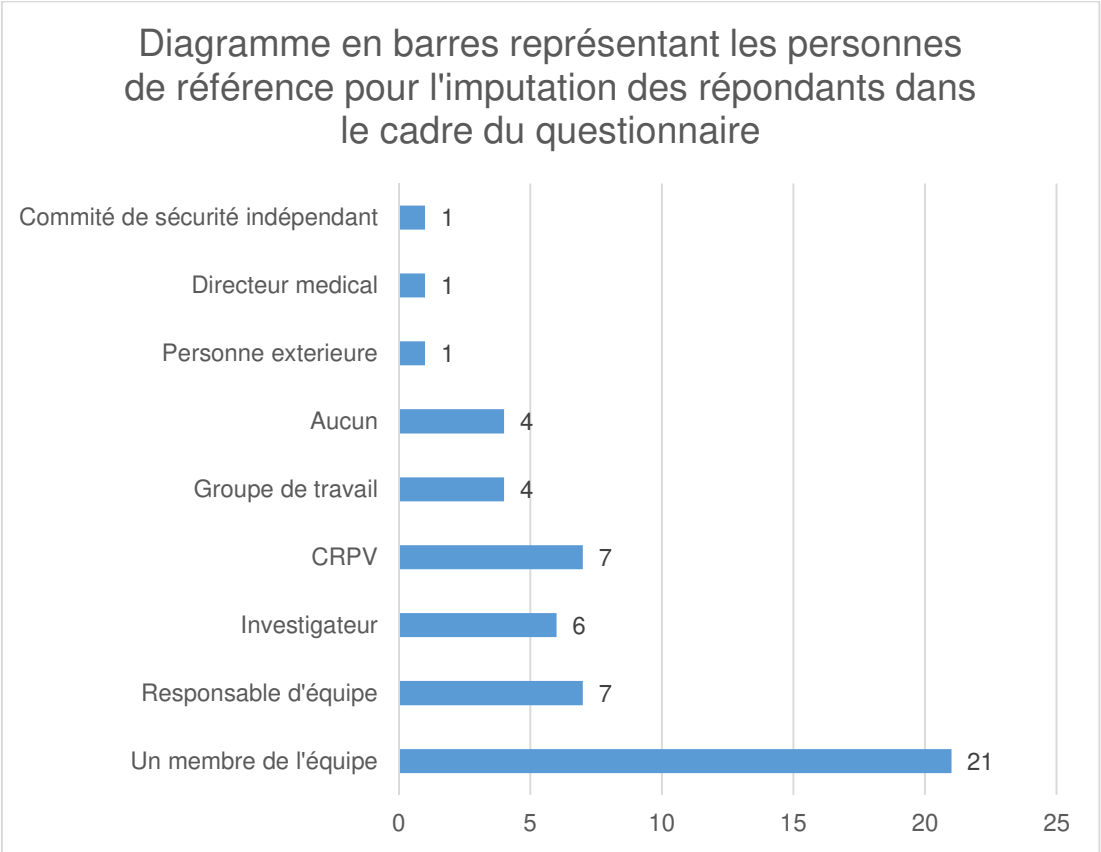


Figure 23 : Personnel vers qui se réfèrent les répondants lorsqu'ils éprouvent des difficultés à imputer un cas de vigilance

#### IV.2.4. Intérêt des acteurs pour l'harmonisation d'une méthode

Pour 79 % (22/28) des répondants, le choix de la méthode d'imputabilité est important, tandis que 4 % (1/28) ne le trouvent pas du tout important.

38 % (22/58) des réponses estiment qu'il est important qu'une méthode d'imputabilité soit claire et simple. Selon 34 % (20/58) d'entre eux, une méthode doit également être reproductible (Figure 24).

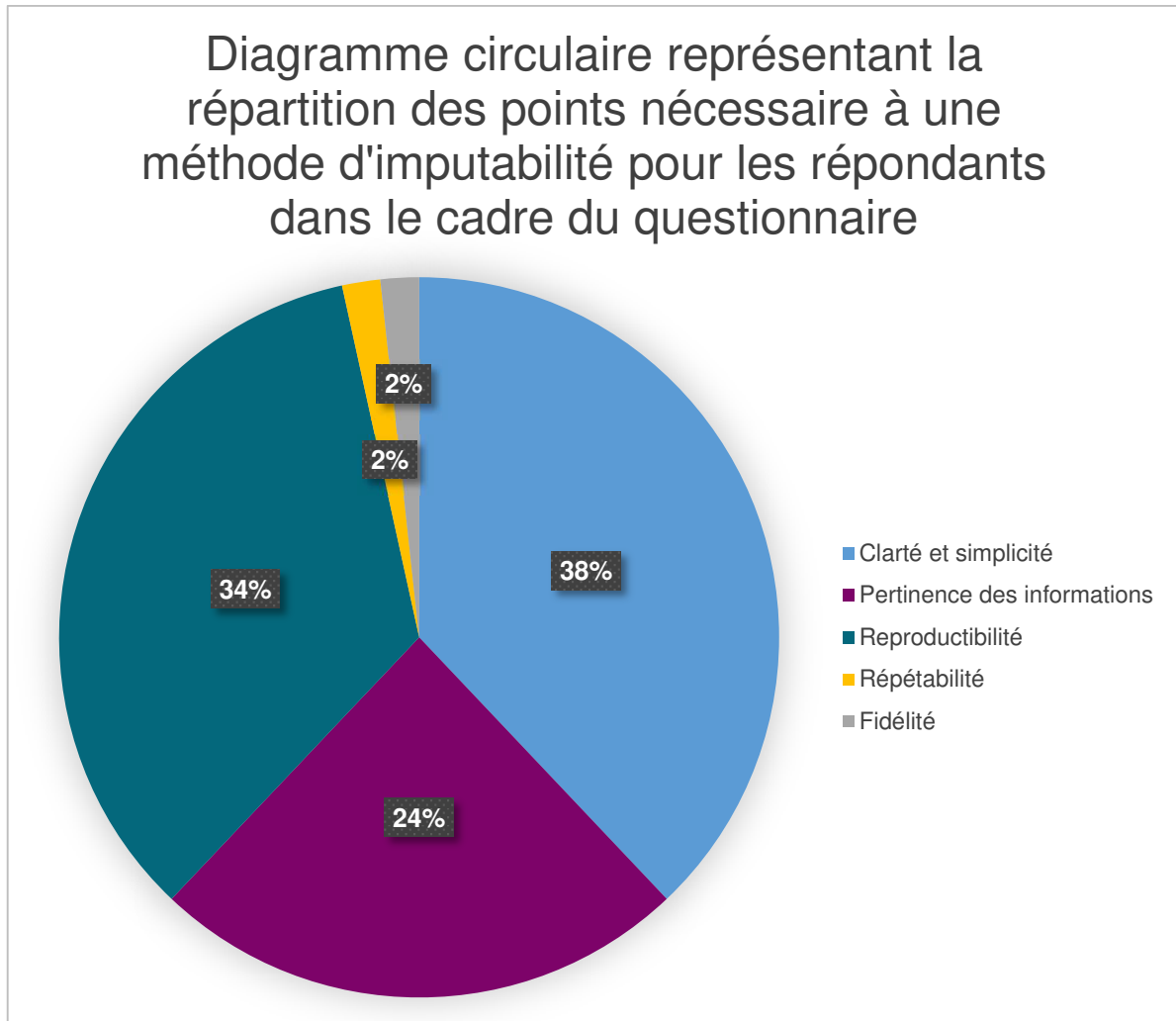


Figure 24 : Répartition des points importants d'une méthode d'imputabilité pour les répondants

Selon 32 % (8/25) des acteurs de la vigilance des EC, des nuances devraient être apportées aux termes utilisés par EVCTM et pour 16 % (4/25) d'entre eux, une grille ou un score devrait être ajouté, comme le montre la Figure 25.

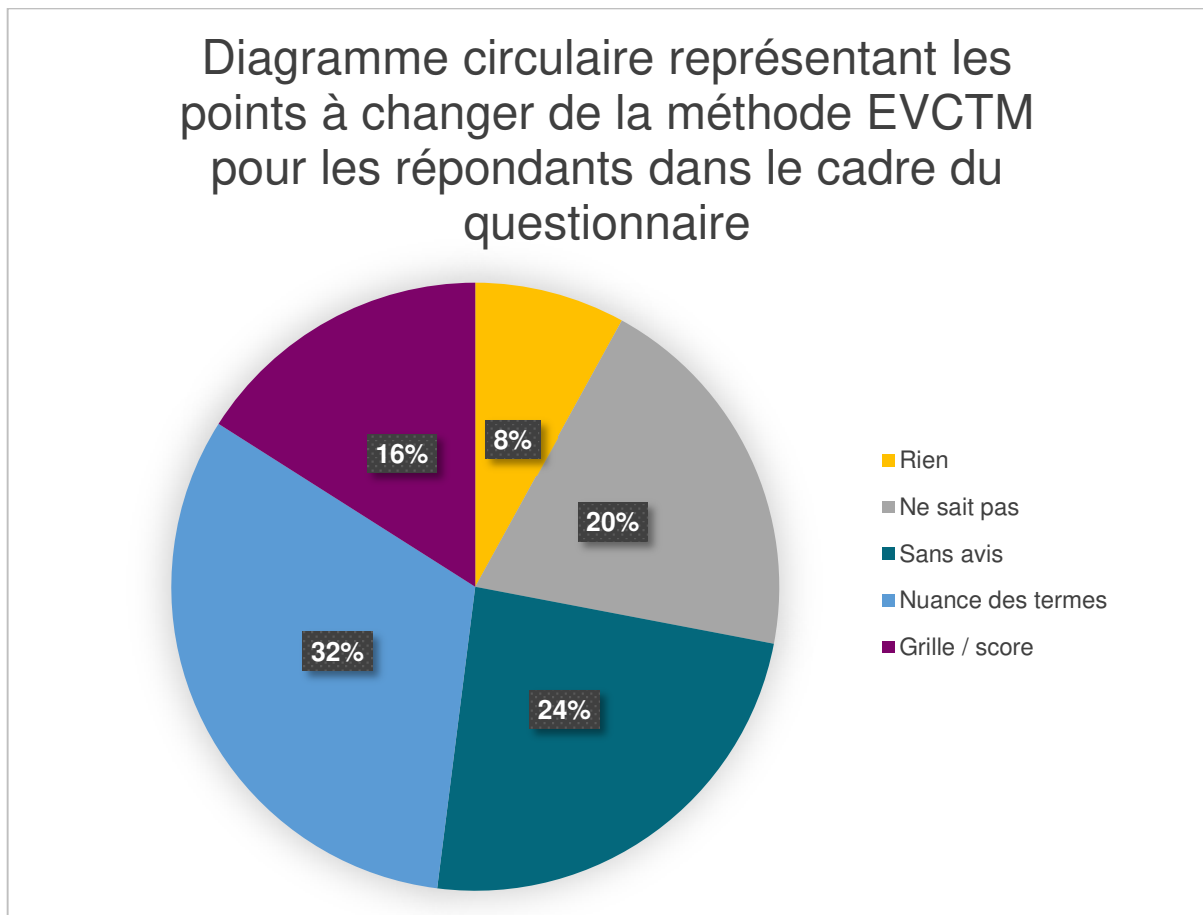


Figure 25 : Points que changeraient instantanément les répondants à la méthode EVCTM s'ils pouvaient le faire



Si la Mfr était performante pour les EC, 89 % (25/28) des acteurs sont sensibles à son utilisation et pourraient l'intégrer dans leurs procédures internes (Figure 26).

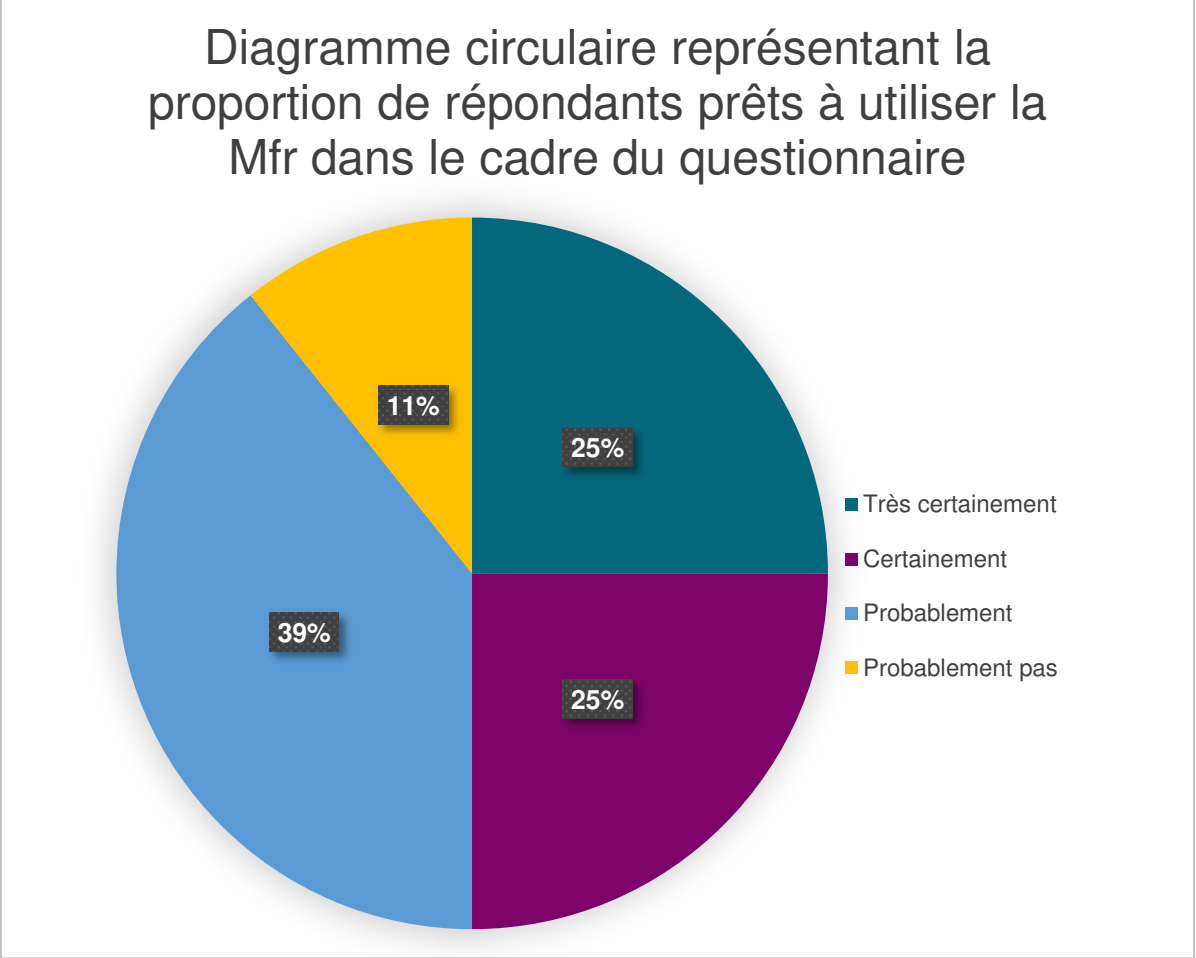


Figure 26 : Proportion de participants prêt à utiliser la Mfr dans les essais cliniques si elle est performante

Selon les acteurs, l'utilisation de la Mfr (si elle est performante pour les EC) est bénéfique pour sa reproductibilité (33 %, 8/24) et pour l'harmonisation des pratiques entre les unités de vigilance des EC (21 %, 5/24) comme le montre la Figure 27.

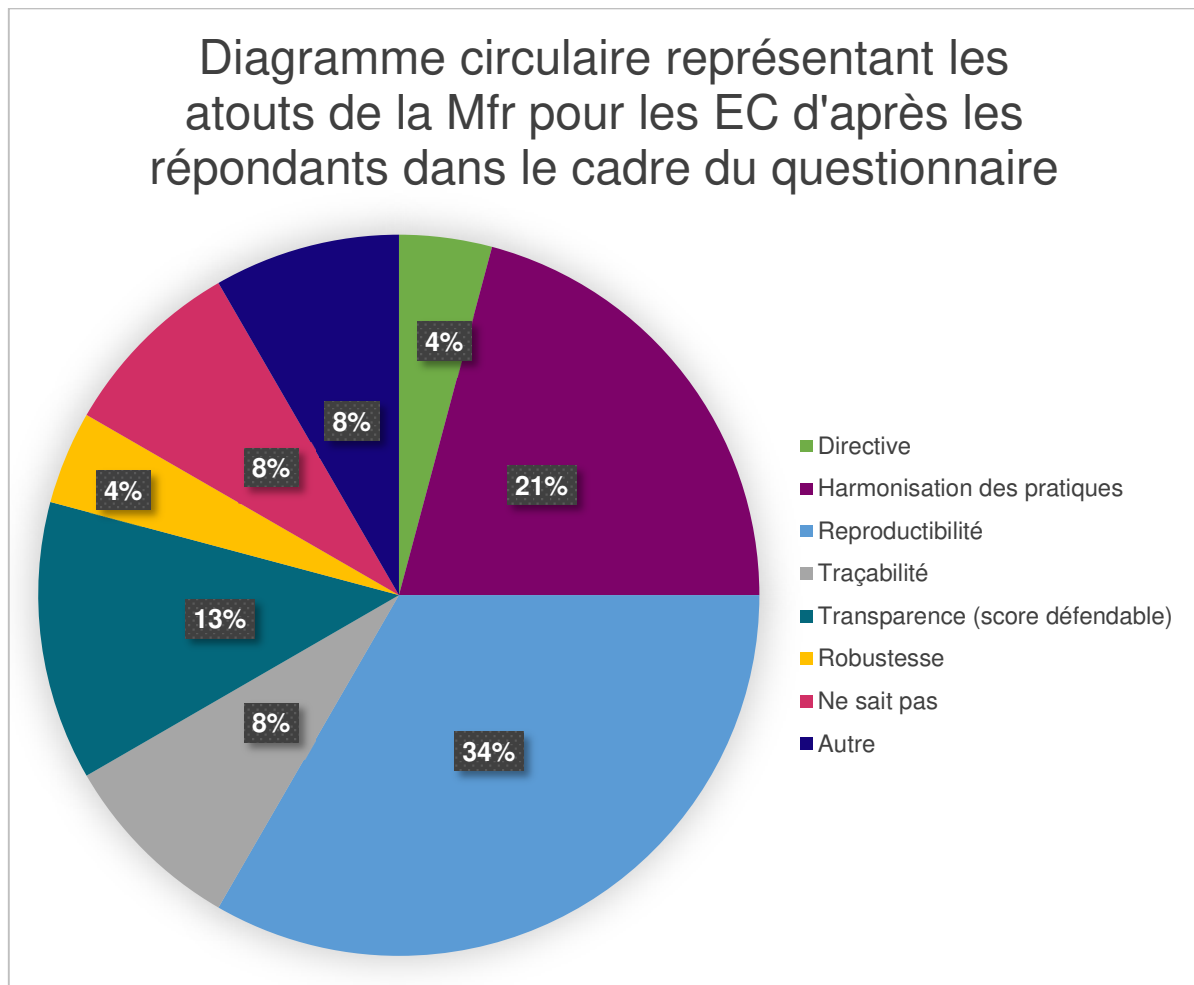


Figure 27 : Point pour lesquels la Mfr serait intéressante pour les EC

La catégorie « autre » (8 %, 2/24) comprend un répondant qui utilise déjà la Mfr et un répondant qui préfère utiliser la méthode de OMS-UMC.

56 % (15/27) des personnes interrogées ont manifesté un intérêt envers une participation à l'optimisation de la Mfr si elle est performante dans les EC.

### IV.3. Résultats des analyses d'imputabilité

#### IV.3.1. Analyse descriptive des données

##### IV.3.1.1. Evaluation des cas par la méthode EVCTM

###### IV.3.1.1.1. Evaluation des cas par Senior EVCTM 1

Le Tableau 20 montre la répartition des 86 jugements de causalité, portés par le senior EVCTM 1, de manière totalement indépendante. Le détail de ces jugements se trouvent à l'annexe 10.

Tableau 20 : Jugement de causalité selon EVCTM par senior EVCTM 1

| Imputabilité         | Pourcentage en % (N) |
|----------------------|----------------------|
| Raisonnement lié     | 20 (17)              |
| Raisonnement non lié | 80 (69)              |
| <b>Total</b>         | <b>100 (86)</b>      |

Selon le senior EVCTM 1, 20 % (17/86) des CM-E peuvent être liés à un médicament expérimental.

###### IV.3.1.1.2. Evaluation des cas par senior EVCTM 2

Le Tableau 21 montre la distribution des 86 jugements de causalité, donnés par le senior EVCTM 2 de manière totalement indépendante. Le détail de ces jugements se trouvent à l'annexe 10.

Tableau 21 : Jugement de causalité selon EVCTM par senior EVCTM 2

| Imputabilité         | Pourcentage en % (N) |
|----------------------|----------------------|
| Raisonnement lié     | 14 (12)              |
| Raisonnement non lié | 86 (74)              |
| <b>Total</b>         | <b>100 (86)</b>      |

Selon le senior EVCTM 2, 14 % (12/86) des CM-E sont possiblement liés à un médicament expérimental.

#### IV.3.1.1.3. Evaluation globale de la causalité selon la méthode EVCTM

Pour chacun des 86 CM-E, nous avons d'abord retenu l'imputabilité lorsqu'elle était identique entre le senior EVCTM 1 et le senior EVCTM 2, soit 79 CM-E. Pour les sept autres CM-E, un consensus a dû être trouvé lors d'une réunion entre les deux seniors. Cette réunion s'est déroulée le 7 juillet 2023.

Le Tableau 22 montre la répartition des 86 jugements de causalité, par les seniors EVCTM, formant le « Gold Standard » de l'étude. Le détail des évaluations finales de causalité par EVCTM se trouvent à l'annexe 10.

Tableau 22 : Jugement de causalité selon EVCTM par les Séniors EVCTM

| Imputabilité         | Pourcentage en % (N) |
|----------------------|----------------------|
| Raisonnement lié     | 16 (14)              |
| Raisonnement non lié | 84 (72)              |
| <b>Total</b>         | <b>100 (86)</b>      |

Selon les seniors EVCTM, 16 % (14/86) des CM-E pourraient être liés à un médicament expérimental.

#### IV.3.1.2. Evaluation des cas par la méthode Mfr

##### IV.3.1.2.1. Evaluation des cas par l'évaluateur EC

Le Tableau 23 montre la répartition des 86 jugements de causalité, portés par l'évaluateur EC, de manière totalement indépendante. Le détail de ces jugements se trouvent à l'annexe 11.

Tableau 23 : Jugement de causalité selon la Mfr par l'évaluateur EC

| Imputabilité | Pourcentage en % (N) |
|--------------|----------------------|
| I0           | 16 (14)              |
| I1           | 37 (32)              |
| I2           | 32 (27)              |
| I3           | 1 (1)                |
| I4           | 7 (6)                |
| I5           | 7 (6)                |
| I6           | 0 (0)                |
| <b>Total</b> | <b>100 (86)</b>      |

Selon l'évaluateur EC, les imputabilités les plus souvent rencontrées sont le niveau I1, avec 37 % (32/86) des cas, et le niveau I2 avec 32 % (27/86) des CM-E.

#### IV.3.1.2.2. Evaluation des cas par l'évaluateur CRPV

Le Tableau 24 montre la distribution des 86 jugements de causalité, émis par l'évaluateur CRPV, de manière totalement indépendante. Le détail de ces jugements se trouvent à l'annexe 11.

Tableau 24 : Jugement de causalité selon la Mfr par l'évaluateur CRPV

| Imputabilité | Pourcentage en % (N) |
|--------------|----------------------|
| I0           | 18 (15)              |
| I1           | 9 (8)                |
| I2           | 59 (51)              |
| I3           | 1 (1)                |
| I4           | 7 (6)                |
| I5           | 6 (5)                |
| I6           | 0 (0)                |
| <b>Total</b> | <b>100 (86)</b>      |

Selon l'évaluateur CRPV, les niveaux d'imputabilité les plus représentés sont le niveau I2, avec 59 % (51/86) des cas, et le niveau I0, avec 18 % (15/86) des CM-E.

#### IV.3.1.2.3. Evaluation des cas par le junior EC

Le Tableau 25 montre la répartition des 86 jugements de causalité, transmis par le junior EC, de manière totalement indépendante. Le détail de ces jugements se trouvent à l'annexe 11.

Tableau 25 : Jugement de causalité selon la Mfr par le junior EC

| Imputabilité | Pourcentage en % (N) |
|--------------|----------------------|
| I0           | 19 (16)              |
| I1           | 59 (51)              |
| I2           | 6 (5)                |
| I3           | 2 (2)                |
| I4           | 11 (9)               |
| I5           | 3 (3)                |
| I6           | 0 (0)                |
| <b>Total</b> | <b>100 (86)</b>      |

Selon le junior, les niveaux d'imputabilité les plus représentés sont le niveau I1 avec 59 % (51/86) des cas, et le niveau I0 avec 19 % (16/86) des CM-E.

#### IV.3.1.2.4. Evaluation globale de la causalité selon la Mfr

Pour chacun des 86 CM-E, nous avons d'abord retenu l'imputabilité lorsqu'elle était identique entre les trois évaluateurs Mfr, soit 23 CM-E. Pour les autres, un consensus a dû être trouvé lors d'une réunion entre les évaluateurs. Cette réunion a eu lieu le 4 juillet 2023. Lors de cette réunion, lorsque deux évaluateurs étaient d'accord entre eux (soit 59 CM-E), l'imputabilité était choisie à la majorité. Lorsqu'aucun des évaluateurs n'était d'accord (3 CM-E), ou que l'un des scores était trop éloigné des deux autres (1 CM-E), les causes des divergences étaient discutées jusqu'à ce qu'un consensus soit obtenu pour chaque CM-E.

Le Tableau 26 montre la distribution des 86 jugements de causalité, par les évaluateurs de la Mfr. Le détail de ces jugements se trouvent à l'annexe 11.

Tableau 26 : Jugement de causalité selon la Mfr par les évaluateurs de la Mfr

| <b>Imputabilité</b> | <b>Pourcentage en % (N)</b> |
|---------------------|-----------------------------|
| <b>I0</b>           | 16 (14)                     |
| <b>I1</b>           | 37 (32)                     |
| <b>I2</b>           | 32 (27)                     |
| <b>I3</b>           | 1 (1)                       |
| <b>I4</b>           | 9 (8)                       |
| <b>I5</b>           | 5 (4)                       |
| <b>I6</b>           | 0 (0)                       |
| <b>Total</b>        | <b>100 (86)</b>             |

Selon les évaluateurs de la Mfr, les imputabilités les plus courantes sont de niveau I1, avec 37 % (32/86) des cas, et de niveau I2 avec 32 % (27/86) des CM-E.

### IV.3.2. Résultats de l'objectif principal

L'objectif principal était d'évaluer la performance de la Mfr pour les EC.

Le détail des scores d'évaluation de la causalité sont présentés dans la section IV.3.1.1. Ces évaluations ont été regroupées et les données comparatives sont présentées dans le Tableau 27.

