

UNIVERSITE DE STRASBOURG  
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2018

N° : 161

-----  
**THESE  
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE  
DOCTEUR EN MEDECINE**

Diplôme d'État

Mention : Médecine Générale

PAR

**Hélène LAMBACH**

Née le 23/03/1991 à Strasbourg

**Imputabilité médicamenteuse des évènements  
thromboemboliques veineux**

Analyse rétrospective des déclarations de pharmacovigilance d'un  
service de médecine vasculaire entre 2001 et 2017

Président de thèse : Professeur Dominique STEPHAN

Directeur de thèse : Docteur Mihaela CORDEANU



# Liste des enseignants



## 1 FACULTÉ DE MÉDECINE (U.F.R. des Sciences Médicales)

- Président de l'Université M. DENEKEN Michel
- Doyen de la Faculté M. SIBILIA Jean
- Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11) M. GOICHOT Bernard
- Doyens honoraires : (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUDES Bertrand
- Chargé de mission auprès du Doyen M. VICENTE Gilbert
- Responsable Administratif M. LE REST François

Edition MARS 2018  
Année universitaire 2017-2018

HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)

Directeur général :  
M. GAUTIER Christophe



### A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

### A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)

DOLLFUS Hélène

Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

### A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0101	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CU	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle P0007 / P0170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUUX Rémy P0008	NRPô Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Hautepierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHAUVIN Michel P0040	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Ilkirsch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
Mme DANION-GRILLIAT Anne P0047 (1) (8)	S/nb Cons	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC et Hôpital de l'Elsau	49.04 Pédopsychiatrie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DIEMUNSCH Pierre P0051	RPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/nb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02 Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matthieu P0188	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Ilkirsch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GICQUEL Philippe P0065	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
GOICHOT Bernard P0066	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02	Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
GRUCKER Daniel (1) P0069	S/nb	• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes in vitro / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RPô NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01	Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
HOCHBERGER Jürgen P0076 (Disponibilité 30.04.18)	NRPô CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité de Gastro-Entérologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / Nouvel Hôpital Civil	52.01	Option : Gastro-entérologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KAHN Jean-Luc P0080	NRPô CS NCS	• Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine • Pôle de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - Serv. de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / FAC - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HC	42.01	Anatomie (option clinique, chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
KALTENBACH Georges P0081	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01	Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCMITT Jacques P0086	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04	Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KRETZ Jean Georges (1) (8) P0088	S/nb Cons	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
KUHN Pierre P0175	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02	Option : Cancérologie (clinique)
LANG Hervé P0090	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
LANGER Bruno P0091	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01	Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01	Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-vénéréologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Ilkirsch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Haute-pierre	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
MASSARD Gilbert P0100	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03	<u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	<u>Hématologie</u> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03	<u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02	Cancérologie ; <u>Radiothérapie</u> Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01	Pédiatrie
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02	Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	<u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01	<u>Anesthésiologie-réanimation</u> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02	Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0198	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hauteepierre	54.01	Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hauteepierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	<u>Pédopsychiatrie</u> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean P0146	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hauteepierre	50.01	Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
Mme STEIB Annick P0148	RP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hauteepierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Hauteepierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS  CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac. de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0180	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WATTIEZ Arnaud P0181 (Dispo 31.07.2019)	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hauteepierre	54.03	<u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; Gynécologie médicale / Opt Gynécologie-Obstétrique
WEBER Jean-Christophe Pierre P0182	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0184	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFRAM-GABEL (5) Renée P0185	S/nb	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / Faculté • Institut d'Anatomie Normale / Hôpital Civil	42.01	Anatomie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

\* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018 Dir : Directeur

(3)

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

#### A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépato-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
----------------------	----	--	--------------------------

**MO112 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)**

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01	Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : <b>Maladies infectieuses</b>
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie
Mme BARTH Heidi M0005 (Dispo → 31.12.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01	Bactériologie - Virologie (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01	Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01	Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01	Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo->15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04	Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02	Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation ; Médecine d'urgence Option : <b>Réanimation</b>
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01	Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUZ Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 <u>Bactériologie-Virologie</u> ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PELACCIA Thierry M0051		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02 Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFUFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <u>Bactériologie</u> -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <u>Bactériologie</u> -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SAMAMA Brigitte M0062		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <u>Bactériologie</u> -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 <u>Hématologie</u> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

## B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0168	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0188	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

## B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

## B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

---

**C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**  
**C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)
Pr Ass. LEVEQUE Michel	P0168	Médecine générale (depuis le 01.09.2000 ; renouvelé jusqu'au 31.08.2018)

---

**C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE**

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

---

**C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Dr BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire	M0086	Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

---

**D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES**  
**D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES**

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

---

**E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES**

Dr ASTRUC Dominique	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANQ Hervé	NRP6 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRP6 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP6 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP6 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP6 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

---

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*  
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2015 au 31 août 2018)*  
BERTHEL Marc (Gériatrie)  
BURSZTEJN Claude (Pédo-psychiatrie)  
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale)  
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation)
- o *pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)*  
BOUSQUET Pascal  
PINGET Michel
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*  
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)  
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)  
MULLER André (Thérapeutique)

---

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc      CNU-31      IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2018)

---

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr CALVEL Laurent	Soins palliatifs (2016-2017 / 2017-2018)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)
Dr SALVAT Eric	Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (2016-2017 / 2017-2018)

(\* 4 années au maximum)

---

**G1 - PROFESSEURS HONORAIRES**

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94  
 BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01  
 BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12  
 BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95  
 BAUMANN René (Hépto-gastro-entérologie) / 01.09.10  
 BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16  
 BIENTZ Michel (Hygiène) / 01.09.2004  
 BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017  
 BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95  
 BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03  
 BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99  
 BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10  
 BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02  
 BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99  
 BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86  
 CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15  
 CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15  
 CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95  
 CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12  
 CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16  
 COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00  
 CONTRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98  
 CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11  
 DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17  
 DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17  
 DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87  
 DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13  
 EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10  
 FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02  
 FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016  
 FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009  
 GAY Gérard (Hépto-gastro-entérologie) / 01.09.13  
 GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04  
 GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97  
 GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03  
 GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14  
 HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06  
 HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04  
 IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009  
 IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98  
 JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17  
 JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11  
 JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011  
 JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04  
 KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06  
 KEMPF François (Radiologie) / 12.10.87  
 KEMPF Ivan (Chirurgie orthopédique) / 01.09.97  
 KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95  
 KIRN André (Virologie) / 01.09.99  
 KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98  
 KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07  
 KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08  
 KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07  
 KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98  
 LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98  
 LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011  
 LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95  
 LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10  
 LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16  
 MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03  
 MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13  
 MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16  
 MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14  
 MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94  
 MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16  
 MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99  
 MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07  
 MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13  
 MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10  
 MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93  
 MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011  
 MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009  
 OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13  
 PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15  
 PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15  
 Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011  
 REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98  
 RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02  
 ROEGEL Emile (Pneumologie) / 01.04.90  
 RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10  
 SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14  
 SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04  
 SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95  
 SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01  
 SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11  
 SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12  
 SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87  
 SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06  
 STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10  
 STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009  
 STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15  
 STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03  
 TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06  
 TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02  
 TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08  
 VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16  
 VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13  
 VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08  
 WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09  
 WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11  
 WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13  
 WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15  
 WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96  
 WITZ JEAN-Paul (Chirurgie thoracique) / 01.10.90

**Légende des adresses :**

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :**

- NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : *Hôpital de Hautepierre* : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- *Hôpital de La Robertsau* : 83, rue Himmenich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- *Hôpital de l'Elsau* : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU  
 DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ  
 DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS  
 QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
 A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

## Serment d'Hippocrate

*En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.*

*Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*

## Remerciements

**A Monsieur le Professeur Dominique Stephan, Président de thèse :** Vous me faites l'honneur de présider ce jury et je vous en suis infiniment reconnaissante. Je vous remercie pour votre implication, votre disponibilité, et vos précieux conseils tout au long de mon cursus.

**A Madame le Docteur Elena-Mihaela Cordeanu, Directrice de thèse :** Je suis très honorée et fière que tu aies accepté d'être ma directrice de thèse. Je te remercie pour ta disponibilité, ton dévouement et ton encadrement dans ce projet. Travailler avec toi est un réel plaisir, tu es une personne de confiance remplie de qualités, tant professionnelles qu'humaines. Sans toi et ton « coaching » je n'en serais pas là aujourd'hui.

**A Monsieur le Professeur Emmanuel Andres :** Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Veuillez recevoir ma plus grande considération et ma profonde gratitude.

**A Monsieur le Professeur Laurent Monassier :** Je vous remercie de faire partie du jury de cette thèse. Veuillez recevoir ma plus grande considération et ma profonde gratitude.

**Aux membres du Centre régional de pharmacovigilance de Strasbourg, les Docteurs Martine Alt-Tebacher et Aude Lambert,** qui m'ont permis de recueillir bon nombre de données.

**A l'ensemble de mes chefs rencontrés au cours de mon cursus :** Le Docteur Sébastien Gaertner, pour ses compétences et son expérience hors pair. Se former à tes côtés est un réel privilège, et un enrichissement professionnel quotidien. Le Docteur Marie-Béatrice Leimbach, c'est toi qui m'a initiée à la médecine vasculaire et je ne t'en remercierai jamais assez. Ta disponibilité, ta patience et ton soutien ont été si précieux. Je te dois énormément.

**Le Docteur Amer Hamadé**, qui a suivi mes premiers pas dans le domaine de la médecine vasculaire, merci pour votre encadrement et votre dévouement. **Les Docteurs Julie Di Cesare, Alix Faller, Aude André, Corina Mirea et Gabrielle Moser**, mes premières chefs de médecine vasculaire à Strasbourg, qui m'ont tant appris.

**L'ensemble de l'équipe de néphrologie de l'hôpital Pasteur de Colmar**, je n'aurais pu espérer meilleur premier semestre d'internat qu'à vos côtés.

Mes praticiens de médecine générale, **les Docteurs Françoise Haeffele, Patrick Strentz et Marcel Ruetsch**.

**L'ensemble de l'équipe des urgences, de gynécologie et de pédiatrie de Colmar**, vous êtes des services hors pair, et m'avez appris beaucoup.

**A mes supers collègues de médecine vasculaire** que je n'ai pas encore cité, **Khalil, Waël, Bastien, Marie, Blandine, Marion, Lucas & Jonathan**, pour votre soutien et votre bonne humeur quotidienne, je suis ravie de faire partie de votre équipe.

Que serait un internat sans vous, mes chers co-internes... La « team néphro » : **Camille, Germain, Sylvain**. La petite équipe mulhousienne avec **Naouelle**. La fine équipe du 1311 : **Anne-Cécile, Alexandre, Benjamin, Thomas**. Le groupe choc des urgences : **Marie-Noëlle, Laetitia, Solenne, Perrine, Laura, Natalia, Marie-Hélène, Elodie, Christophe, Romain, Quentin**. Mes supers collègues de gynéco-pédiatrie : **Solène, Charline, Marie-Laure, Déborah, Anne, Sarah, Clara, Bilitis, Nikoleta et Benjamin**.

Mes deux compères de P1, **Sophie et Xavier**, je n'oublierai jamais ces moments avec vous, entre découverte du jargon médical, entraide dans la bonne humeur et petites soirées du vendredi.

Mes supers copines de la Faculté, **Ma petite Clo** bien sûr, les années médecine nous ont permis de nous retrouver, quel bonheur. **Adeline, Apolline, Caroline, Camille, Célia, Emilie, Marion, Sophie**, je suis si heureuse de vous avoir rencontrées.

Mes amies de toujours, **Pauline, Eléonore, Meryl, Léa**, vous faites partie intégrante de mon existence, nous avons tellement de belles choses à partager.

Les copains, **Elise & Guillaume, GuiGui & Sara, Olivia & Mumu**, nous avons encore bon nombre de petites soirées qui nous attendent !

Ma « belle » famille **Valérie & François, Juliette & Nicolas**... Quel bonheur de vous connaître, les moments partagés ensemble sont si précieux. Un immense merci pour votre gentillesse et votre générosité.

Mes grands-parents, **Pierrette & Rémy**, j'ai de la chance de pouvoir profiter de vous encore et je ne vous le dis pas assez. Merci pour votre soutien, votre accueil toujours chaleureux et votre présence.

Mon super tonton **Daniel, Patricia**, et mes deux cousins **Camille et Maxime**, quel plaisir de profiter du bon temps avec vous.

Mon grand frère **Nicolas**, tu es le grand frère idéal, merci de m'avoir supportée toutes ces années. Nous avons je crois eu la plus belle des enfances et la plus sympa des colloqs strasbourgeoises, et maintenant encore beaucoup de belles années nous attendent...

Ma **Mutty**, je ne te le dirais jamais assez... Un immense merci pour tout ce temps que tu m'as consacré. Ta douceur et ton dévouement m'ont permis d'en arriver là aujourd'hui, je te dois tant...

Mon petit **Papa**, je t'admire tellement, tu as toujours été un exemple et un modèle à suivre pour moi, c'est sans doute pour cela que je suis un futur mini Docteur aujourd'hui...Merci pour tous tes précieux conseils, je ne serais pas là ici sans toi.

Et pour finir, **Alexandre**, voilà bientôt 9 ans que nous évoluons ensemble, ta présence, ta patience et ton amour font partie intégrantes de mes indispensables au quotidien, et nous avons encore tant à partager...

## Liste d'abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché  
ANSM : Agence nationale de la santé et du médicament  
ARAI : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II  
BMJ : British Medical Journal  
BNPV : Banque nationale de pharmacovigilance  
CO : Contraception orale  
COP : Contraception oestro-progestative  
CRI : Cercle de réflexion sur l'imputabilité  
CRPV : Centre régional de pharmacovigilance  
DCI : dénomination commune internationale  
DES : Diéthylstilbestrol  
DFG : Débit de filtration glomérulaire  
DMI : Demandes de Modifications de l'Information médicale  
EI(s) : Effet(s) indésirable(s)  
EIG : Effet indésirable grave  
EIM(s) : Effet(s) indésirable(s) médicamenteux  
EMA : Agence européenne du médicament  
EP : Embolie pulmonaire  
ETEV : Evénement thromboembolique veineux  
FDA : Food and Drug Administration  
FDR : Facteur(s) de risque  
FDRCV : Facteurs(s) de risque cardiovasculaire  
FDR-TEV : Facteur(s) de risque thromboembolique veineux  
HTA : Hypertension artérielle  
HAS : Haute autorité de santé  
ICH E2B : Conférence internationale sur l'harmonisation  
IRC : Insuffisance rénale chronique  
MDRD : Modification of diet in renal disease  
MedDRA : Dictionnaire médical des activités de réglementation  
MVTE : Maladie thromboembolique veineuse  
OMS : Organisation mondiale de la santé  
OR : Odds Ratio  
PBRER: Periodic benefit risk evaluation report  
PGR : Plan de gestion des risques  
PSUR: Periodic safety update report  
PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee  
PVWP: Pharmacovigilance Working Party  
RCP : Résumé des caractéristiques du produit  
SMR : Service médical rendu  
TIH : Thrombose induite par l'héparine  
TVP : Thrombose veineuse profonde  
TVS : Thrombose veineuse superficielle

## Table des matières

Liste des enseignants .....	3
Serment d’Hippocrate.....	15
Remerciements.....	16
Liste d’abréviations.....	20
Table des matières.....	21
Tables des figures et des tableaux.....	23
Table des figures .....	23
Table des tableaux .....	23
Avant-propos.....	24
<b>I. Introduction .....</b>	<b>25</b>
<b>I.A. La Pharmacovigilance.....</b>	<b>25</b>
I.A.1. Généralités .....	25
I.A.1.a. Historique .....	25
I.A.1.b. Définition.....	25
I.A.1.c. Bases réglementaires .....	26
I.A.1.d. Fonction .....	27
I.A.2. Pharmacovigilance internationale : Eudragilance, OMS, FDA .....	27
I.A.3. Pharmacovigilance française .....	30
I.A.3.a. Principaux acteurs .....	30
(i) ANSM .....	30
(ii) Commission Nationale de Pharmacovigilance et Comité Technique .....	30
(iii) Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).....	31
(iiii) Les professionnels de santé .....	32
(iiiii) Les laboratoires pharmaceutiques/L’industrie pharmaceutique .....	32
I.A.3.b. Système de notification/déclaration d’un effet indésirable.....	32
(i) Effets indésirables médicamenteux.....	32
(ii) Modalités de déclaration .....	33
(iii) Notifications spontanées .....	35
(iiii) Analyse des notifications.....	37
I.A.3.c. Points forts du système français de déclaration .....	38
I.A.4. Catastrophes médicamenteuses historiques : thalidomide, distylbene, médiateur .....	38
I.A.5. Actions préventives et correctives de la pharmacovigilance .....	41
I.A.5.a. Plans de gestion des risques .....	41
I.A.5.b. Mesures correctives implémentées à la suite des enquêtes de pharmacovigilance.....	43
I.A.6. Limites et obstacles actuels à la pharmacovigilance .....	45
I.A.7. Centre régional de pharmacovigilance - Alsace.....	47
<b>I.B. La maladie thromboembolique veineuse .....</b>	<b>48</b>
I.B.1. Epidémiologie.....	48

I.B.2. Physiopathologie.....	48
I.B.3. Etiologie : caractère provoqué <i>versus</i> non provoqué.....	49
I.B.4. La maladie veineuse thromboembolique d'origine médicamenteuse.....	50
<b>II. Objectifs.....</b>	<b>52</b>
<b>III. Matériels et méthodes .....</b>	<b>52</b>
III.A. Plan expérimental.....	52
III.B. Sélection des notifications.....	52
III.C. Variables recueillies .....	53
III.D. Evaluation de l'imputabilité .....	55
III.E. Analyse statistique .....	56
<b>IV. Résultats.....</b>	<b>58</b>
IV.A. Effets indésirables déclarés .....	58
IV.B. Classes médicamenteuses concernées par les déclarations .....	59
IV.C. Détermination du degré d'imputabilité .....	60
IV.D. Caractéristiques démographiques des patients concernés par les notifications....	62
IV.E. Sous-groupes d'intérêt .....	65
IV.E.1. Contraception oestro-progestative .....	65
IV.E.2. Traitements anticancéreux .....	66
IV.E.3. Anticoagulants .....	67
<b>V. Discussion .....</b>	<b>68</b>
<b>Points forts et limites .....</b>	<b>76</b>
<b>Perspectives.....</b>	<b>77</b>
<b>VI. Conclusions .....</b>	<b>79</b>
<b>VII. Références.....</b>	<b>82</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>91</b>
<b>ANNEXE 1: Fiche de déclaration des EIM(s) au CRPV de Strasbourg.....</b>	<b>91</b>
<b>ANNEXE 2: Critères d'imputabilité des EI(s) médicamenteux (Méthode Française).....</b>	<b>92</b>
<b>ANNEXE 3: Critères d'imputabilité des EI(s) médicamenteux (Méthode OMS) .....</b>	<b>96</b>
<b>ANNEXE 4: Liste des traitements faisant l'objet d'une analyse d'imputabilité dans cette étude.....</b>	<b>98</b>

## Tables des figures et des tableaux

### Table des figures

<i>Figure 1. Les 5 objectifs principaux de la pharmacovigilance, d'après B. Bégaud.....</i>	<i>27</i>
<i>Figure 2. La triade de Virchow [44,45] .....</i>	<i>49</i>
<i>Figure 3. Sélection des déclarations .....</i>	<i>52</i>
<i>Figure 4. Evénement thromboembolique veineux déclaré .....</i>	<i>58</i>
<i>Figure 5. Evolution du nombre de déclarations sur la période d'étude (A) et comparaison avec le nombre de patients victimes de MVTE hospitalisés sur la même période(B). .....</i>	<i>58</i>
<i>Figure 6. Distribution des événements indésirables déclarés selon la classe médicamenteuse incriminée .....</i>	<i>60</i>
<i>Figure 7. Distribution des déclarations selon le type d'hormonothérapies incriminée .....</i>	<i>60</i>
<i>Figure 8. Diagramme de Venn représentant la comparaison entre les deux méthodes d'évaluation de l'imputabilité utilisées (méthode française de Bégaud et méthode OMS).....</i>	<i>61</i>
<i>Figure 9. Nombre de molécules imputées par déclaration.....</i>	<i>62</i>
<i>Figure 10. Délai de survenue de l'EIM après l'introduction du traitement imputé .....</i>	<i>62</i>

### Table des tableaux

<i>Tableau 1. Facteurs prédisposant à une MVTE [49].....</i>	<i>50</i>
<i>Tableau 2. Classes médicamenteuses incriminées .....</i>	<i>59</i>
<i>Tableau 3. Caractéristiques à l'inclusion .....</i>	<i>63</i>
<i>Tableau 4. Facteurs de risque thromboembolique veineux selon l'odds ratio thrombotique .....</i>	<i>64</i>
<i>Tableau 5. Caractéristiques des patientes sous COP présentant un ETEV .....</i>	<i>65</i>
<i>Tableau 6. Caractéristiques des patients ayant présenté un ETEV sous traitement anticancéreux.....</i>	<i>66</i>

## Avant-propos

**La maladie veineuse thromboembolique (MVTE)**, regroupant thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire (EP), est un véritable enjeu de santé publique de par sa fréquence, son caractère récidivant et sa morbi-mortalité. Le traitement repose sur une anticoagulation curative pour une durée minimale de trois mois avec possibilité d'extension selon le risque individuel de saignement ou de récurrence. L'évaluation du risque de récurrence est basée sur la présence de **facteurs de provocation identifiés** et leur caractère persistant ou non.

