

LA PHARMACOVIGILANCE

Houda Filali, Farid Hakkou

La Pharmacovigilance représente la science et les activités concernant la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème éventuel lié aux médicaments, produits biologiques et autres produits médicaux. Elle a pour objet principal la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain (produits sanguins stables, préparations magistrales, vaccins, autorisation Temporaire d'Utilisation,...). En premier lieu, la pharmacovigilance s'intéressait aux effets indésirables des médicaments déjà mis sur le marché ; cependant ses champs d'application se sont étendus aux erreurs médicamenteuses, aux intoxications, aux abus et mésusages des médicaments.

NECESSITE DE LA PHARMACOVIGILANCE

Avant leur mise sur le marché, la connaissance sur les effets indésirables des médicaments est incomplète. Au cours des essais cliniques, le médicament n'a en effet été administré qu'à un nombre limité de sujets (quelques centaines à quelques milliers) sélectionnés et le plus souvent dans des conditions privilégiées : milieu hospitalier, surveillance intensive, essais de durée limitée, minimum d'associations médicamenteuses ou d'utilisation chez les sujets à risque (enfant, personnes âgées, femme enceinte, insuffisants rénaux ou hépatiques...).

Dans ces conditions, les effets indésirables rares et potentiellement graves ont statistiquement peu de chance d'être observés.

Une fois mis sur le marché, le médicament est prescrit à un grand nombre de malades très hétérogènes « population tout venant », souvent en association avec d'autres médicaments.

C'est à ce moment que débute la phase IV d'étude des médicaments. Des années durant, elle doit chercher à évaluer et quantifier sur de grandes populations, en situation réelle, l'efficacité, les risques et l'usage des médicaments : il s'agit des études désormais qualifiées de pharmacoépidémiologiques. Les différents acteurs de l'évaluation du médicament vont donc vérifier (ou infirmer), en situation réelle, l'efficacité du médicament, affiner et éventuellement étendre ou restreindre ses indications (« Vérification Thérapeutique »), recenser les effets indésirables et interactions médicamenteuses fâcheuses, quantifier leur incidence et importance en pratique réelle établissant ainsi les critères d'innocuité (« Pharmacovigilance ») et finalement étudier l'ensemble des conséquences médico-économiques imputables à l'usage du médicament (« Pharmacoéconomie »).

La pharmacovigilance s'avère donc indispensable pour compléter les insuffisances obligatoires des essais cliniques qui restent adaptés à la validation de l'effet clinique mais pas à la détection des effets indésirables des médicaments.

Au total, l'établissement du profil de sécurité d'un médicament nécessite une évaluation en situation réelle. Le rôle de la pharmacovigilance est donc de minimiser le risque en informant les prescripteurs, en rédigeant des contre-indications précautions d'emploi, voire en retirant le produit du marché.

FONCTIONNEMENT ET MISSIONS DE LA PHARMACOVIGILANCE :

Recueillir, évaluer, étudier les effets indésirables et informer le prescripteur sont les quatre missions primordiales de la pharmacovigilance.

1. LE RECUEIL DES EFFETS INDESIRABLES :

Le rôle premier de la pharmacovigilance est de repérer des éventuels effets indésirables rares et graves, qui peuvent faire rediscuter le rapport bénéfice/risque du médicament.

Le fonctionnement de la pharmacovigilance repose sur la notification spontanée des professionnels de santé, donc sur leur motivation personnelle, à déclarer les suspicions d'effets indésirables qu'ils observent, à l'industrie pharmaceutique ou à un centre de pharmacovigilance. C'est une méthode de recueil par centralisation des effets indésirables survenus à l'échelon de la population générale. Le praticien observant un effet indésirable est censé le notifier au système national de Pharmacovigilance. Cette méthode est caractérisée par son faible coût et permet une surveillance large et sans a priori de toute la population et de tous les médicaments. C'est ce point de vue un excellent générateur d'alerte.