Tableau 27 : Concordance des résultats d'imputabilité obtenus entre la méthode EVCTM et la Mfr

| Variable   | EVCTM                        |                                  | p-value             |
|------------|------------------------------|----------------------------------|---------------------|
|            | Raisonnement lié, N = 14 (%) | Raisonnement non lié, N = 72 (%) |                     |
| Mfr, n (%) |                              |                                  | <0.001 <sup>1</sup> |
| I0         | 0 (0)                        | 14 (19)                          |                     |
| I1         | 0 (0)                        | 32 (44)                          |                     |
| I2         | 1 (7)                        | 26 (36)                          |                     |
| I3         | 1 (7)                        | 0 (0)                            |                     |
| I4         | 8 (57)                       | 0 (0)                            |                     |
| I5         | 4 (29)                       | 0 (0)                            |                     |
| I6         | 0 (0)                        | 0 (0)                            |                     |

<sup>1</sup>Fisher's Exact Test for Count Data with simulated p-value (based on 2000 replicates)

Ce tableau de concordance et l'utilisation du test exact de Fischer basé sur 2000 répliques, nous permet de tracer la courbe ROC présentée à la Figure 28 *infra*.

Après avoir dressé le tableau de contingence et effectué le test exact de Fischer nous avons obtenu une p-value inférieure à 0,001. Cette valeur p permet d'affirmer que les différences de pourcentage observées entre les deux variables catégorielles sont significativement différentes.



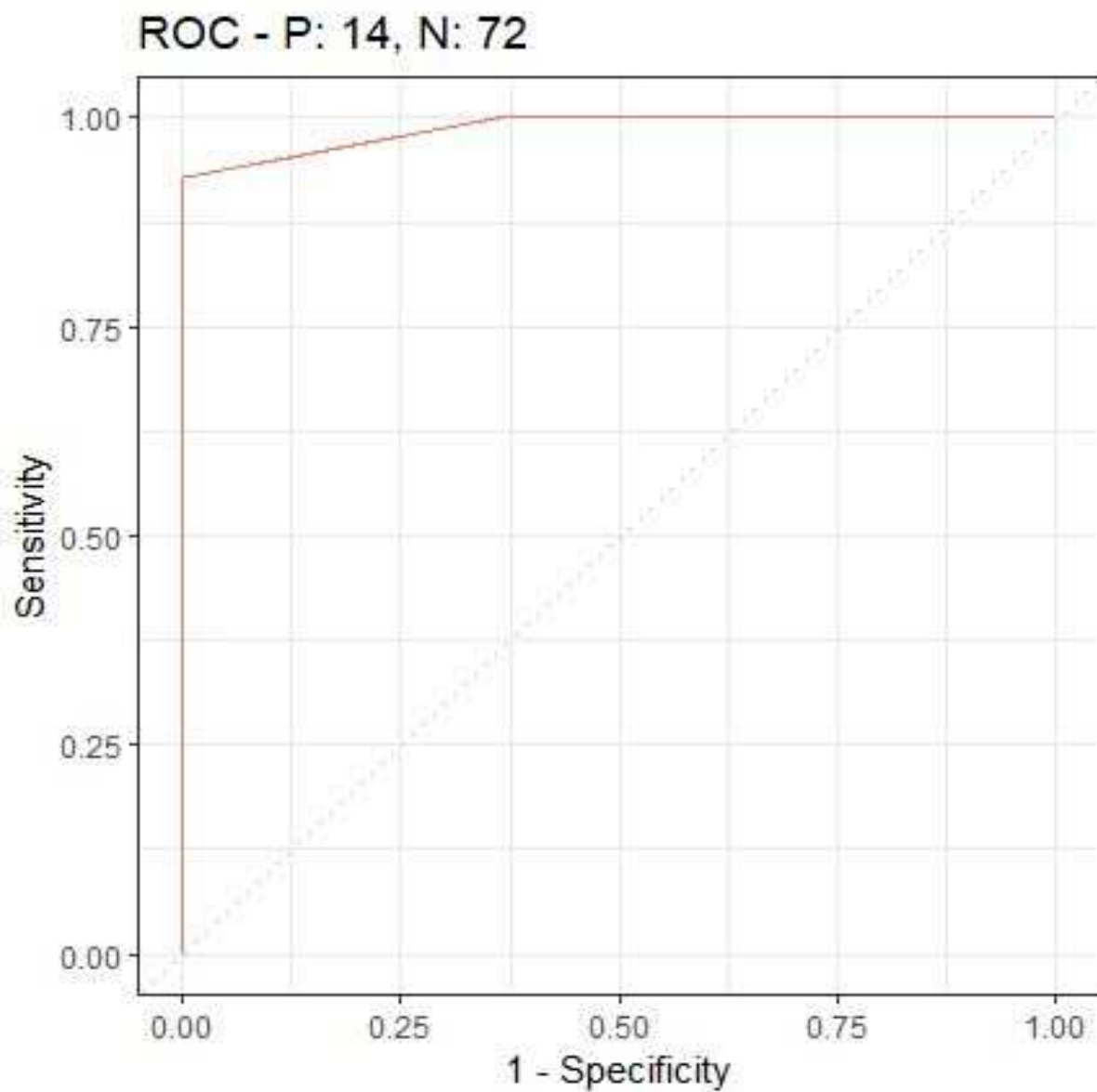


Figure 28 : Courbe ROC de comparaison des méthodes EVCTM et Mfr

L'aire sous la courbe de cette courbe ROC est de 0,99 [0,96 ; 1,00] pour un IC de 95 %.

D'après ces résultats, le seuil optimal de discrimination entre raisonnablement lié et non raisonnablement lié se situe au niveau entre le critère I2 et I3 de la Mfr. En effet, il semblerait que les niveaux I0, I1 et I2 correspondent au critère « non raisonnablement lié » selon la méthode EVCTM alors que les niveaux supérieur ou égal à I3 correspondent au critère « raisonnablement lié » de la méthode EVCTM représenté dans le Tableau 28.

Tableau 28 : Classification des évaluations de causalité selon les groupes seuils définis par la courbe ROC

| Variable                         | EVCTM                       |                                 | p-value             |
|----------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------------------|
|                                  | Raisonnablement lié, N = 72 | Raisonnablement non lié, N = 14 |                     |
| Mfr, n (%)                       |                             |                                 | <0.001 <sup>1</sup> |
| Groupe I0 à I2                   | 1 (7)                       | 72 (100)                        |                     |
| Groupe I3 à I6                   | 13 (93)                     | 0 (0)                           |                     |
| <sup>1</sup> Fisher's exact test |                             |                                 |                     |

Sur 86 CM-E, 15 % (13/86) ont été imputés comme « raisonnablement lié » (EVCTM) appartenant au groupe « I3 à I6 » (Mfr). 84 % (72/86) ont été évalués comme « raisonnablement non lié » appartenant au groupe « I0 à I2 ». Un CM-E a été classé comme « raisonnablement lié » appartenant au groupe « I0 à I2 ». Ce CM-E survenu a bénéficié de « *worst case scenario* » avec la méthode EVCTM et n'était pas chronologiquement compatible avec la Mfr.

Ainsi, pour un résultat supérieur ou égal à « I3 » et « raisonnablement lié », nous avons obtenu 13 vrais positifs (13/14). La sensibilité est de 93 % [66 ; 100].

Pour un résultat inférieur ou égal à « I2 » et « raisonnablement non lié », nous avons obtenu 72 vrais négatifs (72/72). La spécificité était de 100 % [95 ; 100].

Il n'y a pas de différence significative entre la sensibilité et la spécificité.

Les VPP et VPN étaient respectivement de 100 % [75 ; 100] et de 99 % [93 ; 100]. Il n'y a pas de différence significative entre la VPP et la VPN.

Le pourcentage d'agrément était de 99 % [97 ; 100] (85/86).

Nous pouvons donc utiliser notre « échelle EC » en définissant, pour une valeur supérieure ou égale à I3 en Mfr, sa valeur « possiblement lié » en EVCTM. Car les résultats du test exact de Fisher montrent une différence significative.

Ces résultats ne sont pas significativement différents de ceux obtenus à l'objectif 1, 2 et 3.

### IV.3.3. Résultats de l'objectif secondaire 1

L'objectif secondaire 1 est l'analyse de la concordance intra-évaluateur. L'intervalle entre les évaluations était de deux ans (une en 2021 et l'autre en 2023).

#### IV.3.3.1. Analyse intra-évaluateur de senior EVCTM 1

Le détail des 78 évaluations de la causalité, correspondant aux CM-E du CHU de Montpellier, par senior EVCTM 1, sont présentés dans le Tableau 29.

Tableau 29 : Comparaison de l'évaluation de causalité des CM-E entre 2021 et 2023 de senior EVCTM 1

| Imputabilité 2021 / Imputabilité 2023 | Raisonnement lié | Raisonnement non lié |
|---------------------------------------|------------------|----------------------|
| Raisonnement lié                      | 7                | 1                    |
| Raisonnement non lié                  | 7                | 63                   |

Sept cas ont été classés comme « raisonnablement lié » en 2023 et ont été classés comme « raisonnablement non lié » en 2021, soit 9 % (7/78). Un cas a été imputé comme « raisonnablement non lié » en 2023 et a été classé comme « raisonnablement lié » en 2021, soit 1 % (1/78).

Le coefficient de concordance Gwet était de 0,87 [0,77 ; 0,96].

Le pourcentage d'agrément était de 90 % [84 ; 96] (70/78).

#### IV.3.3.2. Analyse intra-évaluateur de senior EVCTM 2

Le détail des huit évaluations de la causalité, correspondant aux CM-E du CHU de Limoges, par senior EVCTM 2, sont présentés dans le Tableau 30.

Tableau 30 : Comparaison de l'évaluation de causalité des cas entre 2021 et 2023 de senior EVCTM 2

| Imputabilité 2021 / Imputabilité 2023 | Raisonnement lié | Raisonnement non lié |
|---------------------------------------|------------------|----------------------|
| Raisonnement lié                      | 2                | 0                    |
| Raisonnement non lié                  | 0                | 6                    |

Le coefficient de concordance de Gwet était de 1,00 [1,00 ; 1,00].

Le pourcentage d'agrément était de 100% [100 ; 100] (8/8).

Au vu des IC des deux analyses, l'évaluation du senior EVCTM 1 et significativement différentes du senior EVCTM 2.

#### IV.3.3.3. Analyse intra-évaluateur globale

Le détail des 86 évaluations de la causalité intra-évaluateur par senior EVCTM 1 et 2, sont présentés dans le Tableau 31.

Tableau 31 : Comparaison de l'évaluation de causalité des cas entre 2021 et 2023 de senior EVCTM 1 et 2

| Imputabilité 2021 / Imputabilité 2023 | Raisonnement lié | Raisonnement non lié |
|---------------------------------------|------------------|----------------------|
| Raisonnement lié                      | 9                | 1                    |
| Raisonnement non lié                  | 7                | 69                   |

Sept CM-E ont été imputés comme « raisonnablement lié » en 2023 et ont été évalués comme « raisonnablement non lié » en 2021, soit 8 % (7/86). Un CM-E a été classé comme « raisonnablement non lié » en 2023 et a été évalué comme « raisonnablement lié » en 2021, soit 1 % (1/86).

Le coefficient de concordance de Gwet était de 0,88 [0,78 ; 0,97].

Le pourcentage d'agrément était de 91 % [85 ; 97] (78/86).

Au regard des IC, l'analyse globale est significativement différente du senior EVCTM 2 mais non significativement différente du senior EVCTM 1.

#### IV.3.4. Résultats de l'objectif secondaire 2

L'objectif secondaire 2 visait à l'analyse de la concordance inter-évaluateurs EVCTM.

Le détail des 86 évaluations de la causalité entre les évaluateurs, senior EVCTM 1 et senior EVCTM 2, sont présentés dans le Tableau 32.

Tableau 32 : Comparaison de l'évaluation de causalité entre senior EVCTM 1 et senior EVCTM 2

| Senior EVCTM 1 / Senior EVCTM 2 | Raisonnement lié | Raisonnement non lié |
|---------------------------------|------------------|----------------------|
| Raisonnement lié                | 11               | 6                    |
| Raisonnement non lié            | 1                | 68                   |

Un CM-E a été imputé comme « raisonnablement lié » par le senior EVCTM 2 et comme « raisonnablement non lié » par le senior EVCTM 1, soit 1 % (1/86). Six CM-E ont été imputés comme « raisonnablement non lié » par le senior EVCTM 2 et comme « raisonnablement lié » par le senior EVCTM 1, soit 7 % (6/86).

Le coefficient de concordance de Gwet était de 0,89 [0,80 ; 0,98].

Le pourcentage d'agrément était de 92 % [86 ; 98] (79/86).

L'analyse inter-évaluateur n'est pas significativement différente de l'intra-évaluateur globale.

### IV.3.5. Résultats de l'objectif secondaire 3

L'objectif secondaire 3 correspondait à l'analyse de concordance inter-évaluateurs avec l'utilisation de la Mfr.

### IV.3.6. Analyse de concordance inter-évaluateurs entre l'évaluateur EC et l'évaluateur CRPV

Le détail des 86 scores d'évaluation de la causalité par l'évaluateur EC et l'évaluateur CRPV, sont présentés dans le Tableau 33.

Tableau 33 : Comparaison globale de l'évaluation de causalité entre l'évaluateur EC et l'évaluateur CRPV

| Evaluateur EC /<br>Evaluateur<br>CRPV | I0 N (%)       | I1 N (%)     | I2 N (%)       | I3 N (%)     | I4 N (%)     | I5 N (%)     | I6 N (%)     |
|---------------------------------------|----------------|--------------|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| I0                                    | <b>14 (16)</b> | 0 (0)        | 0 (0)          | 0 (0)        | 0 (0)        | 0 (0)        | 0 (0)        |
| I1                                    | 1 (1)          | <b>5 (6)</b> | 26 (30)        | 0 (0)        | 0 (0)        | 0 (0)        | 0 (0)        |
| I2                                    | 0 (0)          | 2 (2)        | <b>25 (29)</b> | 0 (0)        | 0 (0)        | 0 (0)        | 0 (0)        |
| I3                                    | 0 (0)          | 0 (0)        | 0 (0)          | <b>0 (0)</b> | 1 (1)        | 0 (0)        | 0 (0)        |
| I4                                    | 0 (0)          | 1 (1)        | 0 (0)          | 1 (1)        | <b>1 (1)</b> | 3 (4)        | 0 (0)        |
| I5                                    | 0 (0)          | 0 (0)        | 0 (0)          | 0 (0)        | 4 (5)        | <b>2 (2)</b> | 0 (0)        |
| I6                                    | 0 (0)          | 0 (0)        | 0 (0)          | 0 (0)        | 0 (0)        | 0 (0)        | <b>0 (0)</b> |

Le coefficient de concordance de Gwet était de 0,47 [0,35 ; 0,60].

Le pourcentage d'agrément était de 55 % [44 ; 66] (47/86).

Si l'échelle EC est appliquée à la méthode Mfr, un agrément est obtenu pour 99 % des CM-E [97 ; 100] (85/86) (Tableau 34). Ce résultat est significativement différent de celui obtenu avec la Mfr.

Tableau 34 : Comparaison de l'évaluation de causalité entre l'évaluateur EC et l'évaluateur CRPV lors de l'application du seuil déterminé

| Evaluateur EC / Evaluateur CRPV | Groupe I0 à I2 | Groupe I3 à I6 |
|---------------------------------|----------------|----------------|
| Groupe I0 à I2                  | <b>73</b>      | 0              |
| Groupe I3 à I6                  | 1              | <b>12</b>      |

Un cas a été évalué comme appartenant au groupe I3-I6 par l'évaluateur EC et appartenant au groupe I0-I2 par l'évaluateur CRPV, soit 1 % (1/86).

Le coefficient de concordance de Gwet était de 0,99 [0,95 ; 1,00].

Ces résultats ne sont pas significativement différents de ceux obtenu à l'objectif secondaire 2.

#### IV.3.6.1. Analyse de concordance inter-évaluateurs entre l'évaluateur EC et le junior EC

Le détail des 86 scores d'évaluation de la causalité entre l'évaluateur EC et le junior EC, sont présentés dans le Tableau 35.

Tableau 35 : Comparaison globale de l'évaluation de causalité entre l'évaluateur EC et le junior EC

| Junior EC /<br>Evalueur EC | I0 N (%)       | I1 N (%)       | I2 N (%)     | I3 N (%)     | I4 N (%)     | I5 N (%)     | I6 N (%)     |
|----------------------------|----------------|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| I0                         | <b>13 (15)</b> | 3 (4)          | 0 (0)        | 0 (0)        | 0 (0)        | 0 (0)        | 0 (0)        |
| I1                         | 1 (1)          | <b>27 (31)</b> | 23 (27)      | 0 (0)        | 0 (0)        | 0 (0)        | 0 (0)        |
| I2                         | 0 (0)          | 2 (2)          | <b>3 (4)</b> | 0 (0)        | 0 (0)        | 0 (0)        | 0 (0)        |
| I3                         | 0 (0)          | 0 (0)          | 1 (1)        | <b>1 (1)</b> | 0 (0)        | 0 (0)        | 0 (0)        |
| I4                         | 0 (0)          | 0 (0)          | 0 (0)        | 0 (0)        | <b>6 (7)</b> | 3 (4)        | 0 (0)        |
| I5                         | 0 (0)          | 0 (0)          | 0 (0)        | 0 (0)        | 0 (0)        | <b>3 (4)</b> | 0 (0)        |
| I6                         | 0 (0)          | 0 (0)          | 0 (0)        | 0 (0)        | 0 (0)        | 0 (0)        | <b>0 (0)</b> |

Le coefficient de concordance de Gwet était de 0,55 [0,43 ; 0,68].

Le pourcentage d'agrément était de 62 % [52 ; 72].

L'échelle EC est appliquée à la méthode Mfr, un agrément est obtenu pour 99 % des couples [97 ; 100] (85/86) (Tableau 36). Ce résultat est significativement différent de celui obtenu avec la Mfr.

Tableau 36 : Comparaison de l'évaluation de causalité entre l'évaluateur EC et le junior EC lors de l'application du seuil déterminé

| Junior EC / Evalueur EC | Groupe I0 à I2 | Groupe I3 à I6 |
|-------------------------|----------------|----------------|
| Groupe I0 à I2          | <b>72</b>      | 0              |
| Groupe I3 à I6          | 1              | <b>13</b>      |

Un cas a été imputé dans le « groupe I3-I6 » par Junior et dans le « groupe I0-I2 » par l'évaluateur EC, soit 1 % (1/86).

Le coefficient de concordance de Gwet était de 0,98 [0,95 ; 1,00].

#### IV.3.6.2. Analyse de concordance inter-évaluateurs entre l'évaluateur CRPV et le junior EC

Le détail des 86 scores d'évaluation de la causalité entre l'évaluateur CRPV et le junior EC, sont présentés dans le Tableau 37.

Tableau 37 : Comparaison globale de l'évaluation de causalité entre l'évaluateur CRPV et le junior EC

| Junior EC /<br>Evalueur<br>CRPV | I0 N (%)       | I1 N<br>(%)  | I2 N (%)     | I3 N<br>(%)  | I4 N<br>(%)  | I5 N<br>(%)  | I6 N<br>(%)  |
|---------------------------------|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| I0                              | <b>13 (15)</b> | 0 (0)        | 3 (3,5)      | 0 (0)        | 0 (0)        | 0 (0)        | 0 (0)        |
| I1                              | 2 (2)          | <b>7 (8)</b> | 42 (49)      | 0 (0)        | 0 (0)        | 0 (0)        | 0 (0)        |
| I2                              | 0 (0)          | 0 (0)        | <b>5 (6)</b> | 0 (0)        | 0 (0)        | 0 (0)        | 0 (0)        |
| I3                              | 0 (0)          | 0 (0)        | 1 (1,2)      | <b>0 (0)</b> | 1 (1)        | 0 (0)        | 0 (0)        |
| I4                              | 0 (0)          | 1 (1)        | 0 (0)        | 1 (1)        | <b>3 (4)</b> | 4 (5)        | 0 (0)        |
| I5                              | 0 (0)          | 0 (0)        | 0 (0)        | 0 (0)        | 2 (2)        | <b>1 (1)</b> | 0 (0)        |
| I6                              | 0 (0)          | 0 (0)        | 0 (0)        | 0 (0)        | 0 (0)        | 0 (0,0)      | <b>0 (0)</b> |

Le coefficient de concordance de Gwet était de 0,22 [0,11 ; 0,34].

Le pourcentage d'agrément était de 34 % [24 ; 44].

Ces résultats sont significativement différents de ceux obtenu avec le binôme évaluateur EC / junior EC.

Si l'échelle EC est appliquée à la Mfr, un agrément est obtenu pour 98 % [95 ; 100] des CM-E (84/86) (Tableau 38). Ce résultat est significativement différent de celui obtenu avec la Mfr.

Tableau 38 : Comparaison de l'évaluation de causalité entre l'utilisateur CRPV et le junior EC pour le seuil déterminé

| Junior EC / Sénior CRPV | Groupe I0 à I2 | Groupe I3 à I6 |
|-------------------------|----------------|----------------|
| Groupe I0 à I2          | 72             | 0              |
| Groupe I3 à I6          | 2              | 12             |

Deux cas ont été imputés dans le « groupe I3-I6 » par le junior et dans le groupe « I0-I2 » par l'évaluateur CRPV, soit 2,3 % (2/86).

Le coefficient de concordance de Gwet était de 0,97 [0,92 ; 1,00].

Le pourcentage d'agrément était de 98 % [95 ; 100].

Avec l'utilisation de l'échelle EC, il n'y a pas de différence significative ni entre les binômes d'évaluateur ni avec l'objectif secondaire 2.



## V. Discussion

---

Nous avons vu qu'avec le choix d'un seuil I2 avec la Mfr, notre échelle imputait le CM-E comme raisonnablement lié à la méthode EVCTM. La concordance obtenue a été décrite avec un pourcentage d'agrément de 99 %. De plus, notre courbe ROC avait une aire sous la courbe de 0,99, et nos valeurs élevées de sensibilité (93 %), spécificité (100 %), VPN (99 %) et VPP (100 %) suggèrent que notre échelle EC permet à la Mfr d'être performante dans la vigilance des EC.

Nous allons maintenant discuter de nos résultats plus en détail.

### V.1. Ensemble de données

Notre étude a principalement porté sur les cas d'EvIG d'études multicentriques nationales (80 %). Ces études ont, en outre, l'avantage de fournir un échantillon de données plus représentatifs de la réalité, ainsi que des résultats plus généralisables. De plus, notre étude est elle-même multicentrique (deux promoteurs académiques français), ce qui augmente la validité externe de celle-ci.

La majorité des EC étaient des études de phase II (50 %). En d'autres termes, nous avons peu d'informations sur le médicament dans l'indication du projet. Ce biais a été compensé par le fait que 92% des médicaments expérimentaux disposaient déjà d'une AMM. De plus, le fait que ces études soient de phase II implique qu'il s'agit d'essais non comparatifs et qu'il n'y a qu'un seul bras de traitement, c'est-à-dire que tous les participants reçoivent le médicament expérimental. Cela réduit le nombre d'analyses effectuées pour un placebo.

La majorité des cas analysés concernait des médicaments de classe ATC antinéoplasiques-immunomodulateurs (38 %), parmi lesquels le LIPIODOL et l'idarubicine étaient les plus courants (42 % des cas).

Douze cas provenaient d'études en double aveugle, ce qui a permis d'éviter que la connaissance du traitement influence l'évaluation de la causalité et de réduire le biais de classification.

Comme notre étude portait sur un à deux médicaments expérimentaux, le nombre d'interactions médicamenteuses, entre eux, était limité. Les analyses de cas étaient donc plus simples et les informations plus faciles à obtenir. La réduction du nombre d'interactions médicamenteuses et d'erreurs a été très bénéfique à notre étude, d'autant plus que les médicaments antinéoplasiques et immunomodulateurs constituent une famille de médicaments à forte incidence d'EI.

Les cas étudiés étaient principalement ceux qui ont entraîné une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation (71 %). Ils sont majoritairement résolus sans séquelle (65 %). Ce nombre de cas peut s'expliquer par le fait que dans les EC, les EvIG sont notifiés dès qu'ils répondent à un critère de gravité, et non lorsque l'investigateur pense que le médicament est en cause.

Parmi ces évènements, 9 % étaient des EIG. Pour le promoteur comme pour les investigateurs, le médicament le plus responsable d'EIG était l'atezolizumab de la famille ATC des antinéoplasiques et des immunomodulateurs.

## V.2. Questionnaire

Parmi les répondants, 66 % étaient des pharmaciens et 28 % des ingénieurs ou des attachés de recherche clinique. Dans leurs équipes ces répondants avaient des stagiaires. Cette organisation représente bien la répartition des membres de notre étude, avec 3 pharmaciens et 1 attaché de recherche clinique. Cela nous permet de tester notre étude avec une équipe qui représente la vie réelle d'une équipe de vigilance d'EC.

La taille moyenne des équipes était de 2,7 équivalents temps plein et de 1,2 étudiant. Encore une fois, ce point renforce le choix de la composition de notre équipe Mfr avec 3 personnes travaillant dans les EC et un étudiant en pharmacie. Le fait d'inclure un étudiant en pharmacie dans notre étude nous a permis de vérifier si la Mfr était facile à utiliser et si tout le monde pouvait s'en servir.

55 % des répondants avaient déjà utilisé la Mfr, ce qui facilitera sa mise en place. A noter que 25 % des répondants l'utilisent déjà pour des EC, sans qu'aucune étude n'ait démontré sa performance dans ce domaine.

70 % des répondants procèdent à une double vérification des cas. Pour autant, la révision d'une imputabilité déjà établie présente une limite. En effet, le vérificateur peut être influencé par l'imputabilité déjà réalisée par un membre de son équipe. De plus, lorsqu'ils rencontrent des difficultés dans l'attribution d'un cas, ils se tournent le plus souvent vers un membre de leur équipe (40 %), ce qui augmente ce biais. Pour pallier celui-ci, les évaluateurs de notre étude étaient en aveugle de l'imputabilité du promoteur établie en 2021 et ne pouvaient pas discuter des CM-E entre eux en phase initiale d'évaluation.

50 % des répondants utilisent déjà une autre méthode d'imputabilité en plus de l'EVCTM. Parmi eux, 50 % utilisent la Mfr, ce qui est de nature à faciliter sa mise en œuvre si elle devait être utilisée en routine.

Bien que l'évaluation de la causalité par l'investigateur soit utile pour classer les rapports à des fins réglementaires et pour évaluer les événements rares ou inhabituels, 60 % des personnes interrogées ont estimé qu'elles étaient influencées par cette évaluation. Pour compenser ce biais de subjectivité, les évaluateurs de l'étude étaient aveugles à celle de l'investigateur. Cette impression d'influence a augmenté l'intérêt des répondants pour l'utilisation d'une méthode autre que l'EVCTM.

53 % des répondants ont estimé que le choix de la méthode d'imputabilité était « plutôt important », et 25 % ont estimé que ce choix était « très important ». Cela peut s'expliquer par le fait que l'imputation est une activité essentielle, chronophage et hétérogène. En effet, pour eux, la principale difficulté dans l'imputation d'un cas est l'absence de méthode standardisée pour réduire l'ambiguïté qu'ils rencontrent lors de l'imputation. Cela explique ce taux élevé.

Pour la majorité, s'ils avaient le choix d'utiliser n'importe quelle méthode, ils choisiraient la plus claire, la plus simple à utiliser et la plus reproductible. Pour eux, la méthode optimale pour les essais cliniques devrait inclure des nuances dans les termes (63). Or, selon les études, plus les termes sont nuancés, plus il y a de discordance entre les évaluateurs et plus l'utilisation de la méthode est longue (74, 77, 86).

