

Atteintes hépatiques aiguës médicamenteuses

Qu'apportent les échelles diagnostiques ?

MODULE 1

Gaby DANAN

Pharmacovigilance et Epidémiologie, Aventis Pharma SA, 102 route de Noisy, 93235 Romainville Cedex.
E-mail : gaby.danan@aventis.com

TABLE DES MATIÈRES

MÉTHODES D'IMPUTABILITÉ EN PHARMACOVIGILANCE : LES PRINCIPES

SCORE D'IMPUTATION D'UNE ATTEINTE HÉPATIQUE AIGÜE À UN MÉDICAMENT

- Champ d'application du score
- Le score d'imputation proprement dit

UTILISATION DU SCORE D'IMPUTATION

- Le score d'imputation en pratique médicale courante
- Série de cas d'atteintes hépatiques aiguës dont l'origine médicamenteuse est suspectée
- L'aide au spécialiste
- Limites d'utilisation du score d'imputation

CONCLUSION

L'approche diagnostique est une approche probabiliste le plus souvent qualitative, qu'il s'agisse d'une maladie infectieuse, d'un syndrome clinique ou d'une réaction médicamenteuse. C'est la raison pour laquelle il a été établi des critères majeurs et mineurs, des algorithmes ou des formules destinées à approcher au mieux la réalité de l'affection considérée. Diagnostiquer une atteinte hépatique médicamenteuse procède du même raisonnement. Ici, les critères sont chronologiques, relatifs au médicament suspect, et étiologiques, à la recherche de causes non médicamenteuses. Le but de cet article est de discuter l'apport des échelles diagnostiques ou scores d'imputation en pratique médicale courante, en hépatologie et dans d'autres circonstances, notamment réglementaires, lorsqu'il faut évaluer le potentiel hépatotoxique d'un médicament.

Méthodes d'imputabilité en pharmacovigilance : les principes

Dès le début des années 70, plusieurs méthodes ont été proposées visant à faciliter le diagnostic des réactions médicamenteuses chez un malade, c'est-à-dire à estimer le lien de causalité entre l'administration d'un médicament et l'apparition d'un événement indésirable. Ces méthodes dites d'imputabilité sont fondées sur des algorithmes de décision ou une association de critères qui reposent sur la chronologie des événements et sur l'évaluation de causes alternatives non médicamenteuses. Les critères retenus sont le plus souvent les mêmes ou très similaires. Les variations sont liées à la prise en considération de la toxicité du médicament suspect et des caractéristiques du malade. Les

CONTENTS

Drug-induced acute liver injury: what is the value of the clinical diagnostic scales?

CAUSALITY ASSESSMENT METHODS: THE PRINCIPLES

CLINICAL DIAGNOSTIC SCALE FOR ASSESSING CAUSALITY OF DRUG-INDUCED ACUTE LIVER INJURY

- Scope of the diagnostic scale
- Description of the diagnostic scale

USE OF THE CLINICAL DIAGNOSTIC SCALE

- Medical practice
- Series of suspected cases of drug-induced acute liver injury
- A tool for experts
- Limitations to the use of the clinical diagnostic scale

CONCLUSION

résultats sont le plus souvent qualitatifs désignant la relation causale comme pouvant être exclue, possible, probable ou vraisemblable. Un exemple est celui de la méthode d'imputabilité utilisée en France [1] qui s'applique indépendamment à chaque médicament suspect et comporte trois critères chronologiques (délai de survenue de l'événement, évolution de l'événement à l'arrêt de l'administration du médicament suspect, réponse à la réadministration du même médicament), et trois critères sémiologiques (caractéristiques cliniques de l'événement, recherche d'autres causes et examen complémentaire spécifique). La combinaison des réponses à ces deux séries de critères permet d'estimer la relation (ou imputabilité) de l'événement considéré à un ou plusieurs médicament(s) suspect(s). Un score extrinsèque permet de tenir compte de ce qui a été déjà publié sur le médicament suspect. En pratique, ce genre de méthode généraliste, c'est-à-dire applicable à tout type d'événement indésirable, manque de spécificité dès que l'on s'adresse à une atteinte d'organe ou de système en particulier. Leur ambition n'est d'ailleurs pas d'approcher un diagnostic avec précision mais d'envisager systématiquement chacun des critères et donc d'obliger une recherche attentive des facteurs ; une sorte de guide pour le recueil de données afin d'éviter une analyse incomplète et subjective dont les conséquences seraient préjudiciables au patient. Progressivement, le besoin de méthodes plus spécifiques s'est affirmé notamment dans les disciplines les plus concernées par les effets indésirables des médicaments, l'hépatologie en premier lieu mais aussi l'hématologie, la dermatologie ou la pneumologie. En hépatologie il était nécessaire dans un premier temps de définir les événements hépatiques aigus à imputer, puis de construire un score tenant compte du malade, des facteurs chronologiques, du médicament suspect et des causes non médicamenteuses. Cette approche est brièvement décrite dans ce qui suit, les détails ont été publiés par ailleurs [2].

