

Effets indésirables métaboliques en pédopsychiatrie

Ursula Winterfeld, Jean-François Bussièrès, Johanne Boivin, Patricia Garel

Résumé

Objectif : Présenter un cas en pédopsychiatrie d'une prise de poids avec évolution vers un syndrome métabolique observé lors d'un traitement par olanzapine chez un adolescent.

Résumé du cas : Il s'agit d'un adolescent, âgé de 17 ans, traité pour schizophrénie paranoïde avec un antipsychotique atypique, ayant présenté des effets indésirables métaboliques. Le patient a présenté une prise de poids importante (27 kg) passant d'un poids normal (30^e percentile) à un surpoids (95^e percentile). De plus, le patient a développé une dyslipidémie avec hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie et un taux abaissé de lipoprotéines de haute densité.

Discussion : On observe chez les enfants et les adolescents une prise de poids lors d'un traitement antipsychotique. La prise de poids augmente les risques de complications, en particulier métaboliques (intolérance au glucose, diabète non insulino-dépendant, dyslipidémie, syndrome métabolique), respiratoires et ostéoarticulaires. De plus, elle augmente le risque d'arrêt du médicament en cause et de rechute. La prise en charge comporte des mesures associant la surveillance régulière et précoce du poids, un bilan biologique à intervalles réguliers, des conseils hygiéno-diététiques, mais aussi une prise en charge dans le cadre d'un programme d'éducation nutritionnelle.

Conclusion : L'utilisation d'antipsychotiques pour traiter les adolescents est associée à une prise de poids et à un syndrome métabolique. La surveillance clinique et biologique régulière des enfants et adolescents sous antipsychotiques permet non seulement de dépister ces effets indésirables mais aussi de les prendre en charge de façon adéquate.

Mots clés : Antipsychotiques, pédopsychiatrie, effets indésirables métaboliques

Introduction

De façon générale, il existe peu de données sur l'efficacité et l'innocuité des médicaments en pédiatrie et en pédopsychiatrie. La publication d'avis des organismes réglementaires (p. ex. Food and Drug Administration et Santé Canada) sur certaines classes de médicaments en pédopsychiatrie, notamment les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, ont eu un impact sur le mo-

nitorage des problèmes liés à la pharmacothérapie. L'objectif de cet article est de décrire et de discuter un cas d'effets indésirables en pédopsychiatrie.

Présentation du cas

Nous rapportons le cas d'une prise de poids importante avec une évolution vers un syndrome métabolique observé lors d'un traitement par olanzapine à dissolution orale chez un adolescent, âgé de 17 ans, traité pour schizophrénie paranoïde. Le patient a été hospitalisé pour la première fois à l'âge de 16 ans pour le traitement d'un épisode délirant. Il ne présentait aucun antécédent médical, chirurgical ou psychiatrique. Ce patient présentait des symptômes psychotiques nécessitant un suivi psychiatrique et un traitement médicamenteux. À l'admission, le patient avait un indice de masse corporelle (IMC) de 20 (30^e percentile). Le bilan sanguin effectué avait montré un bilan lipidique normal (tableau I). Un traitement par olanzapine avec une posologie croissante (de 10 mg d'olanzapine par jour, au jour 1 au besoin, à 30 mg par jour au jour 64). Par la suite, le patient a été suivi en clinique externe.

Six mois plus tard, le patient a été réhospitalisé pour une récurrence aiguë des symptômes psychotiques. À son arrivée, cet épisode psychotique remplissait les critères de la schizophrénie sous-type paranoïde du *Diagnostic and Statistic Manual for Mental Disorders* (DSM-IV). L'examen clinique a révélé une prise de poids importante du patient. Son IMC était alors de 28,8 (95^e percentile). Sa tension artérielle était normale. Lors du bilan sanguin du jour 226, on a trouvé une hypercholestérolémie, une baisse des lipoprotéines de haute densité (HDL) et une hypertriglycéridémie. La glycémie à jeun était à la limite supérieure de la normale. Les symptômes psychotiques