La grande majorité des répondants est favorable au projet et pourrait intégrer la Mfr dans leur pratique si elle est effective pour les EC, car elle serait bénéfique pour l'harmonisation des pratiques entre les unités de vigilance des EC et augmenterait la reproductibilité entre les acteurs.

Mais, il convient de noter que, comme tout questionnaire, l'analyse des résultats peut être sujette à un biais d'observation, ainsi qu'à un biais de confirmation.

### V.3. Objectif principal

L'étude de la performance de la Mfr par rapport à l'EVCTM a montré un pouvoir discriminant très important de la Mfr pour les EC et a déterminé le seuil d'imputabilité positive à partir de I3 avec une sensibilité, une spécificité, une VPP et une VPN quasiment parfaite. En vigilance, il est important d'obtenir des résultats de sensibilité et de VPP élevée ce qui est le cas dans notre étude.

De plus, une concordance parfaite pour 6 des 7 scores de I a été établie. Seul l'imputabilité I2 possède 26 cas possiblement non liés et un possiblement lié avec la méthode EVCTM. Dans l'étude de Macedo *et al.* (85), aucune concordance parfaite n'avait été trouvée entre la méthode d'introspection globale et les algorithmes.

Comme dans l'étude de Michel *et al.* (100), nous avons réussi à regrouper les deux méthodes. Cependant, contrairement à l'étude d'Eiden *et al.* (61), nous n'avons pas obtenu le même regroupement. En effet, l'étude d'Eiden *et al.* s'est intéressée à la concordance entre la méthode de Bégaud et la méthode de Naranjo. Il a trouvé un regroupement de scores ; en l'occurrence les scores de l'algorithme de Bégaud correspondant à I0 + I1 ont été comparés au score de Naranjo *et al.* correspondant à "douteux" (< 0). Les scores de l'algorithme de Bégaud *et al.* correspondant à I2, I3 et I4 ont été comparés au score supérieur à 1 de la méthode de Naranjo *et al.* Par ailleurs, dans l'étude de Théophile *et al.* (101), les scores de l'algorithme de Bégaud entre I0 et I1 ont été comparés au jugement d'expert négatif et les scores entre I2 et I4 comme positifs. Cette différence peut s'expliquer par le fait que les méthodes comparatives ne sont pas les mêmes et aussi parce que la méthode Bégaud a été mise à jour par la Mfr et comprend maintenant 7 critères d'imputabilité différents et que ces valeurs ne sont plus que quantitatives. De plus, dans les EC nous recevons les cas d'EvIG qu'ils soient liés ou non liés par l'investigateur alors que dans les CRPV ils reçoivent les EI. Grâce à notre courbe ROC, nous avons déterminé l'échelle EC.

Nous avons ensuite calculé la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives positives et négatives, en utilisant le jugement d'expert comme référence.

Les VPP et VPN sont les critères de choix pour évaluer la valeur pratique d'un outil d'évaluation de la causalité (101). Dans l'étude de Théophile *et al.* (101), la VPP de la méthode Bégaud était de 92 % et la VPN de 42 %. Dans notre étude, la VPP était de 100 % [0,75 ; 1] et la VPN de 99 % [0,93 ; 1]. Nous pouvons donc conclure que le choix de notre seuil nous permet d'obtenir une très bonne VPP. Cela indique la capacité de notre échelle à imputer qu'un cas supérieur ou égal à I3 est réellement considéré comme lié. Notre échelle EC a également une très bonne VPN, qui indique la capacité de notre échelle à imputer qu'un cas inférieur ou égal à I2 est réellement non raisonnablement lié.

Dans l'étude de Théophile (101), la sensibilité de la méthode de Bégaud était de 42 % et sa spécificité de 92 %. Des résultats similaires ont été retrouvés dans les études de Benahmed *et al.* (101, sensibilité = 8 % et spécificité = 98 %) et de Koch *et al.* (110, sensibilité = 5 % et spécificité = 100 %). Dans notre étude, lorsque les seuils définis de la Mfr ont été comparés à la méthode EVCTM, la capacité de l'échelle à détecter qu'un cas des groupes I3 à I6 est possiblement apparenté, c'est-à-dire la sensibilité, était de 93 % (66 ; 100). La spécificité, est de 100 % [95 ; 100].

La concordance de la méthode Bégaud avec le jugement consensuel des experts avait déjà été évaluée dans l'étude Théophile *et al.* (101) et avait été jugée acceptable pour les scores entre I0 et I2 et médiocre pour les scores I3 et I4. Ces résultats ont conduit à une concordance modérée mais significative entre ces méthodes. Le pourcentage d'agrément de notre étude était de 99 % (97 % ; 100 %) ce qui conduit à un très fort taux de concordance.

Nous avons obtenu une aire sous la courbe de 0,99, ce qui nous permet d'interpréter que les résultats obtenus montrent, a priori, une performance entre la Mfr et la méthode EVCTM. Ainsi, la Mfr serait performante pour les essais cliniques avec un seuil de I0 à I2 pour le caractère « possiblement non lié » de la méthode EVCTM et un seuil de I3 à I6 pour la nature « possiblement lié » de la méthode EVCTM. De plus, la Mfr concorde à 99 % avec la méthode EVCTM (pourcentage d'agrément de 99 % [97 % ; 100 %]), avec un seuil de I3 imputant le cas comme possiblement lié au médicament expérimental. Avec cette échelle EC, dans notre étude, nous avons 73 CM-E imputés comme possiblement non liés et 13 CM-E comme possiblement liés au médicament expérimental.

L'utilisation de la Mfr fournit une évaluation plus standardisée de la relation de cause à effet entre un EvIG et un médicament expérimental. Il précise chaque élément ayant conduit à ce score d'imputabilité afin d'en améliorer la reproductibilité. Elle souligne, néanmoins, la nécessité de prendre en compte les risques liés au mauvais remplissage des formulaires de déclaration et à l'absence de documents sources.

## **V.4. Objectifs secondaires**

### **V.4.1. Objectif secondaire 1**

Le senior EVCTM 1 a un coefficient de Gwet de 0,87, c'est-à-dire presque parfait, et un pourcentage d'agrément de 90 %. Au total, il n'était pas d'accord sur 8 CM-E entre 2021 et 2023. Le senior EVCTM 2 avait un coefficient Gwet presque parfait de 1, et un pourcentage d'agrément de 100,0 %.

La différence entre les opérateurs peut être due au nombre de CM-E étudiés, puisque le senior EVCTM 2 n'a réévalué que 8 des 86 CM-E. Le biais de mémoire est peut-être plus important pour cet évaluateur. Pour éviter ce biais, il aurait été nécessaire d'avoir le même nombre de CM-E entre les évaluateurs (105). La reproductibilité intra-évaluateur peut donc être surestimée pour cet évaluateur.

Notre étude ne comprend que deux évaluateurs qui n'ont pas évalué le même nombre de cas ni les mêmes cas, contrairement aux études citées ci-dessous. Comme indiqué à la section III.4.4., il n'est pas possible d'extrapoler les résultats obtenus avec le kappa de Cohen et nos résultats avec le coefficient de Gwet. Mais, nous pouvons comparer nos pourcentages d'agrément avec les études.

L'étude de Koch-Weser *et al.* de 2009 (77) confirme que dans notre étude la reproductibilité intra-évaluateur peut être surestimée. En effet, dans cette étude évaluant 63 CM-E avec un jugement d'expert, la fiabilité était comprise entre 41 % et 57 % (kappa entre 0,21 et 0,37). L'étude d'Arimone *et al.* de 2005 (86) confirme que la fiabilité entre experts est faible en décrivant un kappa de 0,20 et confirme que cette méthode conduit à une faible reproductibilité et une faible fiabilité. C'est ce que montre l'étude de Karch *et al.* de 1976 (111) en précisant que les 3 experts n'étaient d'accord que sur la moitié des 60 cas ou celle de Koch-Weser *et al.* de 1977 (112) qui a observé des désaccords majeurs lorsque trois pharmacologues cliniques ont évalué la probabilité de causalité du médicament dans un ensemble de 500 cas. Cette grande reproductibilité dans notre étude peut-être également due au caractère binaire de la méthode EVCTM.

Néanmoins, l'étude de Blanc *et al.* de 1979 (113) a montré que le taux d'accord entre trois experts s'améliorait lorsqu'ils travaillaient sur des rapports de cas complets et non sur des rapports de cas résumés. Comme nos cas étaient complets dans 91 % des CM-E (78/86), cela peut expliquer nos différences de résultats.

Par ailleurs, la reproductibilité intra-juges avec un algorithme était comprise entre 80 % et 97 % (kappa 0,64 et 0,95) avec la méthode de Naranjo (77). Dans l'étude de Macedo *et al.* de 2005, le pourcentage de concordance était de 88 % (85) et le score de kappa était compris entre 0,58 et 1,00 avec la Mfr dans l'étude d'Arimone *et al.* de 2005 (86). Il se pourrait donc qu'en utilisant un algorithme, ces évaluateurs aurait pu obtenir une meilleure reproductibilité.

Dans notre étude, le pourcentage de concordance est compris entre 90 % et 100%, c'est-à-dire que la concordance est meilleure qu'avec l'utilisation d'un algorithme. Ces résultats ne sont pas dus à notre nombre de cas. Ils étaient plutôt attendus, car il est plus facile d'obtenir une concordance dans des situations bien définies comme un cas survenant dans le cadre d'un essai clinique. De plus, l'évaluation par une seule personne réduit le biais inter-observateur et augmente la cohérence de l'évaluation de la causalité.

Nous pouvons conclure à l'existence d'un accord intra-évaluateur avec la méthode EVCTM dans le cadre de son utilisation dans les EC, puisque nous trouvons une corrélation presque parfaite entre les coefficients de Gwet et un pourcentage d'accord supérieur à 80 %.

#### **V.4.2. Objectif secondaire 2**

Notre étude montre une concordance totale entre les senior EVCTM 1 et 2 dans 92 % des cas, avec un désaccord dans 7 CM-E. L'accord global entre les experts était presque parfait (coefficient de Gwet = 0,89). Cet accord inter-évaluateurs était plus élevé que pour l'analyse intra-évaluateur (coefficient Gwet = 0,88 ; accord complet pour 91 % des cas).

Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que notre étude n'était pas constituée de cas théoriques mais de rapports réels d'événements indésirables graves, comme pour l'étude d'Arimone *et al.* de 2005 (86). De plus, il est clair que dans le domaine de la recherche clinique, il est plus facile d'obtenir des données précises et complètes, notamment sur l'évolution de l'événement, que dans le domaine de la pharmacovigilance « *post-marketing* ».

En outre, la plupart des études se concentrent sur les évaluations d'au moins trois experts, comme dans les études de Karch *et al.* (111), Koch-Weser *et al.* (112), Blanc *et al.* (113) et Arimone *et al.* (74). Or, plus il y a d'experts, plus il y a de sources de discordances possibles. Il faudrait donc réaliser des tests avec au moins un expert supplémentaire pour pouvoir comparer nos résultats.

### V.4.3. Résultats globaux de la méthode EVCTM

Comme expliqué dans la section V.3., notre « *Gold Standard* » a été obtenu par consensus entre les deux experts de la méthode EVCTM. La pertinence de ce choix pour le « *Gold Standard* » de notre étude est soutenue par la fiabilité inter et intra-évaluateur presque parfaite obtenue par notre étude. Ces résultats sont même meilleurs que ceux obtenus dans certaines études et se rapprochent des résultats presque parfaits obtenus avec des algorithmes tels que ceux de l'étude de Busto *et al.* en 1982 (72), alors que le jugement d'expert conduit normalement à plus de divergences d'opinion, comme le montre l'étude d'Arimone *et al.* en 2007 (74).

Les comparaisons de l'imputabilité entre évaluateurs et entre les mêmes évaluateurs, mais à des moments différents, montrent qu'il y a peu de variation entre les évaluations si elles sont dichotomiques.

Cette méthode dépend largement des connaissances et de l'expérience des experts sélectionnés. Les experts sélectionnés pour cette étude étaient tous deux expérimentés dans leur domaine. Ils pratiquent l'évaluation de la causalité au quotidien depuis de nombreuses années, en utilisant la méthode du jugement d'expert. En outre, ces deux experts ont également une expérience en pharmacovigilance post-commercialisation, de sorte que nous pouvons nous demander s'ils utilisent inconsciemment un algorithme opérationnel pour évaluer les CM-E. Pour autant, il est impossible de savoir si ce dernier point a influencé leurs jugements. En effet, ils ne font pas de référence implicite à une méthode spécifique. Il est probable que l'approche utilisée et leur parcours professionnel ont influencé leurs jugements. Pour pallier cela, il faudrait qu'un expert ayant plusieurs années d'expérience dans le domaine des EC sans avoir travaillé avec un algorithme ou dans le domaine de la pharmacovigilance « *post-marketing* », évalue également les cas. Nous pourrions également étudier les résultats qu'un expert en méthode algorithmique obtiendrait avec la méthode EVCTM pour voir s'ils sont similaires à ceux de nos experts. Nous pourrions également réaliser une étude pour comprendre les causes du désaccord dans les 8 CM-E non concordants et les comparer à celles déjà observées dans d'autres études comme celle d'Arimone *et al.* en 2007 (74), à savoir les facteurs de risque et la recherche de causes non médicamenteuses, qui sont des critères plus subjectifs car ils dépendent de la sensibilité de l'expert.

Bien que certaines publications aient montré une faible concordance entre les évaluateurs utilisant un jugement d'expert, peu d'entre elles ont comparé les jugements de vigilants bien formés et familiarisés avec l'utilisation d'une méthode standardisée d'évaluation de la causalité et d'évaluation des événements de manière binaire (79, 86).

### V.4.4. Objectif secondaire 3

Pour cet objectif, nous avons procédé à une analyse de la concordance entre évaluateurs à l'aide du coefficient de Gwet sur les données obtenues avec la Mfr puis sur l'échelle EC.

Nous pouvons constater que la principale raison du désaccord entre les évaluateurs n'est pas leur expérience ou leur domaine de pratique. En effet, le junior et le senior EC ont obtenu un accord global pour 53 CM-E et un pourcentage d'accord de 62 % avec la Mfr, ainsi qu'un coefficient Gwet qualifié de "modéré" (0,56). Nous pouvons observer ce genre de résultats dans d'autres études utilisant des algorithmes (5). Nos évaluateurs ont obtenu une concordance globale de 85 CM-E, un pourcentage d'agrément de 99 % et un coefficient de Gwet "presque parfait" (0,98) avec l'échelle EC. Ces résultats peuvent être dus au fait que

l'évaluateur EC est la personne qui a initialement formé le junior EC au cours de son stage dans les EC, ce qui peut expliquer que ce couple possède la meilleure concordance.

En outre, les deux seniors ont obtenu une concordance globale de 47 CM-E avec la Mfr, un coefficient de Gwet "modéré" de 0,47 et un pourcentage de concordance de 55 %. La concordance globale est passée à 85 CM-E avec l'utilisation de l'échelle essai clinique, avec un coefficient de Gwet de 0,99 et un pourcentage de concordance de 99 %. L'accord entre les évaluateurs est donc passé de "modéré" à "presque parfait" avec l'utilisation de notre échelle. Ce qui montre que l'échelle EC peut être utilisée sans connaissance particulière dans les EC.

Néanmoins, lorsque que l'on combine deux domaines et deux niveaux d'expérience différents, on obtient un accord global qui diffère des résultats précédents, que ce soit avec la Mfr initiale (29 CM-E) ou l'échelle pour les essais cliniques (84 CM-E). Il en va de même pour le coefficient de Gwet, qui est respectivement passable (0,22) et presque parfait (0,97), et le pourcentage d'agrément (34 % et 98 %).

Globalement, on constate que l'accord global entre les évaluateurs avec l'échelle pour les EC est bien meilleur que sur celle de la Mfr initiale, avec une utilisation proche de la pratique courante, atteignant un minimum de 98 % d'accord. Dans l'étude d'Arnone *et al.* de 2007 (74), l'accord des cinq experts pour une échelle à 7 critères avait un score de kappa très faible ( $k = 0,05$ ) avec un pourcentage d'accord compris entre 0,12 et 0,38. Notre étude permet donc d'obtenir de meilleurs résultats.

Les 7 différents niveaux d'I permettent une évaluation discriminante de la relation causale en spécifiant chaque composante de sa méthode. Notre échelle EC, n'enlève rien à cette évaluation discriminante, mais améliore sa répétabilité. En effet, l'un des principaux désaccords réside dans le grand nombre de niveaux. Néanmoins, on peut observer une sous-représentation de certains niveaux de causalité tels que I3 (1 cas) et I6 (aucun cas). Par ailleurs, il a été montré dans l'étude de Père (75) que la variabilité entre les évaluateurs dépend du nombre de critères et des règles d'évaluation.

En ce qui concerne ces règles d'évaluation, il a été observé que les critères d'établissement des scores chronologiques n'étaient pas vraiment adaptés aux essais cliniques. Le critère de rechallenge a rarement pu être évalué. En effet, il a rarement été renseigné dans le formulaire de notification, alors que ce critère exerce une forte influence sur le score chronologique de l'étude. S'il est négatif, il réduit le score et peut exclure la responsabilité du médicament expérimental. En revanche, s'il est positif, il peut augmenter le score chronologique. Le critère de l'évolution de l'effet a été le plus difficile à analyser pour les EC. En effet, en « *post-marketing* », l'effet survient principalement quelques temps après la prise du médicament. Or, dans les EC, nous avons eu plusieurs cas survenant parfois un an après la prise du médicament, avec des symptômes ne suggérant pas le rôle du médicament expérimental et sans aucun facteur favorisant. Il n'y a pas de critère correspondant à ce cas dans la table de décision. Nous ne pouvons pas dire que l'évolution est "non suggestive", nous avons donc accepté qu'elle entre dans la catégorie "non concluante", comme le décès ou l'évolution inconnue.

En ce qui concerne la recherche de critères d'analyses de laboratoire pour établir le score S, comme en pharmacovigilance (74), ceux-ci ont rarement été trouvés, recherchés ou rapportés dans les cas étudiés. Tous nos cas ont été évalués en L0.

De plus, après la réunion visant à établir un consensus, une autre raison de désaccord identifiée était la complexité de la situation clinique avec différentes lectures des rapports hospitaliers. En outre, le manque d'informations sur les sources a également été une cause de désaccord, comme dans d'autres études (74, 112). Cependant, les évaluateurs ont eu tendance à s'accorder sur le médicament le plus susceptible d'être responsable des CM-E, si plusieurs médicaments étaient impliqués.

Nous pouvons conclure que la concordance entre les évaluations est généralement modérée avec la Mfr et quasi parfaite avec l'échelle EC, que l'évaluateur soit junior ou senior, issu d'un CRPV ou de la vigilance des EC.

## V.5. Limites

L'analyse de l'imputabilité n'est probablement pas unilatérale. Elle peut donc être source de biais conduisant à des erreurs d'interprétation. Nous évoquerons ici les différentes limites susceptibles d'affecter l'analyse de nos données. Ces biais sont principalement axés sur les difficultés méthodologiques de notre étude concernant nos cas et nos analyses. En effet, la qualité méthodologique d'une étude se vérifie principalement par l'absence ou la prise en compte d'un biais, c'est-à-dire d'une erreur qui se reproduit à l'infini, sans compensation du hasard. Les principaux biais de notre étude sont le biais de sélection et le biais d'information.

L'une des conséquences du biais de sélection est un problème de représentativité de l'ensemble des cas étudiés. Celle-ci dépend de la méthode utilisée pour collecter les données. Dans notre étude, les données ont été collectées rétrospectivement et principalement sur la base de notifications spontanées par les équipes investigatrices.

Ces données ont été collectées à partir des notifications et des dossiers envoyés par les techniciens des études cliniques ou par les investigateurs après l'événement. Il est donc intéressant de noter que l'échantillon de cas n'était pas constitué de cas théoriques, mais de cas réels sélectionnés dans la pratique courante sur une année. Néanmoins, nous ne savons pas si les données de vigilance ont été monitorées dans le cahier d'observation du participant. En effet, cela a un impact sur la qualité de nos données. Il est toutefois important de noter que l'ensemble du personnel est formé au bon remplissage et à la notification des cas d'EvIG (BPC, réunion de mise en place de l'étude).

La constitution de notre base de données n'a pas été totalement aléatoire et les cas n'ont pas été randomisés avant l'analyse. La représentativité de notre base de données n'est donc pas totalement garantie. Néanmoins, nous avons pris un ensemble de cas consécutifs sur une année calendaire, dans deux unités de vigilance des EC sans sélection de cas et en considérant tous types d'études médicaments.

Notre étude a inclus 86 CM-E. Ce nombre qui est supérieur aux 61 cas de l'étude de Pages *et al.* en 2022 (76), aux 63 cas de l'étude de Naranjo *et al.* de 1981 (77) et aux 60 cas de l'étude de Karch *et al.* de 1976 (111), nous permet de dire que notre nombre d'analyses est suffisant pour émettre des conclusions relatives à notre étude. Pour autant, ce nombre de cas est nettement inférieur aux 500 cas de l'étude de Koch-Weser *et al.* de 1979 (112) ou aux 197 580 de l'étude de Thiessard *et al.* (114).



Nos données ont été affectées par le système de notifications spontanées et par le fait que l'étude soit rétrospective. En effet, certaines données pouvaient être manquantes et il est difficile d'obtenir des informations deux ans après la notification. Ce choix d'une étude rétrospective était indispensable pour obtenir un nombre total de cas suffisant. Cela nous a permis d'avoir un recul satisfaisant avec des données sources pertinentes sur les cas, les notifications initiales étant déjà accompagnées de notifications de suivi. Cependant, notre étude ayant eu lieu deux ans après la notification initiale du cas, il nous a été impossible de collecter les informations manquantes lorsqu'un cas n'était pas complet.

Certains des cas étudiés n'étaient pas conformes ou avaient des données manquantes, ce qui est un problème récurrent dans les EC, comme l'a montré l'étude de Crépin *et al.* (115). Ces données manquantes sont presque inévitables et rendent l'imputation des cas difficile. Ce problème récurrent est préjudiciable à la précision de nos analyses, mais reflètent la vie réelle d'une unité de vigilance des EC. Ce manque d'information a un impact sur la qualité de l'évaluation de la causalité, en particulier avec la Mfr, puisqu'un grand nombre de données est nécessaire pour établir les critères définissant la valeur du score I. Ces critères peuvent être fortement influencés par des variables confondantes telles que les antécédents, le « *déchallenge* » ou le « *rechallenge* », et le déroulement de l'Evl. Il est donc important de disposer de toutes les données pertinentes pour établir l'imputabilité d'un cas.

Une autre limite importante de cette étude concerne l'interprétation des données par les évaluateurs, en particulier les analyses entre les évaluateurs et donc l'analyse de la reproductibilité. Les divergences d'imputation constatées peuvent également être dues à l'évaluateur lui-même plutôt qu'à un simple manque de données. A notre connaissance, aucune étude n'a comparé la reproductibilité entre les évaluateurs des essais cliniques et ceux de la pharmacovigilance « *post-marketing* ». De plus, aucune étude n'a cherché à savoir si l'utilisation de Mfr est faisable et ajustable pour les EC. Il semble surprenant que l'écart entre les concordances ne soit pas plus important, s'agissant de deux méthodes très différentes avec des profils d'évaluateurs aussi différents. En effet, l'équipe EVCTM a beaucoup plus d'expérience en recherche clinique que l'équipe Mfr. L'équipe Mfr possédait des évaluateurs avec une expérience intermédiaire dans leur domaine d'exercice. Nous pouvons donc constater que la Mfr, en tant qu'algorithme, est plus facile à reproduire par des évaluateurs de niveau inférieur. Nous n'aurions certainement pas obtenu les mêmes résultats si nous avions inversé les deux équipes. En outre, ce faible écart peut également être expliqué par la réception d'EvlG et non d'EI dans les EC. Par ce fait, le vigilant des EC peut plus facilement imputer un cas comme non lié à un médicament expérimental.

L'utilisation d'un algorithme permet aux évaluateurs de se mettre plus facilement d'accord sur l'évaluation d'un cas si l'imputabilité est ensuite transcrite sous forme binaire. Cependant, pour obtenir un accord presque parfait, ils ont d'abord dû se mettre d'accord sur un grand nombre de critères pour obtenir un score de I équivalent. Il y a eu un effet cumulatif, c'est-à-dire que les évaluateurs n'étaient pas toujours d'accord sur le chemin possible pour obtenir une même valeur de I. Cela a conduit à un nombre substantiel de désaccords dans l'évaluation. Il est donc nécessaire, en plus des critères réglementaires de l'EMA, de transcrire la Mfr en caractères binaires.

En ce qui concerne la méthode EVCTM, nous avons observé que l'absence de critères discriminants rend difficile l'obtention d'un avis équivalent à 100 %, même entre experts du même domaine. Ce problème plaide en faveur de l'utilisation d'une combinaison de critères de causalité présents dans une procédure standardisée, telle que la Mfr. Cela permettrait d'améliorer la fiabilité de l'évaluation globale de la causalité en réduisant la pondération subjective des arguments de causalité, qui peut varier d'un expert à l'autre.

Notre étude présente donc certaines limites. En outre, aucune analyse de sous-groupe n'a été réalisée, comme une comparaison entre les événements indésirables graves obtenus chez les enfants et les adultes, ou entre les événements aigus et chroniques, par exemple. Ces données doivent être prises en compte, car certaines méthodes d'imputabilité ne sont pas adaptées à toutes les situations.

## V.6. Perspectives

Les unités de vigilance des EC s'efforcent d'améliorer leur fonctionnement afin de continuer à renforcer la sécurité des participants, comme le montre l'étude de Petitpain *et al.* (116).

Plusieurs rapports, comme nous l'avons vu précédemment, ont montré que le jugement d'expert est souvent utilisé avec d'autres méthodes d'évaluation, mais qu'il n'est ni explicite, ni transparent, ni reproductible. Néanmoins, dans notre étude nous obtenons un pourcentage d'agrément de 91 %.

Le principal avantage d'un algorithme détaillé est que, en consentant un peu de temps supplémentaire, des informations précises sont fournies sur la manière dont le score final a été obtenu. Le pourcentage d'agrément est alors meilleur (entre 98 % et 99 %). Si la reproductibilité est importante, sa validité doit également être prise en compte.

La performance de l'échelle Mfr pour les EC permet :

- Une définition plus précise des conditions d'imputabilité, notamment par l'obtention de données sources pertinentes et nécessaires,
- Une définition plus discriminante des composantes du score d'imputabilité, tout en conservant l'expertise d'un professionnel de santé,
- De fournir des informations sur les raisons des désaccords entre les évaluateurs lors de la double vérification des cas,
- De disposer d'un outil pédagogique utilisable par tout type de personnel.

En effet, les observateurs peuvent être d'accord entre eux, mais ils peuvent aussi tous se tromper. La validité, qui signifie que les scores dérivés de l'évaluation reflètent fidèlement l'imputabilité mesurée est généralement évaluée en comparant les résultats obtenus avec un instrument à une norme externe conventionnelle. Dans le cas des événements indésirables graves, il n'existe pas de norme définie pour tester la validité de leur imputabilité. Néanmoins, les deux méthodes analysées disposent déjà d'une validation préétablie par d'autres études. La concordance des cinq évaluateurs avec notre échelle était « presque parfaite ». Cela suggère que notre instrument a une validité consensuelle. Même si les experts ne classent pas toujours les réactions avec précision, la probabilité que le consensus atteint par les deux groupes soit toujours erroné est faible.

