

COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

Président : Dr Robert GARNIER (CAP Paris) ; Vice-président : Dr Philippe SAVIUC (CTV Grenoble)

Secrétariat scientifique : Amandine COCHET (InVS)

CAP Angers, CAP Bordeaux, CTV Grenoble, CAP Lille, CAP Lyon, CAP Marseille, CAP Nancy, CAP Paris, CTV Reims, CAP Rennes, CTV Rouen, CAP Strasbourg, CAP Toulouse, MSA
Afssa, Afssaps, Afsset, InVS
DGS

Définition des critères de gravité d'une intoxication médicamenteuse

Rapport fait à la demande de l'Afssaps

Rapport final
septembre 2008

Rapporteurs :

C. Cabot

CAPTIV de Toulouse, tél : 05 61 77 24 87 ; mél : cabot.c@chu-toulouse.fr

Philippe Saviuc

CTV de Grenoble, tél : 04 76 76 59 46 ; mél : PSaviuc@chu-grenoble.fr

Antoine Villa

CAPTIV de Paris, tél : 01 40 05 43 28 ; mél : antoine.villa@lrb.aphp.fr

Groupe de travail « Médicament »

Coordination : Dr Philippe Saviuc (CTV Grenoble) / Dr Anne Castot (Afssaps)

Coordination technique : Sylvie Lerebours (Afssaps)

Experts : Irène Bidault (Afssaps), Claudine Cabot (CAP Toulouse), Luc De Haro (CAP Marseille), Luc Ferrari (CAP Nancy), Laurence Lagarce (CRPV Angers), Hervé Lelouet (CRPV Henri Mondor), Michel Mallaret (CEIP de Grenoble), Corine Pulce (CAP Lyon), Antoine Villa (CAP Fernand Widal).

Validation

Ce rapport a été :

- validé par le GT médicament le : 12 septembre 2007
- présenté au CCTV le : 18 septembre 2007
- validé à nouveau par le GT médicament les : 25 octobre, 14 décembre 2007 et le 3 juillet 2008
- relu par : Robert Garnier, Luc Ferrari, Irène Bidault, Laurence Lagarce
- validé par la cellule opérationnelle le 22 septembre 2008

Diffusion

- DGS, CAPTV Angers, CAPTV Bordeaux, CTV Grenoble, CAPTV Lille, CAPTV Lyon, CAPTV Marseille, CAPTV Nancy, CAPTV Paris, CTV Reims, CAPTV Rennes, CTV Rouen, CAPTV Strasbourg, CAPTV Toulouse, Afssa, Afssaps, Afsset, InVS, MSA.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Objectifs	4
3. Méthodes	4
4. Recensement des définitions existantes	4
4.1. Scores de gravité	4
4.1.1. Scores usuels de gravité	4
4.1.2. Scores spécifiques	4
4.2. Gradation empirique de la gravité	5
4.2.1. Recommandations de la SRLF	5
4.2.2. Critères propres à des études spécifiques	5
4.3. Recours aux soins mobilisés pour la prise en charge	5
4.4. Approche réglementaire	6
5. Réflexions à partir des critères issus de la pharmacovigilance	6
5.1. Hospitalisation / prolongation d'hospitalisation	6
5.1.1. Contexte d'une exposition aiguë	6
5.1.2. Contexte d'une exposition prolongée	6
5.2. Menace du pronostic vital	7
5.3. Incapacité, séquelle, anomalie congénitale, décès	7
5.4. Jugement médical	7
6. Propositions	7
7. Références	7
8. Annexes	9
8.1. Annexe 1. Tableau : Poison severity score (d'après [1], traduction CAPTV de Lille)...	9
8.2. Annexe 2. Définitions effet grave / critères de gravité en Pharmacovigilance	12
8.2.1. Définition d'un effet grave	12
8.2.2. Définitions des critères de gravité	13

1. Contexte

L'Afssaps a l'obligation de faire remonter à l'échelon européen tout cas d'intoxication médicamenteuse associée à des manifestations cliniques graves. L'Afssaps a souhaité qu'une réflexion soit engagée sur la définition de critères de gravité d'une intoxication médicamenteuse applicable de façon opérationnelle aux dossiers des Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) dans le cadre de cette transmission.