Ursula Winterfeld, pharmacienne, Hôpital Robert Debré, assistante de recherche à l'unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP), CHU Sainte-Justine

Jean-François Bussièrès, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, chef du département de pharmacie et URPP, CHU Sainte-Justine

Johanne Boivin, MD, FRCP, psychiatre, adjointe au chef du département de psychiatrie, CHU Sainte-Justine

Patricia Garel, MD, psychiatre, chef du département de psychiatrie, CHU Sainte-Justine

demeuraient mal contrôlés malgré l'augmentation de la posologie de l'olanzapine à raison de 40 mg par jour. Devant la gravité du tableau évolutif des symptômes, l'olanzapine a été interrompue environ huit mois après son introduction (jour 232) et on a instauré la clozapine à posologie croissante jusqu'à 300 mg par jour. Le tableau clinique s'est alors rapidement amélioré. Malgré les conseils diététiques donnés au patient, ce dernier a continué de prendre du poids, ce qui a entraîné une détérioration du bilan lipidique et glycémique (tableau I).

Tableau I. Profil métabolique du patient (à jeun)

	Valeurs de référence	J1	J226	J254
Poids (kg)	Variable	56,6	81,4	83,4
Taille (m)	Variable	1,68	1,68	1,68
TA (S/D)	< 142/92	136/75	132/68	113/87
IMC/percentile	< 25	20,0/30 ^e	28,8/95 ^e	29,5/95 ^e
Glycémie (mmol/l)	4,1-5,9	ND	5,3	5,6
Cholestérol (mmol/l)	3,20-4,40	3,74	5,09	5,32
HDL-cholestérol (mmol/l)	0,90-1,63	1,05	0,89	0,85
LDL-cholestérol (mmol/l)	1,60-3,36	2,15	2,52	2,47
Ratio Cholestérol/ HDL-cholestérol	< 5,0	3,6	5,7	6,3
Triglycérides (mmol/l)	0,40-1,30	1,18	3,69	4,39

TA : Tension artérielle

S/D : Systolique, diastolique

IMC : Indice de masse corporelle

Analyse

On observe fréquemment une prise de poids lors d'un traitement par antipsychotiques chez les patients souffrant de troubles psychiatriques ; les enfants et les adolescents seraient particulièrement prédisposés à subir cet effet indésirable¹. Le suivi de la prise de poids est assuré par le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) et peut aller de la surcharge pondérale à l'obésité. L'IMC est défini par le rapport entre le poids (kg) et le carré de la taille (m). Chez l'enfant, l'obésité est beaucoup plus complexe à définir que chez l'adulte en raison des variations de poids en fonction de l'âge et du fait de l'absence d'études épidémiologiques sur la survenue des événements cardiovasculaires. Santé Canada ne dispose actuellement d'aucune ligne directrice pour la classification du poids chez les jeunes de moins de 18 ans. Sur les courbes établies par le Center for Disease Control and Prevention aux États-Unis, on parle de surpoids pour un IMC supérieur ou égal au 95^e percentile de la distribution pour un âge donné et d'embonpoint pour un IMC entre le 85^e et le 94,9^e percentile².

En ce qui concerne la prise de poids, les antipsychotiques antagonisent différents types de récepteurs, ce qui pourrait expliquer partiellement la prise de poids induite par les antipsychotiques. Par exemple, le fort pouvoir antihistaminique de la chlorpromazine, de la clozapine et de l'olanzapine ainsi que l'affinité élevée pour les récep-

teurs 5HT_{2C} de la clozapine et de l'olanzapine pourraient être à l'origine d'une augmentation de l'appétit³.