La validité concomitante de notre échelle EC est suggérée par la bonne corrélation entre les imputabilités générées par la méthode EVCTM et par la Mfr. En outre, nos résultats indiquent une tendance à l'amélioration de l'accord inter-juges (99 %) lorsque les EvIG sont évalués à l'aide de notre échelle EC par rapport à l'EVCTM (92 %). La corrélation des scores générés par les deux méthodes est une mesure de la validité concomitante. Par conséquent, le fait que nous ayons trouvé une forte corrélation entre les scores indique que les deux méthodes sont des procédures valables pour identifier les événements indésirables qui sont réellement des effets. Cependant, la validation de notre échelle devrait avoir une double approche, à la fois théorique (vérification de la pertinence de nos résultats) et pratique (utilisation de l'échelle dans des situations réelles).

Nous avons montré que la Mfr a un pourcentage de concordance presque parfait avec la méthode EVCTM. Il est difficile d'obtenir des preuves de validité plus convaincantes en l'absence d'un « *Gold Standard* » pleinement accepté.

Dans tous les cas, l'utilisation de Mfr ne remplace pas la méthode EVCTM. La connaissance des méthodes et la formation sont essentielles pour l'imputation. Nous avons vu que même des cliniciens expérimentés peuvent avoir des difficultés à imputer. De plus, il y a toujours des évaluateurs qui, malgré les meilleures intentions et une formation poussée, peuvent faire des évaluations non reproductibles. Les échelles d'évaluation augmentent la précision avec laquelle certains phénomènes peuvent être évalués et augmentent la standardisation. Mais, on ne peut pas s'attendre à ce qu'elles résolvent tous les problèmes liés à l'évaluation d'un cas. En outre, les résultats de cette étude indiquent que l'échelle EC, représente une amélioration dans l'évaluation des EvIG (pourcentage d'accord = 99 %).

Il nous faut maintenant développer une méthode plus générale, applicable quel que soit le type de produit expérimental (médicament, dispositif médical...), et permettre de généraliser l'échelle EC à tous les types de recherches cliniques.

Plus de la moitié des répondants au questionnaire seraient intéressés à participer à l'optimisation de la Mfr pour les essais cliniques. Il s'agit maintenant de discuter des différents éléments nécessaires pour décider des critères définissant la valeur de I, afin de les rendre plus spécifiques à la recherche clinique et de valider notre échelle EC avec une Mfr optimisée.

## Conclusion

---

La recherche clinique permet un accès précoce à l'innovation et représente un véritable enjeu de santé publique. Elle contribue à l'amélioration des connaissances des professionnels de santé et paramédicaux, tout en représentant un enjeu économique majeur.

Le vigilant est la clé de voûte de l'évaluation de la sécurité des participants à une recherche clinique, en tant que fin analyste des EvIG veillant au respect de la réglementation très stricte dont il a la charge. La rigueur du vigilant permet de réduire le risque d'erreur et d'identifier certaines déviations du protocole qui pourraient avoir un impact sur la balance bénéfice/risque et donc sur la sécurité des participants à la recherche.

Les méthodes d'imputabilité sont essentielles dans l'analyse des EvIG, car elles peuvent participer à la prise de décision du promoteur concernant la poursuite ou l'interruption de l'étude. Elles permettent d'harmoniser l'évaluation de la causalité et facilitent l'analyse ultérieure des bases de données, nécessaire à l'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments expérimentaux et à la génération de signaux de sécurité potentiels. L'évaluation de l'imputabilité s'apparente donc à la "quête du Graal", avec plusieurs méthodes disponibles dans le monde, imparfaites, non interchangeables entre elles et non universellement acceptées pour servir de « *Gold-Standard* ». Comme nous l'avons vu, les études comparant les méthodes d'imputabilité ne sont pas rares et leur analyse révèle généralement des divergences.

L'un des points forts de cette étude est de comparer la Mfr (méthode française en vigueur dans les CRPV) à une référence empirique, qui est le jugement d'expert de la méthode EVCTM (méthode européenne en vigueur pour les EC), sur la base des cas effectivement notifiés au cours de l'année 2021 chez deux promoteurs institutionnels français. La Mfr utilise le même principe que le jugement d'expert en associant des critères d'évaluation à chaque mesure. De plus, la Mfr est l'un des rares algorithmes actuellement utilisés à grande échelle en pharmacovigilance de routine. Sur les 86 CM-E évalués, la performance de l'échelle Mfr pour la méthode EVCTM est « presque parfaite ».

La sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives positives et négatives de notre échelle ont été calculées par rapport au « *Gold Standard* » obtenu par consensus d'expert et se sont révélées très élevées. Notre échelle, permet une évaluation plus discriminante du rôle du médicament dans la survenue d'un EI. De plus, l'approche de la Mfr en fait un outil pédagogique pour évaluer le niveau de relation entre la prise d'un médicament expérimental et la survenue d'un EvIG.

L'approche de l'imputabilité est un exercice difficile qui nécessite une utilisation méthodique visant à minimiser les divergences d'analyse intra et inter-évaluateurs. La performance de notre échelle suggère qu'elle devrait être utilisée dans les unités de vigilance des EC en routine.

Comme nous l'avons vu, l'évaluation de l'imputabilité est devenue un atout supplémentaire pour caractériser les effets indésirables et proposer des actions. Par ailleurs, les unités doivent constamment s'adapter à tout type de produits ou de procédures expérimentales, à l'augmentation de l'activité et à l'évolution du cadre réglementaire. La construction d'une échelle reste un processus long et fastidieux, nécessitant des améliorations continues, des discussions entre experts et de nombreuses versions successives. C'est pourquoi, la poursuite de la validation de l'échelle ou d'une version adaptée, afin de spécialiser le score I de la Mfr aux EC, ouvre des perspectives très intéressantes pour disposer d'un outil encore plus fiable. Elle mérite d'ailleurs d'être évaluée pour tous les types d'EC (hors produit de santé ou dispositif médical). Par ailleurs, plus que le résultat du score I, c'est l'approche de l'imputabilité qui est importante. En effet, c'est bien elle qui permet de formaliser et de clarifier l'évaluation du lien de causalité.

## Références bibliographiques

---

1. Clinical trials. (s. d.). Consulté le 11 juillet 2023, à l'adresse <https://clinicaltrials.gov/search?locStr=France&country=France&distance=50>
2. Règlement européen (règlement UE n° 536/2014). (s. d.). Consulté le 11 juillet 2023, à l'adresse <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=FR>
3. Directive 2001/20/CE. (s. d.). Consulté le 11 juillet 2023, à l'adresse <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0020>
4. HOEDT, B. (1999). *MEDICAMENT ET ENFANT : ANALYSE DES EFFETS INDESIRABLES CHEZ L'ENFANT A PARTIR DE LA BANQUE FRANCAISE DE PHARMACOVIGILANCE* [Thèse de doctorat]. Université de Limoges.
5. Um, S., Abuzgaia, A. M., Rieder, M. J. (2023). Comparison of the Liverpool Causality Assessment Tool vs. The Naranjo Scale for predicting the likelihood of an adverse drug reaction: A Retrospective cohort study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 89(8), 2407-2412. <https://doi.org/10.1111/bcp.15704>
6. Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child*. 2009 Sep;94(9):724-8. doi: 10.1136/adc.2008.154377. Epub 2009 Jun 15. PMID: 19531524.
7. The IMPORTANCE of PHARMACOVIGILANCE, Safety Monitoring of medicinal products. (2022). Dans World Health Organization (ISBN: 9241590157). <https://www.who.int/publications/i/item/10665-42493>
8. Haramburu, F., Miremont-Salamé, G., & Macquin, K. (2002). Effets indésirables des médicaments : définitions et imputabilité. *Revue du Rhumatisme*, 69(4), ISBN : 9241590157. [https://doi.org/10.1016/S1169-8330\(02\)00305-8](https://doi.org/10.1016/S1169-8330(02)00305-8)
9. Caron, J., Rochoy, M., Gaboriau, L., & Gautier, S. (2016). Histoire de la pharmacovigilance. *Therapies*, 71(2), 123-128. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.02.026>
10. VIROUX, A. (2017). *Hypertension artérielle pulmonaire d'origine médicamenteuse Revue de la littérature et étude cas/non-cas à partir de VigiBase* [Thèse de doctorat]. Université de Limoges.
11. Stalinon. (2022, 22 novembre). WIKIPEDIA. Consulté le 23 juin 2023, à l'adresse <http://fr.wikipedia.org/wiki/Stalinon>
12. ROBIN, P. (s. d.). *La Vigilance des Essais Cliniques* [Diapositives]. DU EC, France.
13. Étude de Tuskegee sur la syphilis. (2023, 14 mars). WIKIPEDIA. Consulté le 23 juin 2023, à l'adresse [https://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89tude\\_de\\_Tuskegee\\_sur\\_la\\_syphilis](https://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89tude_de_Tuskegee_sur_la_syphilis)
14. Il y a 50 ans. Les cobayes de Tuskegee, le scandale qui enflamma les États-Unis. (2022, 31 janvier). *L'Humanité*. Consulté le 23 juin 2023, à l'adresse <https://www.humanite.fr/histoire/etats-unis/il-y-50-ans-les-cobayes-de-tuskegee-le-scandale-qui-enflamma-les-etats-unis-735897>

15. Management of Safety Information from Clinical Trials - Report of CIOMS Working Group VI. (2005). Dans cioms.ch. Consulté le 19 mai 2023, à l'adresse [https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/Mgment\\_Safety\\_Info.pdf](https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/Mgment_Safety_Info.pdf)
16. Comment améliorer la sécurité du médicament : qu'est-ce que la pharmacovigilance ? A quoi cela sert-il ? Qui l'exerce ? Dans quel cadre ? (2018). Dans leem.org. Consulté le 1 février 2023, à l'adresse <https://www.leem.org/pharmacovigilance>
17. DELTOR, O. (2019). Médicaments et hépatotoxicité, conseils et suivi à l'officine [Thèse de doctorat]. Université de Limoges.
18. EMEDY, S. (2018). LES IMPACTS DE LA NOUVELLE VERSION DE L'EUDRAVIGILANCE SUR LA GESTION DES CAS DE PHARMACOVIGILANCE ET LA DETECTION DE SIGNAUX [Thèse de doctorat]. Université de Grenoble Alpes
19. BIA 10-2474. (2023, 14 avril). WIKIPEDIA. Consulté le 16 juin 2023, à l'adresse [https://fr.wikipedia.org/wiki/BIA\\_10-2474](https://fr.wikipedia.org/wiki/BIA_10-2474)
20. Circulaire DGS/PP1 no 2016-61 du 1er mars 2016 relative aux déclarations des faits nouveaux et des événements indésirables graves survenant au cours des essais cliniques. (2016, 15 avril). Consulté le 14 avril 2023, à l'adresse [https://sante.gouv.fr/fichiers/bo/2016/16-03/ste\\_20160003\\_0000\\_0076.pdf](https://sante.gouv.fr/fichiers/bo/2016/16-03/ste_20160003_0000_0076.pdf)
21. IHU de Marseille : les ravages d'une expérimentation sauvage contre la tuberculose. (2021, 22 octobre). MEDIAPART. Consulté le 16 juin 2023, à l'adresse <https://www.mediapart.fr/journal/france/221021/ihu-de-marseille-les-ravages-d-une-experimentation-sauvage-contre-la-tuberculose>
22. Didier Raoult dément toute expérimentation sauvage sur la tuberculose à l'IHU de Marseille. (2021, 28 octobre). LADEPECHE. Consulté le 16 juin 2023, à l'adresse <https://www.ladepeche.fr/2021/10/28/didier-raoult-dement-toute-experimentation-sauvage-sur-la-tuberculose-a-lihu-de-marseille-9895900.php>
23. Didier Raoult accusé d'avoir pratiqué des essais non déclarés contre la tuberculose avec des complications médicales graves. (2021, 22 octobre). LIBERATION. Consulté le 16 juin 2023, à l'adresse [https://www.liberation.fr/societe/sante/didier-raoult-accuse-davoir-pratique-des-essais-non-declares-contre-la-tuberculose-avec-des-complications-medicales-graves-20211022\\_PMOJM5MTRSFRNVI7FD3W2Y7SSJ4/](https://www.liberation.fr/societe/sante/didier-raoult-accuse-davoir-pratique-des-essais-non-declares-contre-la-tuberculose-avec-des-complications-medicales-graves-20211022_PMOJM5MTRSFRNVI7FD3W2Y7SSJ4/)
24. La recherche clinique. (2021, 7 juin). Ministère des Solidarités et de la Santé. Consulté le 23 juin 2023, à l'adresse <https://www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-clinique/la-recherche-clinique>
25. Questions and answers – Clinical Trials Information System (CTIS) and Clinical Trials Regulation (CTR). (2023). Dans EMA. Consulté le 14 avril 2023, à l'adresse [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-query-management-working-group-ctis-ctr\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-query-management-working-group-ctis-ctr_en.pdf)

26. CLINICAL TRIALS REGULATION (EU) NO 536/2014 QUESTIONS & ANSWERS VERSION 6.4. (2023, 17 février). health Ec europa. Consulté le 23 mai 2023, à l'adresse  
[https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-04/regulation5362014\\_qa\\_en.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-04/regulation5362014_qa_en.pdf)
27. Khan, L., Al-Harhi, S., Osman, A., Sattar, M., & Ali, A. (2016, juillet). Hypertension artérielle pulmonaire d'origine médicamenteuse Revue de la littérature et étude cas/non-cas à partir de VigiBase.ScienceDirect.  
<https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.01.010>
28. Lapeyre-Mestre, M., Sapède, C., Moore, N., Bilbault, P., Blin, P., Choppy, D., Evans, D., Gueyffier, F., Lacoïn, L., Malbezin, M., Micallef, J., Morlet-Vigier, D., Müller, S. M., Oger, E., Pletan, Y., Pons, G., Verpillat, P., & Vigneau, C. (2013). Études pharmaco-épidémiologiques : quels niveaux de preuve et comment les atteindre ? Therapies, 68(Issue 4), 241-246. <https://doi.org/10.2515/therapie/2013037>
29. Sherif, F. M. (2017). Role of the pharmacist in adverse drug reaction monitoring. Pharmacy & pharmacology international journal, 5(5).  
<https://doi.org/10.15406/ppij.2017.05.00133>
30. PICOT, H. (2003). Médicaments génériques : Pharmacovigilance, Equivalence, Substitution. Exemple des benzodiazépines [Thèse de doctorat]. Université de Limoges.
31. ANSM. (2022, 1 avril). AVIS AUX PROMOTEURS : Partie V : Notification des effets indésirables graves et inattendus (EIGI/SUSAR) et du rapport annuel de sécurité (RAS/ASR). Consulté le 9 février 2023, à l'adresse  
<https://ansm.sante.fr/page/essais-cliniques-procedures-pour-la-constitution-et-le-traitement-des-demandes-relevant-du-reglement-europeen-sur-les-essais-cliniques-de-medicament>
32. Section 5 : Vigilance et mesures urgentes de sécurité (Articles R1123-45 à R1123-62) -LégiFrance. (s. d.).  
[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section\\_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190198/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190198/)
33. Essai clinique – Ministère de la Santé et de la Prévention. (2016, 20 juin). Ministère de la Santé et de la Prévention. Consulté le 23 juin 2023, à l'adresse  
<https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/essai-clinique>
34. AVIS AUX PROMOTEURS : Tome 1 : Dispositions générales. (2022, 1 février). ANSM. Consulté le 9 février 2023, à l'adresse  
<https://ansm.sante.fr/page/essais-cliniques-procedures-pour-la-constitution-et-le-traitement-des-demandes-relevant-du-reglement-europeen-sur-les-essais-cliniques-de-medicament>
35. Ema. (2023, 28 juillet). Clinical trials in Human Medicines - European Medicines Agency. European Medicines Agency. Consulté le 31 juillet 2023, à l'adresse  
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials-human-medicines>
36. Prioul, A., Fournier, D., Lefeuvre, C., Durantou, S., Olivier, P., Blanc, E., Paul, L. P. S., Ruault, S., Jamet, A., & Mouchel, C. (2023). Overview of literature monitoring practice



of clinical trials vigilance units in French institutional sponsors – A study from the REVISE working group. *Therapies*. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2023.02.008>

37. IMPUTABILITÉ DES EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS AUX PRODUITS COSMÉTIQUES. (2020). Dans ANSM. Consulté le 9 mai 2023, à l'adresse <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/09/20201009- methodeimputabilitecosmetologie-octobre2013-3.pdf>
38. BOUZEKRINI, I. (s. d.). SAE Management and SUSAR Reporting [Diapositives ; Diapositive]. Atelier 2022- Essais cliniques, Montpellier, Occitanie, France. Vigipharm.
39. Communication de la Commission — Indications détaillées concernant l'établissement, la vérification et la présentation des rapports sur les événements/effets indésirables fondés sur des essais cliniques de médicaments à usage humain (« CT-3 ») (2011/C 172/01). (2011, 11 juin). EMA. Consulté le 27 mars 2023, à l'adresse [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52011XC0611\(01\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52011XC0611(01)&from=EN)
40. Note for guidance – EudraVigilance Human – Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs). (2010, 15 octobre). EMA. Consulté le 12 mars 2023, à l'adresse [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/note-guidance-eudravigilance-human-processing-safety-messages-individual-case-safety-reports-icsrs\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/note-guidance-eudravigilance-human-processing-safety-messages-individual-case-safety-reports-icsrs_en.pdf)
41. Mennier, E. (2017, 31 mai). Aspects législatifs des essais cliniques. Pharmacomedicale. Consulté le 1 février 2023, à l'adresse <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments/26-aspects-legislatifs-des-essais-cliniques>
42. Traoré, M. (2019). Les rôles du pharmacien dans les essais cliniques [Thèse de doctorat]. Université de Bordeaux.
43. Code de Nuremberg | Charte, déclaration, position | Espace éthique/Ile-de-France. (1947, 17 juin). Consulté le 24 juin 2023, à l'adresse <https://www.espace-ethique.org/ressources/charte-declaration-position/code-de-nuremberg>
44. WMA - The World Medical Association-Déclaration d'Helsinki de l'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains. (2022, 28 octobre). WMA - The World Medical Association-Déclaration d'Helsinki de l'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains. Consulté le 24 juin 2023, à l'adresse <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>
45. LOI HURIET-SERUSCLAT n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale. (1988, 20 décembre). Consulté le 24 juin 2023, à l'adresse <https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/loihuriet.pdf>
46. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain - LégiFrance. (2006, 30 novembre). Legifrance. Consulté le 20 février 2023, à l'adresse [https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFARTI000001882050?init=true&page=1&query=observation+signe+clinique&searchField=ALL&tab\\_selection=all](https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFARTI000001882050?init=true&page=1&query=observation+signe+clinique&searchField=ALL&tab_selection=all)

47. LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (1) - LégiFrance. (2012, 6 mars). Legifrance. Consulté le 20 février 2023, à l'adresse <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000025441587/>
48. Article L1121-1 - Code de la santé publique - Légifrance. (2022, 31 juillet). Legifrance. Consulté le 20 février 2023, à l'adresse [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000046125746](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000046125746)
49. INDICATEURS DE L'OMS POUR LA PHARMACOVIGILANCE : UN MANUEL PRATIQUE POUR L'EVALUATION DES SYSTEMES DE PHARMACOVIGILANCE. (2019). WHO. Consulté le 20 février 2023, à l'adresse <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311240/9789242508253-fre.pdf>
50. Article R5121-152-Code de la santé publique-LégiFrance. (2013, 28 octobre). Legifrance. Consulté le 20 février 2023, à l'adresse [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000028083982](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028083982)
51. Chapitre 1er bis : Pharmacovigilance (Articles L5121-22 à L5121-26)-LégiFrance. (s. d.). Consulté le 20 juin 2023, à l'adresse [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section\\_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000025086405/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000025086405/)
52. Section 13 : Pharmacovigilance (Articles R5121-150 à R5121-201-8)-LégiFrance. (2022, 31 mars). Legifrance. Consulté le 14 mars 2023, à l'adresse [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section\\_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190672/2022-03-31](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190672/2022-03-31)
53. Vial, T. (2016). Pharmacovigilance française : missions, organisation et perspectives. *Therapies*, 71(2), 135-142. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.02.028>
54. Faillie, J., Montastruc, J., Montastruc, J., & Pariente, A. (2016). Pharmacoepidemiology and its input to pharmacovigilance. *Therapies*, 71(2), 211-216. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.02.016>
55. La vigilance dans la recherche clinique. (s. d.). [Diapositives]. Réunion du Groupe « Formation » de la DIRC Sud-Ouest Outre-Mer, France. GIRCI SOHO. [https://www.girci-soho.fr/sites/default/files/groupes/vigilance\\_dans\\_la\\_recherche\\_cliniquev11.pdf](https://www.girci-soho.fr/sites/default/files/groupes/vigilance_dans_la_recherche_cliniquev11.pdf)
56. BONNES PRATIQUES DE PHARMACOVIGILANCE. (2022, 2 juin). ANSM. Consulté le 20 mars 2023, à l'adresse <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance>
57. Chapitre 5 : la pharmcovigilance. (s. d.). [Diapositives]. LEEM. <https://www.leem.org/sites/default/files/pharmacovigilance.PDF>
58. EudraVigilance Components & Functionality Introduction Training Module EV-M2. (s. d.). EMA. Consulté le 15 juin 2023, à l'adresse [https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-eudravigilance-components-functionality-introduction-training-module-phv-m2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-eudravigilance-components-functionality-introduction-training-module-phv-m2_en.pdf)
59. Naidu, R. P. (2013). Causality Assessment: A brief insight into practices in pharmaceutical industry. *Perspectives in Clinical Research*, 4(4), 233-236. <https://doi.org/10.4103/2229-3485.120173>

60. Miremont-Salamé, G., Théophile, H., Haramburu, F., & Bégaud, B. (2016). Imputabilité en pharmacovigilance : de la méthode française originelle aux méthodes réactualisées. *Therapies*, 71(2), 171-178. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.02.009>
61. Eiden, C., & Peyrière, H. (2009). Comparaison de deux méthodes d'imputabilité des effets indésirables du voriconazole notifiés dans la Base nationale de pharmacovigilance : Bégaud versus Naranjo. *Le Pharmacien Hospitalier*, 44(4), 186-189. <https://doi.org/10.1016/j.phhp.2009.10.008>
62. Kramer. (1981). Difficulties in assessing the adverse effects of drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 11(S1), 105S-110S. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1981.tb01845.x>
63. Arimone, Y., Bidault, I., Dutertre, J., Gérardin, M., Guy, C., Haramburu, F., Hillaire-Buys, D., Meglio, C., Penfornis, C., Théophile, H., & Valnet-Rabier, M. (2011). Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Therapies*, 66(6), 517-525. <https://doi.org/10.2515/therapie/2011073>
64. Patient involvement in the development, regulation and safe use of medicines &bull; COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES. (2022). COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES. <https://cioms.ch/publications/product/patient-involvement/>
65. Ouoba, K., Lehmann, H., Pabst, J., & Semdé, R. (2022). Revue de la littérature sur la pharmacovigilance des médicaments issus des pharmacopées traditionnelles. Partie II : Évaluation et prévention des risques. *Annales pharmaceutiques françaises*, 80(5), 635-645. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2021.11.007>
66. Référentiel d'imputabilité Politique Générale de Sécurité des Systèmes d'Information de Santé (PGSSI-S) -. (2014). Dans [esante.gouv.fr](https://esante.gouv.fr/sites/default/files/media_entity/documents/pgssi_referentiel_imp_utabilite_v1.0_0.pdf). Consulté le 7 mars 2023, à l'adresse [https://esante.gouv.fr/sites/default/files/media\\_entity/documents/pgssi\\_referentiel\\_imp\\_utabilite\\_v1.0\\_0.pdf](https://esante.gouv.fr/sites/default/files/media_entity/documents/pgssi_referentiel_imp_utabilite_v1.0_0.pdf)
67. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI Addendum I – Duplicate management of suspected adverse reaction reports. (2017). Dans EMA (EMA/405655/2016). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-addendum-i-duplicate-management-suspected\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-addendum-i-duplicate-management-suspected_en.pdf)

68. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2). (2017). Dans EMA (EMA/873138/2011 Rev 2\*).  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports_en.pdf)
69. AVIS AUX PROMOTEURS D'ESSAIS CLINIQUES DE MEDICAMENTS Y COMPRIS LES MEDICAMENTS DE THERAPIE INNOVANTE : AVIS AUX PROMOTEURS D'ESSAIS CLINIQUES DE MEDICAMENTS Y COMPRIS LES MEDICAMENTS DE THERAPIE INNOVANTE. (2020). Dans ANSM. Consulté le 9 mars 2023, à l'adresse <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/02/17/avis-aux-promoteurs-d-essais-cliniques-de-medicaments-tome-2-vigilance-des-essais-cliniques-11022020.pdf>
70. AVIS révisé<sup>1</sup> de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à « l'actualisation de la méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivi-gilance ». (2019). Dans ANSES. Consulté le 1 février 2023, à l'adresse <https://www.anses.fr/fr/content/avis-r%C3%A9vis%C3%A9-de-lances-relatif-%C3%A0-lactualisation-de-la-m%C3%A9thode-dimputabilit%C3%A9-des-signalements>
71. ICH Topic E 2 A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. (1995). Dans EMA (CPMP/ICH/377/95). Consulté le 3 avril 2023, à l'adresse [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-15.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-15.pdf)
72. Busto, U. E., Naranjo, C. A., & Sellers, E. A. (1982). Comparison of two recently published algorithms for assessing the probability of adverse drug reactions. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 13(2), 223-227.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1982.tb01361.x>
73. Bégaud, B. (2017). Assessing drug causality : It is time to become European ! *Pharmacological Research*, 123, 158. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.07.007>
74. Arimone, Y., Miremont-Salamé, G., Haramburu, F., Molimard, M., Moore, N., Fourier-Réglat, A., & Bégaud, B. (2007). Inter-expert agreement of seven criteria in causality assessment of adverse drug reactions. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 64(4), 482-488. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02937.x>
75. Pere, J. C., Bégaud, B., Haramburu, F., & Albin, H. (1986). Computerized comparison of six adverse drug reaction assessment procedures. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 40(4), 451-461. <https://doi.org/10.1038/clpt.1986.206>
76. Pages, N., Bounabi, A., Boussaha, I., Ndiaye, M., Portefaix, A., Simeon, G., Guy, C., Stagnara, J., Paret, N., Vial, T., Eftekhari, P., Floret, D., Gaidos, V., Langhendries, J., Bleyzac, N., Alberti, C., Jacqz-Aigrain, E., Nguyen, K., & Kassai, B. (2022). Agreement between a regional pharmacovigilance centre and an adjudication committee regarding adverse drug reactions on a cohort of hospitalised children. *Therapies*, 77(4), 397-404. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2021.12.014>

77. Naranjo, C. A., Busto, U. E., Em, S., Sandor, P., Ruiz, I., Roberts, E. A., Janecek, E., Domecq, C., & Greenblatt, D. J. (1981). A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 30(2), 239-245. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>
78. Koch-Weser, S., DeJong, W., & Rudd, R. E. (2009). Medical word use in clinical encounters. *Health Expectations*, 12(4), 371-382. <https://doi.org/10.1111/j.1369-7625.2009.00555.x>
79. Karch, F. E., & Lasagna, L. (1977). Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 21(3), 247-254. <https://doi.org/10.1002/cpt1977213247>
80. Kramer, M. S. (1979). An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. *JAMA*, 242(7), 623. <https://doi.org/10.1001/jama.1979.03300070019017>
81. IMPUTABILITÉ DES EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS AUX PRODUITS COSMÉTIQUES. (2015). Dans EC. EUROPA (Ref. Ares (2015)4460770). Consulté le 8 février 2023, à l'adresse <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/13251/attachments/2/translations/fr/renditions/native>
82. Lagier, G., Vincens, M., Lefebure, B., & Frelon, J. (1983). Imputation médicament par médicament en pharmacovigilance. Essai de comparaison des différentes méthodes. *Therapies*, 38(3), 295-302. <https://www.lissa.fr/rep/articles/6612666>
83. Loupi, E., Ponchon, A. C., Ventre, J. J., & Evreux, J. C. (1986). IMPUTABILITE D'UN EFFET TERATOGENE. *Therapies*, 41(3), 207-210. <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-0022708797&origin=inward&txGid=ef02d3666cd9e04cb039ae4bcc0a2d70>
84. MYLES STEPHENS. (1984). Imputation médicament par médicament en pharmacovigilance. Essai de comparaison des différentes méthodes. *Drug Information Journal*, 18(3-4), 307-313. <https://doi.org/10.1177/0092861584018003>
85. Macedo, A., Marques, F. B., Ribeiro, C., & Teixeira, F. (2005). Causality assessment of adverse drug reactions: comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 14(12), 885-890. <https://doi.org/10.1002/pds.1138>
86. Arimone, Y., Bégaud, B., Miremont-Salamé, G., Fourrier-Réglat, A., Moore, N., Molimard, M., & Haramburu, F. (2005). Agreement of expert judgment in causality assessment of adverse drug reactions. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 61(3), 169-173. <https://doi.org/10.1007/s00228-004-0869-2>
87. Doherty, M. (2009). Algorithms for assessing the probability of an adverse drug reaction. *Respiratory Medicine*, 2(2), 63-67. <https://doi.org/10.1016/j.rmedc.2009.01.004>
88. Algorithme de Naranjo. (2016). Dans Algorithme de Naranjo. Consulté le 13 juin 2023, à l'adresse [https://fr.wikipedia.org/wiki/Algorithme\\_de\\_Naranjo](https://fr.wikipedia.org/wiki/Algorithme_de_Naranjo)
89. Mazhar, H., Foster, B., Necyk, C., Gardiner, P., Harris, C. S., & Robaey, P. (2020). Natural Health Product–Drug Interaction Causality assessment in pediatric adverse event reports associated with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder medication.

Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, 30(1), 38-47.  
<https://doi.org/10.1089/cap.2019.0102>

90. Weiss, J., Krebs, S., Hoffmann, C., Werner, U., Neubert, A., Brune, K., & Rascher, W. (2002). Scopus Preview-Scopus-Welcome to Scopus. *Pediatrics*, 110(2 I), 254-257.  
<https://doi.org/10.1542/peds.110.2.254>
91. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. (2013). Dans WHO. Consulté le 9 mars 2023, à l'adresse  
<https://www.who.int/publications/m/item/WHO-causality-assessment>
92. WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems. (2004). Dans WHO. Consulté le 9 mars 2023, à l'adresse  
<https://www.who.int/publications/i/item/9241592214>
93. Nimesh, S., & Ashwlayan, V. D. (2018). Pharmacovigilance: An Overview. *International journal of pharmacovigilance*, 3(1), 1-6. <https://doi.org/10.15226/2476-2431/3/1/00124>
94. Dangoumau, J., Evreux, J. C., & Jouglard, J. (1978). Mehtod for determination of undesirable effects of drugs. *Therapies*, 33(3), 373-381.  
<https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-0017965901&origin=inward&txGid=b1022b3ef1912b9a2a07a753f8ca08b0>
95. Montastruc, J., Sommet, A., Lacroix, I., Olivier-Abbal, P., Durrieu, G., Damase-Michel, C., Lapeyre-Mestre, M., & Bagheri, H. (2006). Pharmacovigilance for Evaluating Adverse Drug reactions: Value, organization, and methods. *Joint Bone Spine*, 73(6), 629-632. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2006.09.002>
96. Théophile, H., Dutertre, J., Gérardin, M., Valnet-Rabier, M., Bidault, I., Guy, C., Haramburu, F., Hillaire-Buys, D., Meglio, C., & Arimone, Y. (2015). Validation and reproducibility of the updated French Causality Assessment method: An evaluation by pharmacovigilance centres & pharmaceutical companies. *Therapies*, 70(5), 465-476.  
<https://doi.org/10.2515/therapie/2015028>
97. Gallagher, R. M., Kirkham, J. J., Mason, J., Bird, K. A., Williamson, P., Nunn, A. J., Turner, M. A., Smyth, R. L., & Pirmohamed, M. (2011b). Development and Inter-Rater Reliability of the Liverpool Adverse Drug Reaction Causality Assessment Tool. *PLOS ONE*, 6(12), e28096. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028096>
98. Davies, E., & O'Mahony, M. S. (2015). Adverse drug reactions in special populations - the elderly. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 80(4), 796-807.  
<https://doi.org/10.1111/bcp.1259>
99. Benahmed, S., Picot, M. C., Hillaire-Buys, D., Blayac, J. P., Dujols, P., & Demoly, P. (2005). Comparison of pharmacovigilance algorithms in drug hypersensitivity reactions. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 61(7), 537-541.  
<https://doi.org/10.1007/s00228-005-0962-1>
100. Michel, D. J., & Knodel, L. (1986). Comparison of three algorithms used to evaluate adverse drug reactions. *American journal of hospital pharmacy*, 47(7), 1709-1714. <https://doi.org/10.1093/AJHP/43.7.1709>
101. Théophile, H., Arimone, Y., Miremont-Salamé, G., Moore, N., Fourrier-Réglat, A., Haramburu, F., & Bégaud, B. (2010). Comparison of Three Methods (Consensual Expert Judgement, Algorithmic and Probabilistic Approaches) of Causality Assessment

of Adverse Drug Reactions. *Drug Safety*, 33(11), 1045-1054.  
<https://doi.org/10.2165/11537780-000000000-00000>

102. Bégaud, B., Boisseau, A., Albin, H., & Dangoumau, J. (1981). Comparaison de quatre méthodes d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapies*, 36(1), 65-70. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7233374/>
103. Arimone, Y., Bégaud, B., Miremont-Salamé, G., Fourrier-Réglat, A., Molimard, M., Moore, N., & Haramburu, F. (2006). A new method for assessing drug causation provided agreement with experts' judgment. *Journal of Clinical Epidemiology*, 59(3), 308-314. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.08.012>
104. Agbabiaka, T., Savović, J., & Ernst, E. (2008). Methods for Causality Assessment of Adverse Drug Reactions. *Drug Safety*, 31(1), 21-37. <https://doi.org/10.2165/00002018-200831010-00003>
105. Behera, S. K., Das, S., Xavier, A. S., Velupula, S., & Selvarajan, S. (2018). Comparison of different methods for causality assessment of adverse drug reactions. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 40(4), 903-910. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0694-9>
106. Landis, J., & Koch, G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33(1), 159-174. <https://doi.org/10.2307/2529310>
107. Wongpakaran, N., Wongpakaran, T., Wedding, D., & Gwet, K. L. (2013). A comparison of Cohen's Kappa and Gwet's AC1 when calculating inter-rater reliability coefficients : a study conducted with personality disorder samples. *BMC Medical Research Methodology*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2288-13-61>
108. Datanovia. (2019, 12 novembre). Kappa de Cohen dans R : Meilleure référence- Datanovia. Consulté le 22 mars 2023, à l'adresse <https://www.datanovia.com/en/fr/lessons/kappa-de-cohen-dans-r-pour-deux-variables-categorielles>
109. Vach, W., & Gerke, O. (2023). Gwet's AC1 is not a substitute for Cohen's Kappa— a comparison of basic properties. *MethodsX*, 10, 102212. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2023.102212>
110. Koh, Y., Yap, C. W., & Li, S. C. (2008). A quantitative approach of using genetic algorithm in designing a probability scoring system of an adverse drug reaction assessment system. *International Journal of Medical Informatics*, 77(6), 421-430. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2007.08.010>
111. Karch, F. E., Smith, C., Kerzner, B., Mazzullo, J. M., Weintraub, M., & Lasagna, L. (1976). Adverse drug reactions-a matter of opinion. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 19(5part1), 489-492. <https://doi.org/10.1002/cpt1976195part1489>
112. Koch-Weser, J., Sellers, E. M., & Zacest, R. (1977). The ambiguity of adverse drug reactions. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 11(2), 75-78. <https://doi.org/10.1007/bf00562895>
113. Blanc, S., Leuenberger, P., Berger, J., Brooke, E. M., & Schelling, J. L. (1979). Judgments of trained observers on adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 25(5part1), 493-498. <https://doi.org/10.1002/cpt1979255part1493>

114. Thiessard, F., Roux, E., Miremont-Salamé, G., Fourier-Réglat, A., Haramburu, F., Tubert-Bitter, P., & Bégaud, B. (2005). Trends in spontaneous adverse drug reaction reports to the French Pharmacovigilance System (1986, 2001). *Drug Safety*, 28(8), 731-740. <https://doi.org/10.2165/00002018-200528080-00007>
115. Crépin, S., Villeneuve, C., & Merle, L. (2016). Quality of serious adverse events reporting to academic sponsors of clinical trials: far from optimal. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 25(6), 719-724. <https://doi.org/10.1002/pds.3982>
116. Petitpain, N., Olivier, P., Crépin, S., Leone, E., Ouk, T., Villeneuve, C., Muller, C., Ruault, S., Jamet, A., Franceschi, M., Durantou, S., & Gavard, M. (2021). Overview of clinical trials vigilance units in French institutional sponsors – a study from the REVISE Working Group. *Therapies*, 76(6), 743-750. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2021.04.006>
117. Miremont, G., Haramburu, F., Bégaud, B., Pere, J. C., & Dangoumau, J. (1994). Adverse Drug Reactions: Physicians' opinions versus a causality Assessment Method. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 46(4). <https://doi.org/10.1007/bf00194392>



## Annexes

---

|   |     |
|---|-----|
| ANNEXE 1 : Exemple de formulaire de notification d'EvIG .....             | 138 |
| ANNEXE 2 : Avis de l'IRB .....  | 140 |
| ANNEXE 3 : Tableau de recueil des données .....                           | 141 |
| ANNEXE 4 : Questionnaire PEIPS .....                                      | 142 |
| ANNEXE 5 : Accord de transfert des données .....                          | 146 |
| ANNEXE 6 : Informations concernant les médicaments expérimentaux.....     | 160 |
| ANNEXE 7 : Informations concernant les participants.....                  | 162 |
| ANNEXE 8 : Liste des diagnostics des évènements indésirables graves ..... | 166 |
| ANNEXE 9 : Imputabilité des CM-E en 2021 .....                            | 169 |
| ANNEXE 10 : Imputabilités des CM-E avec la méthode EVCTM .....            | 174 |
| ANNEXE 11 : Imputabilité des CM-E avec la Mfr .....                       | 179 |

## ANNEXE 1 : Exemple de formulaire de notification d'EvIG

|               |  |   |
|---------------|--|---|
| Réf .Etude :  | Nom de l'investigateur :                                     | Centre :  |
| ME / DM / HPS | N° inclusion : C[ ] [ ] / P [ ] [ ] [ ]                      | Initiales : [ ] / [ ]      Année naissance : [ ] [ ] [ ] [ ]                                |
| Acronyme :    | Sexe : <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M | Date de consentement : [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ] [ ] [ ]                                  |
| REF EvIG :    | Randomisation : <input type="checkbox"/> groupe 1 :          | <input type="checkbox"/> groupe 2 : <input type="checkbox"/> NK <input type="checkbox"/> NA |
| FR-CHUMONTP   | -  |   |

### Notification de l'Evénement Indésirable n°\_\_ : Grave

Rapport :  Initial       De suivi      Si Suivi, n°[ ]

**Pour chaque EvIG (rapport initial ou ajout d'information) à notifier à la vigilance, compléter les 2 pages et les faire valider par un médecin notificateur.**

|   |  |
|---|--|
| <b>1. INFORMATIONS SUR L'EVENEMENT</b>  |  |
| Date de survenue : [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ]  |  |
| Date de prise de connaissance par l'investigateur : [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ]   |  |
| Sortie d'essai : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non      Si OUI, Date [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ]  |  |
| Description de l'évènement (symptômes, traitement de l'évènement...):   |  |
| Diagnostic retenu :   |  |
| <b>2. Evl est-il GRAVE</b> : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non      Si oui, à quelle date est-il devenu GRAVE : [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ] <b>A notifier</b> : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |  |
| Critère de gravité: <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Invalidité / Incapacité temporaire ou permanente  |  |
| <input type="checkbox"/> Anomalie congénitale ou malformation fœtale <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation   |  |
| <input type="checkbox"/> Médicalement significatif <input type="checkbox"/> Evènement d'intérêt   |  |
| Si Décès : Date : [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ]   |  |
| Si Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation :      Date de début : [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ]      Date de fin : [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ]  |  |
| <b>3. INTENSITE DE L'EVENEMENT</b>  |  |
| <input type="checkbox"/> Grade 1 : Léger <input type="checkbox"/> Grade 2 : Modéré <input type="checkbox"/> Grade 3 : Sévère <input type="checkbox"/> Grade 4 : Grave <input type="checkbox"/> Grade 5 : Fatal                                    |  |
| <b>4. EVOLUTION</b>   |  |
| <input type="checkbox"/> Evènement en cours   |  |
| <input type="checkbox"/> Décès, Cause :   |  |
| <input type="checkbox"/> Résolution sans séquelle :      Date : [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ]   |  |
| <input type="checkbox"/> Résolution avec séquelle :      Date : [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ] , Nature des séquelles :  |  |
| <input type="checkbox"/> NK   |  |
| <b>5. IMPUTABILITE INVESTIGATEUR GLOBALE</b> (Selon vous, cet évènement est plutôt lié)   |  |
| Aux procédures expérimentales du projet (médicament, dispositif médical, autre) : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non      Si OUI, Préciser :   |  |
| Aux autres procédures du projet : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non      Si OUI, Préciser :   |  |
| A la progression de la maladie à l'étude: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non   |  |
| Autre(s) maladie(s) concomitante(s) : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non      Si OUI, Préciser :   |  |
| Autre(s) traitement(s) concomitant(s) : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non      Si OUI, Préciser :   |  |
| Autre(s) : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non      Si OUI, Préciser :  |  |

|              |            |  |                       |
|--------------|------------|--|-----------------------|
| Réf .Etude : | Acronyme : | N° inclusion : C [ ] [ ] / P [ ] [ ] [ ] | Initiales : [ ] / [ ] |
|--------------|------------|--|-----------------------|

| <b>6. PROCEDURE(S) EXPERIMENTALE(S) DU PROJET</b> <input type="checkbox"/> Non reçue(s) Levée d'aveugle ? : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Date [ ] [ ] / [ ] [ ] [ ] [ ]               |                           |  |  |  |   |
|--|---------------------------|--|--|--|---|
| Procédure(s) réalisée(s)<br>Médicament, DM, autre  | Doses et Unités           | Dates de traitement avant l'EvIG                                 | Action prise :<br>0 : aucune<br>1 : arrêt<br>2 : $\Delta$ posologie<br>3 : $\nabla$ posologie<br>4 : ne sait pas | Date de l'action   | Après l'action, l'EvIG :<br>0 : a disparu    3 : s'est aggravé<br>1 : s'est amélioré    4 : inconnu<br>2 : est inchangé    5 : NA |
|  |                           | Du [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ]<br>Au [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ] | <input type="checkbox"/>   | [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ]  | <input type="checkbox"/>  |
|  |                           | Du [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ]<br>Au [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ] | <input type="checkbox"/>   | [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ]  | <input type="checkbox"/>  |
| L'évènement est-il réapparu en cas de réintroduction d'un traitement arrêté ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non  |                           |  |  |  |   |
| Si oui, de quel(s) traitement(s) s'agit-il ? : .....   |                           |  |  |  |   |
| <b>7. TRAITEMENT DE L'ÉVÈNEMENT INDÉSIRABLE</b> <input type="checkbox"/> NA  |                           |  |  |  |   |
| Traitement (Procédure chirurgicale, Médicament, DM, autre)   | Dose et Unité / Référence | Voie   | Date de début  | Action prise :<br>0 : aucune<br>1 : arrêt<br>2 : $\Delta$ posologie<br>3 : $\nabla$ posologie<br>4 : ne sait pas | Date de fin ou En cours   |
|  |                           |  | [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ]  | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/> En cours<br>[ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ]  |
|  |                           |  | [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ]  | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/> En cours<br>[ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ]  |
|  |                           |  | [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ]  | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/> En cours<br>[ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ]  |
| L'évènement est-il réapparu en cas de réintroduction d'un traitement arrêté ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non  |                           |  |  |  |   |
| Si oui, de quel(s) traitement(s) s'agit-il ? : .....   |                           |  |  |  |   |
| <b>8. TRAITEMENTS CONCOMITANTS (à l'exclusion de ceux utilisés pour traiter l'évènement)</b> <input type="checkbox"/> NA   |                           |  |  |  |   |
| Traitement   | Dose/Unité                | Voie   | Indication   | Date de début  | Date de fin ou En cours   |
|  |                           |  |  | [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ]  | <input type="checkbox"/> En cours<br>[ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ]  |
|  |                           |  |  | [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ]  | <input type="checkbox"/> En cours<br>[ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ]  |
|  |                           |  |  | [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ]  | <input type="checkbox"/> En cours<br>[ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ]  |
| L'évènement est-il réapparu en cas de réintroduction d'un traitement arrêté ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non  |                           |  |  |  |   |
| Si oui, de quel(s) traitement(s) s'agit-il ? : .....   |                           |  |  |  |   |
| <b>9. ANTECEDENTS MEDICAUX PERTINENTS / COMMENTAIRES / INFORMATIONS PERTINENTES</b> <input type="checkbox"/> NA  |                           |  |  |  |   |
|  |                           |  |  |  |   |
| <b>10. NOTIFICATEUR</b>  |                           |  |  |  |   |
| Nom et fonction de la personne ayant complété ce formulaire:   |                           |  |  | Date [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ]   |   |
| Nom de l'investigateur notificateur :  |                           |  |  | Signature de l'investigateur notificateur :  |   |
| Etablissement :  |                           | Service :  |  |  |   |
| Tél. :   |                           | E-mail :   |  |  |   |
|  |                           |  |  |  |   |
| <b>11. Documents anonymisés joints à la notification (plusieurs réponses possible)</b>   |                           |  |  |  |   |
| <input type="checkbox"/> Compte rendu d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Compte rendu opératoire <input type="checkbox"/> Résultats de bilan biologique, IRM...<br><input type="checkbox"/> Autres : ..... |                           |  |  |  |   |

## ANNEXE 2 : Avis de l'IRB

|  |   |
|--|---|
|   | <h1>Institutional Review Board (I.R.B.)</h1> <h2>MONTPELLIER UNIVERSITY HOSPITAL</h2>   |
| <p><b>IRB Secretary</b><br/>Phone : 04.67.33.98.33 / 04.67.33.08.12</p>  | <p><i>Research organized and practiced on the human being for the development of biological or medical knowledge known as 'research involving the human person' as defined in Article L. 1121-1 of the Public Health Code are to be reviewed by a committee Protection of Persons (CPP) and can not be reviewed by the IRB.</i></p>   |
| <p><b>IRB Accreditation number :</b> 196711</p> <p><b>President :</b><br/>MOLINARI Nicolas</p> <p><b>Vice President :</b><br/>JUNG Boris<br/>PANARO Fabrizio</p> <p><b>Members :</b><br/>AYRIGNAC Xavier<br/>BOURGEY TROUILLET Marion<br/>CHIRIAC Anca<br/>GODREUIL Sylvain<br/>MILLET Ingrid<br/>MOREAU Johan<br/>OLIE Emilie</p> <p><b>DRI Officials</b></p> | <p><b>Project Title :</b><br/><i>Performance Evaluation of the 2011 french ImPutability method for clinical trial Safety: retrospective multicenter study PEIPS</i></p> <p><b>IRB ID :</b> 202201268</p>  |
| <p><b>Data Protection Officer</b></p>  | <p><b>Applicant :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Responsable de l'étude :<br/>Mme LE DOCTEUR ROBIN PERRINE (p-robin@chu-montpellier.fr)</li><li>- Contact pour le droit d'information des patients :<br/>Mme CONTAMIN LEA (lea.contamin@chu-montpellier.fr)</li></ul> <p><b>Organizational Affiliation :</b><br/>- UNIVERSITY HOSPITAL CENTER OF MONTPELLIER</p>   |
|  | <p><b>Opinion of the IRB :</b></p> <p style="text-align: center;"><b>APPROVED</b></p> <p><b>Documents sent to the summary of the IRB for the evaluation :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Synopsis : 04/01/2023</li><li>- Commentaires : Avis favorable étude prévoyant de réévaluer les données de vigilance des cas Déclarés au Chu de MPT et Limoges en utilisant le Gold standard la méthode EVCTM. Préciser les modalités pratiques d'envoi du questionnaire au CHU de Limoges et les consignes de remplissage</li></ul> <p><b>Approval Number assigned by the IRB :</b> IRB-MTP_2023_01_202201268</p> |
|  | <p><b>Date :</b> 19/01/2023      <b>Signature :</b> Pr MOLINARI</p>   |
| <p>MONTPELLIER UNIVERSITY HOSPITAL<br/>191, Avenue du Doyen Gaston GIRAUD<br/>34295 MONTPELLIER CEDEX 5</p>  | <p>This notice does not relieve the Study principal investigator of the obligations under the processing of personal datum</p>  |

### ANNEXE 3 : Tableau de recueil des données

|    | A          | B          | C      | D      | E    | F    | G     | H    | I     | J      | K   | L          | M |
|----|------------|------------|--------|--------|------|------|-------|------|-------|--------|-----|------------|---|
| 1  | N° patient | N° SE      | INVEST | PROM21 | SEN1 | SEN2 | EVCTM | EVEC | EVJUN | EVCRPV | MFR | cas valide |   |
| 2  | C02-P013   | 2021000009 |        |        |      |      |       |      |       |        |     | oui        |   |
| 3  |            |            |        |        |      |      |       |      |       |        |     |            |   |
| 4  |            |            |        |        |      |      |       |      |       |        |     |            |   |
| 5  |            |            |        |        |      |      |       |      |       |        |     |            |   |
| 6  |            |            |        |        |      |      |       |      |       |        |     |            |   |
| 7  |            |            |        |        |      |      |       |      |       |        |     |            |   |
| 8  |            |            |        |        |      |      |       |      |       |        |     |            |   |
| 9  |            |            |        |        |      |      |       |      |       |        |     |            |   |
| 10 |            |            |        |        |      |      |       |      |       |        |     |            |   |
| 11 |            |            |        |        |      |      |       |      |       |        |     |            |   |
| 12 |            |            |        |        |      |      |       |      |       |        |     |            |   |
| 13 |            |            |        |        |      |      |       |      |       |        |     |            |   |
| 14 |            |            |        |        |      |      |       |      |       |        |     |            |   |
| 15 |            |            |        |        |      |      |       |      |       |        |     |            |   |
| 16 |            |            |        |        |      |      |       |      |       |        |     |            |   |
| 17 |            |            |        |        |      |      |       |      |       |        |     |            |   |
| 18 |            |            |        |        |      |      |       |      |       |        |     |            |   |
| 19 |            |            |        |        |      |      |       |      |       |        |     |            |   |
| 20 |            |            |        |        |      |      |       |      |       |        |     |            |   |
| 21 |            |            |        |        |      |      |       |      |       |        |     |            |   |
| 22 |            |            |        |        |      |      |       |      |       |        |     |            |   |
| 23 |            |            |        |        |      |      |       |      |       |        |     |            |   |
| 24 |            |            |        |        |      |      |       |      |       |        |     |            |   |
| 25 |            |            |        |        |      |      |       |      |       |        |     |            |   |
| 26 |            |            |        |        |      |      |       |      |       |        |     |            |   |
| 27 |            |            |        |        |      |      |       |      |       |        |     |            |   |
| 28 |            |            |        |        |      |      |       |      |       |        |     |            |   |
| 29 |            |            |        |        |      |      |       |      |       |        |     |            |   |
| 30 |            |            |        |        |      |      |       |      |       |        |     |            |   |

#### **ANNEXE 4 : Questionnaire PEIPS**

**De quelle catégorie socio-professionnelle êtes-vous :**

Médecin

Pharmacien

Ingénieur /ARC

Etudiant

Interne

Externe

**Dans quelle structure académique travaillez-vous (choix multiple) :**

CHU

ANRS

CLCC

Institut pasteur

CH

Unicancer

EFS

Service de santé des armées

Groupements coopérateurs en oncologie (GCO)

Autre

**Quelle est la taille de votre équipe en ETP (merci de préciser si votre équipe accueille également des stagiaires/externes/internes) :**

Champs libre

**Avez-vous déjà travaillé dans un CRPV :**

Oui, j'y travaille encore

Oui, je n'y travaille plus

Oui, j'ai réalisé un stage

Non jamais

**A quelle fréquence la double vérification des cas saisis dans la base de données est-elle pratiquée :**

Toujours (dans 100% des cas)

Très souvent (dans 80% des cas)

Souvent (dans 50% des cas)

De temps en temps (moins de 50% des cas)

Jamais

**Selon vous quel est votre ancienneté dans l'imputation :**

Moins d'1 an (débutant)

Entre un et deux ans (intermédiaire)

Entre 3 et 5 ans (avancé)

Plus de 5 ans (expert)

**Avez-vous le sentiment d'être à l'aise avec la méthode EVCTM pour correctement imputer un cas :**

Oui

Non, précisez :

**Quelles sont les difficultés que vous rencontrez pour l'imputation d'un cas (choix multiple) :**

Pas de méthode standardisée utilisée

Manque de temps

Manque d'expérience

Autre : précisez

**Quelle(s) méthodologie(s) utilisez-vous pour l'imputation (choix multiple) :**

Je n'ai pas de méthodologie précise

Je me base sur celle de l'investigateur

Je m'inspire d'une autre méthode d'imputabilité (précisez si autre méthode que EVCTM)

Autre : précisez

**Si vous utilisez une autre méthode d'imputabilité en plus de la méthode EVCTM : pourquoi ?**

Champ libre

**De manière générale, combien de temps vous faut-il pour l'imputation :**

Moins de 10 minutes

Entre 10 et 30 min

Entre 30 min et une heure

Plus d'une heure

**Quelle importance accordez-vous au choix de la méthode d'imputabilité :**

Très importante

Plutôt importante

Plutôt pas importante

Pas du tout importante

**En général, à qui faites-vous appel en cas de problème dans l'imputation (choix multiple) :**

Un membre de votre équipe

Votre responsable

L'investigateur

Au CRPV

Un groupe de travail sur la vigilance (REVISE, GIRCI)

Autre

Personne, je me débrouille seul(e)

**Selon vous, quels sont les points importants d'une méthode d'imputabilité (choix multiple) :**

Clarté et simplicité de la méthode

Pertinence des informations

Reproductibilité

Autre : précisez

**Si vous pouviez le faire instantanément que changeriez-vous dans la méthode EVCTM :**

Champ libre

**Avez-vous déjà utilisé la Méthode française d'imputabilité de 2011 (MFr 2011) (en dehors des essais cliniques) :**

A plusieurs reprises

A de rares occasions

Jamais

Non applicable car pas d'expérience en dehors des essais cliniques

**En cas d'optimisation de la MFr 2011 pour l'imputation des cas issus des essais cliniques, seriez-vous prêt(e)s à l'utiliser :**



Très certainement

Certainement

Probablement

Probablement pas

**Si « probablement pas », pourquoi :**

Champs libre

**En cas d'optimisation de la MFr 2011 pour l'imputation des cas issus des essais cliniques, seriez-vous prêt(e)s à l'intégrer dans vos procédures internes ?**

Très certainement

Certainement

Probablement

Probablement pas

**Si « probablement pas », pourquoi ?**

Champs libre

**En quoi l'optimisation de la MFr 2011 serait bénéfique pour votre équipe**

Champ libre

**Auriez-vous envie de participer à l'optimisation de la MFr 2011 pour son utilisation dans les EC :**

Oui, mail

Non

**Souhaiteriez-vous être informé(e) des résultats de ce projet :**

Oui, email

Non

**Si vous avez des suggestions, commentaires, remarques, n'hésitez pas à nous en faire part en les écrivant ci-dessous :**

Champ libre

## ANNEXE 5 : Accord de transfert des données



Réf. CHU de Montpellier : IRB 202201268 – Projet PEIPS

### ACCORD DE TRANSFERT DE DONNEES BILATERAL

#### ENTRE

##### **LE CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE MONTPELLIER,**

Etablissement de santé, dont le siège est situé au centre administratif André Benech, 191 avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 MONTPELLIER CEDEX 5, France, représenté par son Directeur Général, et par délégation par sa Directrice de la Recherche, Madame Odile SECHOY-BALUSSOU,

Ci-après désigné par le « **CHU de Montpellier** »,

#### D'UNE PART,

#### ET

##### **Le CHU de Limoges,**

Etablissement de santé dont le siège est : 2, avenue Martin Luther King - 87042 Limoges (France), inscrit au FINESS sous le n°870000015 et dont le n° SIRET est le 268 708 518 0017,

Représenté(e) par Madame Pascale MOCAËR, Directrice Générale et par délégation par Madame Aurore LOXQ, Directrice de la Recherche et de l'Innovation,

Ci-après dénommé « **le CHU de Limoges** »,

#### D'AUTRE PART,

Le CHU de Limoges et le CHU de Montpellier sont individuellement désignés par la « **Partie** » et collectivement par les « **Parties** ».