Certains médicaments ont des effets pro-thrombogènes plus ou moins notoires et sont responsables d'événements thromboemboliques veineux (ETEVE). Connus de longue date, le risque thrombotique veineux associé aux **traitements hormonaux** (contraception orale combinée) a fait l'objet d'une attention toute particulière auprès des autorités de santé, étant le cas de figure le plus documenté. Cependant, **l'imputabilité médicamenteuse** d'un ETEVE représente un sujet souvent négligé au cours de la prise en charge d'un patient victime de MVTE, demeurant peu abordé dans les recommandations actuelles. Pourtant, mieux connaître les molécules pourvoyeuses de MVTE permettrait de prévenir voire de dépister précocement les ETEVE et, le cas échéant, discontinuer le traitement incriminé. Le vecteur des informations concernant les effets indésirables médicamenteux (EIM) est représenté par **la pharmacovigilance** qui a comme vocation de centraliser les EIM notifiés et, le cas échéant, faire modifier le résumé des caractéristiques d'un produit et ses précautions d'emploi.

**L'objectif** de ce travail a été de répertorier l'ensemble des déclarations d'un ETEVE d'origine médicamenteuse présumée, effectuées auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) strasbourgeois et émanant d'un service hospitalier de médecine vasculaire.

Dans un premier temps, nous aborderons le système de notifications spontanées constituant la base de la pharmacovigilance, ainsi que l'épidémiologie et les facteurs de risque de MVTE. Dans un second temps, nous analyserons les données concernant les déclarations de pharmacovigilance effectuées entre 2001 et 2017 par le Service de médecine vasculaire du CHU de Strasbourg.

## **I. Introduction**

### **I.A. La Pharmacovigilance**

#### **I.A.1. Généralités**

La pharmacovigilance répertorie les effets indésirables médicamenteux (EIMs) notifiés par les patients et les professionnels de santé.

##### **I.A.1.a. Historique**

Le système français de pharmacovigilance a été créé en 1979, mais il existait déjà des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) auparavant. Il a évolué au fil du temps. Les médecins ont l'obligation de lui notifier les événements indésirables depuis 1984, les pharmaciens depuis 1995. Les informations sont recueillies de façon décentralisée dans les CRPV (une particularité par rapport à d'autres pays, qui favorise les échanges), alors que les décisions sont centralisées au niveau de l'ANSM. La notification éventuelle au laboratoire pharmaceutique ne dispense pas de signaler l'évènement indésirable au CRPV. Certains changements sont très récents, comme l'obligation pour les pharmaciens de signaler tout évènement indésirable médicamenteux porté à leur connaissance et non plus seulement ceux relatifs aux médicaments qu'ils ont délivrés [1].

##### **I.A.1.b. Définition**

La pharmacovigilance est définie par l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'EI des médicaments ou produits mis sur le marché à titre onéreux ou gratuit, que ce risque soit potentiel ou avéré. La pharmacovigilance englobe la prévention, l'identification, l'évaluation et la correction du risque médicamenteux potentiel ou avéré (iatrogénie médicamenteuse). Elle s'attache notamment à évaluer les facteurs évitables du risque médicamenteux [2].

### **I.A.1.c. Bases réglementaires**

Depuis la loi du 7 juillet 1980, la pharmacovigilance repose sur une base législative, et son organisation a été précisée par plusieurs décrets :

- Le premier, en 1982, officialise son organisation à la fois régionale (CRPV) et centrale (Comité technique, Commission nationale), placée actuellement sous le contrôle de l'ANSM ;
- Le deuxième, en 1984, institue une obligation de déclaration des événements indésirables médicamenteux (EIM) pour les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes. Cette déclaration obligatoire ne peut être adressée à l'industrie pharmaceutique, d'après le principe selon lequel "on ne peut pas être juge et partie". Les industriels sont tenus d'adresser les notifications qu'ils pourraient avoir eues à la Commission Nationale de Pharmacovigilance, c'est-à-dire au système officiel mis en place. Etrangement les pharmaciens n'avaient pas été pris en compte dans ce système et, encore plus remarquable, la plupart n'avaient que peu réagi. Cela paraissait illogique et à leur demande, et de manière tout à fait légitime, l'obligation de déclaration a été étendue aux pharmaciens en 1995, avec l'adoption de deux décrets : l'un concernant l'organisation générale de la pharmacovigilance, l'autre la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang.

Nous retiendrons cependant que l'essentiel de l'organisation du système français était mis en place dès 1984, les modifications réglementaires survenues par la suite n'ont concerné que des adaptations en somme mineures [3].

- Enfin l'Agence du médicament a édité en 1994 et en 1997, un recueil de Bonnes pratiques de pharmacovigilance, recommandations ayant pour objectif de définir les rôles des professionnels de Santé, des autorités et du responsable de la mise sur le marché d'un médicament. Elles sont également destinées à assurer l'authenticité et la qualité des données

recueillies, contribuant ainsi à la mise en place d'un système d'assurance de la qualité en pharmacovigilance. Ces recommandations garantissent également la confidentialité des informations sur l'identité des personnes ayant présenté ou notifié un EI, des abus, ou des mésusages de médicaments [4].

#### **I.A.1.d. Fonction**

Les principaux objectifs des programmes de pharmacovigilance (Figure 1) sont :

- D'améliorer la prise en charge et la sécurité des patients pour tout ce qui implique l'utilisation des médicaments et les interventions médicales et paramédicales ;
- D'améliorer la santé et la sécurité publiques pour tout ce qui implique l'utilisation des médicaments ;
- De contribuer à l'évaluation des bienfaits, de la nocivité, de l'efficacité et des risques présentés par les médicaments et d'encourager une utilisation sûre, rationnelle et plus efficace de ceux-ci (y compris sur un plan économique) ;
- De promouvoir une meilleure connaissance de la pharmacovigilance et une éducation et une formation clinique dans ce domaine et d'améliorer l'efficacité de la communication pertinente avec les professionnels de la santé et le grand public [5].

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Détecter le plus tôt possible d'éventuels EI(s) jusque-là inconnus</li> <li>2. Quantifier le risque correspondant</li> <li>3. Comprendre le mécanisme de l'EI pour imaginer des mesures susceptibles de réduire le risque</li> <li>4. Mettre en œuvre ces mesures</li> <li>5. Vérifier l'efficacité de ces mesures</li> </ol> |
|---|

**Figure 1. Les 5 objectifs principaux de la pharmacovigilance, d'après B. Bégaud**

#### **I.A.2. Pharmacovigilance internationale : Eudravigilance, OMS, FDA**

Le Programme OMS de pharmacovigilance internationale a été lancé en 1968 pour mettre en commun les données existantes sur les réactions indésirables médicamenteuses. Il s'agissait à l'origine d'un projet pilote mené dans dix pays s'appuyant sur les systèmes nationaux existants

de notification des EI(s). Depuis, ce réseau a été considérablement élargi au fur et à mesure que davantage de pays dans le monde mettaient en place des centres nationaux de pharmacovigilance pour l'enregistrement des réactions indésirables d'origine médicamenteuse. Actuellement, 86 pays participent à ce programme qui est coordonné par l'OMS avec l'aide de son centre collaborateur d'Uppsala, en Suède. Le centre collaborateur se charge d'alimenter la base de données mondiale VigiBase® sur les EIM. Actuellement, cette base de données contient plus de 3 millions de notifications de réactions indésirables. Le centre collaborateur de l'OMS analyse les notifications arrivant dans la base de données afin de :

- Recenser précocement les signaux d'alerte concernant des EIG à des médicaments
- Evaluer le risque
- Entreprendre des recherches sur les mécanismes pouvant aider à mettre au point des médicaments plus sûrs et plus efficaces.

L'OMS, à travers un comité consultatif, joue un rôle important dans la formulation d'avis d'experts sur toutes les questions relatives à la sécurité et à l'innocuité des médicaments. Ce comité se charge aussi de promouvoir l'adoption de politiques et de lignes d'action cohérentes entre les Etats Membres et de renseigner les entités concernées sur les mesures prises dans d'autres pays [5].

La grande majorité des médicaments étant enregistrée dans de nombreux pays, le système de pharmacovigilance français est en lien étroit avec les systèmes de pharmacovigilance étrangers et notamment européens. Ceci permet d'être informé des signaux identifiés hors de France et d'analyser leurs éventuels impacts. En 2012, une nouvelle réglementation européenne a été lancée. Celle-ci avait pour but de réduire le nombre d'EI(s) par les moyens suivants :

- Collection de données de meilleure qualité sur les médicaments
- Évaluation rapide et fiable des signaux de pharmacovigilance
- Actions réglementaires efficaces pour promouvoir le bon usage du médicament

- Implication des patients
- Transparence accrue et meilleure communication.

Le Pharmacovigilance Working Party (PVWP) a évolué en Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) dont le périmètre a été élargi. Le PRAC a un rôle analogue au Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) pour l'ensemble des vingt-huit pays de l'Union européenne quant au suivi des signaux ou risques en cours d'évaluation. Cependant, son champ d'activité est plus large car il suit d'autres domaines (rapports d'évaluation des Periodic safety update report (PSUR)/ Periodic benefit risk evaluation report (PBRER), plans de gestion des risques, audit et inspections etc.).

Une seule base de données de pharmacovigilance (Eudravigilance®) enregistre tous les cas d'EI(s) rapportés par les systèmes publics de pharmacovigilance ou par les firmes pharmaceutiques. Certains pays européens, dont la France, conservent une base de données propre afin de faciliter les évaluations locales. Cette législation européenne a été déclinée en droit français [6].

La Food and Drug Administration (FDA, « Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux ») est l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments. Cet organisme a, entre autres, le mandat d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des États-Unis. Le système de notification d'événements indésirables de la FDA (FAERS) est une base de données qui contient des rapports d'événements indésirables, des rapports d'erreurs médicamenteuses et des plaintes sur la qualité des produits entraînant des événements indésirables soumis à la FDA. La base de données est conçue pour soutenir le programme de surveillance de la sécurité après commercialisation de la FDA pour les produits biologiques thérapeutiques et thérapeutiques. Elle est conforme aux directives internationales sur les rapports de sécurité publiés par la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH

E2B). Les événements indésirables et les erreurs de médication sont codés à l'aide de termes dans la terminologie du Dictionnaire médical des activités de réglementation (MedDRA)[7].

### **I.A.3. Pharmacovigilance française**

#### **I.A.3.a. Principaux acteurs**

##### *(i) ANSM*

L'ANSM est l'autorité compétente en matière de pharmacovigilance. Elle veille à la sécurité de l'emploi des médicaments et contribue à leur bon usage. Elle assure la mise en œuvre et coordonne le système national de pharmacovigilance. Le système national s'intègre dans une organisation européenne pour l'autorisation et la surveillance des médicaments

La veille sanitaire repose sur :

- Le signalement des EI(s) par les professionnels de santé et les industriels
- Le recueil, l'exploitation et l'évaluation de toute information concernant le risque d'EI(s)
- La réalisation d'études ou de travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments
- La mise en place d'actions nécessaires à l'exercice de la pharmacovigilance
- La prise de mesures correctives ou préventives

Le rôle de l'ANSM consiste notamment à :

- Évaluer toutes les déclarations d'EI(s) qui lui parviennent
- Informer les professionnels de santé des procédures et des recommandations établies
- Coordonner l'activité des centres régionaux de pharmacovigilance
- Mettre en place des groupes de réflexion scientifique et méthodologique (5)

##### *(ii) Commission Nationale de Pharmacovigilance et Comité Technique*

La commission Nationale de Pharmacovigilance est une instance destinée, au vu des travaux

du Comité Technique, à donner un avis au Directeur Général de l'ANSM. Elle est convoquée tous les deux mois, mais peut être amenée à siéger en session extraordinaire, si nécessaire.

Le décret du 29 janvier 2004 a élargi sa composition à 39 membres.

Elle se prononce sur les résultats des enquêtes préparées par le Comité Technique et rend un avis qui peut aller de la simple surveillance du médicament à son retrait immédiat du marché, en passant par les modifications du libellé de l'Autorisation de Mise sur le Marché (restrictions d'indications, ajouts de contre-indications, précautions d'emploi, etc.) ou encore la diffusion d'une information destinée au corps médical sous forme de courrier, voire au grand public [3].

Le Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) est composé de chaque responsable de CRPV et du directeur de la surveillance de l'ANSM ; il délivre ses recommandations en matière de suivi, d'analyse et de prévention des risques au travers d'enquêtes de pharmacovigilance [6].

Il est chargé de préparer les travaux de la Commission Nationale de Pharmacovigilance. Ses missions sont la coordination et l'évaluation des informations recueillies par les CRPV, la mise en place et le contrôle de la qualité des enquêtes de pharmacovigilance concernant un produit [3].

### *(iii) Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)*

La mission générale des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) est de surveiller, d'évaluer et de prévenir les risques médicamenteux potentiels ou avérés et de promouvoir le bon usage du médicament. Il existe 31 CRPV répartis sur toute la France.

Les CRPV sont au cœur du système de déclaration puisque qu'ils assurent le recueil et la transmission des EI(s) à l'ANSM. Ils sont chargés de remplir une mission d'expertise au sein du système national de pharmacovigilance en conduisant les enquêtes de pharmacovigilance et/ou en assurant une évaluation de dossiers (demande d'AMM, demande de modification de l'information...).

Ils assurent également une mission d'information en matière de pharmacovigilance, notamment en renseignant les professionnels de santé et en participant à leur formation et en faisant remonter les informations portées à leur connaissance au niveau de l'ANSM (usage abusif, mésusage, produit défectueux...) [8].

*(iii) Les professionnels de santé*

Les professionnels de santé jouent un rôle fondamental dans le système national de pharmacovigilance : ils sont habilités, à prescrire les médicaments, les administrer ou les délivrer. Ils assurent d'autre part le suivi médical des patients. La pharmacovigilance repose sur le signalement, sans délai, par les professionnels de santé, des EI(s) susceptibles d'être dus à un médicament. Dès qu'ils soupçonnent un lien, même s'il n'est pas certain, une déclaration peut être effectuée auprès du centre régional de pharmacovigilance [8].

*(iiii) Les laboratoires pharmaceutiques/L'industrie pharmaceutique*

Toute entreprise ou organisme exploitant un médicament ou produit à usage humain doit mettre en place un service de pharmacovigilance dans le but d'assurer le recueil, l'enregistrement et l'évaluation scientifique des informations relatives aux EI(s) susceptibles d'être dus à des médicaments. Ceci permet de mettre en place des mesures de prévention et de réduction des risques et au besoin de prendre des mesures appropriées.

Ce service est placé en permanence sous la responsabilité d'une personne qualifiée justifiant d'une expérience en matière de pharmacovigilance.

Le responsable de pharmacovigilance doit veiller au respect des obligations de déclaration de pharmacovigilance auprès de l'ANSM.

**I.A.3.b. Système de notification/déclaration d'un effet indésirable**

*(i) Effets indésirables médicamenteux*

➤ **Définition**

Les EIMs sont définis par une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique. Cette définition datant de 2000, inclut les réactions résultant d'un mésusage d'un produit de santé (usage abusif, erreurs médicamenteuses...), un syndrome de sevrage lors de son arrêt, et toute réaction nuisible pouvant découler d'une mauvaise qualité du produit de santé [9].

➤ **Classification**

*Attendus/inattendus*

Un effet indésirable (EI) inattendu est défini par un EI dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-21 [10].

*Graves/non graves*

Un EI grave est défini par un EI léthal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale (article L 5121-153 du Code de la santé publique) [10].

*Mésusage/sur-utilisation/sous-utilisation*

Un mésusage est défini par une utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-21 (Code de santé publique) [10].

*(ii) Modalités de déclaration*

Plusieurs méthodes de surveillance des EIM sont utilisées en pharmacovigilance en France. Il s'agit de :

- La **notification spontanée**, qui est de loin la plus employée (détaillée ci-après)
- Les **études épidémiologiques**, dont les deux grands types sont les études de cohorte et

les études cas-témoins. Elles sont plus coûteuses ou nécessitent une méthodologie complexe ; en pratique, il est donc plus difficile de les mettre en œuvre. Toutefois, leur développement est actuellement encouragé par l'ANSM [4].

- La **notification « encouragée »** et la **notification « renforcée »** sont des notifications ciblées sur un médicament ou une catégorie de médicaments précis, concernant éventuellement un ou plusieurs événements indésirables déterminés, effectuées par les professionnels de santé suite à une demande spécifique des autorités en charge de la pharmacovigilance. L'objectif est de recueillir en peu de temps un nombre d'observations aussi élevé que possible. Cette méthode vise à pallier à la sous-notification de nombreux cas d'évènements indésirables jamais déclarés.
  - ✓ La **notification « encouragée »** consiste à demander à toute personne en rapport avec un CRPV s'il a observé un EI recherché
  - ✓ Dans la **notification « renforcée »**, la demande est adressée aux professionnels de santé prescripteurs du/des médicament(s) en question, préalablement identifiés par l'intermédiaire de l'Assurance Maladie. La conjonction d'au moins 3 notifications spontanées concordantes génère un signal d'alerte qui sera ensuite analysé et, si besoin, complété par des études de pharmaco-épidémiologie.

Depuis peu, en application de la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, l'obligation de déclaration concerne « tout EI suspecté d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article L. 5121-1 du Code de la santé publique », sans exclure les EI(s) bénins ou connus [11]. Auparavant, seuls les événements indésirables graves et/ou inattendus susceptibles d'être liés à l'utilisation d'un médicament ou produit mentionnés à l'article 5121-1 devaient être obligatoirement déclarés.

Peuvent également être déclarés (cela est recommandé mais non obligatoire) : tout cas de

surdosage, toute exposition lors de la grossesse ou de l'allaitement, toute observation de perte d'efficacité, tout défaut de qualité (il existe pour cela un formulaire spécifique) toute interaction médicamenteuse (ou alimentaire), tout autre effet ou situation ayant une conséquence néfaste, potentielle ou avérée pour la santé, tout autre évènement indésirable considéré comme pertinent [2,8] .

Les substances psychoactives représentent un cas particulier : lorsque l'évènement indésirable survient dans un contexte d'abus ou de surdosage, la déclaration doit s'effectuer auprès du système national de pharmacodépendance (addicto-vigilance) et non celui de pharmacovigilance [2].

Dans le cas des produits dérivés du sang, la nécessité d'assurer la traçabilité des produits et les risques infectieux sont à l'origine de deux particularités :

- Tous les évènements indésirables sont à déclarer (préconisation préalable à la loi du 29 décembre 2011)
- La déclaration est faite auprès du correspondant de pharmacovigilance nommé dans chaque établissement de santé, lequel relaie l'information au CRPV dont il dépend [12].

Les erreurs médicamenteuses (avérées ou potentielles) ayant entraîné un EI doivent faire l'objet d'une notification au CRPV, tandis que le signalement d'une erreur médicamenteuse (avérée, potentielle ou latente) n'ayant pas provoqué d'EI peut être transmis directement au Guichet Erreurs Médicamenteuses de l'ANSM [13].

### *(iii) Notifications spontanées*

La notification spontanée est la méthode la plus couramment utilisée en pharmacovigilance après la commercialisation du produit, indispensable pour repérer des EI(s) nouveaux ou rares [14].

La notification spontanée des EIM permet d'émettre des alertes de pharmacovigilance, mais elle a également une autre fonction : c'est la première source de données conduisant à un arrêt

de commercialisation pour des raisons de sécurité sanitaire. La majorité (90%) des décisions en matière de pharmacovigilance sont prises sur des données recueillies par la notification spontanée.

La notification se fait généralement sur le formulaire Cerfa n°10011\*03 (Annexe 1).

Il y figure :

- Des informations concernant **le patient** : les trois premières lettres du nom (pour conserver l'anonymat), la date de naissance, le sexe, le poids et d'éventuels facteurs favorisants. Ceci permettra de cibler la survenue d'EIM plus fréquents dans certains types de population (jeune/âgée ; féminine/masculine ; adulte/pédiatrique)
- Des informations concernant **le produit** : les différents médicaments absorbés et leur posologie, la date de survenue de l'EIM et la date de fin de l'EIM. Ces données permettront ensuite de réaliser des études d'imputabilité médicamenteuse.
- La description de **l'évènement indésirable**.

Cette méthode présente l'avantage d'être peu coûteuse, d'être accessible à tous, et de pouvoir déclencher une alerte rapide.

Néanmoins, on note une sous notification très importante : seulement 10 à 20% des EIM seraient déclarés en France [4]. De plus, il existe une nette diminution du taux de notifications au fil du temps : les deux premières années de commercialisation d'un nouveau médicament enregistrent, en raison de la nouveauté du produit, un pic de notifications ; leur nombre décroît ensuite plus ou moins rapidement.