Ainsi, les antipsychotiques sédatifs (c.-à-d. chlorpromazine) sont associés à une prise de poids plus importante que les autres antipsychotiques de première génération (p. ex. halopéridol)^{4,9}. De même, le risque de prise de poids sous antipsychotique atypique (p. ex. clozapine) est plus important par rapport à un traitement par antipsychotique de première génération^{3,4}. D'autres études sont nécessaires pour préciser le risque de prise de poids à long terme des enfants et adolescents traités par antipsychotiques atypiques. Cependant, les études menées chez l'adulte et chez l'enfant présentent un ordre décroissant de risque de prise de poids sous l'effet des antipsychotiques atypiques suivant : clozapine = olanzapine >> rispéridone > quétiapine > ziprasidone > aripiprazole¹⁰⁻¹². De plus, on rapporte que les antipsychotiques à l'origine d'une prise de poids activent des neurones orexigènes hypothalamiques, c'est-à-dire qui agissent sur la stimulation de l'appétit¹³. À noter qu'il n'y aurait pas de corrélation entre la prise de poids induite par les antipsychotiques et la dose utilisée.

Le surpoids est un facteur de risque important qui expose à de nombreuses complications, notamment métaboliques (c.-à-d. intolérance au glucose, diabète non insulinodépendant, dyslipidémie, syndrome métabolique), respiratoires et ostéoarticulaires. De plus, l'importante prise de poids peut mener à un isolement psychologique et social. La prise de poids constitue un effet indésirable fréquent des traitements par antipsychotiques. Elle comporte le risque que le patient cesse de prendre le médicament en cause et que la pathologie traitée réapparaisse¹⁴.

Outre la prise de poids, la survenue d'un syndrome métabolique est préoccupante. Chez l'enfant et l'adolescent, les critères d'un syndrome métabolique sont définis par l'association, chez un même individu, d'au moins trois anomalies métaboliques parmi les suivantes¹⁴ : surpoids (IMC > 95^e percentile), hypertension artérielle (> 90^e percentile), dyslipidémie (hypertriglycémidémie : triglycérides à jeun > 2,8 mmol/l ; hypoHDL-cholestérolémie : HDL-cholestérol à jeun < 1,0 mmol/l), intolérance au glucose (glycémie à jeun > 6,1 mmol/l). Chez l'adulte, la présence d'un syndrome métabolique augmente le risque de survenue d'un accident cardiovasculaire. Chez l'enfant, la quantification de ce risque est à ce jour difficile en raison de l'absence d'études épidémiologiques sur la survenue des événements cardiovasculaires majeurs. Cependant, il existe une relation établie entre l'obésité dans l'enfance et le risque cardiovasculaire à l'âge adulte, indépendamment de l'évolution pondérale. De plus, de récentes études ont montré qu'il existait déjà chez l'enfant obèse des troubles de la mécanique artérielle et de la fonction endothéliale qui pourraient être les premières manifestations d'une maladie vasculaire qui s'exprimera à l'âge adulte¹⁵. Ces anomalies artérielles sont corrélées

Tableau II : Effets indésirables métaboliques des antipsychotiques utilisés en pédopsychiatrie¹⁷

	Affinité aux récepteurs H1	Affinité aux récepteurs 5HT _{2c}	Poids	Glycémie	Triglycérides	Cholestérol total	Cholestérol HDL
Halopéridol	+	+	↑ +				
Aripiprazole			↑ +	↑	↑	↑	↓
Clozapine	++(+)	++(+)	↑ +++	↑	↑	↑	↓
Olanzapine	+++	++	↑ ++	↑	↑	↑	↓
Quétiapine	+++		↑ ++	↑	↑	↑	↓
Risperidone	++(+)	++	↑ ++	↑	↑	↑	↓
Ziprasidone			↑ +				

+ : absence ou faible affinité (KD > 100 nM); ++ : affinité moyenne (KD < 100 nM); +++ : forte affinité (KD < 10 nM)
 KD : constante de dissociation

avec les marqueurs du syndrome métabolique et inversement corrélées au HDL-cholestérol¹⁵. Ces données montrent que, dès l'enfance, la présence des composants du syndrome métabolique pourraient déterminer en grande partie le risque vasculaire lié à l'obésité.

