

A.N.R.S

Echelle ANRS de Cotation de la Gravité des Evénements Indésirables chez l'adulte

Version n° 6 du 9 septembre 2003

Cette échelle de cotation constitue un guide de travail destiné à :

- ⇒ Ne pas omettre un événement indésirable grave à déclarer au promoteur (classé 4 dans l'échelle de cotation)
- ⇒ Graduer la gravité d'un symptôme clinique ou biologique observé dans le cadre d'un protocole de recherche biomédicale
- ⇒ Harmoniser les pratiques d'évaluation de la symptomatologie et leur cotation dans les protocoles de l'ANRS

En pratique, les critères évalués sont regroupés par appareil; il s'agit d'une table symptomatique non exhaustive (et non d'une classification de pathologies). Notre choix s'est porté sur les signes cliniques et biologiques les plus fréquemment observés ou dont la surveillance est impérative pour assurer la protection des personnes se prêtant à la recherche.

Certains protocoles peuvent nécessiter des critères supplémentaires : pour les évaluer, on peut se référer au tableau ci-dessous :

DEGRE 1	<i>Anomalie légère</i>	gêne légère ou transitoire, sans limitation de l'activité quotidienne habituelle ; ne nécessite pas d'intervention médicale ou un traitement correcteur.
DEGRE 2	<i>Anomalie modérée</i>	limitation partielle de l'activité quotidienne habituelle ; une intervention médicale ou un traitement correcteur ne sont pas obligatoirement nécessaires.
DEGRE 3	<i>Anomalie sévère</i>	limitation de l'activité quotidienne habituelle ; nécessite une intervention médicale et un traitement correcteur, hospitalisation possible.
DEGRE 4	<i>Menace vitale</i>	activité très limitée ; nécessitant une intervention médicale et un traitement correcteur, presque toujours en milieu hospitalier.

Abréviations utilisées dans la table :

IV	: Intraveineux
N	: Limite Supérieure de la Normale
EMG	: Electromyogramme
P.A.S	: Pression Artérielle Systolique
P.A.D	: Pression Artérielle Diastolique
V.E.M.S	: Volume Expiratoire Maximal Seconde
T.C.A	: Temps de Céphaline Activée
Taux de prothrombine (%)	: Correspond au temps de Quick (sec)

Ce document est sous la propriété exclusive de l'ANRS et ne doit pas être modifié ou publié sans l'accord des auteurs. Toute utilisation est soumise à l'accord préalable de l'ANRS. Pour toute question, vous pouvez écrire à pharmacovigilance@anrs.fr. Par ailleurs, nous attirons votre attention sur le fait que cette échelle a été conçue pour utilisation dans les pathologies HIV, HCV ou HBV.

Echelle ANRS de Cotation de la Gravité des Evénements Indésirables chez l'adulte

(version n° 6 du 9 septembre 2003)