2. Objectifs

Obtenir dans le cadre de la Toxicovigilance des critères définissant l'intoxication médicamenteuse grave.

Cette définition est applicable à un dossier traité par un CAPTV. Ainsi qualifié, un dossier est susceptible d'être à l'origine d'un signalement (remontée d'information à la tutelle, surveillance et alerte). Cette définition ne s'applique pas à la notification spontanée des professionnels de santé, les conditions de cette notification étant définies par ailleurs.

3. Méthodes

- Recensement des définitions existantes ;
- Propositions de définition ;
- Validation par le GT médicament du CCTV du 12 septembre 2007 ;
- Avis du comité de coordination de toxicovigilance du 18 septembre 2007 : cette version prend en compte les remarques faites en séance pour ce qui concerne, le critère « hospitalisation » (J. Manel), l'utilisation de certains symptômes du PSS2 (P. Nisse), et l'introduction de critères subjectifs en rapport avec la « pertinence du médecin » (R. Garnier) ;
- Passage du dossier au GT Qualité et méthode du CCTV pour test de mise en œuvre.

4. Recensement des définitions existantes

Quatre approches complémentaires et pouvant être mêlées peuvent être abordées pour définir la gravité : utilisation d'un score de gravité, gradation empirique de la gravité, approche réglementaire et recours aux soins mobilisés.

4.1. Scores de gravité

4.1.1. Scores usuels de gravité

Les scores généralistes (IGS, Apache...) codant la gravité de l'affection du patient hospitalisé en milieu de réanimation sont considérés comme non applicables en cas d'intoxication (par exemple la valeur pronostique d'un coma est très différente selon qu'il s'agisse ou non d'une intoxication).

4.1.2. Scores spécifiques

Des scores spécifiques, propres à la toxicologie, ont été établis (toxscore, PPS). Le PSS (poison severity score [1]) a été établi à partir de jugements d'experts selon des éléments cliniques et paracliniques, par organes ou systèmes, puis testés et adaptés. Il a été validé par un groupe d'experts de la Communauté européenne, l'OMS (International programme on chemical safety) et l'Association européenne des centres antipoison et des toxicologues cliniciens (EAPCCT). Ce score de gravité est calculé au décours de la prise en charge immédiate de l'intoxiqué et peut être ré évalué à l'issue de l'évolution. Il envisage la gravité nulle (0), faible (1), modérée (2), sévère (3) et le décès (4). Il est joint en Annexe 1. Les niveaux 3 (symptômes sévères ou mettant en jeu le pronostic vital) et 4 (décès) de ce score approcheraient au mieux l'objectif.

Le GT avait proposé de réaliser parmi certains signes correspondants au PSS2, une sélection de ceux pouvant contenir des informations potentiellement annonciatrices d'effets graves comme, par exemple, un allongement de l'intervalle QT (établissement d'un référentiel). Cette proposition n'a pas été retenue par le CCTV.

4.2. Gradation empirique de la gravité

4.2.1. Recommandations de la SRLF

Très récemment, des experts de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) ont établi des recommandations pour définir les intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation, parues dans le numéro d'octobre 2006 de la revue Réanimation [2]. « La gravité d'une intoxication peut être liée directement aux effets du toxique ou aux complications non spécifiques de l'intoxication (accord fort). L'évaluation du pronostic d'une intoxication doit tenir compte des caractéristiques du toxique, de la dose supposée ingérée, des co-ingestions (effets additifs ou synergiques), de la formulation (libération prolongée), du patient intoxiqué (âge et co-morbidités), du délai entre l'ingestion et la prise en charge, de l'apparition retardée des symptômes (métabolisme activateur) ainsi que de la survenue de complications (accord fort). » [2]

« Une intoxication par médicaments et substances illicites se définit comme grave devant la nécessité d'une surveillance rapprochée, en raison de la quantité importante de substance à laquelle le sujet a été exposé (accord fort), des symptômes présentés (coma, convulsions, détresse respiratoire, hypoventilation alvéolaire, instabilité hémodynamique ou troubles du rythme ou de conduction cardiaque) (accord fort) ou du terrain sous-jacent (lourdes co-morbidités, âge très avancé ou nourrisson) (accord faible). Les intoxications graves par médicaments et substances illicites doivent être admises en réanimation (accord fort). »

Cette définition est très tournée vers l'orientation de la prise en charge (« nécessité d'une surveillance rapprochée », « admission en réanimation »), et inclut aussi l'intoxication potentiellement grave (nature et quantité de toxique). Elle regroupe ainsi gravité potentielle et gravité avérée. Un certain nombre de situations ne sont pas prises en compte par ce score, comme par exemple les troubles métaboliques sévères, l'insuffisance rénale aiguë et l'insuffisance hépatocellulaire...