En ce qui concerne l'hyperglycémie, elle ne dépend pas de la dose, elle est réversible à l'arrêt du traitement mais peut réapparaître avec la réintroduction du traitement. Les mécanismes physiopathologiques suspectés sont : une prise de poids, un antagonisme 5HT_{1a} avec diminution de l'insulinémie et une augmentation de la glycémie^{10,16}. Le tableau II résume les effets indésirables métaboliques des antipsychotiques utilisés en pédopsychiatrie¹⁷.

Les valeurs seuil au delà desquelles il faut mettre en place une prise en charge de la prise de poids et des symptômes liés au syndrome métabolique sont les suivants¹⁴ : une prise de poids supérieure à 5 % au cours des trois premiers mois du traitement ou la présence d'un surpoids (IMC > 95^e percentile) ou l'embonpoint (IMC > 85^e au 94,9^e percentile) associé à un élément de syndrome métabolique (tension artérielle > 90^e percentile ; cholestérol total à jeun > 5,20 mmol/l) ; HDL-cholestérol à jeun < 1,0 mmol/l ; triglycérides > 1,7 mmol/l ; glycémie à jeun > 5,6 mmol/l).

La prise de poids associée au traitement par antipsychotiques est difficile à maîtriser et on devrait la prévenir. La conduite à tenir comporte plusieurs mesures. Le monitoring des patients sous antipsychotiques comprend la mesure périodique du poids, de la taille et le calcul de l'IMC avant le traitement et au cours de celui-ci (par exemple à chaque consultation). Chez l'enfant, les valeurs de référence de l'IMC varient en fonction de l'âge et du sexe. Ainsi, il n'est pas possible de se reporter, comme chez l'adulte, à une référence unique de l'IMC. Des courbes de référence, représentant pour chaque sexe les valeurs d'IMC en fonction de l'âge, permettent de suivre l'évolution de la corpulence au cours de la croissance. La tension artérielle doit être mesurée avant l'instauration du traitement et à chaque consultation. Il est également nécessaire de faire un bilan glycémique et lipidique initial, après six mois, puis annuel chez les patients sous antipsychotiques.

La conduite à tenir comporte plusieurs mesures¹⁴. On peut proposer des conseils hygiéno-diététiques et le recours éventuel à un régime combiné à une activité physique régulière. Le changement de thérapeutique en faveur d'un médicament à potentiel orexigène moindre peut s'avérer nécessaire quand le poids reste élevé ou continue à augmenter malgré les efforts du patient. Il est par ailleurs nécessaire de tenir compte des co-prescriptions qui augmentent le risque de prise de poids pharmacoinduite (p. ex. les thymorégulateurs, comme le lithium, l'acide valproïque, la carbamazépine ou d'autres médicaments ayant un effet non souhaité sur la prise de poids, etc.). La prise en charge dans le cadre d'un programme d'éducation nutritionnelle peut participer au maintien d'une perte de poids à long terme. De plus, quelques études réalisées chez l'enfant et l'adolescent proposent en second recours l'utilisation de certains médicaments pour aider au contrôle ou à la perte de poids, notamment la metformine¹⁸ (p. ex. deux régimes posologiques par voie orale ont été étudiés, soit 500 mg trois fois par jour et 850 mg une fois par jour), le topiramate¹⁹ (p. ex. deux régimes posologiques par voie orale ont été étudiés soit 100 mg par jour et 1-3 mg/kg/jour), l'amantadine²⁰ (100 mg 2 à 3 fois par jour) et l'orlistat²¹ (120 mg par jour). Le recours à ces traitements comporte des risques et demeure controversé pour des patients polymédicamentés.

