



fois sur 100 traitements alors que cette probabilité tombe à 9,5 % pour un seul cas d'un effet de fréquence d'apparition de 1 pour 10 000 (soit plus de 90 chances sur 100 de ne rien observer avant mise sur le marché). D'un point de vue sécurité sanitaire un effet, même très rare, peut cependant constituer un problème crucial si :

- sa gravité est élevée,
- le nombre d'utilisateurs est grand,
- l'apport thérapeutique du médicament n'est pas majeur.

Ceci est souvent aggravé par le changement radical

des conditions d'utilisation que constitue la mise sur le marché d'un nouveau médicament. La « sécurité » jugée lors de l'AMM est, de ce point de vue, un prédicteur idéaliste puisque ni les caractéristiques des patients traités, ni les conditions d'utilisation du médicament (dose, rythme, durée, associations, etc.) ne seront, sur le terrain, superposables au cadre d'évaluation de l'essai clinique.

Ainsi, un effet temps-dépendant peut avoir une fréquence de survenue de 1 pour 10 000 traitements d'une durée de 3 mois et de 1 pour 1 000 si cette durée est portée à 6 mois. Sur cette base, un développement

Les pouvoirs de police sanitaire de l'Afssaps

L'Afssaps assure, outre ses autres fonctions, la mise en œuvre des systèmes de vigilance dans tous les domaines dont elle a la charge.

Suppression ou restriction d'usage

Les pouvoirs de l'Afssaps sont clairement codifiés par décret. Elle peut suspendre les essais, la fabrication, la préparation, l'importation, l'exploitation, l'exportation, la distribution en gros, le conditionnement, la conservation, la mise sur le marché à titre gracieux ou onéreux, la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, la publicité, la mise en service, l'utilisation, la prescription, la délivrance ou l'administration d'un produit rentrant dans son champ d'action ou d'un produit non soumis à une autorisation ou à un enregistrement préalable à sa mise sur le marché, sa mise en service ou son utilisation, lorsque ce produit, soit présente (ou est soupçonné de présenter), dans les conditions normales d'emploi ou dans des conditions raisonnablement prévisibles, un danger pour la santé humaine, soit est mis sur le marché, mis en service ou utilisé en infraction aux dispositions législatives ou réglementaires qui lui sont applicables.

La suspension est prononcée soit pour une durée n'excédant pas un an en cas de danger ou de suspicion de danger, soit jusqu'à la mise en conformité du produit en cas d'infraction aux dispositions législatives ou réglementaires. L'Agence peut interdire ces activités en

cas de danger grave ou de suspicion de danger grave pour la santé humaine. Elle peut aussi fixer des conditions particulières ou des restrictions pour l'utilisation des produits concernés afin de garantir leur sécurité sanitaire.

Sans préjudice des poursuites pénales qui peuvent être exercées lorsqu'un produit est mis sur le marché, mis en service ou utilisé sans avoir obtenu l'autorisation, l'enregistrement ou la certification préalable exigé par les dispositions législatives ou réglementaires, applicables à ce produit, l'Agence peut suspendre, jusqu'à la mise en conformité du produit, toutes ou chacune des opérations énumérées ci-dessus. Sauf en cas d'urgence, la personne physique ou morale concernée doit être mise à même de présenter ses observations avant l'intervention des mesures prévues ci-dessus.

Retrait, destruction, mise en garde

L'Agence peut enjoindre la personne physique ou morale responsable de la mise sur le marché, de la mise en service ou de l'utilisation, de procéder au retrait du produit en tout lieu où il se trouve, à sa destruction lorsque celle-ci constitue le seul moyen de faire cesser le danger, et d'ordonner la diffusion de mises en garde ou de précautions d'emploi. Ces mesures sont à la charge de cette personne.

Le cas échéant, les mesures de suspension, d'interdiction, de retrait ou de destruction du produit peuvent être circonscrites à certains lots de fabrication uniquement.

Chaque fabricant, importateur, transporteur, distributeur en gros ou au détail ayant acquis ou cédé des lots concernés et ayant connaissance de la décision est tenu d'en informer ceux qui lui ont fourni la marchandise, et ceux à qui il l'a cédée.