4.2.2. Critères propres à des études spécifiques

Selon l'objectif, des définitions de la gravité ont pu avoir été établies au cas par cas, dans des enquêtes spécifiques concernant une substance ou un nombre réduit de substances. Les critères de gravité choisis pour ces études dépendent alors étroitement de ces substances, de leurs effets attendus et des objectifs des enquêtes.

Pour le buflomédil par exemple, les critères (convulsions, troubles de la conduction intraventriculaire et leur conséquence) rejoignent le cas général, défini par exemple par les experts de la SRLF (décès, trouble du rythme cardiaque, collapsus cardiovasculaire, arrêt cardiaque, convulsions, états de mal convulsifs).

Dans le cas opposé du rimonabant, molécule nouvellement mise sur le marché dont la toxicité aiguë n'est pas connue mais apparaîtrait peu importante, les critères suivants ont été proposés dans le plan de gestion de risque : convulsions, troubles psychiatriques aigus, cytolysse hépatique (ASAT, ALAT dépassant 3N)... Cette situation illustre une approche très « sensible » de la gravité.

4.3. Recours aux soins mobilisés pour la prise en charge

C'est une mesure indirecte de la gravité. L'hypothèse qui est faite est l'adéquation entre les moyens mis en œuvre pour la prise en charge d'un intoxiqué et l'état clinique de cet intoxiqué : ainsi l'hospitalisation « en unité de soins intensifs, de surveillance continue ou de réanimation » est un critère qui a été proposé par le GT.

Comme cette hypothèse d'adéquation peut ne pas résister à l'analyse des pratiques, le CCTV n'a pas accepté ce critère : en effet, une intoxication jugée grave peut ne pas être systématiquement prise en charge dans une telle structure, du fait de particularités de l'organisation locale (défaut de sensibilité). De plus comme l'hospitalisation dans ces unités peut être indiquée pour une surveillance (selon la nature / la quantité du toxique en cause), cet indicateur ne permet pas de séparer la gravité potentielle de la gravité réelle et avérée (défaut de spécificité). Cette occurrence est fréquente lorsque qu'un

toxique est inconnu, « à risque », ou lorsque les quantités supposées ingérées ne sont pas connues.

4.4. Approche réglementaire

Sous l'angle de la pharmacovigilance, les définitions d'effets graves et de critères de gravité ont été établies réglementairement (arrêté du 28 avril 2005, décret n° 95-278 du 13 mars 1995, décret n° 2004-99 du 29 janvier 2004, cf. Annexe 2). Elles s'appliquent aux effets indésirables des médicaments.

L'effet indésirable grave peut être défini comme un « effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. » [3,4,5]. Il est précisé que : toute manifestation clinique grave résultant d'un surdosage accidentel ou volontaire doit faire l'objet d'une déclaration (à la pharmacovigilance) au titre des effets indésirables graves [3] ;

Les critères de gravité sont définis (au niveau européen) comme le décès, l'hospitalisation, les anomalies congénitales, le décès, la menace du pronostic vital et le « jugement médical ».

Dans le cas du signalement d'un effet indésirable médicamenteux, l'obligation de transmission (par le responsable du CRPV à l'Afssaps) dans un délai de 15 jours est mentionnée [3,4].

Le critère d'hospitalisation illustre de fait la cotation de la gravité par un descripteur de recours aux soins mobilisés.

5. Réflexions à partir des critères issus de la pharmacovigilance

La définition de critères de gravité dans un objectif de toxicovigilance (surveillance, alerte) se doit d'être opérationnelle, dans un contexte où environ 200 000 dossiers d'intoxication sont produits chaque année dans les CAPTV, avec parmi ces dossiers un pourcentage élevé d'hospitalisations.

Il est proposé de passer en revue et de discuter ces critères d'effet indésirable médicamenteux grave.