Discussion

Imputabilité de l'antipsychotique atypique

Selon l'algorithme de Naranjo, il est possible (score de 2) que les effets métaboliques observés chez l'adolescent soient attribuables à l'olanzapine²². En effet, les études menées chez l'adulte et chez l'enfant démontrent que l'olanzapine présente un risque important de prise de poids. Les effets indésirables métaboliques sont survenus en cours de traitement.

Notre observation concerne un patient ayant connu une prise de poids importante de 27 kg. Il est passé d'un poids normal (30^e percentile) à un surpoids (95^e percentile) à la suite d'un traitement par l'olanzapine d'une du-

rée d'environ huit mois. Devant ce tableau clinique grave et évolutif, on a interrompu l'administration d'olanzapine et entrepris un traitement par clozapine. Les antipsychotiques ont un potentiel variable d'induire une prise de poids, et les études menées chez l'adulte et chez l'enfant disent que l'olanzapine et la clozapine présentent un risque important de prise de poids. Toutefois, notre patient ne remplit pas les critères définissant la présence d'un syndrome métabolique chez l'enfant. Cependant, il présente deux composantes du syndrome métabolique, soit le surpoids et une dyslipidémie avec hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie et hypo-HDL-cholestérolémie. Sa glycémie étant à la limite supérieure des valeurs normales, ce patient présente un risque important de développer un syndrome métabolique. Cet effet indésirable expose notre patient à un risque de morbidité à court terme (p. ex. diabète, complications respiratoires, etc.) associé à un risque cardiovasculaire plus élevé à l'âge adulte.

Le patient et sa famille pourraient bénéficier d'une participation à un programme d'éducation nutritionnelle. Il s'agit d'une prise en charge individuelle ou en groupe, centrée sur les modifications des comportements et habitudes de vie du patient, associée à une éducation diététique et à un encouragement à l'activité physique. Les objectifs de cette prise en charge sont de stabiliser ou de diminuer le poids du patient et de modifier de façon durable les comportements du patient vis-à-vis de l'alimentation et du mode de vie. La prise en charge diététique comporte les éléments suivants : la prise de trois repas réguliers et d'une collation, la suppression, au domicile, des produits de grignotage et des boissons sucrées, la diminution de la teneur en graisses de l'alimentation, la diversification de l'alimentation et l'incitation à la consommation pluriquotidienne de différents légumes et fruits. De plus, on recommande la pratique régulière d'une activité physique, au moins deux fois par semaine ; on encourage la multiplication des occasions d'activités physiques quotidiennes et la réduction des périodes d'inactivité¹⁴.

Si ces mesures s'avèrent insuffisantes, un traitement médicamenteux peut être proposé. La metformine est un antidiabétique oral qui est à prendre en considération pour le traitement de l'obésité des adolescents. En effet, en association avec des mesures diététiques et l'exercice physique, ce traitement diminue la glycémie et l'insulinémie à jeun ainsi que la prise pondérale¹⁸. Si les mesures comportementales ne permettent pas de normaliser le profil lipidique, un traitement par un inhibiteur de l'hydroxyméthylglutaryl coenzyme-A réductase (HMG-CoA réductase) peut être mis en place (p. ex. atorvastatine à une posologie de 10 à 20 mg PO die)¹⁴. Dans notre cas, le patient a été pris en charge par une autre ressource à proximité de son lieu de résidence.

Conclusion

L'utilisation d'antipsychotiques chez les adolescents est associée à une prise de poids et à un syndrome méta-

bolique. La surveillance clinique et biologique régulière des enfants et adolescents sous antipsychotiques permet non seulement de dépister ces effets indésirables mais aussi de les prendre en charge de façon adéquate. Ainsi, il sera important de réévaluer la thérapie initiale au regard de l'amélioration clinique du patient, certes, mais aussi d'envisager une thérapie présentant moins de risque de syndrome métabolique en cas d'échec.

Pour toute correspondance :
Jean-François Bussières
CHU Sainte-Justine
Département de pharmacie
3175, chemin Côte Sainte-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1C5
Téléphone : 514 345-4603
Télécopieur : 514-345-4820
Courriel : jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca

Abstract

Objective: To present a child psychiatry case of weight gain leading to metabolic syndrome observed in an adolescent treated with olanzapine.