En France, une loi (article R.5144-19 du Code de la santé publique) précise les obligations en termes de déclaration : tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant constaté ou ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave (par exemple s'il conduit à une hospitalisation) ou inattendu (c'est-à-dire non répertorié dans le résumé des caractéristiques du produit) doit en faire la déclaration immédiate au centre de pharmacovigilance de sa région. Si le praticien exerce dans un CHU disposant d'un CRPV, il est encore plus facile de déclarer une suspicion d'effet indésirable : il suffit d'un simple appel téléphonique pour décrire en quelques mots de quoi il s'agit et comment trouver le malade et/ou son dossier dans l'hôpital. Le rôle du pharmacovigilant est d'aller relever lui-même l'observation et éventuellement d'interroger le malade voire son entourage ou son médecin traitant sur les prises médicamenteuses. L'interrogatoire doit porter non seulement sur les médicaments prescrits, mais aussi sur ceux pris en automédication, sans oublier les « plantes », les collyres et autres topiques.

Une fois ce recueil réalisé, le rôle du centre de pharmacovigilance est alors d'analyser cette observation.

2. EVALUATION ET EXPLOITATION DES DONNEES :

Les centres de pharmacovigilance sont également en charge de l'enregistrement de l'évaluation et de l'exploitation des données. Ils évaluent chaque observation et établissent un lien de causalité entre la pathologie observée et la prise du médicament (Les diagnostics différentiels doivent être soulevés et éliminés, car l'étiologie médicamenteuse est souvent un diagnostic d'élimination).

Le rôle de chaque médicament reçu par le patient doit être évalué, indépendamment l'un de l'autre, en utilisant une méthode d'imputation officielle.

Cette méthode distingue une imputabilité intrinsèque (basée sur l'étude du cas clinique) et une imputabilité extrinsèque (basée sur les connaissances bibliographiques).

La méthode d'imputabilité exige un contrôle de qualité des informations recueillies.

A. Imputabilité intrinsèque

Elle utilise 2 groupes de critères, chronologiques et sémiologiques pour définir le degré de relation de cause à effet entre un médicament et un événement clinique ou biologique chez un patient donné.

Si plusieurs médicaments sont administrés chez un même patient, l'imputabilité intrinsèque est déterminée de manière indépendante pour chacun des médicaments pris, sans tenir compte de l'imputabilité des médicaments associés.

- **Les critères chronologiques** pris en compte sont :

- *Le délai entre la prise du médicament et la survenue de l'effet indésirable*

Le délai observé peut être qualifié de :

* délai très suggestif : par exemple un choc anaphylactique survenant immédiatement après une injection parentérale ou dans la demi-heure suivant une ingestion par voie orale.

* délai compatible : l'événement survient après le début du traitement sans que le délai de survenue soit particulièrement évocateur.

*délai incompatible : par exemple un cancer ou une cirrhose détectées quelques jours après la prise d'un médicament.

- *L'évolution de la réaction à l'arrêt du traitement* : celle-ci peut être qualifiée

*d'évolution suggestive : lorsqu'il y a régression de l'événement à l'arrêt du traitement.

* d'évolution non concluante : lorsqu'il n'est pas établi de relation entre la régression de l'événement et l'arrêt du traitement.

* d'évolution non suggestive en l'absence de régression d'un événement de type réversible à l'arrêt du traitement.

- *La table de décision* des critères chronologiques (tableau N° I) permet également d'étudier les conséquences de la réadministration (R) du médicament incriminé, qu'elle soit fortuite ou volontaire sous surveillance.

Elle peut être qualifiée de :

* positive (R+) lorsque la réadministration est suivie de récurrence.

* négative (R-) lorsqu'elle est non suivie de récurrence.

*non disponible ou non interprétable (R0).

L'analyse de ces 3 critères chronologiques aboutit à un score **chronologique intermédiaire C** :

C3 : chronologie vraisemblable

C2 : chronologie plausible

C1 : chronologie douteuse

C0 : chronologie incompatible

- **Les critères sémiologiques**, quant à eux prennent en compte :

- Les signes cliniques et paracliniques (évoquant le rôle du médicament) ainsi que l'existence ou non de facteurs très favorisants bien validés.

- La recherche des autres causes.

- Des examens complémentaires spécifiques (L) en faveur du rôle causal du médicament, type recherche d'anticorps antimédicament en cas d'anémie hémolytique.

L'association des critères sémiologiques définit le score sémiologique S (tableau N°II)

- S3 : sémiologie vraisemblable

- S2 : sémiologie plausible

- S1 : sémiologie douteuse.

L'éventualité d'une sémiologie S0 (par analogie avec la table des critères chronologiques) n'a pas été retenue dans le cadre de cette méthode de détection.