5.1. Hospitalisation / prolongation d'hospitalisation

5.1.1. Contexte d'une exposition aiguë

La « simple hospitalisation », telle que retenue comme l'un des critères de gravité pour un effet indésirable médicamenteux, n'est pas applicable dans le cadre général des intoxications du fait du grand nombre d'évènements à traiter et de la faible spécificité de ce critère : l'hospitalisation peut en effet être requise du fait :

- de la méconnaissance de la dose d'exposition ;
- de la méconnaissance du toxique ;
- du contexte psychopathologique (geste suicidaire, risque de récurrence...) ;
- de la nécessité de surveillance justifiée par ce qui précède ou prescrite après une évaluation du risque (mais la gravité potentielle peut être bien différente de la gravité réelle) ;
- de l'isolement social de l'intoxiqué ou de l'incapacité de l'entourage à exercer une surveillance au domicile...

La sélection de cas graves à partir de critères de ressources de soins mobilisées (hospitalisation en soins intensifs, surveillance continue ou réanimation, cf. supra l'avis du CCTV) ou à partir de la durée d'hospitalisation (durée dépassant par exemple 24 heures ou 48 heures...) n'a donc pas été retenue.

La notion de « prolongation d'hospitalisation » peut de la même façon apparaître peu pertinente. L'analyse des durées peut être biaisée par exemple par le fréquent prolongement du séjour pour des raisons non toxicologiques (attente d'un avis psychiatrique, attente d'un transfert...).

5.1.2. Contexte d'une exposition prolongée

Les critères de pharmacovigilance sont directement applicables, et dans ce contexte, la « simple hospitalisation » peut être considérée comme une intoxication grave, dès lors qu'il ne s'agit pas d'une

hospitalisation pour un bilan diagnostique.

5.2. Menace du pronostic vital

Elle correspond à une intoxication grave. Le patient est généralement hospitalisé dans un service de soins intensifs, de surveillance continue ou de réanimation pour une détresse. Ce critère est applicable dans le cadre général des intoxications.

5.3. Incapacité, séquelle, anomalie congénitale, décès

Pour « anomalie congénitale » et « décès », ces critères sont applicables sans restriction.

Pour l'incapacité, la gravité est retenue lorsque le syndrome toxique entraîne une invalidité ou une incapacité permanente quelle qu'en soit l'intensité.

Les séquelles d'une intoxication grave sont celles liées directement à l'action du toxique ou à des complications de l'hospitalisation.

5.4. Jugement médical

Ce critère semble réintroduire le subjectif que l'établissement formel de critères de gravité reproductibles tente de gommer. Cependant, le GT a proposé de conserver ce critère, laissant la possibilité au praticien de déclarer comme grave une intoxication qui ne correspondrait pas aux critères mentionnés ci-dessus, en sachant que la pertinence de ce signalement serait examinée en aval de la chaîne de signalement. Le CCTV s'est prononcé contre cette proposition.

6. Propositions

L'intoxication grave, définie dans cet objectif de toxicovigilance et de surveillance des intoxications graves, est la survenue d'un syndrome d'origine toxique (signes cliniques, biologiques, paracliniques compatibles avec une pathologie toxique) :

- susceptible d'engager le pronostic vital du patient ; en pratique peuvent être proposés les signes inclus dans le niveau 3 du PSS ; la pertinence de ces signes devrait faire l'objet d'une évaluation périodique ;
- entraînant une invalidité ou une incapacité permanente quelle qu'en soit l'intensité ; les séquelles d'intoxication grave sont celles liées directement à l'action du toxique ou à des complications de l'hospitalisation ;
- entraînant le décès. Il faut qu'une relation entre le toxique et le décès ait été mise en évidence ou ne puisse être exclue. Le toxique doit être la cause directe du décès ou doit avoir pu contribuer à la survenue de ce décès ;
- se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale ;
- nécessitant une hospitalisation :
 - s'agissant d'une intoxication aiguë, cette condition est assortie de la présence de l'un des signes correspondant au niveau 3 du Poison Severity Score (PSS) [1] ;
 - s'agissant d'une intoxication chronique, ce critère d'hospitalisation n'est assorti d'aucune condition.

L'admission en soins intensifs, surveillance continue ou réanimation, tout comme la durée d'hospitalisation ne sont pas des critères retenus.

La pertinence de ces critères devrait faire l'objet d'une évaluation périodique.