DEGRES		DEGRE 1 Léger	DEGRE 2 Modéré	DEGRE 3 Sévère	DEGRE 4 Menace vitale
HEMATOLOGIE					
1	Hémoglobine (g/dl)	8,0 – 9,40	7,0 – 7,99	6,5 – 6,99	< 6,50
2	Leucocytes (/mm ³)	3 000 – 3 900	2 000 – 2 999	1 000 – 1 999	< 1 000
3	Neutrophiles (/mm ³)	1 000 – 1 500	750 – 999	500 – 749	< 500
4	Plaquettes (/mm ³)	75 000 – 99 000	50 000 – 74 999	20 000 – 49 999	<20 000 ou pétéchies diffuses
5	Taux de Prothrombine (%)	/	45 – ≤ 70	20 – < 45	< 20
6	T.C.A	1,0 – 1,66 x N	> 1,66 – 2,33 x N	> 2,33 – 3,00 x N	> 3,00 x N
BIOCHIMIE					
<i>Biochimie Hépatique et pancréatique</i>					
7	AST (SGOT) (UI/l)	1,25 – 2,50 x N	> 2,50 – 5,00 x N	> 5,00 – 10,00 x N	> 10,00 x N
8	ALT (SGPT) (UI/l)	1,25 – 2,50 x N	> 2,50 – 5,00 x N	> 5,00 – 10,00 x N	> 10,00 x N
9	GAMMA GT (UI/l)	1,25 – 2,50 x N	> 2,50 – 5,00 x N	> 5,00 – 10,00 x N	> 10,00 x N
10	Phosphatases alcalines (UI/l)	1,25 – 2,50 x N	> 2,50 – 5,00 x N	> 5,00 – 10,00 x N	> 10,00 x N
11	Hyperbilirubinémie (μmol/l)	1,25 – 2,50 x N	> 2,50 – 5,00 x N	> 5,00 – 10,00 x N	> 10,00 x N
12	Amylasémie (UI/l) / Lipasémie (UI/l)/ Pancréatite	≥1,25 – 2,50 x N	> 2,50 – 5,00 x N	> 3,00x N avec douleur abdominale aiguë et/ou imagerie évocatrices d'une pancréatite aiguë.	> 3,00 x N avec douleur abdominale et signes de choc.
13	CPK (UI/l)	1,25 – 2,50 x N	> 2,50 – 5,00 x N	> 5,00 – 10,00 x N	> 10,00 x N
<i>Bilan lipidique</i>					
14	Hypertriglycéridémie (mmol/l)	/	4,50 – 8,59	8,60 – 13,70	> 13,70
15	Hypercholestérolémie (mmol/l)	>N –7,75	>7,75 – 10,34	>10,34 – 12,92	>12,92

Echelle ANRS de Cotation de la Gravité des Evénements Indésirables chez l'adulte

(version n° 6 du 9 septembre 2003)

DEGRES		DEGRE 1 Léger	DEGRE 2 Modéré	DEGRE 3 Sévère	DEGRE 4 Menace vitale
<i>Electrolytes / Evaluation de la fonction rénale / Métabolisme</i>					
16	Hyponatrémie (mEq/l)	130 – 135	123 – 129	116 – 122	<116
17	Hypernatrémie (mEq/l)	146 – 150	151 – 157	158 – 165	>165
18	Hypokaliémie (mEq/l)	3,2 – 3,4	2,8 – 3,1	2,5 – 2,7	<2,5
19	Hyperkaliémie (mEq/l)	5,6 – 6,0	6,1 – 6,5	6,6 – 7,0	>7,0
20	Bicarbonate (mEq/l ou mmol/l)	20,00 – 24,00	15,00 – 19,99	10,00 – 14,99	< 10,00
21	Créatininémie (µmol/l)	1,00 – 1,50 x N	> 1,50 – 3,00 x N	> 3,00 – 6,00 x N	6,00 x N ou dialyse requise
22	Urée sanguine (UI/l)	1,25 – 2,5 x N	2,6 – 5,0 x N	5,1 – 10 x N	> 10 x N
23	Hypocalcémie (mmol/l)	1,95 – 2,10	1,75 – 1,94	1,50 – 1,74	< 1,50
24	Hypercalcémie (mmol/l)	2,65 – 2,87	2,88 – 3,13	3,14 – 3,38	> 3,38
25	Hypophosphatémie (mg/dl)	2,0 – 2,4	1,5 – 1,9	1,0 – 1,4	<1,0
26	Hyperuricémie (µmol/l)	1,25 – 2,00 x N	> 2,00 – 5,00 x N	> 5,0 – 10,00 x N	> 10,00 x N
27	Hypoglycémie (mmol/l)	3,1 – 3,6	2,2 – 3,0	1,7 – 2,1	< 1,7
28	Hyperglycémie (mmol/l)	6,1 – 7,0	> 7,0 – 16,5	> 16,5 sans cétose.	Cf diabète Item n°53 (degré 4)
29	Lactate (mmol/l) (prélèvement sur sang veineux)	2,0 – 2,99*	3,00 – 3,99**	4,00 – 4,99**	≥ 5,00***
<i>Biochimie Urinaire</i>					
30	Protéinurie (bandelettes)	+	++	≥ +++	Syndrome néphrotique
31	Hématurie.	≥ 80 hématies/µl à la bandelette réactive.	≥ 200 hématies/µl à la bandelette réactive.	Macroscopique avec ou sans caillots.	Obstructive ou nécessitant une transfusion sanguine.