Score d'imputation d'une atteinte hépatique aiguë à un médicament

Avant d'imputer un événement hépatique à un médicament, il faut affirmer l'existence d'une lésion hépatique. Celle-ci ne pouvant être prouvée dans tous les cas par un prélèvement tissulaire, et vu l'absence de spécificité des symptômes et signes cliniques d'une atteinte hépatique, la mesure de tests biologiques hépatiques est indispensable. Des définitions fondées sur les anomalies de ces tests hépatiques étaient donc nécessaires. Ce fut l'un des objectifs d'une réunion internationale de consensus d'experts, où furent indiqués les tests hépatiques de base comprenant l'activité sérique des transaminases et des phosphatases alcalines ainsi que la bilirubinémie, à partir desquels furent définis les termes « atteinte hépatique » « aiguë », « cytolytique », « cholestatique », et « mixte » [3]. En effet, la classification de l'atteinte hépatique aiguë selon son caractère cytolytique, cholestatique ou mixte, fondée sur les seules anomalies des tests, fut également importante à prendre en considération, en raison de la différence de pronostic selon le type d'atteinte, les atteintes cytolytiques surtout accompagnées d'ictère étant de loin plus graves que les atteintes cholestatiques ou mixtes. Les critères de gravité d'une atteinte hépatique aiguë furent également définis. Toutes les définitions ont pris en compte le niveau souvent limité de l'information fournie dans les notifications spontanées.

Champ d'application du score

Le score d'imputation s'applique à toute observation d'atteinte hépatique aiguë dont l'origine pourrait être médicamenteuse. Le caractère chronique n'est qu'une modalité évolutive d'un épisode aigu, même discret quant aux symptômes, qu'il convient de rechercher attentivement dans les antécédents du malade. Le score permet d'évaluer le lien de causalité entre l'administration d'un médicament suspect et la survenue d'une atteinte hépatique aiguë. Trois cas particuliers ne peuvent être l'objet d'un score car le délai de survenue est incompatible ou inconnu. En premier lieu, lorsque l'atteinte hépatique survient avant la prise du médicament suspect ; cette éventualité, surprenante à première vue, n'est pas si rare car l'enquête auprès du patient ou de son médecin permet parfois de retrouver des tests hépatiques perturbés avant la prise du médicament sans grand changement par rapport à ceux qui font l'objet du score. En second lieu, lorsque l'atteinte hépatique cytolytique survient 15 jours après l'arrêt de l'administration du médicament, ou lorsqu'elle est cholestatique ou mixte, 30 jours après l'arrêt du médicament ; ces restrictions doivent être levées lorsque le médicament suspect est métabolisé lentement, ou lorsqu'il est vraisemblable que le médicament ou ses métabolites persistent plus de 15 ou 30 jours dans l'organisme, selon les cas. Enfin, lorsque le délai de survenue est inconnu, l'incertitude doit être interprétée de façon restrictive : un délai, même approximatif, est acceptable et permet l'application du score, mais une incertitude sur la prise avant ou après la survenue des premières anomalies rend la valeur attribuée sujette à caution. Dans les cas difficiles, le score peut s'appliquer en faisant les deux hypothèses les plus plausibles, ce qui aboutira à deux valeurs extrêmes du score final, à discuter en fonction du contexte.