Malgré ces quelques inconvénients, la notification spontanée reste la base irremplaçable de la surveillance des EIM après la commercialisation des médicaments. Elle a permis, ces dernières années, le retrait de médicaments dont le rapport bénéfice/risque était défavorable et reste une méthode efficace pour détecter des alertes.

*(iii) Analyse des notifications*Imputabilité & retour au déclarant

Une enquête de pharmacovigilance peut être conduite par un ou plusieurs centres associés. Elle consiste à regrouper toutes les observations de pharmacovigilance relevées en France pendant une période donnée, à propos d'un médicament ou d'une famille de médicaments, en ce qui concerne ses effets indésirables dans leur ensemble ou un type d'effet indésirable particulier.

Le CRPV valide ou non une relation causale entre le symptôme et la prise de médicament, selon la méthode d'imputabilité française (définie selon Bégaud). Il adresse alors une réponse au déclarant ou à son médecin traitant lorsque le déclarant est un médecin. Si l'imputabilité du médicament est retenue, le CRPV enregistre le cas dans une base nationale de pharmacovigilance, qui permet de recenser des effets indésirables, connus ou méconnus. Le comité technique de pharmacovigilance signale ces effets indésirables à l'ANSM. L'ANSM corrige les informations du médicament (précautions d'emploi, effet indésirable, contre-indication) et adopte des mesures (restriction d'utilisation, voire retrait du produit) [15]. Des bulletins d'information sont très régulièrement publiés par les différents CRPV et peuvent être consultés sur leur site respectif. Ils seront prochainement accessibles sur celui du réseau des CRPV. Par ailleurs, à l'heure des professionnels de santé adeptes des réseaux sociaux et étudiants en santé ultra-connectés, la pharmacovigilance devait s'adapter à cette santé 2.0. Aussi, depuis fin 2016, il est possible de suivre le réseau des CRPV sur Twitter (@reseau\_CRPV). Y sont diffusés des informations validées, des actualités sur le médicament et, tous les vendredis, un #pharmacoQuiz pour tester ses connaissances de façon ludique (30). Au niveau international, les informations sont échangées entre l'ANSM, l'European Medicines Agency (Londres, Royaume-Uni) et le World Health Organisation Uppsala Monitoring Center

(Uppsala, Suède).

L'enseignement en pharmacovigilance s'adresse à toutes les catégories de professionnels de santé, puisque tous sont concernés et devraient être sensibilisés à l'action de santé publique à laquelle il leur est demandé de participer. Il est dispensé au cours de la formation initiale (étudiants en médecine, pharmacie, soins infirmiers mais aussi futurs kinésithérapeutes, orthophonistes) ou entre dans le cadre de la formation continue.

### **I.A.3.c. Points forts du système français de déclaration**

Les principales forces du système français de déclarations concernent [16] :

- Les notifications spontanées permettant de déceler de nombreux EI(s). En effet, une série de cas correctement documentée suffit souvent à alerter et à justifier des décisions rapides de protection des populations
- Le recours aux études épidémiologiques (pharmaco-épidémiologie). En effet, c'est grâce à des études de suivi de personnes traitées (études observationnelles) et aux analyses des résultats de plusieurs essais cliniques (méta-analyses) que le rôle des médicaments dans la genèse de plusieurs maladies ou évènements délétères fréquents a été découvert, et que leur incidence a pu être évaluée
- La proximité des centres et systèmes nationaux et régionaux de pharmacovigilance par rapport aux professionnels, leur expertise scientifique et clinique, et leur indépendance, concourent à une analyse rigoureuse des notifications, et permet d'assurer le retour d'informations vers les déclarants, et de diffuser les informations pertinentes.

### **I.A.4. Catastrophes médicamenteuses historiques : thalidomide, distylbene, médiator**

Le passage des années 1950 aux années 1960 va connaître le désastre le plus ravageur de l'histoire de la pharmacovigilance. Commercialisé en 1956 par la Chemie Grünenthal en Allemagne de l'Ouest, **le thalidomide** fut principalement utilisé comme hypnotique/sédatif

puis, plus tard, pour lutter contre les nausées chez la femme enceinte. Des études, conformes à ce qui était demandé à l'époque, avaient été réalisées chez l'animal et s'étaient montrées « rassurantes », sans preuve d'effet tératogène. Par ailleurs la notion de « barrière placentaire » laissait alors supposer que le fœtus était protégé des xénobiotiques circulants chez la femme enceinte. Le succès commercial fut au rendez-vous et le thalidomide sera commercialisé dans de nombreux pays sous divers noms de spécialité, avec une réputation d'efficacité et de sécurité qui en faisait une alternative intéressante aux barbituriques, très utilisés alors et dont les EI(s) et les risques en cas de surdosage inquiétaient. Les premiers signaux de sécurité apparaissent en 1960 et font état de neuropathies, mais très rapidement la constatation de malformations congénitales habituellement rares, comportant des cas de phocomélie ou d'agénésie des membres chez des nouveau-nés, est faite et mise initialement sur le compte des essais nucléaires concomitants. Une relation avec la prise du thalidomide sera envisagée pour la première fois en octobre 1961 par le généticien allemand Widukind Lenz, lors d'un congrès à Düsseldorf, et sera confirmée en décembre de la même année par une lettre adressée à la rédaction du Lancet par William McBride, médecin australien, qui avançait une augmentation de l'incidence des malformations au cours de la grossesse de 20 % en présence du produit. Les retraits du marché du thalidomide interviendront à partir du mois de novembre 1961. Les études de tératogénèse animale, qui avaient toutes été réalisées chez des rongeurs, seront complétées par d'autres espèces, avec la mise en évidence très claire du potentiel tératogène du produit. Plus de 12000 malformations, ne se limitant pas aux seules anomalies des membres furent enregistrées, principalement en Europe, en Australie et au Canada. Aux États-Unis, le thalidomide ne sera pas commercialisé et la France fut elle aussi épargnée [17,18].

Dix ans après, dans les années 1970, le **diéthylstilbestrol (DES)** amènera l'idée que des EI(s) de médicaments utilisés chez la mère et touchant la fille in utero pouvaient se révéler très à

distance de l'exposition.

Le DES, œstrogène non stéroïdien a été largement utilisé jusque dans les années 1970 devant des menaces d'accouchement prématuré. L'intérêt du produit dans cette indication était cependant très discuté.

De 1967 à 1970, Herbst *et al.* vont prendre en charge, dans un service de gynécologie de Boston, 7 cas d'adénocarcinome du vagin survenus chez des jeunes femmes de 15 à 22 ans [19].

L'évocation par une des mères de ces jeunes femmes de la responsabilité éventuelle de la prise de DES pendant sa grossesse, la rareté de tels cancers à cet âge, et l'association à des adénoses cervico-vaginales vont amener ces gynécologues à réaliser une étude cas-témoins. L'association de ces cancers à l'utilisation du DES apparaîtra très clairement dans l'étude.

Les risques retardés du DES seront précisés par la suite avec en plus du risque cancérogène, un risque malformatif sur l'utérus et les trompes favorisant chez ces femmes exposées in utero la stérilité les grossesses extra-utérines et les avortements à répétition. Des anomalies portant sur l'appareil génito-urinaire sont également possibles chez les garçons.

En 1971, la réaction de la FDA fut immédiate aux États-Unis où une contre-indication du DES pendant la grossesse fut décidée. Ce ne fut malheureusement pas le cas en France où la réaction fut beaucoup plus tardive et on estime qu'environ 160000 expositions au DES ont eu lieu in utero. L'histoire du DES a comme particularité d'avoir été l'une des toutes premières où la pharmaco épidémiologie, utilisée de façon conjointe à la notification spontanée, a permis de prendre une décision rapide [17,19,20].

**Le benfluorex, (Mediator®)**, mis au point par les laboratoires Servier, a été commercialisé à partir de 1976. Il était indiqué en complément d'un régime et chez les diabétiques en surpoids.

A partir des années 1990, les premières alertes commencèrent à arriver et concernaient des problèmes cardiaques (valvulopathie) et respiratoires (Hypertension artérielle pulmonaire).

Le benfluorex, composant du Mediator®, fut interdit dès 1995 dans les préparations en pharmacie. Le Mediator®, lui, resta cependant en vente.

En 1998, l'Union régionale des caisses d'assurance-maladie de Bourgogne informa la direction de l'Agence du médicament de "prescriptions inutiles, voire dangereuses pour la santé".

Dans les années 2000, le groupe Servier s'engagea alors à réaliser une étude sur le Mediator® à la suite d'une notification à Marseille d'un premier cas de valvulopathie chez un patient prenant le médicament. Les premiers résultats furent exposés à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) en juin 2009.

Le médicament fut finalement retiré du marché en Italie et en Espagne en 2005.

A noter qu'en 1997, les Etats-Unis avaient déjà interdit les fenfluramines, molécules de la famille du Mediator®. L'Isoméride, coupe-faim produit par le groupe Servier, issu de la même famille des fenfluramines, était aussi interdit en France depuis 1997.

Selon plusieurs études pharmaco-épidémiologiques indépendantes, ce produit serait responsable de 500 à 2 000 morts (en ne tenant compte que des décès liés aux valvulopathies) et de plus de 3 500 hospitalisations. Le Mediator® deviendra un scandale de santé publique.

Jusqu'à son retrait en 2009, 145 millions de boîtes ont été vendues. Plus de 5 millions de personnes en ont consommé [21].

## **I.A.5. Actions préventives et correctives de la pharmacovigilance**

### **I.A.5.a. Plans de gestion des risques**

Depuis 2005, l'agence européenne et les agences nationales de sécurité des médicaments disposent d'un outil supplémentaire permettant de surveiller les médicaments mis sur le marché, grâce au développement des plans de gestion des risques [22]. Ces derniers ont pour objectif de caractériser et quantifier, mais aussi de prévenir ou de mieux maîtriser les risques associés à un médicament ainsi que de compléter les données mises à disposition lors de l'autorisation de

mise sur le marché avec celles obtenues en conditions réelles d'utilisation. Les plans de gestion des risques sont soumis par les industriels dans le cadre du dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour toute nouvelle demande d'AMM. Ils peuvent également être requis, par les autorités, après la commercialisation du médicament, lorsque des changements importants interviennent, comme par exemple l'ajout d'une nouvelle indication, d'un nouveau dosage ou d'une nouvelle voie d'administration ou l'identification d'un risque important. Les mesures établies dans le cadre d'un plan de gestion des risques peuvent être de natures très diverses. Elles peuvent ainsi comporter, en plus d'un suivi de pharmacovigilance dit de routine, la mise en place d'études de sécurité d'emploi post-AMM et/ou d'études d'utilisation, ainsi que la mise à disposition par exemple de documents d'information pour les professionnels de santé ou les patients.

La liste des médicaments faisant l'objet d'un plan de gestion des risques présentée sur le site de l'ANSM correspond aux médicaments pour lesquels le plan de gestion des risques comprend au moins une mesure qui a été validée ou mise en place par l'ANSM. Ainsi, il ne s'agit pas d'un recueil exhaustif des médicaments qui font l'objet d'un Plan de Gestion des Risques, mais elle comprend :

- Des médicaments dont l'AMM nationale inclut un plan de gestion des risques,
- Des médicaments dont l'AMM européenne inclut un plan de gestion des risques dont certaines mesures (documents de minimisation ou protocoles d'études conduites en France) ont été validées par l'ANSM
- Des médicaments dont l'AMM européenne inclut un plan de gestion des risques complétés par des mesures additionnelles nationales.

Les plans de gestion des risques européens ne comprenant pas de mesures impactant la mise à disposition du produit sur le marché français ne figurent pas dans cette liste. Des informations

sur les plans de gestion des risques européens dont l'autorisation de mise sur le marché a été obtenue par une procédure centralisée sont accessibles depuis le site de l'agence européenne du médicament, l'EMA [23].

#### **I.A.5.b. Mesures correctives implémentées à la suite des enquêtes de pharmacovigilance**

Il a été observé au fil des années, des retraits de molécules, ces dernières ayant un effet potentiellement délétère sur la santé avec une balance bénéfice-risque en défaveur de ces thérapeutiques. Ces données ont pu être établies via les diverses enquêtes de pharmacovigilance menées par les CRPV.

C'est ainsi que **le Ximélagatran**, commercialisé par AstraZeneca® a été retiré du marché en février 2006. Cet inhibiteur direct de la thrombine était autorisé depuis mai 2004 dans l'Union Européenne, et commercialisé en France depuis juillet 2005. Il avait l'AMM en chirurgie orthopédique programmée (prothèse de hanche ou de genou) en prévention des thromboses veineuses, pour une durée de 11 jours.

Au cours d'un essai clinique évaluant, dans cette indication, un traitement prolongé par Ximegalatran jusqu'à 35 jours, un cas d'hépatite grave est survenu chez un patient 3 semaines après l'arrêt du traitement [24,25]. Il s'agissait alors de la première observation d'augmentation rapide des transaminases survenant quelques semaines après l'arrêt du médicament.

L'utilisation de Ximélagatran pour une durée de traitement n'excédant pas 11 jours, dans le cadre de l'indication prévue par son AMM, n'avait pas mis en évidence de risque hépatique [26].

Toutefois, les nouvelles recommandations de chirurgie orthopédique préconisant désormais un traitement anticoagulant prolongé de 35 jours, et compte tenu du risque hépatique observé dans les essais cliniques au long cours, AstraZeneca® a préféré retirer du marché le Ximelagatran. Les essais cliniques en cours ont été arrêtés, et les investigateurs informés afin d'éviter toute nouvelle inclusion de patients [27,28].

De la même façon, les **contraceptifs oraux** dits de troisième génération (contenant du désogestrel ou du gestodène) ou de quatrième génération (contenant de la drospirénone) ont fait l'objet d'une mise à jour de l'information contenue dans leur AMM et ont été dé-remboursés à compter du 31 mars 2013 [29].

Depuis l'introduction des contraceptifs oraux combinés (pilules) en 1961, le risque de thrombose veineuse est un effet indésirable bien connu, rare mais potentiellement grave. Ce risque fait l'objet d'une surveillance continue et d'une réévaluation constante, en particulier lors de chaque mise sur le marché d'un nouveau contraceptif oral. Dans le cadre de ce suivi, l'ANSM a pris connaissance de la publication d'un article du British Medical Journal (BMJ) en octobre 2011 [30]. Ces résultats avaient déjà été étudiés et discutés au niveau européen et l'Agence européenne des médicaments (EMA) avait conclu en mai 2011 que le risque de thrombose veineuse avec les contraceptifs oraux dits de troisième ou quatrième génération est deux fois plus élevé que celui observé avec ceux de deuxième génération. Le rapport bénéfice/risque des contraceptifs oraux reste positif, quel que soit le progestatif utilisé [31].

Ainsi, suite à l'avis de la Commission de transparence de la HAS (Haute Autorité de santé) jugeant le SMR (service médical rendu) des pilules troisième génération insuffisant, le ministère des affaires sociales et de la santé avait annoncé sa décision de mettre fin au remboursement de cette catégorie de contraceptifs oraux [32,33].

En novembre 2012, la HAS éditait une fiche de bon usage sur les contraceptifs oraux œstro-progestatifs où elle recommandait de privilégier ceux de première ou de deuxième génération à ceux de troisième et quatrième génération devant une efficacité comparable [34].

Enfin, plus récemment, **l'Olmésartan** a aussi fait l'objet d'un déremboursement à compter du 2 janvier 2017, par deux arrêtés du 16 juin 2016 publiés au Journal Officiel du 21 juin 2016.

L'Olmésartan est un médicament de la famille des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine

II (ARAII). Il est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle et est commercialisé sous forme seule (Olmotec® et Alteis®) ou en association (CoOlmotec®, Alteisduo®, Sevikar®, Axeler®).

La décision de déremboursement s'appuie sur un avis de la HAS qui repose sur les éléments scientifiques suivants :

- Une moins bonne efficacité que les autres médicaments de la classe des ARA II. Bien que l'olmésartan diminue la pression artérielle, son efficacité sur la réduction du nombre d'événements cardiovasculaires ou sur les décès n'a pas été démontrée, contrairement à la majorité des autres ARA II disponibles et remboursés.
- Des données issues d'enquêtes nationales de pharmacovigilance françaises et d'études publiées ont mis en évidence un risque très rare d'entéropathies graves avec l'olmésartan et ce risque n'a pas été retrouvé avec les autres ARA II disponibles. Cette complication digestive pouvant apparaître des mois ou des années après le début du traitement, son diagnostic est difficile et souvent retardé, source d'une majoration des conséquences [35,36].

Ces éléments ont conduit la HAS à accorder un SMR insuffisant à ce médicament le 29 avril 2015, considérant que l'utilisation de l'olmésartan au regard des alternatives disponibles constituait une perte de chance pour les patients [37].

#### **I.A.6. Limites et obstacles actuels à la pharmacovigilance**

Les principales limites du système français de déclaration sont les suivantes :

- La sous-notification des EI(s) par les professionnels de santé et les patients (par ignorance, formation insuffisante, manque d'incitation, insuffisance des autorités sanitaires en termes de retour d'information aux déclarants)
- L'absence d'information quant au nombre total de personnes traitées avec le

médicament concerné, ou la proportion des individus traités qui subissent l'EI étudié.

- L'inertie des prises de décisions des autorités de santé, et leur opacité concernant les données de pharmacovigilance qu'elles détiennent (par paternalisme, afin de ne pas "affoler" la population ; et afin de ménager la susceptibilité des fabricants)
- La notification préférentielle des évènements rares, nouveaux ou graves. Ainsi, une maladie à faible incidence (à titre d'exemple, une hépatite fulminante ou choc anaphylactique) a plus de chance d'être notifiée qu'une maladie ou qu'un évènement délétère plus fréquent (par exemple infarctus ou chute avec fracture). Par conséquent, depuis 40 ans, les retraits du marché de médicaments ont été le plus souvent motivés par la découverte d'EI(s) correspondant à des pathologies peu fréquentes.

### **I.A.7. Centre régional de pharmacovigilance - Alsace**

Le CRPV strasbourgeois est composé de 4 praticiens permanents (deux médecins, deux pharmaciens) et 3 internes en pharmacie. Il est rattaché administrativement au Service d'hypertension artérielle et maladies vasculaires sous la responsabilité du chef de service.

Ses missions sont les suivantes :

- Analyse, documentation, évaluation d'imputabilité et validation des notifications d'EIM
- Réponse aux demandes de renseignements des professionnels de santé et des patients concernant le médicament
- Analyse des interactions médicamenteuses avec évaluation de la pertinence clinique
- Participation à la communication et la diffusion de toutes les informations relatives à la sécurité d'emploi du médicament
- Évaluation des Demandes de Modifications de l'Information médicale (DMI)
- Visite dans les services de soins pour documenter le dossier de pharmacovigilance et discussion du cas avec le notificateur.

Le CRPV strasbourgeois participe également à la Vigilances des Essais Cliniques :

- Veille au respect des obligations réglementaires de vigilance concernant les essais cliniques
- Enregistre, centralise, code et évalue les informations relatives aux EI(s) susceptibles d'être dus au(x) médicament(s) expérimental(aux), au(x) dispositif(s) médical(aux) expérimental(aux), à la recherche
- Évalue de façon continue le bénéfice-risque des essais cliniques.

## **I.B. La maladie thromboembolique veineuse**

### **I.B.1. Epidémiologie**

La MVTE est une pathologie fréquente et récidivante avec une morbidité et une mortalité importantes. Le traitement principal de cette maladie repose sur la mise en place d'une anticoagulation curative pour une durée minimale de trois mois avec possibilité d'extension selon le risque individuel de saignement ou de récurrence [38,39].

Avec une incidence annuelle de 1,5 à 3 cas pour 1000 habitants, elle est la troisième cause de maladie et de décès cardio-vasculaire après l'infarctus du myocarde (IDM) et l'accident vasculaire cérébral (AVC) [40,41]. En 2010, selon une étude menée par l'Institut de veille sanitaire, 5200 décès (2074 hommes et 3168 femmes) par MVTE, en cause initiale, ont été répertoriés en France soit un taux brut de 8,1 pour 100 000 habitants. Ce taux passait à 22,9 pour 100 000 habitants pour les décès par MVTE en cause multiple ce qui portait le nombre de décès à 14843 en 2010. L'âge moyen des patients hospitalisés pour un diagnostic principal de MVTE était de 67,6 ans. Il était significativement plus élevé chez les femmes que chez les hommes. Les principales pathologies associées au décès par MVTE étaient les cancers et les autres pathologies cardio-vasculaires, dont la prévalence augmentait également avec l'âge. Chez les personnes de plus de 80 ans, la mortalité dépassait 150 pour 100 000 individus [42].