#### PREAMBULE

Attendu que :

Le CHU mène un projet de recherche destiné à valider la performance d'une nouvelle méthode d'imputabilité permettant l'harmonisation de celle-ci au sein des unités de vigilance des essais cliniques françaises, et ainsi de renforcer la sécurité des participants au cours de recherches cliniques portant sur un médicament.

Les Parties sont désireuses de s'échanger des données afin de réaliser une analyse explicite de tous les cas de notification d'événements indésirables graves survenus lors de recherche impliquant la personne humaine de catégorie 1 médicament au cours de l'année 2021.

**Ceci exposé, les Parties sont convenus et ont arrêté ce qui suit :**

#### Article 1 – Définitions

« **Accord** » : le présent accord de transfert des Données et ses annexes.

« **Données** » : les données de santé et de vigilance issues du soin ou de la recherche sur lesquelles les Parties



bénéficient des droits nécessaires, existant à la signature de l'Accord, dont la copie sera transférée à l'autre Partie en application de l'Accord. Ces données peuvent aussi faire l'objet d'un droit d'accès via des codes d'accès. Ces Données seront anonymisées ou pseudonymisées.

La typologie des Données est décrite en Annexe 1.

« **Données Anonymisées** » : il s'agit de données ayant fait l'objet d'un processus d'anonymisation par les Parties a minima conforme aux recommandations de la Commission nationale Informatique et Libertés avant le transfert.

« **Données Pseudonymisées** » : le traitement de données à caractère personnel de telle façon que celles-ci ne puissent plus être attribuées à une personne concernée précise sans avoir recours à des informations supplémentaires, pour autant que ces informations supplémentaires soient conservées séparément et soumises à des mesures techniques et organisationnelles afin de garantir que les données à caractère personnel ne sont pas attribuées à une personne physique identifiée ou identifiable.

« **Fournisseur de Données** » : la Partie qui transfère à l'autre Partie les Données.

« **Projet** » : le projet intitulé « Evaluation de la performance de la méthode française d'imputabilité de 2011 pour son utilisation en vigilance des essais cliniques : étude multicentrique rétrospective » réalisé par les Parties et décrit en Annexe 2 de l'Accord.

« **Résultats** » : tous les résultats et informations techniques et/ou scientifiques, de quelque nature que ce soit, qu'ils soient brevetables ou non, obtenus ou acquis par les Parties à partir de l'analyse des Données dans le cadre de l'Accord.

« **Responsable du traitement** » : la personne physique ou morale, l'autorité publique, le service ou un autre organisme qui, seul ou conjointement avec d'autres, détermine les finalités et les moyens du traitement au sens de l'Article 4 7) du RGPD.

« **RGPD** » : le Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données.

« **Utilisateur de Données** » : la Partie qui bénéficie des Données mises à disposition par l'autre Partie.

## Article 2 – Objet, nature et étendue de l'Accord

2.1 Chaque Partie s'engage à fournir à l'autre les Données et lui accorde un droit temporaire, non transférable et non exclusif d'utilisation des Données en vue de leur utilisation dans le cadre du Projet, tel que spécifié en Annexe 2.

2.2 L'usage des Données est limité à un usage interne et personnel.

Aussi, chaque Partie s'engage à ne pas utiliser les Données au-delà de la durée de l'Accord ni à d'autres fins sauf nouvel accord écrit préalable. Par conséquent, toute cession ou tout usage des Données par une Partie, seule et ou avec des tiers, à des fins autres que l'exécution de l'Accord est soumis à une autorisation





préalable de l'autre Partie et donnera lieu à une convention spécifique. Aux fins de clarification, rien dans l'Accord ne limite le droit pour chaque Partie de réaliser le Projet seule ou en collaboration avec des tiers, sous réserve qu'aucun tiers n'ait accès aux Données.

Il est d'ores et déjà convenu entre les Parties que tout usage des Données à des fins autres que celles stipulées dans l'Accord donnera lieu à l'établissement d'une convention qui fixera les modalités de ce transfert.

Si dans le cadre du Projet, une Partie veut pouvoir permettre à des tiers l'accès aux Données de l'autre Partie, cet accès est subordonné à une autorisation préalable de l'autre Partie. Lorsque l'accès est accordé, la Partie demandeuse se porte fort du respect de l'Accord relativement notamment à la sécurisation desdites Données ou à la propriété des Données, par le tiers.

### **Article 3 : Modalités techniques**

3.1 Le responsable scientifique du CHU de Montpellier est Dr Perrine ROBIN

Le responsable scientifique du CHU de Limoges est Dr Sabrina CREPIN.

3.2 L'ensemble des Données sera mis à disposition au plus tard dans la semaine qui suit la signature de l'Accord selon les modalités de transfert précisées en Annexe 3.

À dater de leur réception, les Données transmises doivent faire ou avoir fait l'objet d'une indexation à visée de rattachement au Fournisseur de Données dont elles émanent. L'objectif est d'être en mesure de restituer le cas échéant les Données transmises au Fournisseur de Données, soit à la fin du Projet, soit par convention tacite du présent Accord, soit du fait de la résiliation de l'Accord.

3.3 Ces données sont pseudonymisées avant le transfert.

Chaque Partie s'engage à respecter le RGPD, le cas échéant, sur les Données reçues. A ce titre, il est d'ores et déjà convenu entre les Parties que le CHU de Montpellier et le CHU de Limoges sont responsables de traitement conjoints au sens du RGPD tel que repris à l'article 1 de l'Accord. Aussi, les Parties s'engagent notamment à la mise en œuvre des mesures de sécurité suivantes :

- une procédure visant à tester, à analyser et à évaluer régulièrement l'efficacité des mesures techniques et organisationnelles pour assurer la sécurité du traitement.
- les moyens permettant de garantir la confidentialité, l'intégrité, la disponibilité et la résilience constantes des systèmes et des services de traitement. A ce titre, chaque Partie s'engage notamment à prévenir l'autre Partie de toute altération des Données dans les plus brefs délais.

Conformément à l'article 2 de l'Accord, chaque Partie s'engage au respect par tout sous-traitant de toutes les obligations stipulées dans l'Accord, y compris les obligations relatives aux mesures de sécurité.

### **Article 4 : Modalités financières**

Il est convenu entre les Parties qu'il n'y aura pas de flux financier entre elles dans le cadre de l'Accord.

### **Article 5 – Propriété des Données**



Chaque Partie est le propriétaire exclusif des Données qu'elle met à disposition de l'autre Partie et des éventuels droits de propriété intellectuelle afférents.

Le transfert se faisant à titre non exclusif, chaque Partie reste libre d'en disposer. Aussi, chaque Partie peut notamment mettre ses Données à disposition de tiers et les publier.

#### **Article 6 – Résultats issus de l'utilisation des Données**

Les Résultats appartiennent conjointement aux Parties à parts égales.

Chaque Partie peut utiliser librement et gratuitement les Résultats à des fins de recherche, à l'exclusion de toute activité à caractère industriel et/ou commercial.

Les Parties se concerteront, le cas échéant, pour déterminer en commun la stratégie et les modalités de protection et d'exploitation des Résultats.

#### **Article 7 – Publication – Communication**

7.1 Les Parties conviennent de collaborer à l'annonce de la signature de l'Accord si une communication autour de cette signature était souhaitée par l'une d'elles.

7.2 Aucun communiqué de presse ou annonce publique, écrit ou oral, relatif aux stipulations et/ou à l'existence de l'Accord ne peut être fait par une Partie sans l'autorisation écrite préalable de l'autre Partie. Une fois qu'un communiqué de presse a été rendu public, les Parties pourront communiquer sur l'existence de l'Accord et sur le contenu du communiqué de presse à leurs clients, prospects et au public.

7.3 Dans le but de réaliser le Projet, de tenir informé un tiers impliqué de l'avancée du Projet, d'utiliser ou d'exploiter les Résultats, y compris dans le cadre de dossiers et démarches réglementaires, chaque Partie autorise l'autre Partie à communiquer à des tiers, l'existence, l'origine, le type, le nombre et le format des Données.

7.4 Tout projet de publication ou communication portant sur des Résultats par l'une ou l'autre des Parties, devra recevoir, pendant la durée de l'Accord et les six (6) mois qui suivent son expiration ou sa résiliation anticipée, l'accord écrit de l'autre Partie qui fera connaître sa décision dans un délai maximum de deux (2) mois à compter de la demande. Passé ce délai et faute de réponse, l'accord sera réputé acquis.

L'autre Partie pourra supprimer ou modifier certaines précisions dont la divulgation serait de nature à porter préjudice à la protection et/ou à l'exploitation industrielle et commerciale des Résultats. De telles suppressions ou modifications ne devront pas porter atteinte à la valeur scientifique de la publication.

Si des informations contenues dans la publication ou communication doivent faire l'objet d'une protection au titre de la propriété intellectuelle, une des Parties pourra retarder la publication ou la communication pour une période maximale de dix-huit (18) mois à compter de la demande de publication ou communication de l'autre Partie.

Ces publications et communications devront mentionner le concours apporté par chacune des Parties à la réalisation du Projet.

#### **Article 8 – Usage du nom, logo et marque**



Sauf stipulation contraire de l'Accord, celui-ci n'a pour effet de conférer à l'une des Parties le droit d'utiliser le nom, les marques ou toute autre désignation ou signe distinctif appartenant à l'autre Partie à des fins de publicité ou de toute autre activité promotionnelle, sauf accord écrit et préalable de celle-ci.

## Article 9 – Confidentialité

9.1 Chaque Partie s'engage à garder confidentielles toutes les informations, de quelque nature qu'elles soient, communiquées sous quelque forme que ce soit (notamment oralement, par écrit ou de toute autre manière), qu'elles soient protégées ou protégeables par un droit ou titre de propriété intellectuelle, qu'elle reçoit d'une autre Partie, ou dont elle prendrait connaissance lors d'une visite ou d'une réunion, dans le cadre de l'Accord, ci-après désignées les Informations.

La Partie qui reçoit ou a connaissance d'Informations de l'autre Partie s'engage à les traiter avec le même égard que ses propres Informations et à ne les dévoiler sous aucun prétexte à d'autres personnes que ses Affiliées et ses directeurs, employés, préposés, agents, prestataires, conseils et représentants qui (i) sont soumis à une obligation de confidentialité protégeant les Informations dans les termes décrits aux présentes, et (ii) ont besoin de connaître les Informations dans le cadre de l'Accord, sans avoir recueilli une autorisation écrite préalable de l'autre Partie.

La Partie qui reçoit ou a connaissance d'Informations de l'autre Partie s'engage à n'utiliser les Informations de l'autre Partie que dans le cadre et pour les besoins de l'Accord.

9.2 Les obligations de confidentialité de la Partie récipiendaire d'Informations aux termes de l'Accord ne s'appliquent pas aux informations pour lesquelles la Partie récipiendaire peut apporter la preuve :

- qu'elles sont entrées dans le domaine public préalablement à leur divulgation ou après celle-ci, mais sans faute de la Partie réceptrice ;
- qu'elles ont été reçues par un tiers de manière licite sans aucune restriction et en l'absence de toute violation de l'Accord;
- qu'elles sont déjà en possession de la Partie réceptrice avant la conclusion de l'Accord, auquel cas cette dernière devra en rapporter la preuve;
- qu'elles ont été utilisées ou divulguées avec l'autorisation écrite de la Partie dont ils émanent ; qu'elles ont été développées par la Partie réceptrice de manière indépendante et de bonne foi par des membres de son personnel ou celui de ses Affiliées n'ayant pas eu accès aux Informations ;
- que la divulgation de ces informations a été imposée par l'application d'une disposition légale ou réglementaire impérative ou par l'application d'une décision de justice définitive. Néanmoins, la responsabilité de la Partie ayant été contrainte de divulguer les Informations pourra être engagée si l'une des conditions suivantes n'a pas été respectée :
  - o elle devra préalablement à la divulgation informer par écrit la Partie qui en est propriétaire de l'obligation de la divulguer, de façon à ce que ladite Partie dispose de suffisamment de temps pour pouvoir s'y opposer ou en limiter la portée, le cas échéant ; et
  - o elle devra limiter la divulgation à ce qui est strictement nécessaire pour satisfaire ses obligations.

9.3 Cette obligation de confidentialité restera en vigueur pendant toute la durée de l'Accord et cinq (5) ans après l'échéance ou la résiliation de l'Accord.

9.4 Sur demande de la Partie ayant divulgué une Information, et en tout état de cause à la fin de l'Accord, pour quelque cause que ce soit, chaque Partie s'engage à restituer à l'autre Partie ou détruire toutes les Informations qui lui auront été communiquées dans le cadre de l'Accord et à n'en conserver aucune copie



(à l'exception de ce que la loi exige et uniquement pour les finalités prévues par la loi).

#### **Article 10 – Garanties - Responsabilités**

Sans préjudice des garanties stipulées au présent article, chacune des Parties est responsable, dans les conditions de droit commun, des dommages qu'elle, en ce compris son personnel ou ses biens ainsi que les personnel ou les biens dont elle a la garde, cause à l'autre Partie ou aux tiers du fait ou à l'occasion de l'exécution de l'Accord. Chaque Partie fera son affaire de disposer des assurances nécessaires à l'exécution de l'Accord. Les Parties renoncent toutefois mutuellement à se demander réparation des préjudices indirects (perte de production, manque à gagner, etc.) qui pourraient survenir dans le cadre de l'Accord. En particulier, et sous réserve des stipulations du présent article, chaque Partie est responsable de tout risque ou dommage pouvant résulter de l'usage des Données par elle-même.

Nonobstant ce qui précède, les Parties garantissent que, dans la conduite de l'Accord, elles respecteront l'ensemble des normes et législations en vigueur, notamment en matière de sécurité, d'environnement et d'expérimentation. Les Parties garantissent notamment, sans que ceci ne soit limitatif, avoir pris toutes les mesures nécessaires afin d'être en stricte conformité avec l'ensemble des dispositions légales et réglementaires applicables au Projet.

Chaque Partie s'engage à effectuer, avant le transfert de données à l'autre Partie, toutes les formalités réglementaires nécessaires dans le cadre du Projet. Chaque Partie s'engage notamment à vérifier au préalable que les documents d'information et les formulaires de consentement ou de non-opposition, soumis aux patients ayant accepté que leurs données soient utilisées dans le cadre de recherches futures, permettent bien l'anonymisation et le transfert des Données auprès de tiers pour la réalisation de recherches scientifiques et donc que l'autre Partie pourra bien réaliser le Projet sur les Données.

En conséquence, chaque Partie garantit l'autre Partie, y compris ses dirigeants et ses personnels, contre tout recours, formé par des tiers, en ce compris les personnes concernées par les Données ou leurs ayants-droit, qui serait fondé sur le non-respect par eux des lois et règlements en vigueur ou des stipulations de l'Accord s'agissant notamment des modalités de collecte de données, des modalités d'information des personnes et de recueil de l'expression de leurs volontés pour l'utilisation Données telles que ces modalités sont définies dans l'Accord. Chaque Partie pourra appeler l'autre Partie en garantie en cas de recours formé contre elle, y compris ses dirigeants et son personnel, du fait du non-respect par l'autre Partie de ses obligations. Les stipulations du présent alinéa restent en vigueur nonobstant le terme de l'Accord ou de sa résiliation.

#### **Article 11 – Durée**

L'Accord entre en vigueur à la date de sa signature par l'ensemble des parties et est conclu pour une durée de deux ans après la date de publication.

Nonobstant l'échéance de l'Accord ou sa résiliation, les dispositions prévues aux articles relatifs à la « Propriété des données », aux « Résultats issus de l'utilisation des Données », à la « Publication – Communication », à l'« Usage du nom, logo et marque » et à la « Confidentialité » demeurent en vigueur.

#### **Article 12 – Résiliation**

12.1 L'Accord pourra être résilié par l'une des Parties en cas d'inexécution par l'autre d'une ou plusieurs des obligations contenues dans l'un quelconque de ses articles, sous réserve des stipulations suivantes.



Cette résiliation sera effective deux (2) mois après l'envoi par la Partie plaignante d'une lettre recommandée avec accusé de réception, exposant les motifs de la plainte, à moins que, dans ce délai, la Partie défaillante n'ait satisfait à ses obligations ou n'ait apporté la preuve d'un empêchement consécutif à un cas de force majeure.

L'exercice de cette faculté de résiliation ne dispense pas la Partie défaillante de remplir les obligations contractées jusqu'à la date de prise d'effet de la résiliation et ce sous réserve des dommages éventuellement subis par la Partie plaignante du fait de la résiliation anticipée de l'Accord.

12.2 Les Parties s'accordent sur le fait qu'en cas de résiliation, chaque Partie cessera d'accéder aux Données de l'autre Partie et les retournera ou les détruira conformément aux stipulations de l'article 9.4.

### **Article 13 – Traitement de données à caractère personnel dans le cadre de l'Accord**

Pour les besoins du présent article, les données à caractère personnel désignent ici les données des personnels de Chaque Partie. A ce titre, Les Parties sont conscientes et acceptent que les dites données sont susceptibles d'être collectées et traitées par chacune des Parties à des fins de gestion et de suivi des relations contractuelles et que seuls les personnels et services habilités de chacune des Parties pourront accéder à ces données à caractère personnel dans le strict respect des finalités évoquées ci-avant.

Conformément à la réglementation applicable et notamment au RGPD, toute personne agissant pour :

- le compte CHU de Limoges dont les données à caractère personnel sont traitées par le CHU de Montpellier peut exercer ses droits d'accès, de rectification et d'effacement ainsi que son droit à la limitation du traitement et son droit d'opposition au traitement pour des raisons tenant à sa situation particulière, auprès de son délégué à la protection des données : [dpo@chu-montpellier.fr](mailto:dpo@chu-montpellier.fr) ;
- le compte du CHU de Montpellier dont les données à caractère personnel sont traitées par le CHU de Limoges, peut exercer ces mêmes droits auprès de son délégué à la protection des données : [dpo@chu-limoges.fr](mailto:dpo@chu-limoges.fr)

Chaque Partie s'engage à ne pas conserver les données à caractère personnel des personnes agissant pour le compte de l'autre Partie au-delà de la durée de l'Accord augmentée des délais légaux de prescription et des éventuelles durées de conservation obligatoire. Il est entendu que chacune des Parties s'engage à informer les personnes agissant pour son compte de leurs droits quant au traitement de leurs données à caractère personnel par l'autre Partie et à leur communiquer le cas échéant, l'identité de la Partie concernée, la finalité du traitement ainsi que les coordonnées du délégué à la protection des données de la Partie concernée ou à défaut de toute personne susceptible de répondre à l'exercice des droits visés ci-avant.

### **Article 14 – Stipulations diverses**

#### **14.1 Intégralité de l'Accord**

L'ensemble des dispositions de l'Accord et de ses annexes constitue l'intégralité de l'accord entre les Parties. Il remplace et annule les engagements, déclarations, négociations, communications orales ou écrites, acceptations, ententes et accords préalables entre les Parties ayant eu le même objet.

Tout amendement ou modification des stipulations de l'Accord devra être soumis pour approbation à toutes





les Parties et être formulé par avenant.

#### 14.2 Invalidité d'une clause

Si une ou plusieurs stipulations de l'Accord étaient tenues pour non valides ou déclarées telles en application d'un traité, d'une loi ou d'un règlement, ou encore à la suite d'une décision définitive d'une juridiction compétente, les autres stipulations garderont toute leur force et leur portée. Les Parties procéderont alors sans délai aux modifications nécessaires en respectant, dans toute la mesure du possible, l'accord de volonté existant au moment de la signature de l'Accord.

#### 14.3 Cocontractants indépendants

L'Accord ne doit en aucun cas être interprété comme créant une relation d'association ou une société de fait entre les Parties, chacune d'elles devant être considérée comme cocontractant indépendant.

#### 14.4 Renonciation

Si, en cas de violation par l'une ou l'autre des Parties de ses obligations résultant de l'Accord, la Partie non fautive ne se prévaut pas de ses droits résultant pour elle de ladite violation, le non-exercice de ses droits ne saura être interprété comme une renonciation à exercer lesdits droits dans le futur ou à l'occasion d'une nouvelle violation similaire par la Partie fautive de ses obligations résultant de l'Accord.

#### 14.5 Force majeure

Chaque Partie sera excusée de ne pas satisfaire à ses obligations et ne pourra être tenue responsable ni redevable de dommages intérêts envers l'autre Partie, si l'inexécution est due à un cas de force majeure tel que défini à l'article 1218 du Code civil et reconnu par la jurisprudence des tribunaux français.

En tout état de cause, la Partie invoquant un cas de force majeure devra en informer au plus tôt et par tout moyen les autres Parties et devra confirmer l'arrivée de ce cas de force majeure dans les meilleurs délais par courrier recommandé avec avis de réception. En cas de prolongation du cas de Force majeure pendant une durée de trois (3) mois à compter de sa première communication, ces dernières pourront résilier l'Accord à tout moment par notification écrite adressée à l'autre Partie.

#### 14.6 Cession de l'Accord

L'Accord ne pourra être cédé à un tiers sans autorisation préalable et écrite des Parties.

#### 14.7 Notification

Tous courriers, envois ou notifications quelconques à intervenir en application de l'Accord ou au sujet de celui-ci devront, sous peine d'irrecevabilité, être adressés par écrit, soit par lettre recommandée avec avis de réception soit par courriel avec confirmation de lecture, aux services suivants en fonction du sujet :

**Pour le CHU de Montpellier :**  
CHU de Montpellier  
Pôle Recherche et Innovation  
39 avenue Charles Flahault  
34295 MONTPELLIER Cedex  
mail : n-eche@chu-montpellier.fr

**Pour le CHU de Limoges**  
CHU de Limoges  
Direction de la Recherche et de l'Innovation  
2 avenue Martin Luther King,  
87042 Limoges Cedex  
mail : aurore.loxq@chu-limoges.fr



copie à lea.contamin@chu-montpellier.fr et p-robin@chu-montpellier.fr

copie à melanie.thellier@chu-limoges.fr et sabrina.crepin@chu-limoges.fr

#### 14.8 Loi applicable – règlement des litiges

L'Accord sera régi et interprété conformément au droit français.

Tous différends entre les Parties relatifs à l'existence, la validité, l'interprétation, l'exécution et la résiliation de l'Accord (ou de l'une quelconque de ses clauses), que les Parties ne pourraient pas résoudre à l'amiable, seront portés devant les juridictions françaises compétentes.

#### 14.9 Documents contractuels

L'Accord est composé des documents suivants :

- le présent accord ;
- les annexes au présent accord telles que listées ci-dessous :
  - o Annexe 1 : Description des Données
  - o Annexe 2 : Résumé du Projet
  - o Annexe 3 : Modalités de transfert des Données

En cas de contradiction entre les différents documents visés ci-avant, le document de rang supérieur prévaudra sur le document de rang inférieur. La hiérarchie des documents découle de la liste établie ci-avant allant de haut en bas, du document le plus important au document le moins important. En cas de contradiction entre des versions successives des documents visés ci-avant, le document le plus récent signé par les Parties prévaudra.

#### 14.10 Signature électronique

L'Accord pourra être signé par l'intermédiaire d'un logiciel de signature électronique conforme aux exigences du Règlement européen eIDAS n° 910/2014 du 23 juillet 2014. Les Parties reconnaissent qu'une telle signature électronique a la même valeur juridique et la même force probante que les signatures manuscrites originales, et qu'en cas de litige ou de réclamation né(e) de l'Accord, chacune des Parties renonce par les présentes au droit d'invoquer toute défense et/ou renonciation fondée sur la signature de l'Accord par signature électronique. Chaque exemplaire signé électroniquement est également admissible en preuve et lie pleinement chaque Partie qui l'a signé.

Fait en deux (2) exemplaires originaux,

**Pour le CHU de Limoges  
A Limoges**

*Aurore Loxq*

✓ Certified by  yousign

**Aurore LOXQ  
Directrice de la Recherche et de l'Innovation**

**Pour le CHU de Montpellier  
A Montpellier**

*Odile Sechoy Balussou*

✓ Certified by  yousign

**Odile SECHOY-BALUSSOU  
Directrice de la Recherche**



## ANNEXE 1 : DESCRIPTION DES DONNEES

De nombreux événements indésirables graves (EvIG) sont notifiés à la vigilance des essais cliniques chaque année, 46 cas ont été notifiés au CHU de Montpellier lors de l'année 2021 en RIPH1 médicament dont 22% imputés comme possiblement liés à la procédure expérimentale. De plus, au CHU de Limoges, 8 EvIG d'étude RIPH1 médicament ont été notifiés au promoteur.

Les données de ces EvIG comprennent :

- Nature de l'évènement indésirable
- Numéro d'enregistrement du cas
- Pathologies, antécédents du patient
- Traitements concomitants du patient
- Traitement expérimental à l'étude
- Parcours de soins du patient
- Imputabilité de l'investigateur
- Imputabilité du promoteur

Toutes ces données sont présentes dans la base de données de vigilance des essais cliniques Safety Easy et dans la GED du CHU de Montpellier et du CHU de Limoges.



## ANNEXE 2 : RESUME DU PROJET

La France est un acteur important pour la recherche clinique avec 31129 essais répertoriés dans la base de données clinicaltrials.gov (6 mai 2022).