* Lactatémie de degré 1 : Un dosage de confirmation est nécessaire dans les 8 à 10 jours

** Lactatémie de degré 2, 3 : Un dosage de confirmation est nécessaire dès le lendemain.

*** Lactatémie de degré 4 : Un dosage de confirmation est nécessaire immédiatement.

Echelle ANRS de Cotation de la Gravité des Evénements Indésirables chez l'adulte

(version n° 6 du 9 septembre 2003)

DEGRES		DEGRE 1 Léger	DEGRE 2 Modéré	DEGRE 3 Sévère	DEGRE 4 Menace vitale
<i>Troubles Gastro-intestinaux / Hépatiques / Pancréatiques</i>					
32	Nausée.	Transitoire, alimentation normale.	Alimentation limitée durant moins de 3 jours.	Alimentation limitée durant plus de 3 jours.	Alimentation limitée aux liquides. Hospitalisation requise.
33	Vomissement.	Transitoire : 2 – 3 épisodes / jour ou durée ≤ 1 semaine.	Répété : 4 – 5 épisodes / jour ou durée > 1 semaine.	Vomissement solides/liquides pendant 24 h. Hypotension orthostatique. Perfusion requise.	Hospitalisation pour choc hypovolémique.
34	Diarrhée.	Transitoire, 3 – 4 selles / jour, diarrhée ≤ 1 semaine.	Persistante, 5-7 selles / jour, diarrhée > 1 semaine.	> 7 selles / jour ou nécessitant une perfusion. Selles sanglantes.	Hospitalisation, choc hypovolémique, perfusion.
35	Constipation.	/	Douleur abdominale modérée 78 h sans selles. Nécessitant un traitement.	Météorisme. Nécessité d'un traitement évacuateur ou traitement en milieu hospitalier.	Météorisme avec vomissement ou occlusion.
36	Dysphagie.	Inconfort léger, en déglutissant.	Difficulté pour avaler mais alimentation possible.	Incapacité à avaler les solides.	Incapacité à avaler les liquides, perfusion requise.
37	Oesophagite.	Pyrosis survenant moins d'une fois par semaine	Pyrosis survenant au moins une fois par semaine mais amélioré par les IPP*	Pyrosis survenant au moins une fois par semaine non amélioré par les IPP*	Intolérance alimentaire et vomissements

*IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons

Echelle ANRS de Cotation de la Gravité des Evénements Indésirables chez l'adulte

(version n° 6 du 9 septembre 2003)