### **I.B.2. Physiopathologie**

La thrombose veineuse est un processus pathologique qui aboutit à une activation localisée de la coagulation avec la constitution d'un thrombus dans le système veineux. Ce thrombus peut avoir provoqué une occlusion partielle ou complète de la lumière veineuse, obstruant la circulation sanguine. La thrombose veineuse est une pathologie multifactorielle décrite parfaitement par la triade de Rudolph Virchow (Figure 2) [43]:

- Ralentissement de l'écoulement sanguin (stase veineuse)
- Altération de la paroi vasculaire (lésion de la paroi vasculaire)
- Modification de l'hémostase (troubles de la coagulation)

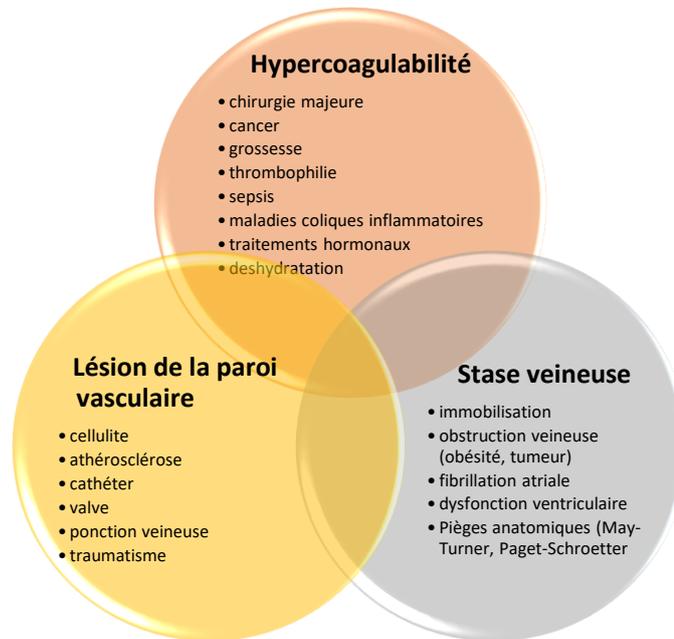


Figure 2 : La triade de Virchow [44,45]

### I.B.3. Etiologie : caractère provoqué *versus* non provoqué

La MVTE est la conséquence d'une interaction entre facteurs de risque liés au patient (habituellement permanents) et facteurs de risque liés à l'environnement (habituellement temporaires) (Tableau 1) [46].

La MVTE est considérée comme provoquée ou non provoquée selon la présence ou l'absence des facteurs de risque suivants : chirurgie récente, immobilisation prolongée (plus de 3 jours), voyage récent (plus de 6 heures), cancer actif connu, période de grossesse ou de suites de couches, traitement par œstrogènes (contraception oral ou traitement hormonal substitutif de la

ménopause [47,48]. Un cancer actif connu était défini par un diagnostic récent de cancer (< 6mois), un cancer sous traitement ou un cancer métastatique.

**Tableau 1. Facteurs prédisposant à une MVTE [49]**

<i>Facteurs de risque forts (OR ≥10)</i>	<i>Facteurs de risque modérés (2&lt;OR≤9)</i>	<i>Facteurs de risque faibles (OR ≤2)</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fracture au membre inférieur</li> <li>• Hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou fibrillation/flutter atrial (dans les 3 mois précédents)</li> <li>• Prothèse de hanche ou de genou</li> <li>• Traumatisme majeur</li> <li>• Infarctus du myocarde (dans les 3 mois précédents)</li> <li>• Antécédent d'accident thromboembolique veineux</li> <li>• Lésion de la moelle épinière</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chirurgie du genou par arthroscopie</li> <li>• Maladie auto-immune</li> <li>• Transfusion sanguine</li> <li>• Cathéter veineux central</li> <li>• Chimiothérapie</li> <li>• Insuffisance cardiaque ou respiratoire</li> <li>• Stimulant de l'érythropoïèse</li> <li>• Traitement hormonal substitutif (selon la formulation)</li> <li>• Fécondation in vitro</li> <li>• Infection (spécifiquement : pneumonie, infection urinaire et VIH)</li> <li>• Maladie intestinale inflammatoire</li> <li>• Cancer (risque plus élevé en cas de cancer métastatique)</li> <li>• Contraception orale</li> <li>• AVC avec paralysie</li> <li>• Post-partum</li> <li>• Thrombose veineuse superficielle</li> <li>• Thrombophilie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alitement &gt; 3 jours</li> <li>• Diabète</li> <li>• Hypertension artérielle</li> <li>• Immobilité en position assise (par exemple voyage : prolongé en voiture ou avion)</li> <li>• Âge avancé</li> <li>• Chirurgie laparoscopique</li> <li>• Obésité</li> <li>• Grossesse</li> <li>• Varices</li> </ul>

#### **I.B.4. La maladie veineuse thromboembolique d'origine médicamenteuse**

Certaines molécules aux effets pro-thrombogènes sont impliquées dans la survenue d'un événement thromboembolique veineux (ETEVE). Les mécanismes à l'origine de l'effet pro-thrombotique de ces médicaments sont multiples [50]:

- Une lésion endothéliale (produit de contraste, chimiothérapie)
- Une altération de la balance inhibiteurs/inducteurs de la coagulation (héparine)
- Une augmentation de l'agrégation/adhésion des globules rouges/blancs
- Une altération de la balance des facteurs stimulant/inhibant la coagulation

(contraception œstro-progestative)

- Une stase avec hyperviscosité (immunoglobulines intraveineuses).

Si la MVTE associée à la contraception orale combinée est l'exemple le plus fréquent et le plus cité de thrombose veineuse d'origine médicamenteuse, d'autres circonstances constituent aussi un contexte évocateur. Il s'agit plus particulièrement des patients cancéreux bénéficiant d'une chimiothérapie et/ou d'une hormonothérapie. Ainsi, le tamoxifène, hormonothérapie à léger effet œstrogénique utilisée dans le cancer du sein, possède un effet pro-thrombotique lié à une réduction significative de l'antithrombine, de la protéine C et de la voie de l'inhibiteur du facteur tissulaire. Le thalidomide, utilisé dans le traitement du myélome, serait responsable d'une résistance acquise à la protéine C [51].

\*\*\*\*\*

C'est ainsi que nous avons abordé le sujet des médicaments pourvoyeurs de MVTE. La pharmacovigilance recense les effets indésirables médicamenteux recueillis via des notifications spontanées provenant des professionnels de santé. L'objectif de ce travail a été de recenser l'ensemble des molécules imputées dans la genèse d'un ETEV et faisant l'objet d'une notification auprès de la Pharmacovigilance Strasbourgeoise par le Service de médecine vasculaire du CHU de Strasbourg sur une période de 16 ans.

## II. Objectifs

L'objectif de cette étude était de déterminer l'imputabilité médicamenteuse des évènements thromboemboliques veineux après analyse rétrospective de l'ensemble des déclarations réalisées par le Service de médecine vasculaire du CHU de Strasbourg entre 2001 et 2017 au CRPV.

## III. Matériels et méthodes

### III.A. Plan expérimental

Ce travail de thèse est une étude observationnelle, monocentrique, descriptive, rétrospective portant sur le recueil exhaustif de l'ensemble des notifications faites au CRPV par le service de médecine vasculaire Strasbourgeois entre le 1<sup>er</sup> janvier 2001 et le 31 décembre 2017.

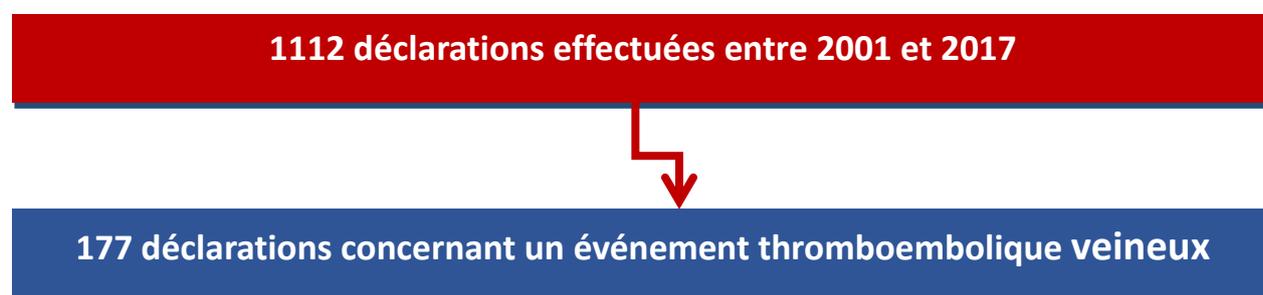


Figure 3. Sélection des déclarations

### III.B. Sélection des notifications

Afin de pouvoir rescenser l'ensemble des déclarations d'intérêt, nous avons travaillé en collaboration avec le CRPV strasbourgeois qui nous a fourni un fichier correspondant à l'extraction des notifications effectuées par le service de maladie vasculaire entre le 1<sup>er</sup> janvier 2001 et le 31 décembre 2017. Ce fichier contenait le numéro ANSM de la déclaration, le nom, prénom et date de naissance du patient ainsi que les médicaments potentiellement imputés dans l'EI.

Le nombre total de notifications était de 1112 notifications.

Afin de pouvoir déterminer l'EI en cause, les requêtes propres à chaque année ont été téléchargées en interrogeant la banque nationale de pharmacovigilance (BNPV) comme suit :

- Sélection de l'onglet « généralités »
  - ✓ avec l'origine : Strasbourg,
  - ✓ puis la date de notification initiale : le 1<sup>er</sup> janvier 2001 et finale : le 31 décembre 2017.
- La recherche a été découpée ensuite année par année afin de faciliter le recueil des données et d'éviter un encombrement trop important du système.
- Puis l'onglet « notificateur »
  - ✓ avec la qualité : l'hôpital
  - ✓ et la spécialité : le service de maladie cardiovasculaire
- Enfin, dans l'onglet « EI »
  - ✓ tout SOC confondu

Ceci nous a permis grâce à la fonctionnalité recherche (CTRL+F) en renseignant le N°ANSM de déterminer l'EI en cause.

Nous avons ainsi obtenu un total de 177 notifications où l'évènement indésirable était un évènement thromboembolique veineux. La liste exhaustive des molécules ayant fait l'objet d'une enquête d'imputabilité dans cette étude figure dans l'Annexe 4.

### **III.C. Variables recueillies**

Les dossiers patients ont été analysés via DxCare qui est le logiciel informatique du CHU de Strasbourg. Les résultats biologiques et les comptes rendus d'hospitalisation sont informatisés depuis les années 1998 et le logiciel DxCare est apparu dans les années 2009 permettant l'informatisation de la totalité du dossier médical.

L'ensemble de ces données et l'analyse complémentaire des requêtes de pharmacovigilance, nous ont permis de recueillir différentes variables caractérisant les patients.

En premier lieu, nous nous sommes intéressés aux **caractéristiques de la déclaration**. Nous

avons ainsi répertorié :

- L'évènement indésirable : évènement thromboembolique veineux
- Le nombre de molécules imputées par déclaration, variant entre 1 et 3 molécules
- Le nom de la/des molécule(s) imputée(s) par déclaration
- La posologie
- La date d'initiation de la/des molécule(s) en cause
- Le délai de survenu de l'évènement indésirable
- La date de la déclaration

Puis, nous nous sommes intéressés aux **caractéristiques des patients**. Nous avons ainsi pris en compte :

- L'âge
- Le sexe
- La fonction rénale, en notifiant le débit de filtration glomérulaire (DFG) selon deux méthodes :
  - calculée selon la formule de Cockcroft et Gault
  - estimée via le Modification of diet in renal disease (MDRD) à partir d'un taux de créatinine.

La sévérité de l'insuffisance rénale chronique (IRC) a été définie selon les critères de Nice 2008 [52]

- Le bilan hépatique en précisant si ce dernier était normal ou si on notait la présence d'une cytolyse ou d'une cholestase hépatique
- Les comorbidités du patient
- Les éventuelles co-médications

L'ensemble de ces données nous a permis de mieux définir nos déclarations, et de mieux caractériser notre population d'intérêt.

### III.D. Evaluation de l'imputabilité

L'enquête d'imputabilité a été effectuées par deux méthodes différentes.

➤ Premièrement, selon la méthode française, dite **méthode de Bégaud** (cf Annexe 2) distinguant l'imputabilité intrinsèque et l'imputabilité extrinsèque.

- L'imputabilité *intrinsèque* est établit à partir de critères :
  - **Chronologiques (C)** au nombre de 4 : chronologie incompatible (C0), chronologie douteuse (C1), chronologie plausible (C2), chronologie vraisemblable (C3)
  - **Sémiologiques (S)** au nombre de 3 : sémiologie douteuse (S1), sémiologie plausible (S2), sémiologie vraisemblable (S3)

Il existe ensuite des abaques permettant d'associer ces critères en un score d'imputabilité *intrinsèque* (I) : imputabilité incompatible (I0), imputabilité douteuse (I1), imputabilité plausible (I2), imputabilité vraisemblable (I3), imputabilité très vraisemblable (I4)

- L'imputabilité *extrinsèque* recherche les cas similaires dans la littérature. Elle repose sur des critères **bibliographiques (B)**, au nombre de 3 : non décrit (B1), publié à une ou deux reprises avec une sémiologie différente ou un médicament voisin (B2), référencé dans les ouvrages de référence tels que le Vidal (B3)

*L'ensemble de ces critères permet de définir la causalité selon Bégaud qui pourra être par ordre de probabilité croissante : incompatible, douteuse, plausible, vraisemblable ou très vraisemblable.*

➤ Deuxièmement, selon la **méthode internationale, dite méthode de l'OMS** (cf Annexe 3) basée sur différentes considérations :

- La relation chronologique entre l'administration du médicament et l'événement indésirable : délai incompatible, raisonnable ou compatible
- La présence ou non d'une maladie intercurrente : aucune, présente mais ayant un impact limité, présente et ayant un impact important
- La présence ou non d'un traitement associé : aucun, présent sans impact majeur, présent avec impact important
- L'évolution à l'arrêt du médicament imputé : évolution inconnue, ou évolution favorable
- Le mécanisme pharmacologique suspecté : inconnu, non retrouvé, douteux, connu et clairement défini
- La réaction à la réadministration de la molécule suspectée : non réalisée, négative, douteuse, positive

*L'ensemble de ces critères permet de définir l'imputabilité selon la méthode OMS qui est par ordre croissant de probabilité : improbable, possible, probable, ou certaine.*

### **III.E. Analyse statistique**

L'analyse statistique a comporté une partie descriptive et une partie inférentielle. L'analyse statistique descriptive des **variables quantitatives** s'est faite en donnant pour chaque variable, à distribution normale, la moyenne et l'écart-type et pour les variables à distribution non-gaussienne, la médiane et les quartiles Q1 et Q3. Le caractère gaussien des données a été testé par le test de Shapiro-Wilk. Le descriptif des **variables qualitatives** s'est fait en donnant les effectifs et proportions de chaque modalité dans l'échantillon. L'analyse inférentielle pour les variables qualitatives s'est faite soit avec un test du chi2 soit avec un test exact de Fisher, selon

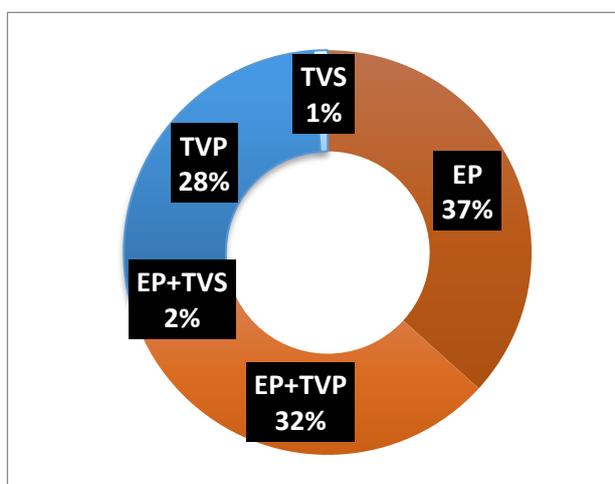
les effectifs théoriques des tableaux croisés. Pour chaque variable, le rapport de côtes et son intervalle de confiance à 95% ont été estimés. L'erreur de type I acceptée était un risque alpha de 5% que l'hypothèse nulle soit rejetée, soit une valeur de  $p < 0.05$  a été considérée comme significative.

Les comparaisons de variables quantitatives entre groupes ont été réalisées soit par un test de Student (lorsque la variable d'intérêt était gaussienne), soit par un test non-paramétrique dans le cas contraire (test de Mann-Whitney-Wilcoxon). Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R Statistical Software Version 3.2.2 R Core Team (2015) et les packages "Rcmdr", "rms", "ggplot2", "lazyeval". (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

## IV. Résultats

### IV.A. Effets indésirables déclarés

Les EI(s) déclarés dans ce travail furent les évènements thromboemboliques veineux à type de thrombose veineuse profonde (TVP), thrombose veineuse superficielle (TVS) et embolie pulmonaire (EP). Sur les 177 évènements recensés, nous avons répertorié 126 EP avec ou sans TVP/TVS, 49 TVP isolées et 2 TVS (Figure 4).

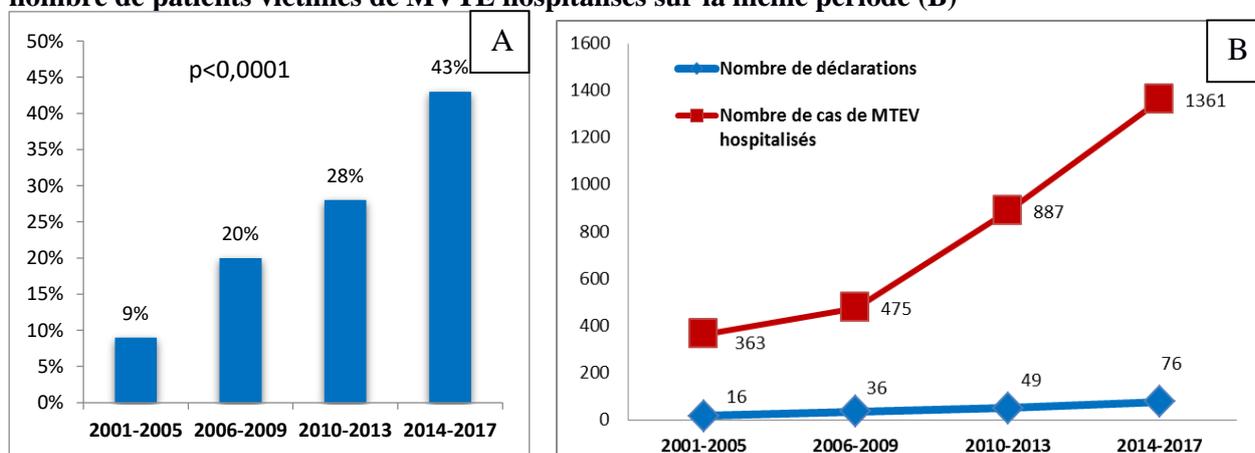


**Figure 4. Événement thromboembolique veineux déclaré**

EP: embolie pulmonaire; TVP: thrombose veineuse profonde; TVS: thrombose veineuse superficielle

La dynamique des déclarations montre une courbe ascendante avec 9% des déclarations effectuées entre 2001 et 2005, 20% de 2006 à 2009, 28% de 2010 à 2013, et 43% de 2014 à 2017 en rapport avec un plus fort recrutement de cette pathologie, mais également une sensibilisation du personnel médical au risque thrombotique médicamenteux (Figure 5).

**Figure 5. Evolution du nombre de déclarations sur la période d'étude (A) et comparaison avec le nombre de patients victimes de MVTE hospitalisés sur la même période (B)**



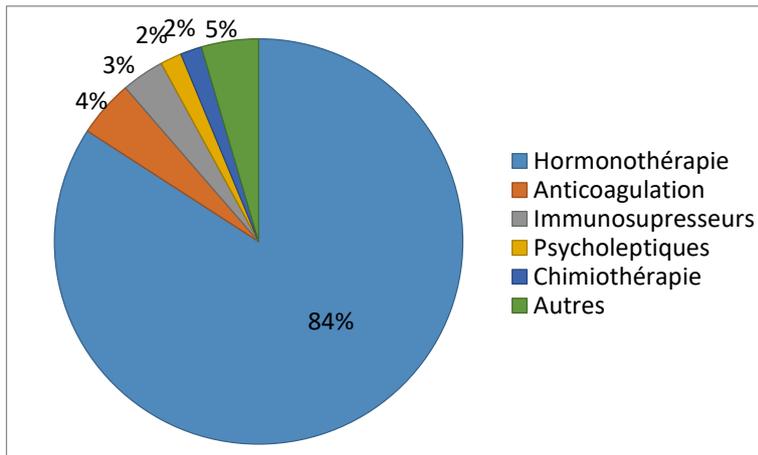
#### IV.B. Classes médicamenteuses concernées par les déclarations

Les classes médicamenteuses concernées par les déclarations étaient de plusieurs types (Tableau 2). Par ordre de fréquence, on retrouve : l'hormonothérapie (84,2%), les anticoagulants (4,5%) et les immunosuppresseurs (3,4%) (Figure 6).