L'association des critères chronologiques et sémiologiques permet de déterminer le **score d'imputabilité intrinsèque I** : (Tableau N°III)

- I4 : imputabilité très vraisemblable

- I3 : imputabilité vraisemblable

- I2 : imputabilité plausible

- I1 : imputabilité douteuse
- I0 : imputabilité incompatible.

B. Imputabilité extrinsèque :

Le concept d'imputabilité extrinsèque a évolué vers une cotation systématisée de la bibliographie, très utile pour qualifier le degré de nouveauté de l'effet inattendu ou toxique médicamenteux au moment de sa constatation.

Quatre degrés ont ainsi été déterminés :

* B3 : effet notoire décrit dans au moins une des références habituelles (VIDAL, MARTINDALE, Meyler's side effects of drugs...).

* B2 : effet non notoire seulement publié une ou deux fois.

* B1 : l'effet décrit ne correspond ni à la définition du score B3, ni à celle du score B2.

* B0 : l'effet rapporté semble tout à fait nouveau et n'a jamais été publié.

La méthode d'imputabilité, très codifiée, doit être basée sur des données fiables et validées, pour qu'une conclusion puisse être apportée quant à la responsabilité d'un médicament dans l'apparition d'un effet indésirable.

Tableau I : Table de décision des critères chronologiques

Administration du médicament*	Apparition de l'évènement						
	Délai très suggestif			Délai compatible			Délai incompatible
Arrêt du médicament **	Réadministration du médicament *** (R)						
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
Evolution suggestive : régression de l'évènement coïncidant avec cet arrêt.**	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Evolution non concluante : régression paraissant au contraire plus spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles ou évolution inconnue, ou recul insuffisant, ou lésions de type irréversible (ou médicament arrêté)	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Evolution non suggestive : absence de régression d'un évènement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament).	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

Tableau II : score sémiologique

Sémiologie (clinique et paraclinique)	Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)			Autres éventualités sémiologiques		
Autre explication non médicamenteuse	Examen complémentaire spécifique fiable (L)					
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)

)
Absence (après bilan approprié)	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Possible (non recherchée ou présente)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Tableau III : score d'imputabilité intrinsèque

	Sémiologie		
Chronologie	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

3. RENSEIGNEMENT SUR LE MEDICAMENT :

La pharmacovigilance a aussi pour mission d'aider les prescripteurs en répondant à leurs demandes d'information sur le médicament, par exemple sur les précautions d'emploi dans des populations particulières comme la femme enceinte, l'insuffisant rénal ou hépatique, le sujet âgé, le prématuré ou l'enfant.

Le système national de pharmacovigilance génère ainsi des informations grâce aux signaux envoyés par les professionnels de santé, qui bénéficient en retour de ces informations dans leur pratique quotidienne. Il contribue à l'amélioration des connaissances pour un meilleur usage du médicament, le premier bénéficiaire de ce système étant bien sûr le malade.

Par ailleurs, le pharmacovigilant peut être sollicité pour donner un avis dans une situation concrète, devant une suspicion d'effet indésirable pour un malade particulier, dans le but d'apporter une aide pratique au clinicien. Le pharmacologue, comme dans toutes les spécialités médicales, suit une démarche diagnostique, propose des hypothèses diagnostiques et une conduite à tenir. Il peut aider à prendre une décision quant à l'arrêt ou la poursuite de médicaments, le choix d'une alternative thérapeutique, une réintroduction ou au contraire une contre-indication définitive.

ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE :

1. Le centre international :

La pharmacovigilance (PV) est l'un des programmes les plus importants de l'OMS. Le centre international de pharmacovigilance de l'OMS, installé à Uppsala en Suède depuis 1971, a pour but de mettre en commun les compétences et les expériences scientifiques et organisationnelles de tous les pays. Il constitue une banque de données mondiale sur les effets indésirables médicamenteux (EIM). Il analyse les rapports trimestriels concernant les EIM en provenance des pays à la recherche de réactions indésirables nouvelles et ensuite aviser tous les centres nationaux qui seront chargés de faire des enquêtes.

2. Les centres nationaux :

Les premiers centres nationaux ont vu le jour au début des années 60, juste après la 15ème assemblée de l'OMS qui avait eu lieu à la suite du drame de la thalidomide. Parmi les recommandations de l'assemblée, l'idée de créer des structures officielles dans chaque pays a été proposée. L'organisation de la

PV officielle diffère selon les pays : certains ont opté pour une décentralisation d'autres, au contraire, pour une centralisation, c'est le cas, par exemple, des Etats-Unis.