DEGRES		DEGRE 1 Léger	DEGRE 2 Modéré	DEGRE 3 Sévère	DEGRE 4 Menace vitale
Troubles respiratoires					
38	Bronchospasme.	Transitoire, pas de traitement, VEMS 70 % - < 80 %.	Permanent, amélioration sous bronchodilatateur VEMS 50 % - < 70 %.	Persistant sous bronchodilatateur. VEMS 25 % - < 50 %.	Cyanose, VEMS < 25 % intubation.
39	Dyspnée.	Dyspnée à l'effort.	Dyspnée au cours de l'activité habituelle.	Dyspnée de repos.	Dyspnée nécessitant une assistance respiratoire.
Troubles musculaires					
40	Myalgies (en dehors d'un point d'injection).	Myalgies légères pendant moins de 4 semaines et ne nécessitant pas de traitement antalgique.	<p style="text-align: center;"><i>Présence d'un des signes suivants :</i></p> 1 – Myalgies légères à modérées pendant plus de 4 semaines et/ou pouvant nécessiter un traitement par antalgiques de niveau I*. 2 – Prédominance des troubles à l'effort (difficulté à monter les escaliers ou à se relever de la position assise). Peut marcher sans assistance. Confirmation optionnelle par recherche d'anomalie biologique (CPK), électromyographique (EMG) ou histologique (biopsie musculaire).	<p style="text-align: center;"><i>Présence d'un des signes suivants :</i></p> 1 – Myalgies modérées à sévères pendant plus de 4 semaines nécessitant un traitement par antalgiques de niveau I/II*. 2 – Aide nécessaire pour la marche et les activités de la vie quotidienne. Confirmation paraclinique recommandée (CPK, EMG et/ou biopsie musculaire).	<p style="text-align: center;"><i>Présence d'un des signes suivants :</i></p> 1 – Myalgies sévères non liées à l'effort nécessitant un traitement par antalgiques de niveau II/III*. 2 – Faiblesse musculaire rendant la marche impossible sans assistance. 3 – Rhabdomyolyse aiguë avec nécrose musculaire et œdème, 4 – Rhabdomyolyse aiguë avec perturbations électrolytiques et insuffisance rénale. Confirmation paraclinique nécessaire (biologie, EMG et/ou biopsie musculaire).

* Antalgiques de niveau I
* Antalgiques de niveau II
* Antalgiques de niveau III

: Antalgiques périphériques (paracétamol et/ou salicylés ou AINS) ;
: Opiacés d'action faible (codéine, dextropropoxyphène), agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine) ;
: Morphine.

Echelle ANRS de Cotation de la Gravité des Evénements Indésirables chez l'adulte
(version n° 6 du 9 septembre 2003)

DEGRES		DEGRE 1 Léger	DEGRE 2 Modéré	DEGRE 3 Sévère	DEGRE 4 Menace vitale
<i>Troubles cardiovasculaires</i>					
41	Hypertension artérielle	Transitoire ou permanente ; P.A augmentée ≤ 20 mmHg et PAS 140-150 ou PAD 90-99.	Permanente P.A augmentée > 20 mmHg et PAS 160-179 ou PAD 100-109.	Permanente. PAS ≥ 180 ou PAD > 110	Hypertension artérielle maligne ou accélérée.
42	Hypotension orthostatique	P.A systolique diminuée ≤ 20 mmHg en position orthostatique. Pas de traitement.	P.A systolique diminuée > 20 mmHg, durable mais corrigée par apport liquidien per os.	Perfusion requise.	Choc hypovolémique, nécessitant une hospitalisation.
43	Troubles du rythme cardiaque ventriculaires	/	Extrasystoles ventriculaires isolées, pas de traitement, symptomatiques ou non.	Troubles du rythme cardiaque récurrents, persistants, ou symptomatiques. Nécessitant un traitement.	Arythmie nécessitant une hospitalisation.
44	Allongement de l'intervalle QTc	/	Homme : >450 et < 500 ms Femme : >470 et <500 ms	>500ms	>500 ms avec manifestations cliniques (troubles du rythme ventriculaire, syncope, torsade de pointe)
45	Ischémie cardiaque	/	Douleur atypique en cours d'exploration.	Apparition d'un angor d'effort, contrôlé sous traitement.	Infarctus du myocarde, angor instable, syndrome de menace.
46	Péricardite	Découverte fortuite d'un petit épanchement à l'échographie	Epanchement modéré peu symptomatique. Pas de traitement ou d'intervention jugés nécessaires dans l'immédiat.	Epanchement modéré ou important symptomatique mais sans tamponnade. Traitement indiqué et hospitalisation à considérer(ou prolongation d'hospitalisation).	Tamponnade. Hospitalisation et intervention nécessaires.
47	Accident vasculaire cérébral.	/	/	Accident ischémique transitoire (syndrome neurologique focal régressant < 24 h).	Accident vasculaire cérébral non régressif en 24 h.
48	Embolie artérielle périphérique	/	/	/	Embolie artérielle périphérique. Hospitalisation. Traitement adapté.
49	Thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire	/	/	Thrombose veineuse profonde. Traitement anticoagulant. Hospitalisation à considérer.	Embolie pulmonaire. Hospitalisation et traitements adaptés à la situation.