**Tableau 2. Classes médicamenteuses incriminées**

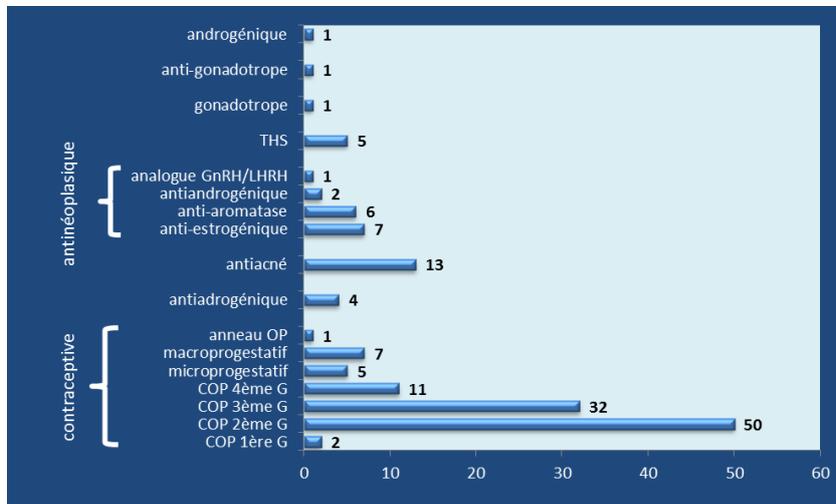
Classe	Sous-classe	No de cas
<b>Hormonothérapie</b>	<b>Contraceptive</b>	<b>108</b>
	COP 1 <sup>ère</sup> G	2
	COP 2 <sup>ème</sup> G	50
	COP 3 <sup>ème</sup> G	32
	COP 4 <sup>ème</sup> G	11
	Microprogestatif	5
	Macroprogestatif	7
	anneau OP (Nuvaring®)	1
	<b>Antiacné</b>	<b>13</b>
	éthinyloestradiol & acétate de cyprotérone (Diane35®)	
	<b>Antiandrogénique</b>	<b>4</b>
	acétate de cyprotérone (Androcur®)	
	<b>Anti-néoplasique</b>	<b>16</b>
	anti-estrogénique (Tamoxifene®)	7
	anti-aromatase (Femara®, Arimidex®)	6
	antiandrogénique (Casodex®, Enantone®)	2
	analogue GnRHLHRH	1
	<b>Traitement hormonal substitutif</b>	<b>5</b>
	macroprogestatif +/-17-béta-oestradiol	
	<b>Gonadotrope</b>	<b>1</b>
	<b>Anti-gonadotrope</b>	<b>1</b>
	<b>Androgénique</b>	<b>1</b>
<b>Anticoagulation</b>		<b>8</b>
	HNF	4
	HBPM	1
	AOD	3
<b>Chimiothérapie</b>	Capecitabine®, Glivec®, Thalidomide®	<b>3</b>
<b>Immunosuppresseur</b>		<b>6</b>
	Antirejet	4
	Méthotrexate	1
	Corticoïde	1
<b>Psycholeptique</b>		<b>3</b>
	Neuroleptique	2
	Antidépresseur	1
<b>Antiviral</b>		<b>2</b>
	anti-VHC	1
	anti-VIH	1
<b>Anti-ostéoporose</b>		<b>2</b>
	modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux estrogènes	1
	anticorps monoclonal anti RANKL	1
<b>Antihypertenseur</b>		<b>2</b>
	inhibiteur calcique	2
<b>Antianémique</b>	EPO	<b>1</b>
<b>Anti-déméntiel</b>		<b>1</b>

AOD : anticoagulant oral direct ; COP : contraception oestro-progestative ; EPO : érythropoïétine ; G: génération; HBPM: héparine de bas poids moléculaire; HNF: héparine non-fractionnée; OP : oestro-progestatif ; VHC: hépatite virale C; VIH: virus de l'immunodéficience humaine.



**Figure 6. Distribution des événements indésirables déclarés selon la classe médicamenteuse incriminée**

L'hormonothérapie constituait la classe médicamenteuse la plus fréquemment concernée par la déclaration d'un EIM à type d'ETEV et se déclinait en plusieurs sous-classes selon l'indication : à visée contraceptive, antinéoplasique, antiacnéique, substitutive, antiandrogénique, androgénique, gonadotrope, anti-gonadotrope (Figure 7).



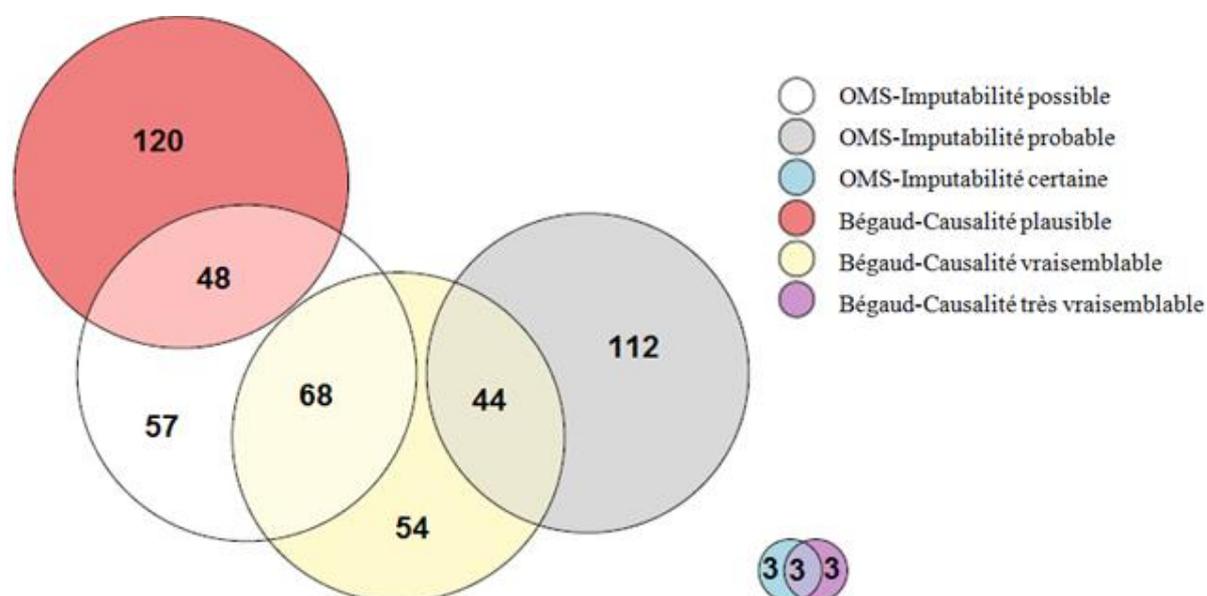
**Figure 7. Distribution des déclarations selon le type d'hormonothérapies incriminée**

COP: contraception œstro-progestative; G: génération; GnRH: hormone de libération des gonadotrophines; LH-RH: hormone de libération de la lutéinostimuline ; OP : œstro-progestatif ; TSH : traitement hormonal substitutif.

#### IV.C. Détermination du degré d'imputabilité

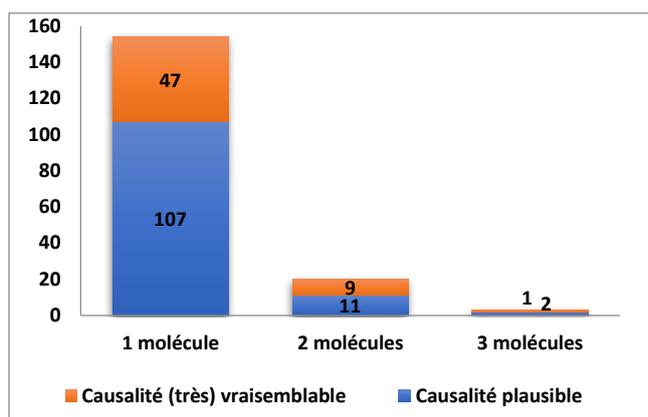
L'enquête d'imputabilité retrouvait, avec la classification de Bégaud : 120 (67,8%) patients avec une imputabilité plausible, 54 (30,5%) patients avec une imputabilité vraisemblable et 3

(1,7%) patients avec une imputabilité très vraisemblable. Il n'y avait aucun patient avec une imputabilité incompatible ou douteuse. Selon la classification de l'OMS, on retrouve 57 (32,2%) patients avec une imputabilité possible, 112 (63,3%) patients avec une imputabilité probable, 3 (1,7%) patients avec une imputabilité certaine. Il n'y avait aucun patient avec une imputabilité improbable. L'évaluation de l'imputabilité selon la méthode de l'OMS n'a pas pu être réalisée chez 5 (2,8%) patients par manque de données. Le degré de superposition des deux méthodes a été imagé sous la forme d'un diagramme de Venn (Figure 8).



**Figure 8. Diagramme de Venn représentant la comparaison entre les deux méthodes d'évaluation de l'imputabilité utilisées (méthode française de Bégaud et méthode OMS)**

Au niveau des co-médications, nous retrouvons 83 patients sans autre traitement hormis la molécule imputée, 46 patients présentent 1 à 3 traitements en plus de la molécule imputée et 42 patients présentent plus de 3 traitements supplémentaires. Les co médications étaient inconnues pour 5 patients. Parmi les traitements administrés de manière concomitante, une ou plusieurs molécules pouvaient être imputées dans la survenue de l'EIM. La majorité des déclarations concernait une seule molécule incriminée (Figure 9).



**Figure 9. Nombre de molécules imputées par déclaration**

Le délai médian de survenue de l'EIM par rapport à la date d'introduction du traitement imputé était de 180 jours. Ce délai était de 365 jours pour les EIM à causalité plausible et de 20 jours pour les EIM à causalité vraisemblable et très vraisemblable (Figure 10).

	Effectif global M(Q1-Q3) N=45	Causalité plausible M(Q1-Q3) N=31	Causalité (très) vraisemblable M(Q1-Q3) N=14	p
<b><i>Délai de survenue de l'ETEV (jours)</i></b>	180 (14-730)	365 (75-1648)	20 (7,25-165)	<0,0001

**Figure 10. Délai de survenue de l'EIM après l'introduction du traitement imputé**

#### **IV.D. Caractéristiques démographiques des patients concernés par les notifications**

La population de cette étude était majoritairement de sexe féminin et avait un âge médian de 39 ans. La majorité des patients avaient une fonction rénale conservée selon la formule MDRD avec 112 patients ayant un DFG > 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, 37 patients ayant une insuffisance rénale chronique (IRC) légère, 18 patients ayant une IRC modérée et seulement 3 patients ayant une IRC sévère. Il n'y avait pas de patient porteur d'une IRC terminale. La fonction rénale n'a pu être établie chez 7 patients par manque de données. La population de l'étude a été répartie en

deux groupes selon les résultats de l'enquête d'imputabilité basée sur la méthode française : (1) le groupe des déclarations avec une imputabilité plausible et (2) le groupe des déclarations avec une imputabilité vraisemblable ou très vraisemblable. Les patients chez lesquels un niveau d'imputabilité plus élevé a été retenu, étaient plus jeunes, avaient moins de facteurs de risque cardio-vasculaire, moins de facteurs de risque thromboembolique, avaient moins souvent un antécédent thromboembolique veineux et étaient moins souvent porteurs d'une thrombophilie. Les caractéristiques de la population globale et des deux groupes figurent dans le Tableau 3.

**Tableau 3. Caractéristiques à l'inclusion**

<i>Caractéristique</i>	Total	Causalité plausible	Causalité vraisemblable ou très vraisemblable	p
	N(%) / m±DS / M(Q1-Q3)	N(%) / m±DS / M(Q1-Q3)	N(%) / m±DS / M(Q1-Q3)	
<b>N</b>	<b>177</b>	<b>120</b>	<b>57</b>	
<b>Age</b>	39 (29-51)	43,5 (29,7-56,2)	36(26-45)	<b>0,03</b>
≥75	16(9)	13(10,8)	3(5,3)	0,35
<b>Sexe féminin</b>	155 (87,5)	102(85)	53(93)	0,20
<b>Facteurs de risque cardiovasculaire</b>				
H>45ans/F>55ans	45	35	10	
HTA	37 (20,9)	33 (27,5)	4 (7)	<b>0,003</b>
Diabète	15 (8,5)	15 (12,5)	0	<b>0,002</b>
Obésité	30 (16,9)	28 (23,3)	2 (3,5)	<b>0,0005</b>
Dyslipidémie	25 (14,1)	19 (15,8)	6 (10,5)	0,47
Tabagisme	44 (24,9)	40 (33,3)	4 (7)	<b>0,0003</b>
<b>ATCD de MVTE</b>	19(10,7)	16 (13,3)	3 (5,3)	0,17
<b>DFG (MDRD) N= 170</b>	102,9±35,5 101,5(83-125)	99,6±35,5 98(76-124)	109,9±34,8 107(84,25-132)	0,16
<b>ClCr (Cockcroft) N = 135</b>	118(88-149)	118,5(89-150)	117,9(84-140)	0,70
ClCr<50ml/min	9 (6,7)	7 (7,6)	2 (4,7)	0,71
<b>Maladie rénale chronique</b>				
Stade 0-1	112 (65,9)	77 (66,4)	35 (64,8)	0,72
Stade 2	37 (21,8)	21 (18,1)	16 (29,6)	
Stade 3A	15 (8,8)	12 (10,3)	3 (5,6)	
Stade 3B	3 (1,8)	3 (2,6)	0	
Stade 4	3 (1,8)	3 (2,6)	0	
Stade 5	0	0	0	
<b>Bilan hépatique N=146</b>				
Normal	134 (91,8)	91 (94,8)	43 (86)	0,70
Cholestase	8 (5,4)	2 (2,1)	6 (12)	
Cytolyse	2 (1,4)	1 (1)	1 (2)	
Cholestase + Cytolyse	2 (1,4)	2 (2,1)	0	

ATCD : antécédent(s) ; ClCr : clairance de la créatinine ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; DS : déviation standard ; F : femme ; H : homme ; HTA : hypertension artérielle ; M : médiane ; m : moyenne ; MVTE : maladie thromboembolique veineuse ; N : nombre ; Q1,Q3 : quartiles.

Les facteurs de risque thromboembolique veineux additionnels ont été également recensés.

Ainsi nous avons répertorié les facteurs de risque selon l'odds ratio thrombotique (Tableau 4).

**Tableau 4. Facteurs de risque thromboembolique veineux selon l'odds ratio thrombotique**

Caractéristique	Total N(%)	Causalité plausible N(%)	Causalité vraisemblable ou très vraisemblable N(%)	P
<b>N</b>	177	120	57	
<b>Facteurs à OR≤2</b>				
<i>Alitement &gt;3 jours</i>	6 (3,4)	6 (5)	0	0,20
<i>Voyage prolongé &lt; 3 mois</i>	9 (5,1)	8 (6,7)	1 (1,8)	0,27
<i>Chirurgie par coelioscopie</i>	0	0	0	-
<i>HTA</i>	37 (20,9)	33 (27,5)	4 (7)	<b>0,003</b>
<i>Diabète</i>	15 (8,5)	15 (12,5)	0	<b>0,002</b>
<i>Obésité</i>	30 (16,9)	28 (23,3)	2 (3,5)	<b>0,0005</b>
<i>Veines variqueuses</i>	9 (5,1)	6 (5)	3 (5,3)	1
<i>Age&gt;75 ans</i>	16 (9)	13 (10,8)	3 (5,3)	0,35
<i>Grossesse</i>	0	0	0	0
<b>Facteurs à OR compris entre 2 et 9</b>				
<i>Insuffisance cardiaque/respiratoire &lt;3 mois</i>	2 (1,1)	2 (1,6)	0	0,82
<i>Thrombose veineuse superficielle</i>	9 (5,1)	6 (5)	3 (5,3)	1
<i>Thrombophilie</i>	35 (19,8)	31 (25,8)	4 (7)	<b>0,006</b>
<i>AVC avec paralysie</i>	0	0	0	-
<i>Cathéter central/PICC-line</i>	0	0	0	-
<i>Transfusion sanguine</i>	0	0	0	-
<i>Agent stimulateur de l'EPO</i>	1 (0,6)	1 (0,8)	0	1
<i>Traitement hormonal substitutif</i>	4 (2,3)	2 (1,7)	2 (3,5)	0,82
<i>Contraception orale</i>	124 (70)	80 (66,7)	44 (77,2)	0,21
<i>FIV</i>	0	0	0	-
<i>Post-partum</i>	0	0	0	-
<i>Cancer actif</i>	27 (15,3)	24 (20)	3 (5,3)	<b>0,02</b>
<i>Chimiothérapie</i>	5 (2,8)	4 (3,3)	1 (1,8)	0,91
<i>Maladie auto-immune</i>	14 (7,9)	13 (10,8)	1 (1,8)	0,07
<i>MICI</i>	1 (0,6)	1 (0,8)	0	1
<i>Infection (pulmonaire/urinaire/VIH)</i>	4 (2,3)	3 (2,5)	1 (1,8)	1
<i>Chirurgie arthroscopique</i>	0	0	0	-
<b>Facteurs à OR≥10</b>				
<i>Fracture MI</i>	2 (1,1)	2 (1,6)	0	0,82
<i>Hospitalisation pour insuffisance cardiaque/FA/Flutter&lt;3 mois</i>	2(1,1)	2(1,6)	0	0,82
<i>PTH ou PTG</i>	0	0	0	-
<i>IDM&lt;3 mois</i>	0	0	0	-
<i>Traumatisme majeur</i>	0	0	0	-
<i>ATCD MVTE</i>	19 (10,7)	16 (13,3)	3 (5,3)	0,17
<i>Lésion moelle épinière</i>	0	0	0	-
<b>Provoquée (facteur majeur)</b>	23 (13)	20 (16,7)	3 (5,3)	0,06
<b>Nombre FDR</b>	2,1±1,2	2,5±1,1	1,3±0,8	<b>&lt;0,0001</b>
<b>RR</b>	10(5-40)	10(5-28,75)	20(5-40)	0,08

ATCD : antécédent(s) ; AVC : accident vasculaire cérébral ; EPO : érythropoïétine ; FA : fibrillation atriale ; FIV : fertilisation in vitro ; HTA : hypertension artérielle ; IDM : infarctus du myocarde ; MI : membres inférieurs ; MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; MVTE : maladie thromboembolique veineuse ; N : nombre ; OR : odds ratio ; PTG : prothèse totale de genou ; PTH : prothèse totale de hanche.

## IV.E. Sous-groupes d'intérêt

### IV.E.1. Contraception oestro-progestative

Les patientes traitées par une COP représentaient 53,6% de l'effectif global avec un âge moyen de 34,1±9,2 ans. L'ETEV le plus fréquent dans ce sous-groupe était l'EP (73,6%) et son délai moyen de survenue de 1157 jours par rapport à l'introduction de la COP. L'imputabilité était jugée plausible dans 65% des cas et vraisemblable dans 35% des cas. Un quart des patientes étaient porteuses d'une thrombophilie héréditaire ou acquise (Tableau 5).

**Tableau 5. Caractéristiques des patientes sous COP présentant un ETEV**

<i>Caractéristique</i>	<i>N(%) / m±DS</i>
<b>N</b>	95
<b>Type de COP</b>	
• 1 <sup>ère</sup> génération	2 (2,1)
• 2 <sup>ème</sup> génération	50 (52,6)
• 3 <sup>ème</sup> génération	32 (33,7)
• 4 <sup>ème</sup> génération	11 (11,6)
<b>Age (ans)</b>	34,1±9,2
<b>FDRTEV additionnels</b>	
• ATCD MVTE	13 (13,7)
• Thrombophilie	24 (25,4)
❖ Mutation FV Leiden	11 (11,6)
❖ Mutation G20210A FII	2 (2,1)
❖ Déficit protéine S	3 (3,2)
❖ Déficit protéine C	0
❖ Déficit ATIII	1 (1)
❖ Hyperhomocystéinémie	1 (1)
❖ Mutation MTHFR	1 (1)
❖ APL – 1 <sup>ère</sup> détermination	10 (10,5)
➢ ACC	9 (95)
➢ Ac antiB2GP1	1 (1)
➢ Ac anti cardiolipines	1 (1)
❖ Multiples	5 (5,3)
• Tabac	25 (26,3)
• Obésité	17 (17,9)
• Age>35 ans	43 (45,3)
<b>Délai de survenue (jours)</b>	1157±345
<b>Type de MVTE</b>	
• TVS	1 (1)
• TVP	24 (25,4)
• EP	37 (38,9)
• EP+TVP	31 (32,6)
• EP+TVS	2 (2,1)
<b>Imputabilité</b>	
• Plausible	62 (65,3)
• Vraisemblable	33 (34,7)

Ac : anticorps ; ACC : anticoagulant circulant ; APL : anticorps anti-phospholipides ; AT : antithrombine ; ATCD(s) : antécédent(s) ; COP : contraception oestro-progestative ; DS : déviation standard ; EP : embolie pulmonaire ; FDRTEV : facteurs de risque thromboembolique veineux ; m : moyenne ; MVTE : maladie thromboembolique veineuse ; N : nombre ; TVP : thrombose veineuse profonde ; TVS : thrombose veineuse superficielle.

#### IV.E.2. Traitements anticancéreux

Les traitements antinéoplasiques constituaient la deuxième classe médicamenteuse par ordre de fréquence de notre série (10,7%) étant composée d'hormonothérapies antinéoplasiques (n=16) et de chimiothérapie (n=3). L'âge moyen des patients traités par des anticancéreux était de 70±12 ans et ils étaient majoritairement de sexe féminin. L'EVE le plus fréquemment déclaré était une EP (68,4%). L'imputabilité était jugée plausible pour l'ensemble des patients. Les caractéristiques plus détaillées des patients victimes d'un EVE sous traitement anticancéreux figurent dans le tableau 6.