La réglementation des essais cliniques est en constante évolution avec l'application du règlement européen (règlement UE n° 536/2014) adopté en France en mai 2014 et entré en vigueur le 31/01/2022 en remplacement de la directive 2001/20/CE. Bien que ces textes aillent dans le sens d'un renforcement de la sécurité des patients, toute participation à un projet de recherche clinique demeure source de risques pour le volontaire sain ou malade.

La vigilance des essais cliniques consiste à surveiller, évaluer, prévenir et à gérer le risque d'événements indésirables résultants de l'utilisation d'un médicament, d'un dispositif médical ou de toute autre procédure expérimentale. Elle s'exerce en permanence, tout au long de la vie du produit, et constitue un pilier du contrôle de sa sécurité. En fonction de l'étude clinique, la réglementation diffère mais un élément demeure identique : l'imputabilité.

L'imputabilité est un concept juridique qui exprime la possibilité qu'un événement indésirable soit attribué à une procédure ou un produit expérimental. A la réception d'un événement indésirable grave (EviG), l'imputabilité est déjà donnée par l'investigateur. Une seconde évaluation est réalisée par le promoteur, c'est-à-dire le pharmacien de l'unité de vigilance des essais cliniques. Le résultat de l'évaluation de la relation causale entre le médicament expérimental et l'EviG se fait par l'intermédiaire d'une méthode d'imputabilité.

De nombreux termes et échelles de valeurs sont utilisés pour évaluer le lien de causalité entre un médicament et un EviG. Cependant, il n'existe actuellement aucune nomenclature internationale standard.

Dans ce contexte, le domaine de la vigilance des essais cliniques (phase I à III), utilise le système demandé par EUDRAVIGILANCE qui est binaire (Eudravigilance clinical trials module, EVCTM). Il ne nécessite pas de précision sur la méthode dont l'imputabilité a été choisie. Soit il existe des faits suggérant un lien de causalité, soit il n'y a pas de preuve démontrant ce lien de causalité. Le vigilant analyse les antécédents du patient, l'histoire, les médicaments concomitants, la chronologie, les symptômes, le diagnostic de l'EviG pour déterminer s'il existe un lien de causalité possible entre l'EviG et la procédure, le produit expérimental, sans formaliser ce lien ni se conformer à une grille d'évaluation.

La méthode française d'imputabilité est l'une des premières méthodes d'imputabilité. Cette méthode formalise des critères d'imputabilité, tout en étant simple d'utilisation. Elle distingue l'imputabilité intrinsèque et extrinsèque selon des critères bien distincts, évaluables et précis.

Il est important d'harmoniser et de standardiser une démarche d'imputabilité pour la sécurité des participants, notamment dans le cas où il existe un déséquilibre entre des risques individuels potentiellement élevés (par exemple, la survenue d'un effet indésirable rare mais très grave) et des bénéfices collectifs intéressants (bonne efficacité et bonne



tolérance chez une majorité de personnes). C'est dans ce contexte que nous souhaitons évaluer si l'utilisation de la méthode française d'imputabilité de 2011, actuellement utilisée dans les centres régionaux de pharmacovigilance, est possible dans le cadre de la vigilance des essais cliniques.

Hypothèse :

Les acteurs impliqués dans l'imputation des cas d'EvIG issus d'études cliniques (recherche impliquant la personne humaine de catégorie 1, RIPH1), portant sur les médicaments, connaissent les textes législatifs et le rôle de cette imputabilité, mais leurs appréciations peuvent différer. En effet, nous avons constaté que l'expérience personnelle et la responsabilité qu'elle implique imposent des divergences dans l'imputation d'un cas.

Si le débat sur l'imputabilité de cas dits « épineux » permet un consensus au sein d'une unité de vigilance, l'imputabilité peut différer d'une institution à une autre, d'un opérateur à un autre et de celle de l'investigateur.

La mise en place d'un consensus avec une méthode d'imputabilité plus précise et adaptée à celle reconnue par Eudravigilance (EVCTM) serait donc intéressante pour le personnel des unités de vigilance des essais cliniques et pour la sécurité des participants.

Pour cela, nous souhaitons évaluer la performance de la méthode d'imputabilité française de 2011 (actuellement utilisée dans les centres régionaux de pharmacovigilance (phase IV)) après évaluation des besoins des différents acteurs, et des imputabilités de différents acteurs sur des cas de vigilance des essais cliniques.

**ANNEXE 3 : MODALITÉS DE TRANSFERT DES DONNÉES****REFERENTS DES PARTIES**

Référent du CHU de Limoges, Fournisseur et Utilisateur de Données pour l'exécution de l'Accord :

|                     |  |
|---------------------|--|
| Nom Prénom          | CREPIN Sabrina   |
| Fonction            | Responsable de l'Unité de Vigilance des Essais Cliniques                             |
| Adresse             | 2, avenue Martin Luther King<br>Unité de Vigilance Essais Cliniques<br>87000 Limoges |
| Courriel            | Sabrina.crepin@chu-limoges.fr  |
| Numéro de téléphone | 05 55 05 67 43   |

Référent du CHU de Montpellier, Fournisseur et Utilisateur de Données pour l'exécution de l'Accord :

|                     |  |
|---------------------|--|
| Nom Prénom          | ROBIN Perrine  |
| Fonction            | Responsable Vigilance des essais cliniques   |
| Adresse             | 39 avenue Charles Flahaut<br>Hopital la Colombière<br>Pole Recherche et Innovation,<br>34295 Montpellier |
| Courriel            | p-robin@chu-montpellier.fr   |
| Numéro de téléphone | 04 67 33 09 71   |

En cas de changement de ces référents, il appartient à chacune des Parties de notifier ce changement à l'autre dans les meilleurs délais par lettre recommandée avec accusé de réception.

Par défaut et a minima, et dans la mesure où il s'agit de données de santé, la collection de données doit faire l'objet d'une pseudonymisation forte, avec génération de deux fichiers :

- un fichier « data » ne comportant en clair aucun trait d'identification strict, étendu ou complémentaire au sens du référentiel d'identitovigilance de la région Nouvelle Aquitaine et doté d'un index de lien avec le deuxième fichier d'une part,



Réf. CHU : IRB 202201268 – Projet PEIPS

- un deuxième fichier comportant l'index lien avec les données et les traits d'identification nécessaires à un éventuel démasquage de données, notamment pour un contrôle qualité d'autre part. Ce fichier est conservé par le CHU de Limoges, Fournisseur de Données.

**Méthode de transfert des Données** : Les données seront transférées via une messagerie sécurisée avec un mot de passe (EudraLink), suite à la signature de ce contrat.

## ANNEXE 6 : Informations concernant les médicaments expérimentaux

| Nom étude            | DCI  | Code ATC | Posologie  | Forme galénique   | AMM |
|----------------------|--|----------|--|---|-----|
| <b>AB-LATE02</b>     | Atezolizumab   | L01FF05  | 1200mg   | Solution à diluer pour perfusion, Intraveineux                | OUI |
|                      | Bevacizumab  | L01FG01  | 15mg/kg  |   | OUI |
| <b>ADAPT</b>         | Dobutamine   | C01CA07  | 250 mg/20mL de Dobutamine et 30 mL 5% Dextrose                             | Solution à diluer pour perfusion, Intra-veineux               | OUI |
| <b>BenraliScan</b>   | Benralizumab   | R03DX10  | 30mg toutes les 4s pendant 48s puis toutes les 8s (5 injections suivantes) | Solution injectable, Sous-cutanée                             | OUI |
| <b>Etude Ironkid</b> | Carboxymaltose ferrique  | B03AC    | Injection unique de 15 mg/kg   | Solution injectable pour perfusion, Intra-veineux             | OUI |
| <b>ITS Pilot</b>     | Sodium Thiosulfate   | V03AB06  | 10%  | Solution pour injection local                                 | OUI |
| <b>GEMOXIA-02</b>    | Gemcitabine  | L01BC05  | 1000 mg/m <sup>2</sup> (une cure tous les 15j)                             | Poudre pour solution pour perfusion, Intra-artériel hépatique | OUI |
|                      | Oxaliplatine   | L01XA03  | 100 mg/m <sup>2</sup> (une cure tous les 15 jours)                         | Solution à diluer pour perfusion, Intra-artériel hépatique    | OUI |
| <b>LIDA-B II</b>     | Esters éthyliques d'acides gras iodés de l'huile d'œillette (LIPIODOL) | V08AD01  | 480 mg/mL, 10 mL (une cure toutes les 3s)                                  | Solution injectable, Intra-artériel hépatique                 | OUI |



| Nom étude               | DCI   | Code ATC | Posologie   | Forme galénique  | AMM |
|-------------------------|---|----------|---|--|-----|
|                         | Chlorhydrate d'Idarubicine                                  | L01DB06  | 20 mg (une cure toutes les 3s)  | Poudre pour solution pour perfusion, Intra-artériel hépatique            | OUI |
| <b>RE-DINO</b>          | Dinoprostone  | G02AD02  | 10mg  | Système de diffusion vaginale  | OUI |
| <b>RESPINE</b>          | Allogenic Mesenchymal stromal stem Cell (Allogenic BM-MSCs) | NA       | 20x10 <sup>6</sup> ±10% Allogenic BM-MSCs et 2 ml de solution de transport isotonique HypoThermosol | Suspension cellulaire, Injection intradisciale avec control par imagerie | NON |
| <b>The COLD-MI tria</b> | Colchicine  | M04AC01  | 1 mg/j pendant 1 mois (diminution à 0,5 mg/j selon critères)  | Comprimé sécable, Prise orale  | OUI |

## ANNEXE 7 : Informations concernant les participants

| 3 derniers n°SE | Genre          | Age (an) | Diagnostic MedDRA (LLT)                   | Critère gravité | Evolution             | Groupe inclusion |
|-----------------|----------------|----------|---|-----------------|-----------------------|------------------|
| 081             | F <sup>2</sup> | 39       | Fracture de vertèbre cervicale            | H <sup>3</sup>  | Résolue avec séquelle | NA <sup>4</sup>  |
| 104             | M <sup>5</sup> | 70       | Cancer de la bronche in situ              | MS <sup>6</sup> | Non résolue           | NA               |
| 189             | M              | 79       | Neutropénie                               | H               | Résolue               | NA               |
| 229             | F              | 49       | Resténose artérielle intrastent           | H               | Résolue               | Expérimental     |
| 275             | M              | 69       | Angine de poitrine                        | H               | Résolue               | Expérimental     |
| 289             | M              | 64       | Sténose                                   | H               | En cours              | Expérimental     |
| 379             | M              | 52       | Douleur thoracique                        | H               | Résolue               | Expérimental     |
| 181             | M              | 58       | Pneumothorax lié à une intervention       | H               | Résolue               | Expérimental     |
| 278             | M              | 77       | Douleur lombaire                          | MS              | Résolue               | Expérimental     |
| 286             | M              | 59       | Pneumopathie                              | Décès, H        | Fatale                | Expérimental     |
| 287             | M              | 75       | Réaction fébrile                          | H               | Résolue               | Expérimental     |
|                 |                |          | Détérioration générale de l'état de santé |                 |                       |                  |
| 288             | M              | 75       | Syndrome de Guillain Barre                | H               | Résolue avec séquelle | Expérimental     |

<sup>2</sup> Féminin

<sup>3</sup> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation

<sup>4</sup> Non applicable

<sup>5</sup> Masculin

<sup>6</sup> Médicalement significatif

| 3 derniers n°SE | Genre | Age (an) | Diagnostic MedDRA (LLT)                                | Critère gravité       | Evolution             | Groupe inclusion |
|-----------------|-------|----------|--|-----------------------|-----------------------|------------------|
| 384             | M     | 58       | Bronchospasme  | MJPV <sup>7</sup> , H | Résolue               | Control          |
| 388             | M     | 76       | Colite   | H                     | Résolue avec séquelle | Expérimental     |
| 004             | M     | 48       | Fibromyalgie   | H                     | Résolue               | Aveugle          |
| 060             | F     | 44       | Exacerbation de la douleur                             | MS                    | Résolue               | Expérimental     |
| 061             | F     | 44       | Dorsalgie aiguë  | H                     | Résolue               | Aveugle          |
| 131             | M     | 34       | Douleur aiguë  | In <sup>8</sup>       | Résolue avec séquelle | Aveugle          |
| 132             | M     | 59       | Infection respiratoire covid-19                        | H                     | Résolue avec séquelle | Aveugle          |
| 167             | M     | 44       | Radiculopathie cervicale                               | H                     | Résolue               | Aveugle          |
| 195             | M     | 40       | Fracture fermée du calcaneum et Entorse de la cheville | In                    | Inconnue              | Control          |
| 209             | F     | 50       | Douleur dans la partie inférieure du dos               | MS                    | Résolue               | Control          |
| 210             | F     | 50       | Douleur dans la partie inférieure du dos               | MS                    | Résolue               | Control          |
| 211             | M     | 71       | Arthrose des hanches                                   | H                     | En cours              | Expérimental     |

<sup>7</sup> Mise en jeu du pronostic vital

<sup>8</sup> Invaliderité / Incapacité temporaire ou permanente

| 3 derniers n°SE | Genre | Age (an) | Diagnostic MedDRA (LLT)           | Critère gravité | Evolution             | Groupe inclusion |
|-----------------|-------|----------|-----------------------------------|-----------------|-----------------------|------------------|
| 260             | F     | 51       | Cancer du sein                    | H               | Non résolue           | Aveugle          |
| 367             | M     | 33       | Douleur lombaire chronique        | H               | Résolue avec séquelle | Aveugle          |
| 009             | M     | 1        | Thrombose de l'artère fémorale    | H               | Résolue               | Control          |
| 207             | F     | 60       | Réaction allergique               | H               | Résolue               | NA               |
| 343             | F     | 63       | Angiocholite septique             | Décès, H        | Fatale                | NA               |
| 382             | M     | 53       | Occlusion d'endoprothèse biliaire | H               | Résolue               | NA               |
| 025             | M     | 68       | Trouble de l'adaptation           | H               | Résolue               | NA               |
| 056             | M     | 67       | Encéphalopathie hépatique         | H               | Résolue               | NA               |
| 057             | M     | 69       | Bloc A-V du troisième degré       | H               | Résolue avec séquelle | NA               |
| 058             | M     | 67       | Insuffisance cardiaque            | H               | Résolue               | NA               |
| 080             | M     | 72       | Insuffisance cardiaque            | H               | Résolue               | NA               |
| 095             | M     | 67       | Diarrhée                          | H               | Résolue               | NA               |
|                 |       |          | Fièvre                            |                 |                       |                  |
| 096             | M     | 67       | Hernie ombilicale                 | H               | Résolue               | NA               |
| 097             | M     | 67       | Hernie ombilicale                 | H               | Résolue               | NA               |
| 098             | M     | 67       | Encéphalopathie hépatique         | H               | Résolue               | NA               |

| 3 derniers n°SE | Genre | Age (an) | Diagnostic MedDRA (LLT)                              | Critère gravité | Evolution | Groupe inclusion |
|-----------------|-------|----------|--|-----------------|-----------|------------------|
| 099             | M     | 67       | Traumatisme crânien                                  | H               | Résolue   | NA               |
| 100             | M     | 67       | Hématome traumatique                                 | H               | Résolue   | NA               |
| 183             | M     | 71       | Arthropathie microcristalline                        | H               | Résolue   | NA               |
| 188             | M     | 51       | Maladie fébrile aiguë                                | H               | Résolue   | NA               |
| 208             | M     | 70       | Insuffisance rénale aiguë                            | H               | Résolue   | NA               |
| 270             | M     | 76       | Hémorragie des voies digestives                      | H               | Résolue   | NA               |
| 296             | M     | 51       | Hémorragie au site de ponction                       | Décès           | Fatale    | NA               |
| 371             | F     | 69       | Cancer du sein                                       | H               | Résolue   | NA               |
| 005             | M     | 70       | Syndrome de défaillance multiviscérale               | Décès           | Fatale    | Aveugle          |
| 006             | F     | 78       | Choc septique  | Décès           | Fatale    | Aveugle          |
| 013             | M     | 61       | Choc septique  | Décès           | Fatale    | Aveugle          |
| 020             | F     | 78       | Choc septique  | Décès           | Fatale    | Aveugle          |
| 023             | F     | 54       | Péritonite localisée                                 | MJPV            | Résolue   | Aveugle          |
| 016             | F     | 58       | Dermohypodermite                                     | H               | Résolue   | NA               |
| 010             | M     | 0        | Syndrome de détresse respiratoire chez le nouveau-né | H               | Résolue   | Expérimental     |
| 015             | F     | 37       | Hémorragie de la délivrance [troisième période]      | MS              | Résolue   | Expérimental     |

## ANNEXE 8 : Liste des diagnostics des événements indésirables graves

| Diagnostic MedDRA (SOC/LLT)                                   | Nombre événement | Pourcentage (%) |
|---|------------------|-----------------|
| <b>Affections cardiaques</b>                                  | <b>4</b>         | <b>7</b>        |
| Angine de poitrine  | 1                | 2               |
| Bloc A-V (atrio-ventriculaire) du troisième degré             | 1                | 2               |
| Insuffisance cardiaque  | 2                | 3               |
| <b>Affections du rein et des voies urinaires</b>              | <b>1</b>         | <b>2</b>        |
| Insuffisance rénale aiguë                                     | 1                | 2               |
| <b>Affections du système immunitaire</b>                      | <b>1</b>         | <b>2</b>        |
| Réaction allergique   | 1                | 2               |
| <b>Affections du système nerveux</b>                          | <b>4</b>         | <b>7</b>        |
| Encéphalopathie hépatique                                     | 2                | 3               |
| Radiculopathie cervicale                                      | 1                | 2               |
| Syndrome de Guillain Barre                                    | 1                | 2               |
| <b>Affections gastro-intestinales</b>                         | <b>5</b>         | <b>9</b>        |
| Colite  | 1                | 2               |
| Diarrhée  | 1                | 2               |
| Hémorragie des voies digestives                               | 1                | 2               |
| Hernie ombilicale   | 2                | 3               |
| <b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b>     | <b>1</b>         | <b>2</b>        |
| Hémorragie de la délivrance [troisième période]               | 1                | 2               |
| <b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>    | <b>1</b>         | <b>2</b>        |
| Neutropénie   | 1                | 2               |
| <b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b> | <b>8</b>         | <b>14</b>       |
| Arthropathie microcristalline                                 | 1                | 2               |

| Diagnostic MedDRA (SOC/LLT)                                    | Nombre évènement | Pourcentage (%) |
|--|------------------|-----------------|
| Arthrose des hanches   | 1                | 2               |
| Dorsalgie aiguë  | 1                | 2               |
| Douleur dans la partie inférieure du dos                       | 2                | 3               |
| Douleur lombaire   | 1                | 2               |
| Douleur lombaire chronique                                     | 1                | 2               |
| Fibromyalgie   | 1                | 2               |
| <b>Affections psychiatriques</b>                               | <b>1</b>         | <b>2</b>        |
| Trouble de l'adaptation  | 1                | 2               |
| <b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>  | <b>3</b>         | <b>5,3</b>      |
| Bronchospasme  | 1                | 1,8             |
| Pneumopathie   | 1                | 1,8             |
| Syndrome de détresse respiratoire chez le nouveau-né           | 1                | 1,8             |
| <b>Affections vasculaires</b>                                  | <b>1</b>         | <b>1,8</b>      |
| Thrombose de l'artère fémorale                                 | 1                | 1,8             |
| <b>Infections et infestations</b>                              | <b>7</b>         | <b>12</b>       |
| Angiocholite septique  | 1                | 2               |
| Choc septique  | 3                | 5               |
| Dermohypodermite   | 1                | 2               |
| Infection respiratoire covid-19                                | 1                | 2               |
| Péritonite localisée   | 1                | 2               |
| <b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b> | <b>5</b>         | <b>9</b>        |
| Fracture de vertèbre cervicale                                 | 1                | 2               |
| Fracture fermée du calcaneum                                   | 1                | 2               |
| Hématome traumatique   | 1                | 2               |

| Diagnostic MedDRA (SOC/LLT)   | Nombre évènement | Pourcentage (%) |
|---|------------------|-----------------|
| Pneumothorax lié à une intervention   | 1                | 2               |
| Traumatisme crânien   | 1                | 2               |
| <b>Problèmes de produit</b>   | <b>1</b>         | <b>2</b>        |
| Occlusion d'endoprothèse biliaire   | 1                | 2               |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>                | <b>11</b>        | <b>19</b>       |
| Détérioration générale de l'état de santé                                     | 1                | 2               |
| Douleur aiguë   | 1                | 2               |
| Douleur thoracique  | 1                | 2               |
| Exacerbation de la douleur  | 1                | 2               |
| Fièvre  | 1                | 2               |
| Hémorragie au site de ponction  | 1                | 2               |
| Maladie fébrile aiguë   | 1                | 2               |
| Réaction fébrile  | 1                | 2               |
| Resténose artérielle intrastent   | 1                | 2               |
| Sténose   | 1                | 2               |
| Syndrome de défaillance multiviscérale  | 1                | 2               |
| <b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (inclus kystes et polypes)</b> | <b>3</b>         | <b>5</b>        |
| Cancer de la bronche in situ  | 1                | 2               |
| Cancer du sein  | 2                | 3               |
| <b>Total</b>  | <b>57</b>        | <b>100</b>      |



## ANNEXE 9 : Imputabilité des CM-E en 2021

| 3 derniers n°SE | Diagnostic                                | Médicament   | Imputabilité investigateur | Imputabilité promoteur |
|-----------------|---|--------------|----------------------------|------------------------|
| 081             | Fracture de vertèbre cervicale            | Benralizumab | AMC <sup>9</sup>           | RNL <sup>10</sup>      |
| 104             | Cancer de la bronche in situ              | Benralizumab | AMC                        | RNL                    |
| 189             | Neutropénie                               | Benralizumab | AuTC <sup>11</sup>         | RNL                    |
| 229             | Resténose artérielle intrastent           | Colchicine   | PM <sup>12</sup>           | RNL                    |
| 275             | Angine de poitrine                        | Colchicine   | PM                         | RNL                    |
| 289             | Sténose                                   | Colchicine   | PM                         | RNL                    |
| 379             | Douleur thoracique                        | Colchicine   | AMC                        | RNL                    |
| 181             | Pneumothorax lié à une intervention       | Atezolizumab | APE <sup>13</sup>          | RNL                    |
|                 |   | Bevacizumab  | APE                        | RNL                    |
| 278             | Douleur lombaire                          | Atezolizumab | PE <sup>14</sup>           | RL <sup>15</sup>       |
|                 |   | Bevacizumab  | APE                        | RNL                    |
| 286             | Pneumopathie                              | Atezolizumab | Autre                      | RNL                    |
|                 |   | Bevacizumab  | Autre                      | RNL                    |
| 287             | Détérioration générale de l'état de santé | Atezolizumab | PE                         | RL                     |
|                 |   | Bevacizumab  | APE                        | RNL                    |
| 287             | Réaction fébrile                          | Atezolizumab | PE                         | RL                     |
|                 |   | Bevacizumab  | APE                        | RNL                    |
| 288             | Syndrome de Guillain Barre                | Atezolizumab | PE                         | RL                     |
|                 |   | Bevacizumab  | APE                        | RL                     |

<sup>9</sup> Autre maladie concomitante

<sup>10</sup> Raisonnement non lié

<sup>11</sup> Autre traitement concomitant

<sup>12</sup> Progression de la maladie à l'étude

<sup>13</sup> Autre procédure expérimentale

<sup>14</sup> Procédure expérimentale

<sup>15</sup> Raisonnement lié

| 3 derniers n°SE | Diagnostic   | Médicament            | Imputabilité investigateur | Imputabilité promoteur |
|-----------------|--|-----------------------|----------------------------|------------------------|
| 384             | Bronchospasme  | Atezolizumab          | APE                        | RNL                    |
|                 |  | Bevacizumab           | APE                        | RNL                    |
| 388             | Colite   | Atezolizumab          | PE                         | RL                     |
|                 |  | Bevacizumab           | APE                        | RNL                    |
| 004             | Fibromyalgie   | Allogenic BM-<br>MSCs | AMC                        | RNL                    |
| 060             | Exacerbation de la douleur                             | Allogenic BM-<br>MSCs | PM                         | RNL                    |
| 061             | Dorsalgie aigue  | Allogenic BM-<br>MSCs | PE                         | RL                     |
| 131             | Douleur aigue  | Allogenic BM-<br>MSCs | PE                         | RNL                    |
| 132             | Infection respiratoire covid-19                        | Allogenic BM-<br>MSCs | AMC                        | RNL                    |
| 167             | Radiculopathie cervicale                               | Allogenic BM-<br>MSCs | AMC                        | RNL                    |
| 195             | Fracture fermée du calcaneum et Entorse de la cheville | Allogenic BM-<br>MSCs | Autre                      | RNL                    |
| 209             | Douleur dans la partie inférieure du dos               | Allogenic BM-<br>MSCs | PM                         | RNL                    |
| 210             | Douleur dans la partie inférieure du dos               | Allogenic BM-<br>MSCs | PM                         | RNL                    |
| 211             | Arthrose des hanches                                   | Allogenic BM-<br>MSCs | AMC                        | RNL                    |
| 260             | Cancer du sein   | Allogenic BM-<br>MSCs | AMC                        | RNL                    |
| 367             | Douleur lombaire chronique                             | Allogenic BM-<br>MSCs | PM                         | RNL                    |
| 009             | Thrombose de l'artère fémorale                         | Fumarate<br>ferreux   | APE                        | RNL                    |
| 207             | Réaction allergique                                    | Gemcitabine           | APE                        | RNL                    |

| 3 derniers n°SE | Diagnostic                        | Médicament   | Imputabilité investigateur | Imputabilité promoteur |
|-----------------|-----------------------------------|--------------|----------------------------|------------------------|
|                 |                                   | Oxaliplatine | PE                         | RL                     |
| 343             | Angiocholite septique             | Gemcitabine  | AuTC                       | RNL                    |
|                 |                                   | Oxaliplatine | AuTC                       | RNL                    |
| 382             | Occlusion d'endoprothèse biliaire | Gemcitabine  | AMC                        | RNL                    |
|                 |                                   | Oxaliplatine | AMC                        | RNL                    |
| 025             | Trouble de l'adaptation           | Idarubicine  | Autre                      | RNL                    |
|                 |                                   | LIPIODOL     | Autre                      | RNL                    |
| 056             | Encéphalopathie hépatique         | Idarubicine  | AMC                        | RNL                    |
|                 |                                   | LIPIODOL     | AMC                        | RNL                    |
| 057             | Bloc A-V du troisième degré       | Idarubicine  | AMC                        | RNL                    |
|                 |                                   | LIPIODOL     | AMC                        | RNL                    |
| 058             | Insuffisance cardiaque            | Idarubicine  | AMC                        | RNL                    |
|                 |                                   | LIPIODOL     | AMC                        | RNL                    |
| 080             | Insuffisance cardiaque            | Idarubicine  | AMC                        | RNL                    |
|                 |                                   | LIPIODOL     | AMC                        | RNL                    |
| 095             | Diarrhée                          | Idarubicine  | AMC                        | RNL                    |
|                 |                                   | LIPIODOL     | AMC                        | RNL                    |
| 095             | Fièvre                            | Idarubicine  | AMC                        | RNL                    |
|                 |                                   | LIPIODOL     | AMC                        | RNL                    |
| 096             | Hernie ombilicale                 | Idarubicine  | AMC                        | RNL                    |
|                 |                                   | LIPIODOL     | AMC                        | RNL                    |
| 097             | Hernie ombilicale                 | Idarubicine  | AMC                        | RNL                    |
|                 |                                   | LIPIODOL     | AMC                        | RNL                    |
| 098             | Encéphalopathie hépatique         | Idarubicine  | AMC                        | RNL                    |
|                 |                                   | LIPIODOL     | AMC                        | RNL                    |

| 3 derniers n°SE | Diagnostic   | Médicament         | Imputabilité investigateur | Imputabilité promoteur |
|-----------------|--|--------------------|----------------------------|------------------------|
| 099             | Traumatisme crânien                                  | Idarubicine        | AMC                        | RNL                    |
|                 |  | LIPIODOL           | AMC                        | RNL                    |
| 100             | Hématome traumatique                                 | Idarubicine        | AMC                        | RNL                    |
|                 |  | LIPIODOL           | AMC                        | RNL                    |
| 183             | Arthropathie microcristalline                        | Idarubicine        | AMC                        | RNL                    |
|                 |  | LIPIODOL           | AMC                        | RNL                    |
| 188             | Maladie fébrile aiguë                                | Idarubicine        | AuTC                       | RNL                    |
|                 |  | LIPIODOL           | AuTC                       | RNL                    |
| 208             | Insuffisance rénale aiguë                            | Idarubicine        | AMC                        | RNL                    |
|                 |  | LIPIODOL           | AMC                        | RNL                    |
| 270             | Hémorragie des voies digestives                      | Idarubicine        | AMC                        | RNL                    |
|                 |  | LIPIODOL           | AMC                        | RNL                    |
| 296             | Hémorragie au site de ponction                       | Idarubicine        | AuTC                       | RNL                    |
|                 |  | LIPIODOL           | AuTC                       | RNL                    |
| 371             | Cancer du sein                                       | Idarubicine        | AMC                        | RNL                    |
|                 |  | LIPIODOL           | AMC                        | RNL                    |
| 005             | Syndrome de défaillance multiviscérale               | Dobutamine         | AMC                        | RNL                    |
| 006             | Choc septique  | Dobutamine         | PM                         | RNL                    |
| 013             | Choc septique  | Dobutamine         | PM                         | RNL                    |
| 020             | Choc septique  | Dobutamine         | Autre                      | RNL                    |
| 023             | Péritonite localisée                                 | Dobutamine         | AMC                        | RNL                    |
| 016             | Dermohypodermite                                     | Sodium thiosulfate | PM                         | RL                     |
| 010             | Syndrome de détresse respiratoire chez le nouveau-né | Dinoprostone       | AMC                        | RL                     |

| <b>3<br/>derniers<br/>n°SE</b> | <b>Diagnostic</b>                                  | <b>Médicament</b> | <b>Imputabilité<br/>investigateur</b> | <b>Imputabilité<br/>promoteur</b> |
|--------------------------------|--|-------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>015</b>                     | Hémorragie de la délivrance<br>(troisième période) | Dinoprostone      | AMC                                   | RNL                               |