Echelle ANRS de Cotation de la Gravité des Evénements Indésirables chez l'adulte
(version n° 6 du 9 septembre 2003)

DEGRES		DEGRE 1 Léger	DEGRE 2 Modéré	DEGRE 3 Sévère	DEGRE 4 Menace vitale
<i>Troubles endocriniens</i>					
50	Hyperthyroïdie	Hyperthyroïdie infraclinique. TSH basse. T3 et T4 libres normales.	Thyrotoxicose modérée non compliquée. Traitement indiqué.	Exophtalmie maligne. Arythmie cardiaque. Myopathie.	Crise thyrotoxique et/ou insuffisance cardiaque.
51	Hypothyroïdie	Hypothyroïdie infraclinique. TSH augmentée mais inférieure à 12 mU/l. T4 libre normale.	Hypothyroïdie franche sans complications. Traitement nécessaire.	Hypothyroïdie sévère avec signes cliniques multiples. Traitement urgent. Hospitalisation à considérer.	Coma myxoedemateux.
52	Diabète/Hyperglycémie	Hyperglycémie modérée à jeun entre 6,1 et 7 mmol/l. Pas de traitement immédiat.	Glycémie à jeun >7 mmol/l. Nécessité de régime alimentaire éventuellement complété par des antidiabétiques oraux.	Glycémie à jeun >16,5 mmol/l avec ou sans signes cliniques. Insulinothérapie indiquée.	Acidocétose ou hyperosmolarité (>27,8 mmol/l sans acidose).
<i>Troubles cutanés</i>					
53	Eruptions cutanées et/ou muqueuses.	Erythème, prurit modérés.	Eruption étendue maculo-papuleuse avec ou sans prurit.	Eruption étendue papulo-vésiculeuse ou suintante. Purpura palpable (évocateur de vascularite). Erythème polymorphe. Ulcérations cutanées ou muqueuses de faible étendue.	Toute atteinte cutanée et/ou muqueuse bulleuse (type Lyell ou Stevens-Johnson). Erythrodermie fébrile accompagnée ou non d'autres signes évoquant une hypersensibilité. Nécrose cutanée nécessitant une excision chirurgicale.
54	Manifestations d'hypersensibilité immédiate s'accompagnant ou non de signes cutanés.	/	Urticaire aiguë localisée.	Urticaire géante, œdème de Quincke.	Choc anaphylactique.

Echelle ANRS de Cotation de la Gravité des Evénements Indésirables chez l'adulte

(version n° 6 du 9 septembre 2003)