**Tableau 6. Caractéristiques des patients ayant présenté un EVE sous traitement anticancéreux**

<b>Caractéristique</b>	<b>N(%) / m±DS</b>
<b>N</b>	19(10,7)
<b>Age</b>	
<b>Type de traitement anticancéreux</b>	
• <i>Hormonothérapie</i>	<b>16 (84,2)</b>
❖ <i>Anti-estrogénique</i>	7 (36,8)
❖ <i>Anti-aromatase</i>	6 (31,6)
❖ <i>Anti-andogénique</i>	2 (10,5)
❖ <i>Analogue GnRHLHRH</i>	1 (5,3)
• <i>Chimiothérapie</i>	<b>3 (15,8)</b>
❖ <i>Cytostatique (antimétabolite)</i>	1 (5,3)
❖ <i>Inhibiteur de protéine-tyrosine kinase</i>	1 (5,3)
❖ <i>Immunomodulateur</i>	1 (5,3)
<b>Age (ans)</b>	70±12
<b>Sexe féminin</b>	13 (68,4)
<b>FDRTEV additionnels</b>	
• <i>ATCD MVTE</i>	2 (10,5)
• <i>Chirurgie &lt;3 mois</i>	0
• <i>Age &gt;65 ans</i>	13 (68,4)
<b>Délai de survenue (jours)</b>	1134±1082
<b>Type de MVTE</b>	
• <i>TVP</i>	6 (31,6)
• <i>EP</i>	7 (36,8)
• <i>EP+TVP</i>	6 (31,6)
<b>Imputabilité</b>	
• <i>Plausible</i>	19 (100)
• <i>Vraisemblable</i>	0
• <i>Très vraisemblable</i>	0

DS : déviation standard ; EP : embolie pulmonaire ; m : moyenne ; MVTE : maladie thromboembolique veineuse ; N : nombre ; TVP : thrombose veineuse profonde ; TVS : thrombose veineuse superficielle.

### **IV.E.3. Anticoagulants**

Les anticoagulants concernaient 4,5% des déclarations (N=8). Il s'agissait d'une héparine dans 5 cas (trois cas de thrombopénie induite par l'héparine et deux cas d'échec thérapeutique avec arrêt cardiaque par récurrence d'embolie pulmonaire) et d'un anticoagulant oral direct dans 3 cas (échec thérapeutique avec récurrence thromboembolique sous traitement bien conduit dont deux TVP et une EP fatale).

## V. Discussion

Cette étude constitue la **plus grande série française de cas de MVTE d'origine médicamenteuse**. Evoquer l'implication d'un médicament dans la génèse d'un thrombus veineux représente une étape nécessaire dans l'évaluation étiologique d'un ETEV, devant faire l'objet d'une enquête d'imputabilité. La notification spontanée auprès de la Pharmacovigilance devient alors le *primum movens* de cette enquête. Cependant, la notification spontanée est tributaire au niveau de connaissances et d'information médicales, relatif aux thromboses d'origine médicamenteuse.

Dans cette série de 177 déclarations d'EIM à type d'ETEV, s'étalant sur 16 ans, l'**imputabilité selon Bégaud** était plausible, vraisemblable ou très vraisemblable. Aucun cas de causalité incompatible ou douteuse n'a été identifié ce qui est en accord avec le profil du service. Le Centre Régional de Pharmacovigilance Alsace étant rattaché au Service HTA et maladies vasculaires des HUS, les médecins étaient plus réceptifs à la déclaration d'un ETEV d'origine médicamenteuse présumée.

Lorsque le degré d'imputabilité d'une molécule était jugé élevé (causalité vraisemblable ou très vraisemblable), le délai de survenue de l'ETEV était plus court, les patients concernés étaient plus jeunes et avaient moins de facteurs de risque thromboemboliques veineux. L'embolie pulmonaire était **l'événement thromboembolique** le plus fréquemment déclaré en rapport avec un plus fort taux d'hospitalisation des EP par rapport aux TVP.

**L'évolution du nombre de déclarations** dans le temps s'inscrit sur une courbe ascendante en parallèle au recrutement en permanente croissance des patients victimes de MVTE par le Service HTA et maladies vasculaires.

Ce sont précisément les **traitements hormonaux directs ou indirects**, tels la contraception orale combinée, l'hormonothérapie de substitution ou anticancéreuse, dont l'effet pro-thrombotique est connu de longue date, qui ont fait l'objet d'une attention particulière dans

notre travail. Ainsi, dans cette étude, la majorité des événements était imputable à une contraception orale (61%). Parmi les molécules contraceptives, ce sont les pilules oestro-progestatives de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération qui étaient majoritairement incriminées.

La **contraception oestro-progestative** est utilisée par plus de 100 millions de femmes âgées de 15 à 49 ans dans le monde [53]. Selon le progestatif utilisé, la COP est répartie en 4 générations. Si la dose d'ethinyl-estradiol varie dans la composition de la COP entre 20 et 50µg, c'est le type de progestatif utilisé qui désigne la génération. Le risque thromboembolique veineux associé à la COP varie selon le type de progestatif et la dose d'estrogène. Il a été évalué à environ 7-12 par 10 000 femmes en âge de procréation prenant une COP soit 3 à 4 fois supérieur au risque basal de la population féminine ne prenant pas une COP [54]. Lidegaard *et al.*, avaient noté dans une étude populationnelle incluant 8 010 290 femmes, un risque thromboembolique veineux multiplié par deux avec les contraceptifs oraux dits de troisième ou quatrième génération comparé à ceux de deuxième génération [30]. C'est ainsi, que ces molécules ont fait l'objet d'une mise à jour de l'information contenue dans leur AMM et ont été dé-remboursées à compter du 31 mars 2013 [29]. La même constatation a été faite par Oedingen *et al.* dans une méta-analyse de 2018. Les auteurs mettaient en évidence un risque thromboembolique veineux deux fois plus important avec les 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations [55].

Dans notre étude, 26% des femmes ayant déclaré un événement thromboembolique veineux sous pilule oestro-progestative étaient consommatrices de **tabac**. Ce taux est inférieur à celui rapporté par Jamin-Paris *et al.* qui retrouvaient près de 40% des femmes qui associaient tabagisme actif et COP. La COP majore le risque thrombotique notamment veineux, et en association avec le tabac, majore la réactivité plaquettaire, a un effet pro-inflammatoire, entraîne une augmentation du fibrinogène et une hyperleucocytose avec pour conséquence une

hypofibrinolyse [56]. Similairement, l'étude MEGA a montré que l'association pilule-tabac augmentait le risque de thrombose de 9 fois [57]. L'association au tabac n'est donc pas anodine et notamment chez certains profils de patientes : âgées de plus de 35 ans ou ayant des facteurs de risque thrombotique associés.

A noter que le risque thrombotique semble être maximal pendant les 12 premiers mois (en particulier les 3 premiers mois) d'utilisation de la COP du fait de l'exposition à un nouveau facteur de risque, et ceci d'autant plus que d'autres facteurs de risque soient présents [30,58]. Dans notre étude, le délai de survenue d'un ETEV sous COP était plus long (3 ans), mais cette observation est à interpréter avec précaution au vu du taux considérable de données manquantes relatives à la date d'introduction des traitements.

**L'association pilule oestro-progestative – obésité** est également reconnue pour majorer le risque thromboembolique veineux. En effet, Klovaite *et al.* ont retrouvé un risque de MVTE quatre fois plus important chez les patientes obèses sous COP *versus* les patientes non obèses. [59]. Dans notre cohorte, seule une minorité des femmes prenant une COP étaient obèses (16%).

De plus, un quart des femmes sous COP étaient porteuses d'une **thrombophilie**, le plus souvent d'une mutation du facteur V Leiden conduisant à une résistance à la protéine C activée, dont l'implication est reconnue dans la survenue d'un premier épisode thromboembolique veineux, mais pas dans la récurrence thromboembolique.

L'étude de JP Vandenbroucke *et al.*, a comparé 155 femmes, âgées de 15 à 49 ans, qui avaient développé une MVTE en l'absence d'autres maladies sous-jacentes, avec 169 témoins. Le risque de thrombose chez les utilisatrices de COP a été multiplié par 4 et le risque de thrombose chez les porteuses de la mutation par rapport aux non porteuses a été multiplié par 8. Comparativement aux femmes qui n'utilisaient pas de CO et qui n'étaient pas porteuses de la

mutation, le risque de thrombose chez les personnes présentant les deux facteurs de risque était multiplié par plus de 30 [60].

Ceci suggère que le risque absolu de thrombose veineuse chez les jeunes femmes qui utilisent une COP est beaucoup plus élevé lorsqu'elles sont porteuses de la mutation du facteur V Leiden. La question légitime qui découle de cette constatation est de déterminer l'intérêt de la recherche d'une thrombophilie congénitale avant l'introduction d'une COP. Cette recherche n'est pas recommandée à l'heure actuelle en l'absence d'antécédent thromboembolique personnel ou familial.

A noter également que les œstrogènes semblent avoir un **impact direct sur la coagulation sanguine**. En effet, ils induiraient des altérations pro-thrombogènes au niveau des protéines impliquées dans la coagulation [61,62]. Ainsi, la prise quotidienne d'une COP induit une augmentation des facteurs II, VII, VIII, X et du fibrinogène et une diminution de l'antithrombine III, de la protéine S et une résistance à la protéine C activée (53). Bien qu'il soit souvent décrit que les œstrogènes seraient les seuls responsables du pouvoir pro-thrombogènes de la COP, certains progestatifs semblent également avoir un impact important. Ainsi, Conard *et al.*, ont décrit chez les femmes prenant une contraception à base de désogestrel (progestatif de 3<sup>ème</sup> génération), une augmentation des facteurs VII, VIII et X et une diminution de la protéine S et de l'antithrombine III par rapport aux non-utilisatrices. De plus, il apparaît aussi, que la résistance à la protéine C activée soit plus importante avec la COP à base de lévonorgestrel (pilule de 2<sup>ème</sup> génération) qu'avec une COP contenant du désogestrel. Ces résultats inattendus ont fait l'objet de nombreux débats, et des biais de sélection ont été évoqués. L'existence de biais ne peut pas être totalement exclue, néanmoins le risque thrombotique semble tout de même plus élevé avec les progestatifs de troisième génération [63].

**Une molécule à effet pro-thrombogène pourrait être assimilée à un facteur de risque thromboembolique transitoire ou persistant** et alors, son interruption réduirait le risque de récurrence. Cependant, la possibilité de suspendre le traitement incriminé dépend de la sévérité de la pathologie traitée et les alternatives disponibles. Deux stratégies sont envisageables face à une molécule dont l'imputabilité dans la genèse de l'ETEVE a été retenue : (1) poursuivre l'anticoagulation pendant la durée de traitement envisagée par la molécule incriminée ou (2) interrompre le traitement incriminé et le relayer par une alternative à moindre risque thrombotique, si elle existe.

J Conard *et al.* préconisent la poursuite d'une COP de façon sécuritaire chez les patientes anticoagulées à visée curative suite à un ETEVE. Cette conclusion est basée sur l'observation que chez les femmes ayant un antécédent de MVTE ou porteuses d'une thrombophilie (acquise ou génétique), une anticoagulation préventive au cours de la grossesse et le post-partum confère une protection suffisante face au risque thrombotique. Or, la COP présente un risque thrombotique plus faible que la grossesse ce qui laisse supposer que l'anticoagulation, protégerait la femme de l'effet thrombogène de la COP de la même manière qu'au cours de la grossesse [63]. De plus, l'arrêt de la COP au moment du diagnostic de MVTE, correspondrait également à l'introduction du traitement anticoagulant. Ceci exposerait les patientes à un risque hémorragique plus élevé. En effet, l'hémorragie de privation faisant suite à l'interruption intempestive de la COP serait contemporaine de l'initiation du traitement anticoagulant. Ce risque est d'autant plus important que la nouvelle génération d'anticoagulants, les anticoagulants oraux directs, majore le risque de saignements muqueux notamment gynécologiques et qu'ils ont été développés avec une période de dose de charge variant entre une et trois semaines. Par conséquent, la poursuite de la COP sous couverture du traitement anticoagulant éviterait la survenue de l'hémorragie de privation au cours de l'administration de

la dose de charge d'anticoagulant, ainsi que le risque d'une grossesse non désirée et survenant sous traitement à risque tératogène potentiel (anticoagulant oral).

Dans les pathologies graves telles que les **néoplasies**, il paraît peu opportun d'arrêter un quelconque traitement antinéoplasique, bien que celui-ci puisse, en synergie avec la maladie cancéreuse, être pourvoyeur d'ETEVE. En effet, une MVTE survient en moyenne chez 15 % des patients cancéreux et le risque de MVTE paraît majoré par les traitements anticancéreux [64]. Dans notre étude, les traitements antinéoplasiques constituaient la deuxième classe de médicaments incriminés par ordre de fréquence étant majoritairement représentés par les hormonothérapies anti-estrogéniques ou anti-androgéniques.

L'impact du **traitement anticancéreux** sur le risque thromboembolique veineux a été particulièrement étudié chez les patientes atteintes de cancer du sein. Ce risque varie de 1,3 à 17,6% suivant les études et les protocoles de chimiothérapie [65]. En effet, certains agents cytotoxiques peuvent induire un déficit en protéine C et S : Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-fluorouracile et en antithrombine III [66,67]. L'hormonothérapie peut également diminuer le taux d'antithrombine III et de protéine S. L'association du tamoxifène et d'une chimiothérapie semble augmenter le risque de maladie thromboembolique veineuse. Ainsi, Pritchard *et al.* dans une étude portant sur 705 femmes ménopausées traitées pour cancer du sein avec envahissement ganglionnaire mais sans métastase à distance, a comparé la fréquence de survenue d'une MVTE chez les femmes traitées soit par une association chimiothérapie et hormonothérapie soit par hormonothérapie seule [68]. La fréquence était de 13,6 % chez les patientes traitées par l'association alors qu'elle était de 2,6 % en cas de traitement par tamoxifène seul. Cependant, comme dans de nombreuses études concernant l'association maladie thromboembolique veineuse et cancer, les autres facteurs de risque de MVTE, en particulier l'existence d'éventuelles anomalies préexistantes de

l'hémostase n'a pas été prise en compte dans l'analyse des résultats. Les agents cytotoxiques peuvent également induire une dysfonction endothéliale et de par leur mode d'action, amènent à la libération par les cellules tumorales lysées de facteurs pro coagulants : facteur tissulaire et cytokines.

Levine *et al.* dans une étude prospective, randomisée, à double insu contre placebo, ont démontré l'efficacité de faibles doses de warfarine en prévention de la maladie thromboembolique veineuse chez des patientes atteintes de cancer du sein stade IV en cours de chimiothérapie [65]. La fréquence des évènements thromboemboliques était diminuée de 85 % dans le groupe traité, sans augmentation des accidents hémorragiques. Cette attitude prophylactique n'amène pas de surcote à la prise en charge de ces patientes mais n'a pas eu d'influence sur la médiane de survie. Ces résultats méritent d'être confirmés par des études portant sur d'autres populations de patients cancéreux.

En pharmacovigilance, **évaluer l'imputabilité** correspond à établir la relation de cause à effet entre la prise d'un médicament et l'apparition d'un effet indésirable. L'objectif est double, permettre au clinicien de prendre la décision adéquate vis-à-vis de la poursuite ou de l'interruption du traitement impliqué et dans un second temps constituer une base de données permettant de générer des alertes en cas d'accumulation d'EIM.

Dans notre étude, l'imputabilité a été évaluée par deux méthodes : la méthode française et la méthode OMS. On observe une faible concordance entre les deux méthodes. On note également l'absence de cas d'imputabilité jugée faible (« incompatible » ou douteuse » pour la méthode française et « improbable » pour la méthode OMS) et ceci par les deux méthodes utilisées.

Cependant, **les méthodes d'imputabilité française et européenne sont critiquables** et revêtent plusieurs points faibles. En effet, la méthode française dite de Bégaud semble fréquemment retrouver des scores douteux allant de 68% à 92% selon les études [1,69,70].

Ainsi, Thiessard *et al.* ont colligé 197 580 EIMs spontanés de 1986 à 2001, dont l'évaluation de la causalité selon Bégaud était très vraisemblable pour 1% des médicaments, vraisemblable pour 8%, plausible pour 17%, douteuse pour 74% et incompatible pour 1% [1].

Dans l'étude de Miremont *et al.*, l'avis médical subjectif a été comparé au score obtenu par la méthode de Bégaud sur une période de 2 mois concernant les EIMs déclarés au CRPV de Bordeaux [70]. Les scores donnés par les médecins étaient très élevés (causalité jugée très vraisemblable ou vraisemblable) dans 60% des cas et très faibles (causalité jugée incompatible ou douteuse / plausible) dans 32% des cas. Les scores obtenus à l'aide de la méthode de Bégaud étaient faibles (causalité douteuse / plausible) dans 89% des cas et la causalité considérée comme vraisemblable dans seulement 11 cas.

Dans l'étude d'Eiden *et al.*, il s'agissait de comparer la méthode de Bégaud à celle de Naranjo concernant les EIs du Voriconazole entre 2002 et 2005 [69]. Pour mémoire, la méthode de Naranjo est utilisée aux Etats-Unis et au Canada et correspond à un court questionnaire (dix questions) qui analyse systématiquement diverses composantes à évaluer pour établir une relation de cause à effet entre un médicament et l'EIM [71]. Dans notre étude, aucune concordance entre les deux méthodes d'imputabilité n'a été constatée. Ceci montre un faible pouvoir de discrimination et une difficulté à distinguer les cas.

On constate qu'il est difficile d'obtenir des scores d'imputabilité concordants lors de l'application de ces méthodes. Ceci permet de souligner également l'importance de fournir lors de la déclaration de l'EIM des renseignements précis, objectifs et les plus pertinents possibles. Des comparaisons entre l'imputabilité évaluée par des observateurs différents montrent également qu'il existe des variabilités entre les cotations.

De manière générale, on note une très importante **sous déclaration** des EIM(s) en France. Les causes sont complexes et multiples :

- Absence de formation ou d'intérêt pour la pharmacovigilance
- Lourdeur réelle ou supposée du système de déclaration
- Manque de retour d'informations : la déclaration faite n'aura parfois comme unique retour une lettre du CPRV informant qu'une déclaration rendue anonyme a été enregistrée dans la BNPV de l'ANSM
- Crainte de ne pas être pris au sérieux par les CRPV
- Lassitude de déclarer un effet indésirable déjà connu.

De plus, dans cette période de crise économique et sociale, la charge de travail ne fait que croître pour les professionnels hospitaliers ou libéraux. Dans ce contexte, bien qu'il s'agisse d'une obligation légale, les professionnels peuvent avoir le sentiment qu'une déclaration de pharmacovigilance est une activité secondaire, comparée à la gestion en temps réel d'un service ou d'une patientèle [72].

Néanmoins, le Service HTA et maladies vasculaires du CHU de Strasbourg étant rattaché au CRPV Strasbourgeois est plus sensibilisé à l'importance des déclarations d'EI ce qui explique le nombre plus important de déclarations d'EIM qui représente 2,2% de l'ensemble des notifications enregistrées par le CRPV sur la période donnée.

### **Points forts et limites**

Notre étude comporte certaines limites liées à son caractère observationnel, monocentrique et rétrospectif. Nous avons également certaines données manquantes, notamment vis-à-vis de la date de d'instauration des pilules contraceptives rendant l'enquête d'imputabilité moins précise. Par ailleurs, près de 50% de nos patients présentaient des co-médications dont pour la moitié plus de 3 thérapeutiques supplémentaires, rendant l'imputabilité moins précise. S'associant à cela, certains de nos patients présentaient un ou plusieurs facteurs de risque de MVTE

additionnels, pouvant biaiser l'imputabilité médicamenteuse. Seule une minorité des patients (13%) avait présenté un épisode thromboembolique veineux jugé « provoqué ». Dans cette catégorie de patients, l'imputabilité médicamenteuse est potentiellement surestimée.

Parmi les points forts de ce travail, nous retenons l'exhaustivité de notre recueil et la longue durée d'observation, puisque cette étude a été poursuivie sur près de 17ans.

Le rattachement de notre service au CRPV strasbourgeois a permis de contourner pour partie la limite de la sous notification des EIMs puisque l'ensemble de l'équipe médicale est sensibilisé à leur déclaration.