Ces restrictions à l'application du score posent le problème de la détermination de la date du début de l'atteinte hépatique. Doit-on considérer des symptômes digestifs non spécifiques tels que nausées, douleurs abdominales, vomissements ou une teinte jaunâtre des téguments comme les premiers signes ? Les experts se sont prononcés résolument contre la prise en considération de tels signes et symptômes, préférant la date des premières anomalies des tests hépatiques comme début de l'atteinte, même

si on peut raisonnablement supposer que la « réaction » hépatique a commencé un à plusieurs jours avant la réalisation des tests. Une certaine flexibilité doit cependant prévaloir lorsque, par exemple, un ictère était très clairement présent plusieurs jours avant la confirmation biochimique de l'atteinte hépatique. Lorsque plusieurs médicaments sont suspects, le score s'applique à chacun d'entre eux en considérant les autres médicaments administrés comme concomitants.

Le score d'imputation proprement dit

Les détails du score ainsi que la valeur des critères en fonction des réponses sont décrits dans la fiche de travail (fig. 1) [4]. Avant l'application du score, il est indispensable de classer correctement le type d'atteinte hépatique, le plus près possible du début des signes, afin d'éviter de scorer une forme évoluée qui adopte souvent un mode cholestatique, même lorsque l'atteinte était initialement de type cytolytique. Les sept critères à prendre en considération ont été discutés, de même que leur poids relatif [5]. La valeur de chaque critère peut varier de -3 à +3. Le résultat du score aboutit à cinq degrés d'« imputabilité », dont la correspondance avec les qualificatifs traditionnellement utilisés en pharmacovigilance est la suivante : exclue (score inférieur ou égal à 0), improbable (score 1-2), possible (score 3-5), probable (score 6-8), très probable (score supérieur ou égal à 9). Le score a été validé selon une méthode originale, fondée sur la concordance de la prévision avec la réalité de la cause médicamenteuse prouvée par une réadministration positive [6]. En prenant la valeur de 5 comme valeur discriminante, la sensibilité du score est de 86 %, la spécificité de 89 %, la valeur prédictive positive de 93 % et la valeur prédictive négative de 78 %. De même, l'étude de reproductibilité a montré un taux de 94 %, les désaccords ne portant que sur une précision mineure ne faisant pas varier le score final de façon significative.

Utilisation du score d'imputation

Depuis la publication de ce score et son application par les professionnels de la pharmacovigilance ainsi qu'en milieu hépatologique spécialisé, certaines équipes l'ont évalué [7] ou ont tenté de le simplifier afin d'encourager son utilisation systématique [8]. L'application de ce score à une série de cas d'atteintes hépatiques médicamenteuses issus de la notification spontanée a montré sa validité et sa précision puisque près de 50 % des cas attribués à un médicament l'ont été à tort comme l'a prouvé le suivi en mettant en évidence une autre cause, non médicamenteuse [7]. Une simplification conservant sa validité semble possible, puisqu'une comparaison du score simplifié au score princeps portant sur 135 cas a montré que les atteintes étaient bien classées dans 88 % des cas lorsque la relation semblait causale et dans 98 % des cas lorsque la relation causale pouvait être exclue [9].

Le score d'imputation en pratique médicale courante

Plusieurs circonstances doivent être distinguées. En premier lieu, lorsque le médicament suspect est indispensable au patient, l'évaluation de la relation causale fournit une raison objective d'interrompre ou de poursuivre l'administration du médicament sous surveillance attentive des tests hépatiques. Si l'on choisit la seconde option, un retour des tests à la normale ne signifie pas nécessairement que le médicament n'est pas hépatotoxique mais peut témoigner d'une adaptation de l'organisme à cette hépatotoxicité, dont les mécanismes nous échappent. En second lieu,