## ANNEXE 10 : Imputabilités des CM-E avec la méthode EVCTM

| 3 derniers n°SE | Diagnostic                                | Médicament   | senior EVCTM 1 | senior EVCTM 2 | EVCTM finale |
|-----------------|---|--------------|----------------|----------------|--------------|
| 081             | Fracture de vertèbre cervicale            | Benralizumab | RNL            | RNL            | RNL          |
| 104             | Cancer de la bronche in situ              | Benralizumab | RNL            | RNL            | RNL          |
| 189             | Neutropénie                               | Benralizumab | RNL            | RNL            | RNL          |
| 229             | Resténose artérielle intrastent           | Colchicine   | RNL            | RNL            | RNL          |
| 275             | Angine de poitrine                        | Colchicine   | RNL            | RNL            | RNL          |
| 289             | Sténose                                   | Colchicine   | RNL            | RNL            | RNL          |
| 379             | Douleur thoracique                        | Colchicine   | RNL            | RNL            | RNL          |
| 181             | Pneumothorax lié à une intervention       | Atezolizumab | RNL            | RNL            | RNL          |
|                 |   | Bevacizumab  | RNL            | RNL            | RNL          |
| 278             | Douleur lombaire                          | Atezolizumab | RL             | RL             | RL           |
|                 |   | Bevacizumab  | RNL            | RNL            | RNL          |
| 286             | Pneumopathie                              | Atezolizumab | RL             | RNL            | RL           |
|                 |   | Bevacizumab  | RL             | RNL            | RL           |
| 287             | Détérioration générale de l'état de santé | Atezolizumab | RL             | RL             | RL           |
|                 |   | Bevacizumab  | RNL            | RNL            | RNL          |
| 287             | Réaction fébrile                          | Atezolizumab | RL             | RL             | RL           |
|                 |   | Bevacizumab  | RNL            | RNL            | RNL          |
| 288             | Syndrome de Guillain Barre                | Atezolizumab | RL             | RL             | RL           |
|                 |   | Bevacizumab  | RNL            | RNL            | RNL          |
| 384             | Bronchospasme                             | Atezolizumab | RNL            | RNL            | RNL          |
|                 |   | Bevacizumab  | RNL            | RNL            | RNL          |

| 3 derniers n°SE | Diagnostic   | Médicament            | senior EVCTM 1 | senior EVCTM 2 | EVCTM finale |
|-----------------|--|-----------------------|----------------|----------------|--------------|
| 388             | Colite   | Atezolizumab          | RL             | RL             | RL           |
|                 |  | Bevacizumab           | RNL            | RNL            | RNL          |
| 004             | Fibromyalgie   | Allogenic BM-<br>MSCs | RNL            | RNL            | RNL          |
| 060             | Exacerbation de la douleur                             | Allogenic BM-<br>MSCs | RNL            | RNL            | RNL          |
| 061             | Dorsalgie aiguë  | Allogenic BM-<br>MSCs | RL             | RL             | RL           |
| 131             | Douleur aiguë  | Allogenic BM-<br>MSCs | RL             | RNL            | RNL          |
| 132             | Infection respiratoire covid-19                        | Allogenic BM-<br>MSCs | RNL            | RNL            | RNL          |
| 167             | Radiculopathie cervicale                               | Allogenic BM-<br>MSCs | RNL            | RNL            | RNL          |
| 195             | Fracture fermée du calcaneum et Entorse de la cheville | Allogenic BM-<br>MSCs | RNL            | RNL            | RNL          |
| 209             | Douleur dans la partie inférieure du dos               | Allogenic BM-<br>MSCs | RNL            | RNL            | RNL          |
| 210             | Douleur dans la partie inférieure du dos               | Allogenic BM-<br>MSCs | RNL            | RNL            | RNL          |
| 211             | Arthrose des hanches                                   | Allogenic BM-<br>MSCs | RNL            | RNL            | RNL          |
| 260             | Cancer du sein   | Allogenic BM-<br>MSCs | RNL            | RNL            | RNL          |
| 367             | Douleur lombaire chronique                             | Allogenic BM-<br>MSCs | RNL            | RNL            | RNL          |
| 009             | Thrombose de l'artère fémorale                         | Fumarate ferreux      | RNL            | RNL            | RNL          |
| 207             | Réaction allergique                                    | Gemcitabine           | RNL            | RL             | RL           |

| 3 derniers n°SE | Diagnostic                        | Médicament   | senior EVCTM 1 | senior EVCTM 2 | EVCTM finale |
|-----------------|-----------------------------------|--------------|----------------|----------------|--------------|
|                 |                                   | Oxaliplatine | RL             | RL             | RL           |
| 343             | Angiocholite septique             | Gemcitabine  | RNL            | RNL            | RNL          |
|                 |                                   | Oxaliplatine | RNL            | RNL            | RNL          |
| 382             | Occlusion d'endoprothèse biliaire | Gemcitabine  | RNL            | RNL            | RNL          |
|                 |                                   | Oxaliplatine | RNL            | RNL            | RNL          |
| 025             | Trouble de l'adaptation           | Idarubicine  | RNL            | RNL            | RNL          |
|                 |                                   | Lipiodol     | RNL            | RNL            | RNL          |
| 056             | Encéphalopathie hépatique         | Idarubicine  | RNL            | RNL            | RNL          |
|                 |                                   | Lipiodol     | RNL            | RNL            | RNL          |
| 057             | Bloc A-V du troisième degré       | Idarubicine  | RNL            | RNL            | RNL          |
|                 |                                   | Lipiodol     | RNL            | RNL            | RNL          |
| 058             | Insuffisance cardiaque            | Idarubicine  | RNL            | RNL            | RNL          |
|                 |                                   | Lipiodol     | RNL            | RNL            | RNL          |
| 080             | Insuffisance cardiaque            | Idarubicine  | RNL            | RNL            | RNL          |
|                 |                                   | Lipiodol     | RNL            | RNL            | RNL          |
| 095             | Diarrhée                          | Idarubicine  | RNL            | RNL            | RNL          |
|                 |                                   | Lipiodol     | RNL            | RNL            | RNL          |
| 095             | Fièvre                            | Idarubicine  | RNL            | RNL            | RNL          |
|                 |                                   | Lipiodol     | RNL            | RNL            | RNL          |
| 096             | Hernie ombilicale                 | Idarubicine  | RNL            | RNL            | RNL          |
|                 |                                   | Lipiodol     | RNL            | RNL            | RNL          |
| 20210000 97     | Hernie ombilicale                 | Idarubicine  | RNL            | RNL            | RNL          |
|                 |                                   | Lipiodol     | RNL            | RNL            | RNL          |



| 3 derniers n°SE | Diagnostic                             | Médicament  | senior EVCTM 1 | senior EVCTM 2 | EVCTM finale |
|-----------------|--|-------------|----------------|----------------|--------------|
| 098             | Encéphalopathie hépatique              | Idarubicine | RNL            | RNL            | RNL          |
|                 |  | Lipiodol    | RNL            | RNL            | RNL          |
| 099             | Traumatisme crânien                    | Idarubicine | RNL            | RNL            | RNL          |
|                 |  | Lipiodol    | RNL            | RNL            | RNL          |
| 100             | Hématome traumatique                   | Idarubicine | RNL            | RNL            | RNL          |
|                 |  | Lipiodol    | RNL            | RNL            | RNL          |
| 183             | Arthropathie microcristalline          | Idarubicine | RNL            | RNL            | RNL          |
|                 |  | Lipiodol    | RNL            | RNL            | RNL          |
| 188             | Maladie fébrile aiguë                  | Idarubicine | RNL            | RNL            | RNL          |
|                 |  | Lipiodol    | RNL            | RNL            | RNL          |
| 208             | Insuffisance rénale aiguë              | Idarubicine | RL             | RL             | RL           |
|                 |  | Lipiodol    | RL             | RL             | RL           |
| 270             | Hémorragie des voies digestives        | Idarubicine | RL             | RNL            | RNL          |
|                 |  | Lipiodol    | RL             | RNL            | RNL          |
| 296             | Hémorragie au site de ponction         | Idarubicine | RNL            | RNL            | RNL          |
|                 |  | Lipiodol    | RNL            | RNL            | RNL          |
| 371             | Cancer du sein                         | Idarubicine | RNL            | RNL            | RNL          |
|                 |  | Lipiodol    | RNL            | RNL            | RNL          |
| 005             | Syndrome de défaillance multiviscérale | Dobutamine  | RNL            | RNL            | RNL          |
| 006             | Choc septique                          | Dobutamine  | RNL            | RNL            | RNL          |
| 013             | Choc septique                          | Dobutamine  | RNL            | RNL            | RNL          |
| 020             | Choc septique                          | Dobutamine  | RNL            | RNL            | RNL          |
| 023             | Péritonite localisée                   | Dobutamine  | RNL            | RNL            | RNL          |

| 3 derniers n°SE | Diagnostic   | Médicament         | senior EVCTM 1 | senior EVCTM 2 | EVCTM finale |
|-----------------|--|--------------------|----------------|----------------|--------------|
| 016             | Dermohypodermite                                     | Sodium thiosulfate | RL             | RL             | RL           |
| 010             | Syndrome de détresse respiratoire chez le nouveau-né | Dinoprostone       | RL             | RL             | RL           |
| 015             | Hémorragie de la délivrance (troisième période)      | Dinoprostone       | RL             | RNL            | RNL          |

## ANNEXE 11 : Imputabilité des CM-E avec la Mfr

| 3 derniers n°SE | Diagnostic                                | Médicament   | Evaluateur EC | Evaluateur CRPV | Junior EC | MFR finale |
|-----------------|---|--------------|---------------|-----------------|-----------|------------|
| 081             | Fracture de vertèbre cervicale            | Benralizumab | C1S111        | C2S1I2          | C2S1I2    | I1         |
| 104             | Cancer de la bronche in situ              | Benralizumab | C1S111        | C1S111          | C1S111    | I1         |
| 189             | Neutropénie                               | Benralizumab | C1S111        | C2S1I2          | C2S1I2    | I1         |
| 229             | Resténose artérielle intrastent           | Colchicine   | C1S111        | C2S1I2          | C2S1I2    | I1         |
| 275             | Angine de poitrine                        | Colchicine   | C1S111        | C2S1I2          | C2S1I2    | I1         |
| 289             | Sténose                                   | Colchicine   | C1S111        | C2S1I2          | C2S1I2    | I1         |
| 379             | Douleur thoracique                        | Colchicine   | C1S111        | C2S1I2          | C2S1I2    | I2         |
| 181             | Pneumothorax lié à une intervention       | Atezolizumab | C1S111        | C1S111          | C1S111    | I1         |
|                 |   | Bevacizumab  | C0S1I0        | C0S1I0          | C0S1I0    | I0         |
| 278             | Douleur lombaire                          | Atezolizumab | C3S2I5        | C3S1I4          | C3S1I4    | I5         |
|                 |   | Bevacizumab  | C0S2I0        | C0S1I0          | C0S1I0    | I0         |
| 286             | Pneumopathie                              | Atezolizumab | C1S3I4        | C1S111          | C1S111    | I4         |
|                 |   | Bevacizumab  | C1S2I2        | C2S1I2          | C2S1I2    | I2         |
| 287             | Détérioration générale de l'état de santé | Atezolizumab | C1S3I4        | C3S2I5          | C3S2I5    | I4         |
|                 |   | Bevacizumab  | C0S2I0        | C0S1I0          | C0S1I0    | I0         |
| 287             | Réaction fébrile                          | Atezolizumab | C1S3I4        | C3S2I5          | C3S2I5    | I4         |
|                 |   | Bevacizumab  | C0S2I0        | C0S1I0          | C0S1I0    | I0         |
| 288             | Syndrome de Guillain Barre                | Atezolizumab | C1S3I4        | C2S2I3          | C2S2I3    | I4         |
|                 |   | Bevacizumab  | C0S2I0        | C0S1I0          | C0S1I0    | I0         |
| 384             | Bronchospasme                             | Atezolizumab | C0S1I0        | C0S1I0          | C0S1I0    | I0         |
| 384             | Bronchospasme                             | Bevacizumab  | C0S1I0        | C0S1I0          | C0S1I0    | I0         |
| 388             | Colite                                    | Atezolizumab | C1S3I4        | C3S2I5          | C3S2I5    | I4         |

| 3 derniers n°SE | Diagnostic   | Médicament        | Evaluateur EC | Evaluateur CRPV | Junior EC | MFR finale |
|-----------------|--|-------------------|---------------|-----------------|-----------|------------|
| 388             | Colite   | Bevacizumab       | C0S2I0        | C0S1I0          | C0S1I0    | I0         |
| 004             | Fibromyalgie   | Allogenic BM-MSCs | C1S1I1        | C2S1I2          | C2S1I2    | I2         |
| 060             | Exacerbation de la douleur                             | Allogenic BM-MSCs | C1S2I2        | C2S1I2          | C2S1I2    | I2         |
| 061             | Dorsalgie aiguë  | Allogenic BM-MSCs | C2S2I3        | C3S1I4          | C3S1I4    | I3         |
| 131             | Douleur aiguë  | Allogenic BM-MSCs | C2S2I3        | C1S2I2          | C1S2I2    | I2         |
| 132             | Infection respiratoire covid-19                        | Allogenic BM-MSCs | C1S1I1        | C2S1I2          | C2S1I2    | I1         |
| 167             | Radiculopathie cervicale                               | Allogenic BM-MSCs | C1S1I1        | C2S1I2          | C2S1I2    | I1         |
| 195             | Fracture fermée du calcaneum et Entorse de la cheville | Allogenic BM-MSCs | C0S1I0        | C0S1I0          | C0S1I0    | I0         |
| 209             | Douleur dans la partie inférieure du dos               | Allogenic BM-MSCs | C0S2I0        | C0S1I0          | C0S1I0    | I0         |
| 210             | Douleur dans la partie inférieure du dos               | Allogenic BM-MSCs | C0S2I0        | C0S1I0          | C0S1I0    | I0         |
| 211             | Arthrose des hanches                                   | Allogenic BM-MSCs | C1S1I1        | C2S1I2          | C2S1I2    | I1         |
| 260             | Cancer du sein   | Allogenic BM-MSCs | C1S2I2        | C2S1I2          | C2S1I2    | I2         |
| 367             | Douleur lombaire chronique                             | Allogenic BM-MSCs | C1S1I1        | C1S1I1          | C1S1I1    | I1         |
| 009             | Thrombose de l'artère fémorale                         | Fumarate ferreux  | C1S1I1        | C2S1I2          | C2S1I2    | I1         |
| 207             | Réaction allergique                                    | Gemcitabine       | C2S3I5        | C3S2I5          | C3S2I5    | I5         |
|                 |  | Oxaliplatine      | C2S3I5        | C3S2I5          | C3S2I5    | I5         |

| 3 derniers n°SE | Diagnostic                        | Médicament   | Evaluateur EC | Evaluateur CRPV | Junior EC | MFR finale |
|-----------------|-----------------------------------|--------------|---------------|-----------------|-----------|------------|
| 343             | Angiocholite septique             | Gemcitabine  | C1S2I2        | C1S1I1          | C1S1I1    | I1         |
|                 |                                   | Oxaliplatine | C1S2I2        | C1S1I1          | C1S1I1    | I1         |
| 382             | Occlusion d'endoprothèse biliaire | Gemcitabine  | C2S1I2        | C2S1I2          | C2S1I2    | I2         |
|                 |                                   | Oxaliplatine | C2S1I2        | C2S1I2          | C2S1I2    | I2         |
| 025             | Trouble de l'adaptation           | Idarubicine  | C1S1I1        | C2S1I2          | C2S1I2    | I1         |
|                 |                                   | LIPIODOL     | C1S1I1        | C2S1I2          | C2S1I2    | I1         |
| 056             | Encéphalopathie hépatique         | Idarubicine  | C1S1I1        | C2S1I2          | C2S1I2    | I1         |
|                 |                                   | LIPIODOL     | C1S2I2        | C2S1I2          | C2S1I2    | I2         |
| 057             | Bloc A-V du troisième degré       | Idarubicine  | C1S2I2        | C2S1I2          | C2S1I2    | I2         |
|                 |                                   | LIPIODOL     | C1S1I1        | C2S1I2          | C2S1I2    | I1         |
| 058             | Insuffisance cardiaque            | Idarubicine  | C1S2I2        | C2S1I2          | C2S1I2    | I2         |
|                 |                                   | LIPIODOL     | C1S2I2        | C2S1I2          | C2S1I2    | I2         |
| 080             | Insuffisance cardiaque            | Idarubicine  | C1S2I2        | C2S1I2          | C2S1I2    | I2         |
|                 |                                   | LIPIODOL     | C1S2I2        | C2S1I2          | C2S1I2    | I2         |
| 095             | Diarrhée                          | Idarubicine  | C1S2I2        | C2S1I2          | C2S1I2    | I2         |
|                 |                                   | LIPIODOL     | C1S2I2        | C2S1I2          | C2S1I2    | I2         |
| 095             | Fièvre                            | Idarubicine  | C1S2I2        | C2S1I2          | C2S1I2    | I2         |
|                 |                                   | LIPIODOL     | C1S2I2        | C2S1I2          | C2S1I2    | I2         |
| 096             | Hernie ombilicale                 | Idarubicine  | C1S1I1        | C2S1I2          | C2S1I2    | I1         |
|                 |                                   | LIPIODOL     | C1S2I2        | C2S1I2          | C2S1I2    | I2         |
| 097             | Hernie ombilicale                 | Idarubicine  | C1S1I1        | C2S1I2          | C2S1I2    | I1         |
|                 |                                   | LIPIODOL     | C1S2I2        | C2S1I2          | C2S1I2    | I2         |
| 098             | Encéphalopathie hépatique         | Idarubicine  | C1S1I1        | C2S1I2          | C2S1I2    | I1         |
|                 |                                   | LIPIODOL     | C1S2I2        | C2S1I2          | C2S1I2    | I2         |
| 099             |                                   | Idarubicine  | C1S1I1        | C2S1I2          | C2S1I2    | I1         |

| 3 derniers n°SE | Diagnostic                             | Médicament         | Evaluateur EC | Evaluateur CRPV | Junior EC | MFR finale |
|-----------------|--|--------------------|---------------|-----------------|-----------|------------|
|                 | Traumatisme crânien                    | LIPIODOL           | C1S2I2        | C2S1I2          | C2S1I2    | I2         |
| 100             | Hématome traumatique                   | Idarubicine        | C1S1I1        | C2S1I2          | C2S1I2    | I1         |
|                 |  | LIPIODOL           | C1S1I1        | C2S1I2          | C2S1I2    | I1         |
| 183             | Arthropathie microcristalline          | Idarubicine        | C0S1I0        | C0S1I0          | C0S1I0    | I0         |
|                 |  | LIPIODOL           | C0S1I0        | C0S1I0          | C0S1I0    | I0         |
| 188             | Maladie fébrile aiguë                  | Idarubicine        | C1S2I2        | C2S1I2          | C2S1I2    | I2         |
|                 |  | LIPIODOL           | C1S2I2        | C2S1I2          | C2S1I2    | I2         |
| 208             | Insuffisance rénale aiguë              | Idarubicine        | C3S2I5        | C3S1I4          | C3S1I4    | I4         |
|                 |  | LIPIODOL           | C3S2I5        | C3S1I4          | C3S1I4    | I4         |
| 270             | Hémorragie des voies digestives        | Idarubicine        | C1S2I2        | C2S1I2          | C2S1I2    | I2         |
|                 |  | LIPIODOL           | C1S1I1        | C2S1I2          | C2S1I2    | I1         |
| 296             | Hémorragie au site de ponction         | Idarubicine        | C1S1I1        | C1S1I1          | C1S1I1    | I1         |
|                 |  | LIPIODOL           | C1S2I2        | C2S1I2          | C2S1I2    | I2         |
| 371             | Cancer du sein                         | Idarubicine        | C0S1I0        | C0S1I0          | C0S1I0    | I0         |
|                 |  | LIPIODOL           | C1S1I1        | C0S1I0          | C0S1I0    | I1         |
| 005             | Syndrome de défaillance multiviscérale | Dobutamine         | C1S1I1        | C1S1I1          | C1S1I1    | I1         |
| 006             | Choc septique                          | Dobutamine         | C1S1I1        | C2S1I2          | C2S1I2    | I1         |
| 013             | Choc septique                          | Dobutamine         | C1S1I1        | C2S1I2          | C2S1I2    | I1         |
| 020             | Choc septique                          | Dobutamine         | C1S1I1        | C2S1I2          | C2S1I2    | I1         |
| 023             | Péritonite localisée                   | Dobutamine         | C1S1I1        | C2S1I2          | C2S1I2    | I1         |
| 016             | Dermohypodermite                       | Sodium thiosulfate | C3S2I5        | C3S1I4          | C3S1I4    | I5         |
| 010             | Syndrome de détresse                   | Dinoprostone       | C1S3I4        | C3S1I4          | C3S1I4    | I4         |

| 3 derniers n°SE | Diagnostic                                      | Médicament   | Evaluateur EC | Evaluateur CRPV | Junior EC | MFR finale |
|-----------------|---|--------------|---------------|-----------------|-----------|------------|
|                 | respiratoire chez le nouveau-né                 |              |               |                 |           |            |
| <b>015</b>      | Hémorragie de la délivrance (troisième période) | Dinoprostone | C1S2I2        | C2S1I2          | C2S1I2    | I2         |

## Serment De Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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.



## Evaluation de la performance de la méthode française d'imputabilité de 2011 pour son utilisation en vigilance des essais cliniques : étude multicentrique rétrospective (PEIPS)

---

L'établissement d'un consensus avec une méthode d'imputabilité plus précise et structurée que celle reconnue par Eudravigilance (EVCTM) serait une voie intéressante pour améliorer la sécurité des participants. Pour ce faire, nous avons voulu évaluer la performance du score intrinsèque de la méthode française d'imputabilité de 2011 (Mfr) pour une utilisation dans les essais cliniques.

Notre étude compare l'imputabilité établie par 2 seniors EVCTM (binaire) et 3 évaluateurs Mfr (7 critères) sur les cas d'évènements indésirables graves notifiés en 2021 issus d'études cliniques médicaments promus par les centres de Limoges et Montpellier. Ces méthodes ont été comparées à l'aide d'un test exact de Fisher et d'une courbe ROC afin de déterminer pour quelle valeur de I (Mfr) un cas pouvait être considéré comme possiblement lié (EVCTM).

Les 86 analyses ont été réalisées individuellement par les experts EVCTM afin de trouver un consensus, servant de *Gold Standard*. Ils ont ensuite été évalués par les évaluateurs Mfr de la même manière. D'après nos résultats, notre échelle peut être définie comme suit : un I entre I0 et I2 est un cas possiblement non lié ; et un I entre I3 et I6 est un cas possiblement lié. La sensibilité (0,93), la spécificité (1) et les valeurs prédictives positive (1) et négative (0,99) sont élevées pour notre échelle. Le pourcentage d'accord de notre échelle par rapport à EVCTM est de 99 %.

L'accord entre notre échelle et EVCTM était « presque parfait ». Les résultats concernant la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives suggèrent qu'elle est performante pour son utilisation dans la vigilance des essais cliniques.

---

Mots-clés : effet indésirable médicament, vigilance des essais cliniques, évaluation de la causalité

## Performance Evaluation of the 2011 french ImPutability method for clinical trial Safety: retrospective multicenter study (PEIPS)

---

Establishing a consensus with an imputability method that is more precise and structured than the one recognised by Eudravigilance (EVCTM) would be an interesting way of improving the safety of participants. For this purpose, we wish to evaluate the performance of the intrinsic score of the 2011 French imputability method (Mfr) for use in clinical trials.

Our study compares the causality assessment established by 2 seniors evaluators using EVCTM (binary) and 3 evaluators using Mfr (7 criteria) on cases of serious adverse events notified in 2021 resulting from clinical drug studies promoted by the Limoges and Montpellier centres. These methods were compared using the Fisher's exact test and a ROC curve to determine for which value of I (Mfr) a case could be considered as possibly related (EVCTM).

The 86 cases were assessed individually by the EVCTM experts until a consensus was reached to serve as the Gold-Standard. They were then assessed by Mfr assessors in the same way. According to our results, our scale can be defined as follows: an I between I0 and I2 is possibly unrelated case; and between I3 and I6 is possibly related case. The sensitivity (0,93), the specificity (1) and both positive (1) and negative (0,99) predictive values are high for our scale. The percentage of agreement between our scale and EVCTM is 99%.

The agreement between our scale and EVCTM was « almost perfect ». The results concerning sensitivity, specificity and predictive values suggest that our scale performs well for its use in clinical trials vigilance.

---

Keywords : adverse drug reaction, clinical trial safety, causality assessment