7. Références

1. Persson HE, Sjoberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. Clinical Toxicology 1998; 36(3): 205-213.
2. Mégarbane B, Donetti L, Blanc T, Chéron G, Jacobs F, Groupe d'experts de la SRLF. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. Réanimation 2006; 15: 332-342.

3. Arrêté du 28 avril 2005 (JO du 26 mai 2005) relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance (NOR: SANP0521624A).
4. Décret n° 2004-99 du 29 janvier 2004 (JO du 31 janvier 2004) relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique (NOR: SANP0325028D).

8. Annexes

8.1. Annexe 1. Tableau : Poison severity score (d'après [1], traduction CAPTV de Lille).

SYMPTOMATOLOGIE	AUCUNE	BENIGNE	MODEREE	SEVERE
	PSS 0 Pas de symptôme ou de signe	PSS 1 Symptômes mineurs, faibles, régressant spontanément	PSS 2 Symptômes ou signes prononcés ou prolongés	PSS 3 Symptômes sévères ou mettant en jeu le pronostic vital
CARDIOVASCULAIRE		<ul style="list-style-type: none"> Extrasystoles isolées Hypertension artérielle : discrète, transitoire Hypertension artérielle : discrète, transitoire 	<ul style="list-style-type: none"> Bradycardie sinusale (A : 40-50 ; E : 60-80 ; nouveau né : 80-90 c/min) Tachycardie sinusale (A: 140-180 ; E : 160-190 ; nouveau né : 160-200 c/min) Extrasystoles fréquentes Fibrillation auriculaire/flutter BAV 1^{er} et 2nd degré Allongement QRS et QTc Troubles de la repolarisation Ischémie myocardique Hypertension artérielle, hypertension artérielle 	<ul style="list-style-type: none"> Bradycardie sinusale sévère (A < 40 ; E < 60 ; nouveau né < 80 c/min) Tachycardie sinusale sévère (A > 180 ; E > 190 ; nouveau né > 200 c/min) Dysrythmie ventriculaire menaçant le pronostic vital BAV III Asystolie Infarctus du myocarde Choc Crise hypertensive maligne
RESPIRATOIRE		<ul style="list-style-type: none"> Irritation, toux, essoufflement, dyspnée faible Bronchospasme mineur 	<ul style="list-style-type: none"> Toux prolongée, stridor Bronchospasme, dyspnée, hypoxie nécessitant l'administration d'oxygène 	<ul style="list-style-type: none"> Insuffisance respiratoire : bronchospasme sévère, obstruction des voies aériennes, SDRA, œdème pulmonaire, œdème de glotte, bronchopneumopathie, pneumopathie, pneumothorax. Radiographie pulmonaire : anormale avec symptômes sévères
DIGESTIF		<ul style="list-style-type: none"> Vomissements, diarrhée, douleurs Irritation digestive Brûlure du 1^{er} degré, ulcération minime buccale 	<ul style="list-style-type: none"> Vomissements prononcés ou prolongés, diarrhée profuse, douleur, iléus intestinal Brûlures du 1^{er} degré d'une zone critique ou 2^{ème} et 3^{ème} degré de zone limitée Dysphagie Endoscopie : lésions ulcérées transmurales, stade IIa 	<ul style="list-style-type: none"> Hémorragie digestive massive Perforation digestive Brûlures du 2nd et 3^{ème} degré étendues Dysphagie sévère Endoscopie : lésions ulcérées transmursales, lésions circonferentielles, perforations, stades IIb, III et IV