NOM DU MEDICAMENT _____

**FICHE D'EVALUATION DU ROLE D'UN MEDICAMENT
DANS UNE ATTEINTE HEPATIQUE AIGUE**
DATE DE SURVENUE FICHE REMPLIE LE

| | CYTOLYTIQUE | | CHOLESTATIQUE ou MIXTE | | EVALUATION |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|
| 1. DELAI DE SURVENUE | | | | | |
| Incompatible | Réaction apparue avant le début du traitement ou > 15 jours après l'arrêt du médicament (sauf pour les médicaments lentement métabolisés) | | Réaction apparue avant le début du traitement ou > 30 jours après l'arrêt du médicament (sauf pour les médicaments lentement métabolisés) | | Relation exclue |
| Inconnu | Si les données ne sont pas disponibles pour calculer ou estimer le délai de survenue | | | | Insuff. documentée |
| | 1er TRAITEMENT | MEME TRAITEMENT | 1er TRAITEMENT | MEME TRAITEMENT | SCORE |
| Depuis début de traitement | | | | | |
| Suggestif | 5 - 90 jours | 1 - 15 jours | 5 - 90 jours | 1 - 90 jours | + 2 |
| Compatible | <5 ou > 90 jours | > 15 jours | < 5 ou > 90 jours | > 90 jours | + 1 |
| Depuis arrêt de traitement | | | | | |
| Compatible | ≤ 15 jours | ≤ 15 jours | ≤ 30 jours | ≤ 30 jours | + 1 |
| 2. EVOLUTION | DIFFERENCE ENTRE PIC ALAT et LIMITE SUPERIEURE DE LA NORMALE | | DIFFERENCE ENTRE PIC PA (ou BT) et LIMITE SUPERIEURE DE LA NORMALE | | |
| Après arrêt du traitement | | | | | |
| Très suggestive | Chute ≥ 50 % en moins de 8 jours | | ----- | | + 3 |
| Suggestive | Chute ≥ 50 % en moins de 30 jours | | Chute ≥ 50 % en moins de 180 jours | | + 2 |
| Compatible | ----- | | Chute < 50 % en moins de 180 jours | | + 1 |
| Non concluante | Absence d'informations | | Absence d'informations | | 0 |
| Contre le rôle du médicament | Chute ≥ 50 % après le 30e jour | | Stabilité ou augmentation | | 0 |
| En cas de traitement poursuivi | Chute < 50 % après le 30e jour ou remontée | | ----- | | - 2 |
| Non concluante | Toutes situations | | Toutes situations | | 0 |
| 3. FACTEURS DE RISQUE | Ethanol | | Ethanol ou grossesse | | |
| Présence | | | | | + 1 |
| Absence | | | | | 0 |
| Age ≥ 55 ans | | | | | + 1 |
| Age < 55 ans | | | | | 0 |
| 4. MEDICAMENT(S) ASSOCIE(S) | | | | | |
| Aucun médicament associé ou médicament(s) associé(s) avec un délai incompatible, ou pas d'information | | | | | 0 |
| Médicament(s) associé(s) avec un délai compatible ou suggestif | | | | | - 1 |
| Médicament(s) associé(s) reconnu(s) hépatotoxique(s) avec un délai compatible ou suggestif | | | | | - 2 |
| Médicament associé dont le rôle est très probable dans cette observation (réadministration positive ou test validé) | | | | | - 3 |
| 5. CAUSES NON MEDICAMENTEUSES | | | | | |
| Groupe I (5 causes) = INFECTION VIRALE RECENTE PAR le virus A (anticorps IgM anti-VHA), ou le virus B (anticorps IgM anti-HBc), ou le virus C (anticorps anti-VHC et arguments circonstanciels) ; OBSTRUCTION BILIAIRE (échographie) ; ALCOOLISME (ASAT/ALAT ≥ 2) ; NOTION D'HYPOTENSION AIGUE RECENTE (surtout si cardiopathie) | | | . Toutes causes (groupes I et II) raisonnablement exclues | | + 2 |
| | | | . Les 6 causes du groupe I exclues | | + 1 |
| | | | . 5 ou 4 causes du groupe I exclues | | 0 |
| Groupe II = Complications d'une maladie traitée ou associée ; Contexte clinico-biologique évocateur d'une infection par CMV, VEB, ou un virus du groupe Herpes | | | . Moins de 4 causes du groupe I exclues | | - 2 |
| | | | . Cause non médicamenteuse prouvée | | - 3 |
| 6. HEPATOTOXICITE DU MEDICAMENT | | | | | |
| Signalée dans les caractéristiques du médicament | | | | | + 2 |
| Publiée | | | | | + 1 |
| Inconnue | | | | | 0 |
| 7. READMINISTRATION | | | | | |
| Positive | Doublement de ALAT avec le médic. seul | | Double. des PA (ou BT) avec le médic. seul | | + 3 |
| Compatible | Doubl. de ALAT avec les médicaments déjà associés lors de la 1ère réaction | | Doubl. des PA (ou BT) avec les médic. déjà associés lors de la 1ère réaction | | + 1 |
| Négative | Augmentation < N avec mêmes dose et durée que lors de la 1ère réaction | | Augmentation < N avec mêmes dose et durée que lors de la 1ère réaction | | - 2 |
| Non réalisée ou ininterprétable | Autres situations | | Autres situations | | 0 |
| | TOTAL | | | | <input type="text"/> |