### **Perspectives**

Devant la fiabilité limitée de l'évaluation de l'imputabilité selon la méthode de Bégau, un Cercle de réflexion sur l'imputabilité (CRI) a été créé en 2011 et a travaillé pour réactualiser la méthode française d'imputabilité. Ce groupe tripartite comprenait des pharmacovigilants provenant des différents CRPV, des représentants de l'industrie pharmaceutique, et de l'ANSM. Il proposait une méthode d'imputabilité réactualisée, permettant une évaluation plus discriminante du rôle du médicament dans la survenue d'un EI. Les forces et faiblesses de la méthode française ont été analysées, et à partir de là, plusieurs points d'amélioration ont été proposés : une formulation plus précise et une cotation plus discriminante de certains critères chronologiques et sémiologiques, une distribution élargie du score d'imputabilité intrinsèque de 5 à 7 niveaux, une nouvelle cotation bibliographique permettant de distinguer le caractère attendu/inattendu de l'effet et l'introduction d'un score d'informativité. Ainsi, elle constitue un outil pédagogique pour l'évaluation du niveau de relation entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable.

La démarche d'imputabilité reste un exercice difficile qui nécessite une utilisation méthodique afin de minimiser les divergences d'analyse intra et inter évaluateurs ; le CRI proposera dans le futur un guide d'exercices adaptés au maximum de situations rencontrées dans la pratique courante [73].

## VI. Conclusions

La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) est un processus pathologique qui résulte de l'activation localisée de la coagulation avec la formation d'un thrombus dans le système veineux. C'est une pathologie récidivante, potentiellement fatale représentant la 3<sup>ème</sup> cause de morbi-mortalité cardiovasculaire. Sa prise en charge a évolué au cours des dernières années et la durée de traitement est actuellement guidée par le caractère provoqué ou non provoqué de l'événement ainsi que le caractère transitoire ou persistant d'un éventuel facteur favorisante. L'imputabilité médicamenteuse d'un événement thromboembolique veineux (ETEV) est un sujet peu abordé dans la littérature et les recommandations actuelles ne lui consacrent pas de chapitre dédié. Ce sont précisément les traitements hormonaux directs ou indirects, tels la contraception orale combinée, l'hormonothérapie de substitution ou anticancéreuse, dont l'effet pro-thrombotique est connu de longue date, qui ont fait l'objet d'une attention particulière dans notre travail.

Dans cette étude nous avons répertorié rétrospectivement l'ensemble des déclarations de pharmacovigilance effectuées par le Service de médecine vasculaire du CHU de Strasbourg entre 2001 et 2017 (1112 déclarations) auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance Alsace en analysant les notifications concernant l'imputabilité médicamenteuse d'un événement thromboembolique veineux (177 déclarations). La cinétique des déclarations montre une courbe ascendante avec 11% déclarations entre 2001 et 2006, 32% de 2007 à 2012 et 57% de 2013 à 2017, en rapport avec un plus fort recrutement de cette pathologie, mais également une sensibilisation du personnel médical au risque thrombotique médicamenteux.

L'imputabilité médicamenteuse a été évaluée par deux méthodes : (1) la méthode OMS et (2) la méthode française ou méthode de Bégau. Ainsi, selon la méthode OMS, on retenait une imputabilité « possible » (33%), « probable » (65%), ou « certaine » (2%) alors que selon la méthode de Bégau, la causalité a été jugée « plausible » (68%), « vraisemblable » (30%) ou « très vraisemblable » (2%). Les déclarations pour lesquelles le degré d'imputabilité était jugé plus élevé (causalité « vraisemblable » ou « très vraisemblable ») selon la méthode de Bégau, concernaient des patients significativement plus jeunes et avec moins de facteurs de risque

cardiovasculaire que les patients avec une causalité «plausible ». De plus, le nombre de facteurs de risque de MVTE était également plus faible dans ce groupe, sans cependant de différence dans le risque relatif global.

Parmi les ETEV notifiés et susceptibles d'être en lien avec un effet indésirable médicamenteux, la majorité des événements était constituée par une embolie pulmonaire (71%).

Une seule molécule était incriminée dans la plupart des cas (87%), deux molécules pour 11% des notifications et trois molécules pour 2% d'entre elles. Les classes médicamenteuses le plus souvent incriminées étaient (1) les traitements hormonaux représentés majoritairement par la pilule oestro-progestative prescrite à visée contraceptive ou anti-acnéique, (2) les traitements anticancéreux et (3) les anticoagulants. La contraception orale combinée constituant 61% de l'ensemble des déclarations était majoritairement représentée par les pilules de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> générations. Les patientes recevant une contraception orale combinée consommaient du tabac dans 26% des cas, étaient porteuses d'une thrombophilie dans 25% des cas et d'une obésité dans 17% des cas.

\*\*\*\*\*

Ces résultats apportent une nouvelle perspective sur le bilan étiologique à entreprendre face à un ETEV, l'origine médicamenteuse devant être toujours envisagée et, le cas échéant, une enquête d'imputabilité réalisée. Le système de pharmacovigilance étant basé sur la notification spontanée, connaître et évoquer une cause médicamenteuse devant une MVTE est indispensable afin d'étayer cette problématique. Lorsqu'une origine médicamenteuse est retenue, l'incidence thérapeutique est immédiate avec nécessité d'envisager l'éventuelle interruption du traitement incriminé et son remplacement par un médicament alternatif. La décision de poursuivre le traitement imputé responsable de l'ETEV sous couverture d'une anticoagulation efficace pourrait être envisagée dans les situations où la balance bénéfique/risque l'exige (*id est* les traitements antinéoplasiques).

Strasbourg, le 20 août 2018

Le président du Jury de Thèse

Professeur Dominique STEPHAN

Professeur Dominique STEPHAN  
Chef de Service  
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG  
Nouvel Hôpital Civil  
H.T.A. et Maladies Vasculaires  
Tél : 03 69 55 06 52  
67 10 7339 3



VU et approuvé

Strasbourg, le ..... 23 AOÛT 2018

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILLA



## VII. Références

1. Thiessard F, Roux E, Miremont-Salamé G, Fourrier-Réglat A, Haramburu F, Tubert-Bitter P, et al. Trends in Spontaneous Adverse Drug Reaction Reports to the French Pharmacovigilance System (1986—2001). *Drug Saf.* 1 août 2005;28(8):731-40.
2. Version électronique authentifiée publiée au JO n° 0121 du 26/05/2005 | Legifrance [Internet]. 2017 [cité 6 nov 2017]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/jo\\_pdf.do?numJO=0&dateJO=20050526&numTexte=00014&pageDebut=00014&pageFin=](https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?numJO=0&dateJO=20050526&numTexte=00014&pageDebut=00014&pageFin=)
3. Académie des Sciences et Lettres de Montpellier ; Séance du 8 février 2010 ; Regard historique sur la mise en place de la première vigilance française : la pharmacovigilance par Jean-Pierre BLAYAC. Disponible sur : [http://www.ac-sciences-lettres-montpellier.fr/academie\\_edition/fichiers\\_conf/BLAYAC-2010.pdf](http://www.ac-sciences-lettres-montpellier.fr/academie_edition/fichiers_conf/BLAYAC-2010.pdf).
4. Spreux A, Baldin B, Chichmanian RM. La pharmacovigilance en pratique. *Transfus Clin Biol.* 1 août 1999;6(4):254-9.
5. Perspectives politiques de l’OMS sur les médicaments — Pharmacovigilance : assurer la sécurité d’emploi des médicaments – Octobre 2004 – OMS – Genève. Disponible sur : [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68861/1/WHO\\_EDM\\_2004.8\\_fre.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68861/1/WHO_EDM_2004.8_fre.pdf).
6. Vial T. Pharmacovigilance française : missions, organisation et perspectives. *Thérapie.* 1 avr 2016;71(2):135-42.
7. Research C for DE and. Questions and Answers on FDA’s Adverse Event Reporting System (FAERS) [Internet]. 2017 [cité 12 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/>
8. Rôle des différents acteurs - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 nov 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/(offset)/3) et pages suivantes du chapitre « Pharmacovigilance ».
9. OMS. Surveillance de la sécurité d’emploi des médicaments. Guide pour la création et le fonctionnement d’un centre de pharmacovigilance. 2000. Sur :

<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/h2934f/h2934f.pdf>.

10. Code de la santé publique Article R5121-153. Code Santé Publique. Sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006914905&dateTexte=&categorieLien=cid>.

11. Journal Officiel de la République Française. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (1) [en ligne]. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025053440&dateTexte=&categorieLien=id> (page consultée le 15/11/2017).

12. Salmi LR, Hervé P. L'organisation de l'hémovigilance en France. *Transfus Clin Biol.* 1 janv 1994;1(3):252-6.

13. ANSM. Erreur ou risque d'erreur médicamenteuse [en ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament-Vous-etes-un-professionnel-de-sante> Consultée le 15/11/2017.

14. Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Bégau B, Moride Y, Vega T, Arias LH. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol.* août 1998;54(6):483-8.

15. Michael. Devenir de votre déclaration [Internet]. Centre Régional de Pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais. 2014 [cité 18 avr 2018]. Disponible sur: <http://pharmacovigilance-npdc.fr/devenir-de-votre-declaration-de-pharmacovigilance/>

16. Connaissance des EI(s) des médicaments : pour une pharmacovigilance plus ambitieuse ; Conférence – débat « EI(s) des médicaments : connaissance ou ignorance ? L'Europe à l'heure des choix » par Joan-Ramon Laporte, Directeur de l'Institut Catalan de Pharmacologie ; pilule d'or prescrire 2010 <http://english.prescrire.org/Docu/Archive/docus/ConfPharmacovigPiluleOrPrescrire.pdf>.

17. Caron J, Rochoy M, Gaboriau L, Gautier S. Histoire de la pharmacovigilance. *Thérapie.* 1 avr 2016;71(2):123-8.

18. McBride WG. THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES. *The*

Lancet. déc 1961;278(7216):1358.

19. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the Vagina. N Engl J Med. 22 avr 1971;284(16):878-81.

20. Dieckmann WJ, Davis ME, Rynkiewicz LM, Pottinger RE. Does the Administration of Diethylstilbestrol during Pregnancy have Therapeutic Value?\*†. Am J Obstet Gynecol. 1 nov 1953;66(5):1062-81.

21. Troude-Chastenet P. Santé publique et démocratie : l'affaire du Médiateur. Études. 30 août 2011;Tome 415(9):185-96.

22. Règlement CE n°726/2004 ; Directive 2004/27/CE ; référence française Art R.5121-25 du Code de la santé publique.

23. ANSM. Plan de gestion des risques [en ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Plan-de-gestion-des-risques-mise-a-jour-des-fiches-d-information-Point-d-information> Consultée le 15/11/2017.

24. Colwell CW, Berkowitz SD, Lieberman JR, Comp PC, Ginsberg JS, Paiement G, et al. Oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. oct 2005;87(10):2169-77.

25. Kenne K, Skanberg I, Glinghammar B, Berson A, Pessayre D, Flinois J-P, et al. Prediction of drug-induced liver injury in humans by using in vitro methods: the case of ximelagatran. Toxicol Vitro Int J Publ Assoc BIBRA. avr 2008;22(3):730-46.

26. Harenberg J, Jörg I, Weiss C. Observations of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase in THRIVE studies treated orally with ximelagatran. Int J Toxicol. juin 2006;25(3):165-9.

27. Retrait du marché de l'anticoagulant melagatran/ximelagatran - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2018 [cité 18 avr 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Retrait-du-marche-de-l-anticoagulant-melagatran-ximelagatran>

28. Melagatran/ximelagatran: market withdrawal. *Prescrire Int.* juin 2006;15(83):108.
29. Arrêté du 28 février 2013 publié au Journal officiel du 6 mars 2013 (texte 26) [Internet]. [cité 18 avr 2018]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/jo\\_pdf.do?cidTexte=JORFTEXT000027140575](https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?cidTexte=JORFTEXT000027140575).
30. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ.* 25 oct 2011;343:d6423.
31. Contraceptifs oraux estroprogestatifs et risque de thrombose veineuse - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2018 [cité 18 avr 2018]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Contraceptifs-oraux-estroprogestatifs-et-risque-de-thrombose-veineuse-Point-d-information>
32. Réévaluation des contraceptifs de troisième génération, avis de la Commission de la transparence, HAS, juin 2012 [Internet]. [cité 18 avr 2018]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/annexe\\_reevaluation\\_c3g.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/annexe_reevaluation_c3g.pdf).
33. Pilules de troisième génération : déremboursement effectif au 31 mars 2013 [Internet]. VIDAL. 2018 [cité 18 avr 2018]. Disponible sur : [https://www.vidal.fr/actualites/5897/pilules\\_de\\_troisieme\\_generation\\_deremboursement\\_effectif\\_au\\_31\\_mars\\_2013/](https://www.vidal.fr/actualites/5897/pilules_de_troisieme_generation_deremboursement_effectif_au_31_mars_2013/)
34. Fiche de bon usage du médicament - Contraceptifs oraux estroprogestatifs : préférez les « pilules » de 1ère ou 2e génération, HAS, novembre 2012 [Internet]. [cité 18 avr 2018]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201212/contraceptis\\_oraux\\_3\\_g\\_fiche\\_bum.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201212/contraceptis_oraux_3_g_fiche_bum.pdf).
35. Choi E-YK, McKenna BJ. Olmesartan-Associated Enteropathy: A Review of Clinical and Histologic Findings. *Arch Pathol Lab Med.* oct 2015;139(10):1242-7.
36. Burbure N, Lebowhl B, Arguelles-Grande C, Green PHR, Bhagat G, Lagana S. Olmesartan-associated sprue-like enteropathy: a systematic review with emphasis on histopathology. *Hum Pathol.* avr 2016;50:127-34.
37. Déremboursement des spécialités à base d'olmésartan dans le traitement de l'hypertension artérielle - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

et des produits de santé [Internet]. 2018 [cité 19 avr 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Deremboursement-des-specialités-a-base-d-olmesartan-dans-le-traitement-de-l-hypertension-artérielle-Communiqué>

38. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 14 nov 2014;35(43):3033-69, 3069a-3069k.

39. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. févr 2016;149(2):315-52.

40. Corrigan D, Prucnal C, Kabrhel C. Pulmonary embolism: the diagnosis, risk-stratification, treatment and disposition of emergency department patients. *Clin Exp Emerg Med*. sept 2016;3(3):117-25.

41. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol*. avr 2007;44(2):62-9.

42. Olie V, Chin F, Lamarche-Vadel A, de Peretti C. Venous thromboembolism : hospitalized patients and mortality in France in 2010. *Bull Epidémiol Hebd*. 2013;33-34:417-24.

43. OLIE Valérie. La maladie veineuse thromboembolique : étude des facteurs de risque de récurrence [Internet]. [Paris]: Université-Paris Sud 11; 2011 [cité 3 mai 2017]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00719318/document>

44. Virchow R. Phlogose und Thrombose im Gefasssystem. In: *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin*. F Meidinger Sohn and Company, Frankfurt-am-Main, 1856 :458-521.

45. Dickson B. Virchow's triad? *South Med J*. sept 2004;97(9):915-6.

46. Recommandations de la Société européenne de Cardiologie sur l'embolie pulmonaire. [Internet]. [cité 19 avril 2018]. Disponible sur : [http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2015/05/Delahaye\\_embolie3.pdf](http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2015/05/Delahaye_embolie3.pdf).

47. Pedrajas JM, Garmendia C, Portillo J, Gabriel F, Mainez C, Yera C, et al. Idiopathic versus secondary venous thromboembolism. Findings of the RIETE registry. *Rev Clínica Esp Engl Ed.* oct 2014;214(7):357-64.
48. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing G-J, Kyrle PA, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost JTH.* 2016;14(7):1480-3.
49. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blümel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation.* 19 mai 1998;97(19):1946-51.
50. Ramot Y, Nyska A, Spectre G. Drug-Induced Thrombosis: An Update. *Drug Saf.* août 2013;36(8):585-603.
51. Starakis I, Koutras A, Mazokopakis EE. Drug-induced thromboembolic events in patients with malignancy. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* juin 2010;10(2):94-102.
52. Évaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. *Néphrologie Thérapeutique.* 1 juill 2009;5(4):302-5.
53. Earth Policy Institute, World Modern Contraceptive Prevalence by Method, Latest Year (Data from U.N. Population Division). [http://www.earth-policy.org/data\\_center/C21](http://www.earth-policy.org/data_center/C21),. 2011.
54. Raje G. Clinical Guideline for: Hormonal Contraception and Thrombophilia Screening in Patients with a Family History of Thrombosis [Internet]. [cité 10 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=5&ved=2ahUKEwjP74rs8KjdAhVQqxoKHbpIA-8QFjAEegQIBRAC&url=http%3A%2F%2Fwww.nnuh.nhs.uk%2Fpublication%2Fdownload%2Fcontraception-and-thrombophilia-screening-g21-v2%2F&usg=AOvVaw0MSrk3aCJm3mQCWy7JtTQ6>
55. Oedingen C, Scholz S, Razum O. Systematic review and meta-analysis of the association of combined oral contraceptives on the risk of venous thromboembolism: The role

of the progestogen type and estrogen dose. *Thromb Res.* mai 2018;165:68-78.

56. Jamin-Paris C, Tabac et contraception, in Serfaty D, Contraception, coll abrégés de médecine, 4ème édition, Masson, 2011.

57. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJM. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am J Hematol.* 1 févr 2008;83(2):97-102.

58. Lidegaard Ø. Hormonal contraception, thrombosis and age. *Expert Opin Drug Saf.* oct 2014;13(10):1353-60.

59. Klovaite J, Benn M, Nordestgaard BG. Obesity as a causal risk factor for deep venous thrombosis: a Mendelian randomization study. *J Intern Med.* mai 2015;277(5):573-84.

60. Vandenbroucke JP, Koster T, Rosendaal FR, Briët E, Reitsma PH, Bertina RM. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *The Lancet.* 26 nov 1994;344(8935):1453-7.

61. Trenor CC, Chung RJ, Michelson AD, Neufeld EJ, Gordon CM, Laufer MR, et al. Hormonal Contraception and Thrombotic Risk: A Multidisciplinary Approach. *Pediatrics.* 1 févr 2011;127(2):347-57.

62. Deguchi H, Bouma BN, Middeldorp S, Lee YM, Griffin JH. Decreased plasma sensitivity to activated protein C by oral contraceptives is associated with decreases in plasma glucosylceramide. *J Thromb Haemost.* 10 juin 2018;3(5):935-8.

63. Conard J. Clinical implications. Biological coagulation findings in third-generation oral contraceptives. *Hum Reprod Update.* 1 nov 1999;5(6):672-80.

64. Sauve C, Boffa MC, Meyer G, Farge-Bancel D. Maladie thromboembolique veineuse et cancer. *Rev Médecine Interne.* 1 mars 2000;21(3):266-77.

65. Levine MN. Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy. *Thromb Haemost.* juill 1997;78(1):133-6.

66. Piccioli A, Prandoni P, Ewenstein BM, Goldhaber SZ. Cancer and venous thromboembolism. *Am Heart J*. oct 1996;132(4):850-5.
67. Shlebak AA, Smith DB. Incidence of objectively diagnosed thromboembolic disease in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy and/or hormonal therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1997;39(5):462-6.
68. Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, Zee B, Fine S, Pater J. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. oct 1996;14(10):2731-7.
69. Eiden C, Peyrière H. Comparaison de deux méthodes d'imputabilité des effets indésirables du voriconazole notifiés dans la base nationale de pharmacovigilance : Bégau versus Naranjo. *Pharm Hosp*. 1 déc 2009;44(4):186-9.
70. Miremont G, Haramburu F, Bégau B, Péré JC, Dangoumau J. Adverse drug reactions: physicians' opinions versus a causality assessment method. *Eur J Clin Pharmacol*. 1994;46(4):285-9.
71. Naranjo C A, Busto U, Sellers E M, Sandor P, Ruiz I, Roberts E A, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 25 août 1981;30(2):239-45.
72. Nicot P, Doubovetzky J, Stambach F. La pharmacovigilance : une mission indispensable des médecins de terrain. *Médecine Thérapeutique*. 1 mars 2015;21(2):155-67.
73. Arimone Y, Bidault I, Dutertre J-P, Gérardin M, Guy C, Haramburu F, et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie*. 1 nov 2011;66(6):517-25.
74. Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Thérapie*. avr 1985;40(2):111-8.
75. Critères d'imputabilité des EI(s) médicamenteux (Méthode OMS). Disponible

sur : [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/trainingcourses/3importantabiliteoms.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/3importantabiliteoms.pdf). Consultée le 11/12/2017

## Annexes

## ANNEXE 1: Fiche de déclaration des EIM(s) au CRPV de Strasbourg



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

**DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE  
SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÙ À UN MÉDICAMENT OU  
PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du  
Code de la Santé Publique**

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

**DÉCLARATION À ADRESSER AU  
CRPV DONT VOUS DEPENDEZ  
GÉOGRAPHIQUEMENT**

Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

<b>Patient traité</b> Nom (3 premières lettres) [ ][ ][ ] Prénom (première lettre) [ ] Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Poids [ ] kg Taille [ ] m		<b>Date de Naissance</b> Jour mois année [ ][ ]/[ ][ ]/[ ][ ][ ] Ou Age [ ] ans		<b>Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus :</b> <input type="checkbox"/> par le nouveau-né <input type="checkbox"/> directement <input type="checkbox"/> via l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du [ ][ ] trimestre(s) Ou si disponible, indiquer la date des dernières règles [ ][ ]/[ ][ ]/[ ][ ][ ] <input type="checkbox"/> par le père		Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)																																											
<b>Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable</b>																																																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Médicament</th> <th>Voie d'administration</th> <th>Posologie</th> <th>Début d'utilisation</th> <th>Fin d'utilisation</th> <th>Indication</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>3</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>4</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>5</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>6</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>								Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication	1						2						3						4						5						6					
Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication																																												
1																																																	
2																																																	
3																																																	
4																																																	
5																																																	
6																																																	
En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple médicament dérivé du sang ou vaccin, indiquer leurs numéros de lot Service hospitalier dans lequel le produit a été administré _____ Pharmacie qui a délivré le produit _____																																																	
En cas d'administration associée de produits sanguins labiles _____ précisez leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot Déclaration d'hémovigilance : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>																																																	
<b>Effet</b> Département de survenue [ ][ ][ ] Date de survenue [ ][ ]/[ ][ ]/[ ][ ][ ] Jour mois année [ ][ ]/[ ][ ]/[ ][ ][ ] Durée de l'effet [ ] ans		<b>Gravité</b> <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave		<b>Evolution</b> <input type="checkbox"/> Guérison <input type="checkbox"/> sans séquelle <input type="checkbox"/> avec séquelles <input type="checkbox"/> en cours <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> dû à l'effet <input type="checkbox"/> auquel l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/> sans rapport avec l'effet <input type="checkbox"/> Inconnue		Nature et description de l'effet : Utiliser le cadre ci-après																																											

**Description de l'effet indésirable**

*Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :*

- après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.

*Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)*

*Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).*

**Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.**

## ANNEXE 2: Critères d'imputabilité des EI(s) médicamenteux (Méthode Française)

La méthode Bégau est obligatoire pour les CRPV en France [74]. Elle a été élaborée en 1978 par Dangoumo et al. et actualisée en 1985 par Bégau et al. Elle distingue : l'imputabilité intrinsèque et l'imputabilité extrinsèque. L'imputabilité intrinsèque établit la relation de cause à effet entre chaque médicament et la survenue d'un EI, sur 3 critères chronologiques (tableaux 1 et 2) et 4 critères sémiologiques (tableaux 3 et 4). Il existe des abaques permettant d'associer ces critères en un score d'imputabilité intrinsèque (tableau 5). L'imputabilité extrinsèque recherche les cas similaires dans la littérature. Elle repose sur des critères bibliographiques (tableau 6). L'ensemble des critères est résumé dans le tableau 7.

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

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

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

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

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

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

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

fait

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

	<b>Explication pharmacodynamique ou facteur favorisant</b>	<b>Autres situations</b>					
		<b>Test spécifique</b>	<b>L+</b>	<b>L0</b>	<b>L-</b>	<b>L+</b>	<b>L0</b>
<i>Diagnostics différentiels</i>	<b>Non</b>	S3	S3	S1	S3	S2	S1
	<b>Oui</b>	S3	S2	S1	S3	S1	S1

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

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

		<b>Sémiologie</b>		
		<b>S1</b>	<b>S2</b>	<b>S3</b>
<i>Chronologie</i>	<b>C0</b>	I0	I0	I0
	<b>C1</b>	I1	I1	I2
	<b>C2</b>	I1	I2	I3
	<b>C3</b>	I3	I3	I4

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

**Tableau 6.** Définition du score d'imputabilité extrinsèque

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

**Tableau 7.** Définition des scores d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque selon la méthode

Bégaud

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

C : Chronologique, S : Sémiologique

### **ANNEXE 3: Critères d'imputabilité des EI(s) médicamenteux (Méthode OMS)**

Cette méthode est utilisée par les centres nationaux collaborateurs de l'OMS depuis 1987 et est internationalement reconnue et facile d'utilisation [75]. Elle est basée sur 3 considérations :

- La relation chronologique entre l'administration du médicament et l'événement indésirable
- La probabilité médicale ou pharmacologique (signes et symptômes, test de laboratoires, données pathologiques, mécanismes)
- Présence ou absence d'autres causes

#### Certain :

- Evènement clinique ou biologique survenant dans un délai compatible avec la prise de médicament.
- Ne pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique.
- La régression de l'effet doit coïncider avec l'arrêt du médicament (pharmacologique et pathologique)
- L'évènement doit être expliqué par un mécanisme pharmacologique, ou répondre logiquement à une réadministration si nécessaire

#### Probable :

- Evènement clinique ou biologique survenant dans un délai raisonnable après la prise de médicament.
- Ne pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique.
- L'évolution clinique est favorable à l'arrêt du médicament
- L'information sur la réadministration n'est pas nécessaire pour répondre à la définition

#### Possible :

- Évènement clinique ou biologique survenant dans un délai raisonnable après la prise de médicament.
- Pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique.
- L'information se rapportant à l'arrêt du médicament manque ou bien elle est peu claire

Improbable :

- Délai d'apparition de l'évènement clinique ou biologique après la prise du médicament rend la relation de cause à effet improbable
- L'implication de la maladie sous-jacente ou la prise concomitante d'un médicament est à l'origine d'une explication plausible

Conditionnel/non classé :

- Evènement clinique ou biologique rapporté comme étant un EI du médicament nécessitant plus d'informations pour être imputé ou bien les données supplémentaires sont à l'étude

Non évaluable/non classé :

- Une notification suggérant un EI qui ne peut pas être imputée car les informations disponibles sont insuffisantes ou contradictoires et ne peuvent être ni complétées ni vérifiées

Critères	Délai	Maladie intercurrente	Traitement associé	Evolution à l'arrêt du traitement	Mécanisme pharmacologique	Réadministration
Degré						
<b><i>certain</i></b>	compatible					
<b><i>probable</i></b>	raisonnable					
<b><i>possible</i></b>	raisonnable					
<b><i>improbable</i></b>	incompatible					

**ANNEXE 4. Liste des traitements faisant l'objet d'une analyse d'imputabilité dans cette étude par ordre chronologique des déclarations**

<i>No Saisie</i>	Médicament	Classe	Date déclaration
ST0100824	REBETOL-VIRAFERONPEG	ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE	2001
ST0200494	DANATROL	TRAITEMENT ENDOMETRIOSE	2002
ST0200452	DIANE	TRAITEMENT HORMONAL DE L' ACNE	2002
ST0200285	MONEVA	COP C3G	2002
ST0300297	DIANE	TRAITEMENT HORMONAL DE L' ACNE	2003
ST0300722	DIANE	TRAITEMENT HORMONAL DE L' ACNE	2003
ST0300723	MELIANE	COP C3G	2003
ST0400297	DIANE	TRAITEMENT HORMONAL DE L' ACNE	2004
ST0400493	TAMOXIFENE	ANTIESTROGENE	2004
ST0400716	TAMOXIFENE	ANTIESTROGENE	2004
ST0400260	VARNOLINE	COP C3G	2004
ST0400588	ADEPAL	COP C2G	2004
ST0400770	TRINORDIOL	COP C2G	2004
ST0500530	VARNOLINE	COP C3G	2005
ST0500532	MINIDRIL	COP C2G	2005
ST0500825	LUTENYL	MACROPROGESTATIF	2005
ST0600075	TRINORDIOL	COP C2G	2006
ST0600513	TRIELLA	COP C1G	2006
ST0600376	DEROXAT	ANTIDEPRESSEUR	2006
ST0700579	NEORECORMON	ANTI-ANEMIQUE	2007
ST0700696	LOXEN	ANTIHYPERTENSEUR	2007
ST0500696	MINERVA	TRAITEMENT HORMONAL DE L'ACNE	2007
ST0700808	FEMARA	ANTI-AROMATASE	2007
ST0700202	LUTENYL	MACROPROGESTATIF	2007
ST0700600	LUDEAL	COP C2G	2007
ST0700648	CYCLEANE	COP C3G	2007
ST0700018	SURGESTONE	THS	2007
ST20080626	LOXEN	ANTIHYPERTENSEUR	2008
ST0700052	CORTANCYL	IMMUNOSUPPRESSEUR	2008
ST20080166	ANDROCUR	ANTI-ANDROGENIQUE	2008
ST0700301	TAMOXIFENE	ANTIESTROGENE	2008
ST20080601	FEMARA	ANTIAROMATASE	2008
ST20081044	TAMOXIFENE	ANTIESTROGENE	2008
ST0600307	MINIDRIL	COP C2G	2008
ST0600544	COLPRONE	MACROPROGESTATIF	2008
ST0700309	CYCLEANE	COP C3G	2008
ST20080058	MERCILON	COP C3G	2008
ST20080503	MELIANE	COP C3G	2008
ST20080637	MELODIA	COP C3G	2008

ST20080743	DESOGESTREL ETHYNIL OESTRADIOL	COP C3G	2008
ST20080958	MELIANE	COP C3G	2008
ST20080860	UTROGESTAN	THS	2008
ST20080950	MINERVA	TRAITEMENT HORMONAL DE L'ACNE	2009
ST20090303	ANDROCUR	TRAITEMENT HORMONAL DE L'ACNE	2009
ST20090324	CYPROTERONE	TRAITEMENT HORMONAL DE L'ACNE	2009
ST20080391	JASMINELLE	COP C4G	2009
ST20080831	MINIDRIL	COP C2G	2009
ST20080881	JASMINE	COP C4G	2009
ST20081006	TRINORDIOL	COP C2G	2009
ST20090564	CYCLEANE	COP C3G	2009
ST20100041	CYCLEANE	COP C3G	2009
ST0700237	ESTREVA	THS	2009
ST20080951	DIANE	TRAITEMENT HORMONAL DE L' ACNE	2010
ST20100028	DIANE	TRAITEMENT HORMONAL DE L' ACNE	2010
ST20081061	DECAPEPTYL LP	ANALOGUE GnRH/LHRH	2010
ST20090138	TAMOXIFENE	ANTIESTROGENE	2010
ST20090244	MINESSE	COP C3G	2010
ST20100029	MELODIA	COP C3G	2010
ST20100251	CARLIN	COP C3G	2010
ST20100635	MINIDRIL	COP C2G	2010
ST20100642	MICROVAL	MICROPROGESTATIF	2010
ST20100826	ADEPAL	COP C2G	2010
ST20100828	LUTERAN	MACROPROGESTATIF	2010
ST20100861	DESOGESTREL ETHYNIL OESTRADIOL	COP C3G	2010
ST20100961	LUTERAN	MACROPROGESTATIF	2010
ST20100810	PUREGON	HORMONE DE LA REPRODUCTION	2010
ST20110007	TRINORDIOL	COP C2G	2011
ST20110770	ADEPAL	COP C2G	2011
ST20100115	MINERVA	TRAITEMENT HORMONAL DE L'ACNE	2012
ST20100808	HOLGYEME	TRAITEMENT HORMONAL DE L' ACNE	2012
ST20100040	JASMINELLE	COP C4G	2012
ST20100102	LUDEAL	COP C2G	2012
ST20100107	TRINORDIOL	COP C2G	2012
ST20100113	MELODIA	COP C3G	2012
ST20100163	VARNOLINE	COP C3G	2012
ST20100296	MINIDRIL	COP C2G	2012
ST20130681	EBIXA	ANTIDEMENTIEL	2013
ST20110755	LUMALIA	ANTI ACNE	2013
ST20100601	ARIMIDEX	ANTIAROMATASE	2013
ST20100885	ARIMIDEX	ANTIAROMATASE	2013
ST20120628	LEELOO	COP C2G	2013
ST20130169	MINESSE	COP C3G	2013
ST20130185	MINIDRIL	COP C2G	2013

ST20130187	CARLIN	COP C3G	2013
ST20130189	TRINORDIOL	COP C2G	2013
ST20130207	NUVARING	ANNEAU CONTRACEPTIF	2013
ST20130208	DESOBEL	COP C3G	2013
ST20130210	DESOBEL	COP C3G	2013
ST20130211	MELIANE	COP C3G	2013
ST20130212	LEELOO	COP C2G	2013
ST20130214	LUDEAL	COP C2G	2013
ST20130215	DESOBEL	COP C3G	2013
ST20130216	DAILY	COP C2G	2013
ST20130217	DESOBEL	COP C3G	2013
ST20130220	LUDEAL	COP C2G	2013
ST20130221	ADEPAL	COP C2G	2013
ST20130222	YAZ	COP C4G	2013
ST20130238	MELODIA	COP C3G	2013
ST20130241	YAZ	COP C4G	2013
ST20130280	LEELOO	COP C2G	2013
ST20131089	ABILIFY	NEUROLEPTIQUE	2013
ST20141128	DIANE	TRAITEMENT HORMONAL DE L' ACNE	2014
ST20131197	ARIMIDEX	ANTI-AROMATASE	2014
ST20140246	TAMOXIFENE	ANTIESTROGENE	2014
ST20140262	PHAEVA	COP C3G	2014
ST20141226	DESOGESTREL ETHYNILOESTRADIOL	COP C3G	2014
ST20150855	HNF	ANTICOAGULATION	2015
ST20151070	HNF	ANTICOAGULATION	2015
ST20151071	HNF	ANTICOAGULATION	2015
ST20151211	XARELTO	ANTICOAGULATION	2015
ST20150802	DIANE	TRAITEMENT HORMONAL DE L'ACNE	2015
ST20151174	ANDROCUR	ANTI-ANDROGENIQUE	2015
ST20150799	JASMINE	COP C4G	2015
ST20150801	OPTILOVA	COP C2G	2015
ST20150803	TRINORDIOL	COP C2G	2015
ST20150804	SYLVIANE	COP C3G	2015
ST20150805	ADEPAL	COP C2G	2015
ST20150806	LEELOO	COP C2G	2015
ST20150809	LEELOO	COP C2G	2015
ST20150812	LEELOO	COP C2G	2015
ST20150813	LUDEAL	COP C2G	2015
ST20150815	TRINORDIOL	COP C2G	2015
ST20150921	LEELOO	COP C2G	2015
ST20150924	LUDEAL	COP C2G	2015
ST20150925	TRIELLA	COP C1G	2015
ST20150926	CLAREAL	MICROPROGESTATIF	2015
ST20151068	DROSPIBEL	COP C4G	2015

ST20151262	MINIDRIL	COP C2G	2015
ST20151263	CERAZETTE	MICROPROGESTATIF	2015
ST20151265	MELODIA	COP C3G	2015
ST20151266	YAZ	COP C4G	2015
ST20151323	JASMINELLE	COP C4G	2015
ST20131130	LOVENOX	ANTICOAGULATION	2016
ST20160228	XARELTO	ANTICOAGULATION	2016
ST20161110	HNF	ANTICOAGULATION	2016
ST20161015	DENOSUMAB	ANTIOSTEOPOROSE	2016
ST20160239	THALIDOMIDE	ANTITUMORAL	2016
ST20150808	MICROVAL	MICROPROGESTATIF	2016
ST20160284	ZOELY	COP C4G	2016
ST20160324	MINIDRIL	COP C2G	2016
ST20160325	TRINORDIOL	COP C2G	2016
ST20160353	MINIDRIL	COP C2G	2016
ST20160356	CERAZETTE	MICROPROGESTATIF	2016
ST20160608	OPTILOVA	COP C2G	2016
ST20160609	OPTILOVA	COP C2G	2016
ST20160610	TRINORDIOL	COP C2G	2016
ST20160611	DAILY GE	COP C2G	2016
ST20161447	MINIDRIL	COP C2G	2016
ST20161449	ADEPAL	COP C2G	2016
ST20161450	LEELOO	COP C2G	2016
ST20161451	TRINORDIOL	COP C2G	2016
ST20161314	RAPAMUNE	ANTIREJET	2016
ST20161438	PROGRAF	ANTIREJET	2016
ST20161439	PROGRAF	ANTIREJET	2016
ST20160167	ZYPREXA	NEUROLEPTIQUE	2016
ST20170025	ELIQUIS	ANTICOAGULATION	2017
ST20171379	TRIUMEQ	ANTI-RETROVIRAL	2017
ST20172244	EVISTA	ANTIOSTEOPOROSE	2017
ST20170149	GLIVEC	ANTITUMORAL	2017
ST20170732	CAPECITABINE	ANTITUMORAL	2017
ST20171255	ANDROTARDYL	ANDROGENE	2017
ST20171177	ENANTONE	ANTI-ANDROGENE	2017
ST20171217	CASODEX	ANTI-ANDROGENE	2017
ST20172399	TAMOXIFENE	ANTIESTROGENE	2017
ST20172488	FEMARA	ANTIAROMATASE	2017
ST20170498	DUPHASTON	MACROPROGESTATIF	2017
ST20170708	LUTENYL	MACROPROGESTATIF	2017
ST20171245	ADEPAL	COP C2G	2017
ST20171827	MELODIA	COP C3G	2017
ST20171828	JASMINELLE	COP C4G	2017
ST20171848	LUDEAL	COP C2G	2017

<i>ST20171850</i>	LEELOO	COP C2G	2017
<i>ST20172286</i>	LEELOO	COP C2G	2017
<i>ST20170966</i>	LUTENYL	THS	2017
<i>ST20172480</i>	KLIOGEST	THS	2017
<i>ST20170808</i>	EVEROLIMUS	ANTIREJET	2017
<i>ST20172189</i>	NOVATREX	IMMUNOSUPRESSEUR	2017

COP : contraception oestro-progestative ; G : génération ; THS : traitement hormonal substitutif ; HNF : héparine non fractionnée

**Résumé :**

**Introduction :** La pharmacovigilance recense les effets indésirables médicamenteux (EIM) notifiés par les médecins, les patients ou l'industrie pharmaceutique. Certains médicaments ont des effets pro-thrombogènes et sont responsables d'événements thromboemboliques veineux (ETEVE). L'objectif de ce travail a été de répertorier l'ensemble des déclarations d'un ETEVE d'origine médicamenteuse présumée, émanant d'un service hospitalier de médecine vasculaire sur une période de 16 ans.

**Matériel et méthodes :** Les notifications d'EIM effectuées entre 2001 et 2017 par le Service HTA et maladies vasculaires du CHU de Strasbourg auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance Alsace, ont été colligées de manière rétrospective. L'imputabilité médicamenteuse pour l'effet indésirable a été calculée selon la méthodologie établie par le système français de pharmacovigilance (méthode Bégaud) et par la méthode OMS. Les caractéristiques démographiques et les facteurs de risque thromboembolique veineux (FDR-TEV) ont été également répertoriés.

**Résultats et discussion :** Sur les 177 déclarations d'un ETEVE, effectuées durant la période spécifiée, toutes molécules confondues, 84% étaient en lien avec un traitement hormonal (dont contraception orale : 61%), 9% en lien avec un traitement antinéoplasique et 4% avec un traitement anticoagulant. Une seule molécule était imputée dans 87% des cas, 2 dans 11% des cas et 3 dans 2% des cas. Le délai de survenue de l'ETEVE était de 180 jours (Q1-Q3 : 14-730). L'imputabilité selon Bégaud montrait une causalité plausible dans 68% des cas, vraisemblable dans 30% des cas et très vraisemblable dans 2% des cas. Parmi les EIM notifiés, 71% étaient des embolies pulmonaires, 28% des thromboses veineuses profondes isolées et 1% des thromboses veineuses superficielles. La médiane des âges était de 39 ans (Q-Q3 : 29-51). Les patients étaient majoritairement de sexe féminin (88%) et seule une minorité d'entre eux (11%) avait un antécédent d'ETEVE. Ils avaient en moyenne  $2,1 \pm 1,2$  FDR-TEV avec uniquement 13% des événements jugés comme « provoqués ». Les patients avec une imputabilité vraisemblable ou très vraisemblable selon Bégaud étaient plus jeunes, à moindre risque cardiovasculaire, avaient moins souvent un cancer actif ou une thrombophilie. La contraception oestro-progestative était associée dans 26% des cas au tabagisme, 25% des cas à une thrombophilie et 17% des cas à l'obésité.

**Conclusion :** Ce travail apporte une nouvelle perspective sur le bilan étiologique à entreprendre face à un ETEVE, l'origine médicamenteuse devant être toujours envisagée et, le cas échéant, une enquête d'imputabilité réalisée. Lorsqu'une origine médicamenteuse est retenue, l'incidence thérapeutique est immédiate allant de l'interruption du traitement incriminé, son remplacement par une molécule alternative ou la poursuite de l'anticoagulation pendant la durée du traitement à effet pro-thrombotique.

**Rubrique de classement :**

Mention : médecine générale

**Mots-clés :**

effet indésirable médicamenteux, pharmacovigilance, maladie thromboembolique veineuse

**Président :**

Professeur Dominique STEPHAN

**Assesseurs :**

Professeur Emmanuel ANDRES  
 Professeur Laurent MONASSIER  
 Docteur Elena-Mihaela CORDEANU

**Adresse de l'auteur**

Hélène LAMBACH – 7, rue des Tonneliers , 67000 STRASBOURG

Université

de Strasbourg

Faculté  
de médecine**DECLARATION SUR L'HONNEUR**

**Document avec signature originale devant être joint :**  
 - à votre mémoire de D.E.S.  
 - à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : LAMBACH Prénom : HELENE

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main** : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance  
des suites disciplinaires ou pénales que j'encours  
en cas de déclaration erronée ou incomplète*

**Signature originale :**

A STRASBOURG, le 10/08/2018

**Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.**