A : adulte ; E : enfant

SYMPTOMATOLOGIE	AUCUNE	BENIGNE	MODEREE	SEVERE
	PSS 0 Pas de symptôme ou de signe	PSS 1 Symptômes mineurs, faibles, régressant spontanément	PSS 2 Symptômes ou signes prononcés ou prolongés	PSS 3 Symptômes sévères ou mettant en jeu le pronostic vital
SYSTEME NERVEUX		<ul style="list-style-type: none"> . Somnolence, vertiges, ataxie, acouphènes . Glasgow 12 - 14 . Faible agitation . Symptômes extrapyramidaux mineurs . Symptômes cholinergiques / anticholinergiques mineurs . Paresthésies . Troubles visuels et auditifs mineurs 	<ul style="list-style-type: none"> . Inconscience avec réponse appropriée à la douleur . Glasgow 8 - 11 . Apnée brève, bradypnée . Confusion, agitation, hallucination, délire . Convulsions localisées ou généralisées peu fréquentes, brèves . Symptômes extrapyramidaux prononcés . Symptômes cholinergiques / anticholinergiques prononcés . Paralyse localisée sans atteinte des fonctions vitales . Troubles visuels et auditifs 	<ul style="list-style-type: none"> . Coma profond avec réponse inappropriée à la douleur, ou absence de réponse à la douleur . Glasgow 3 - 7 . Dépression ou insuffisance respiratoire . Agitation extrême . Convulsions généralisées répétées . Etat de mal convulsif, opisthotonos . Paralyse généralisée ou paralyse affectant les fonctions vitales . Cécité, surdité
OCULAIRE		<ul style="list-style-type: none"> . Irritation, rougeur (hyperhémie conjonctivale), larmoiement . Atteinte conjonctivale . Œdème palpébral mineur 	<ul style="list-style-type: none"> . Irritation intense . Atteinte cornéenne limitée circonscrite (kératite ponctuée) 	<ul style="list-style-type: none"> . Ulcération cornéenne importante . Perforation cornéenne . Séquelle permanente
CUTANE		<ul style="list-style-type: none"> . Irritation, brûlure du 1^{er} degré . Brûlure du 2^{ème} degré si < 10% SC 	<ul style="list-style-type: none"> . Brûlure du 2^{ème} degré sur 10 à 50% SC chez adulte, 10 à 30% SC chez enfant . Brûlure du 3^{ème} degré < 2% SC 	<ul style="list-style-type: none"> . Brûlure du 2^{ème} degré > 50% SC adulte, > 30% SC chez enfant . Brûlure du 3^{ème} degré > 2% SC
MORSURE PIQUES		<ul style="list-style-type: none"> . Œdème, prurit localisé . Douleur discrète 	<ul style="list-style-type: none"> . Œdème régional touchant la totalité du membre . Nécrose localisée . Douleur modérée 	<ul style="list-style-type: none"> . Œdème extensif touchant le membre et les parties adjacentes . Localisation critique d'un œdème avec menace de l'intégrité des voies aériennes supérieures . Nécrose étendue . Douleur extrême

SC : surface corporelle

SYMPTOMATOLOGIE	AUCUNE	BENIGNE	MODEREE	SEVERE
	PSS 0 Pas de symptôme ou de signe	PSS 1 Symptômes mineurs, faibles, régressant spontanément	PSS 2 Symptômes ou signes prononcés ou prolongés	PPS 3 Symptômes sévères ou mettant en jeu le pronostic vital

MUSCLES		<ul style="list-style-type: none"> . Douleur mineure à modérée . Sensibilité à la palpation . Rhabdomyolyse - CPK : 250 - 1500 UI/L 	<ul style="list-style-type: none"> . Douleur, rigidité, crampes . Fasciculations . Rhabdomyolyse - CPK : 1500 - 10 000 UI/L 	<ul style="list-style-type: none"> . Douleur intense ; rigidité extrême, crampes étendues . Fasciculations étendues, diffuses . Rhabdomyolyse avec complications - CPK > 10 000 UI/L - Syndrome des loges
REINS		<ul style="list-style-type: none"> . Protéinurie et/ou hématurie minimales 	<ul style="list-style-type: none"> . Protéinurie et/ou hématurie massives . Oligurie, polyurie . Créatinine sérique : 200 - 500 µmol/L 	<ul style="list-style-type: none"> . Insuffisance rénale, anurie . Créatinine sérique > 500 µmol/L
HEMATO		<ul style="list-style-type: none"> . Hémolyse mineure . Méthémoglobinémie comprise entre 10% et 30% 	<ul style="list-style-type: none"> . Hémolyse . Méthémoglobinémie comprise entre 30% et 50% . Troubles de la coagulation sans hémorragie . Anémie, leucopénie, thrombocytopénie 	<ul style="list-style-type: none"> . Hémolyse massive . Méthémoglobinémie > 50% . Troubles de la coagulation avec hémorragie . Anémie, leucopénie, thrombocytopénie sévères
FOIE		<ul style="list-style-type: none"> . ASAT, ALAT : 2 - 5 x la normale 	<ul style="list-style-type: none"> . ASAT, ALAT : 5 - 50 x la normale . Sans signe clinique évident de dysfonction hépatique 	<ul style="list-style-type: none"> . ASAT, ALAT > 50 x la normale . Atteinte facteurs de la coagulation . Signe clinique d'insuffisance hépatique
METABOLISME		<ul style="list-style-type: none"> . Acide-base - HCO₃ : 15-20 ou 30-40 mmol/L - pH : 7,25 - 7,32 ou 7,50 - 7,59 . Electrolytes - K : 3,0 - 3,4 ou 5,2 - 5,9 mmol/L - Hypoglycémie modérée : 0,5 - 0,7 g/L ou 2,8 - 3,9 mmol/L - Hyperthermie de courte durée 	<ul style="list-style-type: none"> . Acide-base - HCO₃ : 10 - 14 ou > 40 mmol/L - pH : 7,15 - 7,24 ou 7,60 - 7,69 . Electrolytes - K : 2,5 - 2,9 ou 6,0 - 6,9 mmol/L - Hypoglycémie grave : 0,3 - 0,5 g/L ou 1,7 - 2,8 mmol/L - Hyperthermie prolongée 	<ul style="list-style-type: none"> . Acide-base - HCO₃ < 10 mmol/L - pH < 7,15 ou > 7,7 . Electrolytes - K < 2,5 ou > 7,0 mmol/L - Hypoglycémie sévère < 0,3 g/L ou < 1,7 mmol/L - Hyperthermie maligne - Hypothermie dangereuse