Tableau 1. – Fiche d'évaluation du score d'imputation.
Worksheet for the clinical diagnostic scale.

lorsque le médicament suspect n'est pas indispensable au patient, le simple doute diagnostique doit faire interrompre le traitement. L'établissement d'un score est donc inutile. Naturellement, la réadministration du médicament est vivement déconseillée et le patient doit en être prévenu. Enfin, lorsque le médicament n'est probablement pas hépatotoxique mais suspect d'interagir avec un autre médicament qui, lui, est hépatotoxique, le score doit s'appliquer au couple de médicaments interactifs. La décision en sera facilitée.

Série de cas d'atteintes hépatiques aiguës dont l'origine médicamenteuse est suspectée

L'hépatotoxicité d'un médicament est très certainement la toxicité qui inquiète le plus, tant les agences nationales que les compagnies pharmaceutiques. C'est en effet la première cause de retrait du marché d'un médicament, dont elle représente de 30 à 45 % des cas ; l'hématotoxicité vient loin derrière avec 15 à 20 % des retraits [10]. Aussi les responsables de pharmacovigilance sont-ils attentifs au moindre cas, dès les premiers essais cliniques avec un nouveau médicament. Il est donc nécessaire de disposer d'un outil objectif et fiable, à appliquer systématiquement afin de contribuer à la prise de décision. En effet, il est tout aussi inéthique d'arrêter le développement d'un nouveau médicament prometteur en raison d'une prétendue hépatotoxicité, que de prolonger le développement ou de maintenir sur le marché un médicament hépatotoxicité dont l'efficacité est par ailleurs discutable. La prédictivité des tests toxicologiques chez l'animal restant assez faible [11], les scores prennent toute leur importance quand il s'agit d'évaluer le risque hépatotoxique d'un médicament. La suspicion du risque vient le plus souvent de cas notifiés spontanément par des médecins ou d'autres professionnels de santé perspicaces. Les cas signalés sont analysés de façon systématique par le service de pharmacovigilance d'une agence du médicament et celui du laboratoire concerné, et triés en fonction de leur probabilité d'association avec le médicament suspect en « possibles ou probables » versus « improbables ou exclus ». Les cas suspects sélectionnés font ensuite l'objet d'une analyse quant aux facteurs de risques tels que l'âge, le sexe, la durée d'exposition, les maladies associées et les médicaments concomitants. Ceux-ci sont ensuite éventuellement confirmés par les études *ad hoc* épidémiologiques ou interventionnelles. Il y va du bon usage du médicament, car ces informations font l'objet d'une mise à jour du résumé des caractéristiques du produit et de toute la documentation relative au médicament. Le cas échéant, une alerte spécifique est déclenchée, avec une information détaillée sous forme de lettre aux médecins et publication sur le site internet de l'agence nationale et/ou européenne.