DEGRES		DEGRE 1 Léger	DEGRE 2 Modéré	DEGRE 3 Sévère	DEGRE 4 Menace vitale
<i>Troubles Neurologiques</i>					
55	Veille / sommeil	Difficultés mineures d'attention et de concentration.	Somnolence diurne et/ou difficultés d'endormissement et/ou réveils nocturnes, réduction de l'activité mentale, obnubilation.	Modification du rythme veille/sommeil ou insomnie nécessitant un traitement ou modification du contenu des rêves. Syndrome confusionnel avéré avec désorientation temporelle.	Désorganisation totale du rythme veille/sommeil ne répondant pas au traitement. Syndrome confuso-onirique, coma et/ou convulsion.
56	Psychisme	Anxiété mineure.	Anxiété nécessitant un traitement ou dépression modérée.	Anxiété majeure ou épisode dépressif caractérisé nécessitant un traitement.	Psychose aiguë avec hospitalisation y compris idées suicidaires, état maniaque, délire hallucinatoire.
57	Céphalées	Episodiques, pas de traitement.	Nécessitant des antalgiques niveau I*.	Nécessitant des antalgiques niveau II* minimum.	Non contrôlées, même sous antalgiques niveau III*.
58	Paresthésies	Paresthésie, douleur discrète, pas de traitement.	Paresthésie, douleur permanente d'intensité modérée, nécessitant des antalgiques de niveau I*.	Paresthésie, douleur permanente d'intensité sévère, nécessitant des antalgiques niveau II* minimum.	Douleur insupportable invalidante, restreignant l'activité malgré la prise d'antalgiques niveau III*.
59	Déficit moteur	Sensation de faiblesse, pas de déficit objectif, pas de modification des réflexes.	Déficit moteur distal, gêne fonctionnelle modérée ou modification des réflexes.	Déficit moteur marqué interférant avec l'activité habituelle.	Confinement au lit ou au fauteuil roulant en raison du déficit moteur.
60	Troubles du contrôle du mouvement	Maladresse occasionnelle, troubles légers de la coordination.	Tremblements ou dyskinésie, ou dysmétrie, ou dysarthrie, retentissement modéré sur l'activité quotidienne.	Ataxie des membres supérieurs ou inférieurs ou mouvements anormaux, retentissement sur l'activité quotidienne.	Incapacité à se tenir debout. Dépendance totale.
61	Déficit sensitif	Déficit mineur de la sensibilité quelle que soit sa modalité et sa distribution, focale ou symétrique.	Déficit modéré de la sensibilité.	Déficit sévère de la sensibilité.	Perte de sensibilité étendue au tronc et aux quatre membres.

*Antalgiques de niveau I :

*Antalgiques de niveau II :

*Antalgiques de niveau III :

Antalgiques périphériques (paracétamol et/ou salicylés ou AINS)

Opiacés d'action faible (codéine, dextropropoxyphène), agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine)

Morphine

Echelle ANRS de Cotation de la Gravité des Evénements Indésirables chez l'adulte
(version n° 6 du 9 septembre 2003)

DEGRES		DEGRE 1 Léger	DEGRE 2 Modéré	DEGRE 3 Sévère	DEGRE 4 Menace vitale
<i>Divers</i>					
62	Température (voie orale) persistant plus de 12 h (°C).	37,7 – 38,9	39 – 39,5	39,6 – 40,5	> 40,5
63	Coliques néphrétiques.	Régression spontanée des symptômes. Douleur ne nécessitant pas de traitement.	Colique nécessitant un traitement médical.	Syndrome obstructif qui ne disparaît pas spontanément.	/
64	Fatigue.	Limitation de l'activité quotidienne habituelle à < 25 % pendant moins de 48 h.	Activité quotidienne habituelle réduite entre 25 – 50 % pendant plus de 48 h.	Activité quotidienne habituelle réduite > 50 %, ne peut pas travailler pendant plus de 48 h.	Incapable de s'occuper de soi-même. Besoin d'aide pour les activités de la vie quotidienne.
65	Arthrite / Arthralgie.	Arthralgie.	Arthralgie avec ou sans épanchement articulaire ou avec gêne fonctionnelle modérée.	Arthrite franche avec ou sans épanchement ou entraînant une gêne fonctionnelle importante.	/
66	Troubles oculaires	Hyperémie conjonctivale.	Douleur modérée. Conjonctivite.	Diminution de l'acuité visuelle. Uvéite. Douleur sévère. Glaucome.	/

Essais vaccinaux de l'ANRS.
Cotation de la Gravité des Événements Indésirables locaux chez l'adulte
(version n° 6 du 9 septembre 2003)

DEGRES		DEGRE 1 Léger	DEGRE 2 Modéré	DEGRE 3 Sévère	DEGRE 4 Menace vitale
1	Erythème, œdème, nodule (induration).	< 15 x 15 cm.	≥ 15 x 15 cm.	Ulcération ou surinfection ou phlébite superficielle.	Nécrose de la peau.
2	Douleur, gêne fonctionnelle.	Légère, pas de limitation des mouvements.	Douleur entraînant une limitation partielle de la mobilisation.	Douleur entraînant une impotence fonctionnelle.	/