8.2. Annexe 2. Définitions effet grave / critères de gravité en Pharmacovigilance

AFSSAPS / Département SURBUM/ Cellule appui scientifique et réglementaire 02/11/2006

8.2.1. Définition d'un effet grave

	Décret français et Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance	Définition Européenne
Effet Indésirable grave	<p>Effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. <i>(Article R.5121-153 du code de la santé publique)</i></p> <p>Peut également être considéré comme grave, tout effet indésirable jugé comme tel par le professionnel de santé mais ne rentrant pas dans le cadre de cette définition réglementaire.</p> <p><u>Toute manifestation clinique grave résultant d'un surdosage accidentel ou volontaire doit faire l'objet d'une déclaration au titre des effets indésirables graves.</u></p>	<p>Serious adverse reaction means an adverse reaction which results in death, is life-threatening, requires in-patient hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, results in persistent or significant disability or incapacity, or is a congenital anomaly/birth defect (Article 1, 12. of Directive 2001/83/EC).</p> <p>Life threatening in this context refers to a reaction in which the Patient was at risk of death at the time of the reaction; it does not refer to a reaction that hypothetically might have caused death if more severe.</p> <p>Medical and scientific judgement should be exercised in deciding whether other situations should be considered serious reactions such as important medical events that might not be immediately life threatening or result in death or hospitalisation but might jeopardise the Patient or might require intervention to prevent one of the other outcomes listed above. Examples of such events are intensive treatment in an emergency room or at home for allergic bronchospasm, blood dyscrasias or convulsions that do not result in hospitalisation or development of dependency or abuse.</p> <p>Any suspected transmission via a medicinal product of an infectious agent is also so considered a serious adverse reaction.</p>

8.2.2. Définitions des critères de gravité

	CIOMS Working Group V
Décès	Il faut qu'une relation entre le médicament et le décès ait été mise en évidence ou ne puisse être exclue . Le médicament doit : <ul style="list-style-type: none">- être la cause directe du décès- avoir pu contribuer à la survenue du décès
Hospitalisation	Définitions variables en fonction de la nature du service et de la durée d'hospitalisation. Est considéré comme hospitalisation, toute admission d'un patient dans un hôpital, une structure de soins, un service d'urgence ou tout centre hospitalier en opposition aux examens, consultations et/ou au traitement d'hospitalisations de jour de patients considérés comme « externes »
Congenital anomalies and birth defects	Toutes
Disability/incapacité	Difficile d'établir une quantification standardisée. La décision doit être laissée au « jugement médical» du professionnel de santé déclarant ou tout autre évaluateur du cas
Life-threatening and medical judgement	Travailler sur une liste de termes standards (WHO/MedDRA) (Cf ci jointe)