L'aide au spécialiste

Le score peut également être d'une aide précieuse au spécialiste consulté sur la nécessité de poursuivre un traitement complexe chez un patient ayant une atteinte hépatique dont l'origine est difficile à déterminer. La complexité réside le plus souvent dans la multiplicité des médicaments administrés et il est donc rassurant de pouvoir appliquer des critères objectifs à chacun d'entre eux, afin de justifier une décision parfois difficile [12, 13]. Le spécialiste est également parfois sollicité par une agence nationale ou une compagnie pharmaceutique pour se prononcer sur le risque hépatotoxique d'un médicament sur une série de cas. L'argument d'autorité ou la formulation d'une « impression » aussi brillante soit-elle n'est pas convaincante, et est par essence peu reproductible. Elle devrait être systématiquement remplacée par l'utilisation d'un score validé et reconnu par la profession. C'est un langage commun, bien défini, à condition de maîtriser la recherche des causes non médicamenteuses, qui

manque souvent dans les observations transmises par des non spécialistes. En effet, la recherche d'autres causes de l'atteinte hépatique reste souvent difficile lorsque le spécialiste est consulté longtemps après la survenue de l'événement, ou lorsque les circonstances sont incomplètement décrites. Dans ces cas, le score permet de tenir compte des éléments manquants et de la suspicion d'autres causes insuffisamment recherchées.

Au-delà du score proprement dit, la recherche de critères fut l'occasion pour les experts de définir très précisément les événements hépatiques à imputer [3]. Ces définitions ainsi que les critères de gravité et d'imputation sont devenus une référence en la matière. Ils sont utilisés dans de multiples études épidémiologiques pour définir les cas à prendre en considération, ainsi que par les auteurs d'articles pour justifier le risque hépatotoxique d'un médicament jusque là non suspect.

Limites d'utilisation du score d'imputation

Une première limite à l'utilisation du score tient à son application exclusive aux atteintes hépatiques aiguës, unique champ dans lequel il a été validé. Les critères chronologiques ne sont pas adaptés à une atteinte chronique car se poseraient les questions de la date du début de l'atteinte chronique, de la rapidité de la décroissance des anomalies des tests, et du diagnostic différentiel qui devrait inclure l'ensemble des causes d'hépatopathies chroniques. Il faudrait modifier les critères, voire en envisager de nouveaux, plus adaptés aux affections chroniques. Néanmoins, en pratique, la question se pose bien plus rarement puisque sur 100 atteintes hépatiques médicamenteuses, plus de 95 sont aiguës. De plus, en cas d'atteinte chronique il est parfois possible de remonter la séquence des événements, et de déterminer le début de l'atteinte hépatique, ce qui permet d'appliquer le score ; dans ce cas, on se trouve donc dans la situation où l'administration du médicament n'est pas interrompue, ce qui est une modalité envisagée par le score (figure 1).

Une seconde limite du score est constituée par la recherche des causes non médicamenteuses. Bien que la liste en soit détaillée dans le score, il est parfois difficile de disposer de tous les éléments nécessaires au diagnostic, d'où la nécessité de tenir compte du contexte clinique et biologique pour estimer qu'une ou plusieurs causes sont peu vraisemblables ou au contraire hautement probables. C'est là qu'intervient la perspicacité du clinicien notificateur et du responsable de pharmacovigilance. C'est le cas fréquemment de la consommation d'alcool ou d'une hypotension méconnue. En effet, un interrogatoire insuffisant peut ignorer ces deux causes fréquentes d'atteintes hépatiques aiguës surtout lorsque le contexte ne s'y prête pas. En pratique, ce critère est corrigé lorsque les causes non exclues sont envisagées systématiquement et n'induisent pas de variations importantes du score. Plus difficile est la recherche d'une constellation de causes rares qui n'est pas toujours systématique, car dépendante des circonstances d'apparition, du contexte clinique, des antécédents familiaux ou de tests biologiques hautement spécialisés comme certaines infections virales rares ou des maladies héréditaires surtout chez l'enfant. C'est dans ces cas que l'avis du spécialiste est déterminant, le score n'ayant plus qu'un intérêt de dépistage de première ligne. Il s'agit cependant de circonstances assez rares, se situant entre 1 % et 1 % des affections hépatiques aiguës, voire moins. De plus, l'arrêt du médicament suspect ne s'accompagne pas d'amélioration des tests hépatiques dans les délais indiqués par le score, ce qui a généralement pour effet de conduire à demander l'avis d'un spécialiste hépatologue.