La structure décentralisée est représentée par la PV française ; le système fonctionne avec trois organismes distincts :

- Les centres régionaux qui assurent le recueil des EIM à l'échelle de leur territoire. Les informations reçues seront transmises au comité technique puis à la commission nationale.
- Le comité technique qui est constitué par les directeurs des centres régionaux et des représentants de l'administration. Il compte également des membres de la commission nationale. Il se réunit tous les deux mois pour examiner tous les EIM graves et nouveaux. Le résultat final reste confidentiel et sera transmis à la commission nationale qui proposera des mesures au Ministère de la Santé Publique.
- La commission nationale qui comprend différents membres (législateurs, experts, toxicologues, pharmaciens, médecins cliniciens) et qui est l'organisme décisionnel du système.

L'activité de ces trois organismes est complémentaire et sa conception est telle que l'*Alerte* peut être déclenchée très rapidement.

Quel que soit le type de structure, les centres de pharmacovigilance ont trois fonctions principales :

- collecter les cas d'EIM déclarés à l'échelon national
- assurer l'information sur le médicament en général et sur les EIM en particulier
- mener des enquêtes sur certains EIM

Ces centres jouent le rôle d'intermédiaire entre le notificateur et les autorités officielles. Ils conseillent le Ministère de la santé Publique sur ses prises de décision (autorisation de mise sur le marché, retrait du commerce ou changement de tableau...).

LA PHARMACOVIGILANCE INDUSTRIELLE :

L'une des principales préoccupations du fabricant est de garantir son produit. C'est pourquoi il investit beaucoup dans la surveillance des EIM, aussi bien durant la période pré-AMM, qu'après la commercialisation. Le fabricant engagera donc sa responsabilité professionnelle en se dotant d'une unité de PV qui est chargée d'établir un plan de surveillance des produits qu'il commercialise, notamment les plus récents.

Pour cela, cette unité tire profit du réseau de la visite médicale qui s'occupe de la promotion du médicament et également de la collecte des informations sur ses effets indésirables.

L'industriel peut également financer des enquêtes sur certains effets indésirables relatifs à ses produits, pour en vérifier la fréquence, par exemple.

Il est généralement tenu d'informer les autorités officielles, notamment le centre national de tous les EIM nouveaux, au moment de leur détection.

METHODES EN PHARMACOVIGILANCE :

De nombreuses méthodes s'utilisent en pharmacovigilance. La notification spontanée, décrite plus haut, représente la méthode de base pour la détection des effets indésirables médicamenteux. Cette méthode, passive et peu onéreuse, a permis depuis plusieurs décennies la description du profil des effets indésirables de nombreux médicaments en situation réelle de prescription, notamment au décours de leur mise sur le marché. Cependant, cette méthode, universellement utilisée à l'échelon planétaire, ne permet jamais une collecte exhaustive de l'ensemble des cas survenus, en raison, notamment, de la sous-notification aux CRPV des effets indésirables par les professionnels de santé. Des études récentes ont permis de quantifier cette sous-notification à des valeurs variant, selon les médicaments, les pathologies traitées et la gravité des effets indésirables, entre 90 et 95 %. De plus, la notification spontanée ne renseigne pas sur les conditions d'exposition et ne prend pas en compte la taille de la population traitée, ce qui rend aléatoire le calcul du taux d'incidence du risque. Elle reste cependant le moyen irremplaçable d'identification des effets indésirables inconnus jusqu'alors : elle joue donc un rôle essentiel pour l'alerte en pharmacovigilance.

Certains effets indésirables, comme ceux survenant à distance de la prise médicamenteuse (effets indésirables cardiovasculaires des coxibs, par exemple), ne peuvent être facilement détectés par la notification spontanée. Il convient alors de faire appel à d'autres méthodes pharmacoépidémiologiques. La pharmacovigilance, en s'appuyant sur ces méthodes épidémiologiques, peut affiner la connaissance des effets indésirables imputables à un médicament donné, et peut tenter d'en déterminer la fréquence de survenue et les facteurs de risque.