Case summary: A 17-year-old adolescent treated with an atypical antipsychotic for paranoid schizophrenia presented with metabolic adverse effects. The patient presented significant weight gain (27 kg), going from a normal weight (30th percentile) to being overweight (95th percentile). In addition, the patient developed dyslipidemia with hypertriglyceridemia and low high-density lipoprotein.

Discussion: Weight gain in children and adolescents taking an antipsychotic has been observed. Such weight gain increases the risk of complications, especially metabolic (glucose intolerance, noninsulin-dependent diabetes, dyslipidemia, metabolic syndrome), and respiratory and osteoarticular complications. In addition, weight gain increases the risk of discontinuing the causative medication as well as the risk of relapse. Management involves early and regular monitoring of weight, routine bloodwork, consultation with a dietician, and participation in a nutritional education program.

Conclusion: The use of antipsychotics to treat adolescents is associated with weight gain and with metabolic syndrome. Routine clinical and biological monitoring of children and adolescents treated with antipsychotics ensures the detection and appropriate management of adverse effects.

Key words: Antipsychotics, child psychiatry, metabolic adverse effects.

Références

1. Stigler KA, Potenza MN, Posey DJ, McDougle CJ. Weight gain associated with atypical antipsychotic use in children and adolescents: prevalence, clinical relevance, and management. *Paediatr Drugs* 2004;6:33-4.
2. Flegal KM, Wei R, Ogden C. Weight-for-stature compared with body mass index-for-age growth charts for the United States from the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Clin Nutr* 2002;75:761-6.
3. McIntyre RS, Mancini DA, Basile VS. Mechanisms of antipsychotic-induced weight gain. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 23):23-9.
4. Blin O, Micallef J. Antipsychotic-associated weight gain and clinical outcome parameters. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 7):11-21.
5. Brady KT. Weight gain associated with psychotropic drugs. *South Med J* 1989;82:611-7.
6. Sachs GS, Guille C. Weight gain associated with use of psychotropic medications. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 21):16-9.
7. Zhang ZJ, Yao ZJ, Liu W, Fang Q, Reynolds GP. Effects of antipsychotics on fat deposition and changes in leptin and insulin levels. Magnetic resonance imaging study of previously untreated people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004;184:58-62.
8. Tschoner A, Engl J, Laimer M, Kaser S, Rettenbacher M, Fleischhacker WW et coll. Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 2007;61:1356-70.
9. Haupt DW. Differential metabolic effects of antipsychotic treatments. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16(suppl 3):149-55.
10. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2004;65:267-72.
11. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC et coll. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.
12. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, Henderson DC, Sernyak MJ, Davidson M et coll. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004;65(suppl 7):4-18.
13. Fadel J, Bubser M, Deutch AY. Differential activation of orexin neurons by antipsychotic drugs associated with weight gain. *J Neurosci* 2002;22:6742-6.
14. Correll CU, Carlson HE. Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:771-91.
15. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D et coll. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet* 2001;358:1400-4.
16. Lindenmayer JP, Nathan AM, Smith RC. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 23):30-8.
17. Bailly D, Mouren M. Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Elsevier Masson, Paris 2007.
18. Klein DJ, Cottingham EM, Sorter M, Barton BA, Morrison JA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment of weight gain associated with initiation of atypical antipsychotic therapy in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2006;163:2072-9.
19. Tramontina S, Zeni CP, Pheula G, Rohde LA. Topiramate in adolescents with juvenile bipolar disorder presenting weight gain due to atypical antipsychotics or mood stabilizers: an open clinical trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:129-34.
20. Gracious BL, Krysiak TE, Youngstrom EA. Amantadine treatment of psychotropic-induced weight gain in children and adolescents: case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002;12:249-57.
21. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:2873-83.
22. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts E et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.