Une troisième limite du score tiendrait à sa complexité. Celle-ci n'est qu'apparente. En effet, pour des raisons pratiques, la fiche de travail doit être utilisable en toutes circonstances, et doit donc décrire toutes les situations possibles pour les deux types d'atteintes, cytolytiques et cholestatiques ou mixtes. Mais

une fois le type déterminé, la série des critères est simple à scorer, car il est chaque fois envisagé l'absence d'informations ce qui évite de faire des hypothèses. En pratique, le score fait l'objet d'une formation courte de quelques heures pour les professionnels de pharmacovigilance peu familiers avec les problèmes diagnostiques en hépatologie. Mais les praticiens habitués à l'utilisation des critères diagnostiques ne devraient pas rencontrer de difficultés pour appliquer ce score qui a l'avantage d'envisager systématiquement les éléments habituels du diagnostic en pratique médicale courante.

Conclusion

L'évaluation de la causalité est loin d'être une science exacte et n'aboutit qu'exceptionnellement à une réponse binaire. Il est cependant capital d'utiliser des outils fiables afin de prendre une décision thérapeutique adaptée à la situation clinique. Si à l'échelon strictement individuel la décision d'interrompre un traitement dont on suspecte l'hépatotoxicité est relativement simple à prendre (sauf si le traitement est indispensable), cette décision doit être nuancée à l'échelon d'une population. C'est là que l'utilisation d'un score prend toute son importance car elle va en partie déterminer l'usage du médicament suspect. De même le score vient en aide au spécialiste pharmacovigilant ou hépatologue, comme au rédacteur d'une revue pour la publication d'un ou plusieurs cas d'atteintes hépatiques médicamenteuses qui peut être à l'origine d'une mesure réglementaire vis-à-vis du médicament. Ainsi, l'utilisation systématique d'un score d'imputation en cas de suspicion d'atteinte hépatique médicamenteuse garantit une approche objective de la causalité et une analyse systématique et reproductible des données. Cette homogénéité diagnostique devrait détecter correctement l'hépatotoxicité d'un médicament en pratique quotidienne et aider à prendre une décision en termes de Santé Publique.

RÉFÉRENCES

1. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985;40:111-8.
2. International consensus meeting. Criteria of drug-induced liver disorders. *J Hepatol* 1990;11:272-6.
3. Danan G. Définitions et critères d'imputation des atteintes hépatiques aiguës médicamenteuses. Conclusions d'une réunion internationale de consensus. *Gastroenterol Clin Biol* 1993;17: H18-H21.
4. Danan G, Bénichou C, Flahault A. Score d'imputation d'une atteinte hépatite aiguë à un médicament. Présentation d'une fiche d'évaluation. *Gastroenterol Clin Biol* 1993;17: H22-4.
5. Danan G, Bénichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs. I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings : application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1323-30.
6. Bénichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs. II. An original model for validation of drug causality assessment methods : case-reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1331-6.
7. Aithal GP, Rawlins MD, Day CP. Accuracy of hepatic adverse drug reaction reporting in one English health region. *Br Med J* 1999;19: 1541.
8. Maria VAJ, Victorino RMM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997;26:664-9.
9. Aithal GP, Rawlins MD, Day CP. Clinical diagnostic scale : a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions. *J. Hepatol* 2000;33:949-52.
10. Fung M, Thornton A, Mybeck K, Wu JHH, Hornbuckle K, Muniz E. Evaluation of the characteristics of safety withdrawals of prescription drugs from worldwide pharmaceutical markets —1960 to 1999. *Drug Inf J* 2001;35:293-317.
11. Ballet F. Hepatotoxicity in drug development : detection, significance and solutions. *J Hepatol* 1997;26 (suppl.2): 26-36.
12. Lee WM. Assessing causality in drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2000;33:1003-5.
13. Kaplowitz N. Drug-induced liver disorders — Implications for drug development and regulation. *Drug Safety* 2001;24:483-90.