Ces études pharmacoépidémiologiques s'appuient sur différentes méthodes :

- **la méthode de pharmacovigilance intensive** : elle a pour but l'étude d'un problème de pharmacovigilance donné et fait appel à des techniques épidémiologiques permettant le recueil systématique des informations de certaines sources : hôpitaux, organismes de sécurité sociale... Elle permet le calcul de fréquence et l'évaluation des facteurs de risque mais son coût est élevé. Elle doit se dérouler sur des périodes assez longues, le nombre de patients et les produits surveillés étant limité. Cette méthode a par exemple permis d'étudier l'ensemble des effets indésirables des vaccins contre la méningite C dans le cadre de campagnes de vaccinations systématiques.

- **des études cas témoins** : ce sont des études rétrospectives qui comparent la consommation du médicament chez des sujets présentant une affection dont on soupçonne une cause iatrogène (cas) et chez des sujets ne présentant pas cette pathologie (témoins). Elles nécessitent un nombre de sujets réduit et doivent être limitées à un seul effet indésirable. Cependant, elles sont caractérisées par leur rapidité de mise en place et elles permettent de quantifier le risque, malgré la difficulté méthodologique majeure de sélection des témoins et des biais dans le recueil de l'exposition médicamenteuse.

Ces études cas témoins semblent adaptées à la détection des effets indésirables rares. Elles ont permis par exemple de confirmer la relation entre la survenue d'adénocarcinomes du vagin chez des jeunes filles et la prise de diéthy-stilbestrol par leurs mères.

- **des études de cohorte de phase IV** : ce sont des études prospectives qui consistent en un enregistrement, au moyen de formulaires spéciaux de toutes les données concernant les patients à qui le nouveau médicament a été prescrit. Elles permettent d'identifier l'incidence vraie et aussi une détection précoce des effets indésirables médicamenteux (EIM). Elles sont contraignantes pour les médecins, d'un coût élevé et comportent beaucoup de perdus de vue pendant l'étude.

- **les statistiques de mortalité et de morbidité** : répertoriées sous forme de registre, ces statistiques permettent d'identifier certaines pathologies iatrogènes tels que l'aplasie médullaire induite par le chloramphénicol, les accidents thrombo-emboliques induits par les contraceptifs oraux, la présence de spina bifida chez les nouveaux-nés de mères traitées par acide valproïque. C'est une technique peu coûteuse, s'appliquant à une large population mais la détection des accidents se fait souvent avec retard.

- **autres méthodes plus récentes** :

- méthode cas-non-cas
- croisement de fichiers indépendants
- recours aux données biologiques de laboratoire.

Ces études épidémiologiques, si elles permettent d'approfondir les connaissances, ne sont pas sans inconvénients.

En effet, il ne s'agit pas d'essais cliniques. Ces études sont des études non randomisées et sont réalisées sans aveugle. Elles peuvent donc être source de nombreux biais.

Leur objectif est soit de générer des hypothèses, soit de confirmer celles déjà proposées.

Toutefois, la pharmacoépidémiologie reste une composante indispensable à la surveillance des médicaments post commercialisation. Ces études permettent de compléter les informations issues des notifications spontanées, et aident à comprendre les mécanismes éventuels de survenue des effets indésirables.

Conclusion

Le repérage des nouveaux effets indésirables ou de facteurs de risques d'effets déjà connus ne peut se faire de façon précoce que si tous les prescripteurs, et tous les observateurs potentiels acceptent de transmettre à une structure centralisatrice leurs observations de suspicion d'effets indésirables. Ce réseau centralisateur est le système de pharmacovigilance. Si la même suspicion est transmise plusieurs fois à propos du même médicament, et s'il ne s'agit pas de la survenue d'un événement très banal chez des sujets exposés à un médicament très utilisé, ces suspicions constitueront un signal. À partir de là on pourra décider de mener des enquêtes focalisées, ou des études épidémiologiques bien construites. En effet, on sait que mener des études épidémiologiques tous azimuts ne sert à rien. En l'absence de signal, on ne sait vraiment pas dans quelle direction il faut regarder.

Signaler une erreur est difficile, mais tout aussi important, car si dire je me suis / il s'est trompé ne permet pas de progresser vers une prévention collective, dire « je n'ai pas vu la nouvelle précaution d'emploi / posologie / compris la mention / etc. » signifie peut-être que l'ensemble des médecins / spécialistes / infirmières n'a pas été correctement averti, et qu'il est urgent de le faire...