Dans tous ces cas, les autorités sanitaires informent, si besoin est, l'opinion publique par tous les moyens à leur disposition, et notamment en diffusant des messages sanitaires ou d'avis de rappel du produit.

Les peines encourues

La poursuite d'activités ayant fait l'objet d'une des mesures de suspension ou d'interdiction prévues ci-dessus peut être notamment pénalisée par deux ans d'emprisonnement et 200 000 F d'amende.

Il en va de même en cas de non-respect des conditions particulières ou restrictions pour l'utilisation de produits ou en cas de non-exécution des mesures de retrait, de destruction du produit ou de diffusion de mises en garde ou de précautions d'emploi.

L'Afssaps a été dotée de pouvoirs de police sanitaire particulièrement étendus puisque le législateur a tenu à distinguer les produits qui sont soumis à un régime d'autorisation ou d'enregistrement préalable à leur mise sur le marché (spécialités pharmaceutiques, produits de thérapie génique et cellulaire, produits antiparasitaires à usage humain et « produits thérapeutiques annexes ») de ceux qui n'y sont pas soumis (tous les produits autres que ceux précédemment énumérés).

Dominique Bégué

Professeur de droit et d'économie pharmaceutique, Université Paris V

clinique basé sur 1 000 patients traités 3 mois et 100 prolongés 6 mois, donne une probabilité cumulée de 19 % d'observer au moins un cas de cette manifestation (soit 80 % de chances de ne rien voir) alors qu'une utilisation à long terme, après mise sur le marché, par 300 000 malades engendrera 300 cas !

Ces considérations justifient la nécessité absolue d'une surveillance de la sécurité des médicaments après mise sur le marché. Cette *pharmacovigilance* a cinq objectifs principaux :

- détecter, aussi précocement que possible, d'éven-

tuels effets indésirables jusque-là non connus, au moins avec ce médicament,

- quantifier le risque correspondant,
- tenter d'en comprendre le mécanisme pour envisager d'éventuelles mesures susceptibles d'améliorer la tolérance du médicament considéré,
- mettre en œuvre ces mesures,
- vérifier le caractère adapté et l'impact de ces mesures.

Nous étudierons rapidement les problèmes méthodologiques rencontrés à chacune de ces étapes et l'apport de la pharmaco-épidémiologie en ce domaine ; cette dernière étant comprise comme *l'application des méthodes de l'épidémiologie pour étudier, dans des conditions aussi proches que possible de la réalité, l'usage, l'efficacité et le risque des médicaments commercialisés*.

La détection des nouveaux effets indésirables

À cette étape, on souhaite une méthode de surveillance qui :

- considère l'ensemble des médicaments commercialisés : aucun, même le plus « naturel » ou le plus banalisé, ne pouvant être qualifié de définitivement sûr,
- considère l'ensemble des effets indésirables possibles : nul ne sait ce qui peut arriver et les prédictions en la matière se sont souvent révélées douloureuses,
- soit assez sensible (de manière à détecter, avec une probabilité élevée et sous un délai court, un effet apparaissant dans la population traitée),
- soit la plus spécifique possible (peu de faux-positifs).

Pour tout biostatisticien ces quatre impératifs sont parfaitement contradictoires.

La méthode la plus sûre et la moins coûteuse est indiscutablement sur ce plan la *notification spontanée*.

Dans cette approche, c'est la population entière d'un territoire (région, pays, etc.) qui est « surveillée » de manière ouverte (aucun *a priori* quant au type de médicament ou d'effet) par des observateurs volontaires, agissant de leur plein gré car motivés par un objectif de santé publique ou un désir d'information complémentaire. Sur cette base et celle de la législation en vigueur, il est attendu qu'ils notifient (qu'ils fassent part) à une structure de recueil (si possible unique) les cas d'effets indésirables dont ils ont connaissance du fait de leur pratique. Ces observateurs, généralement des professionnels de santé (médecins, pharmaciens, sages-femmes, chirurgiens-dentistes, infirmières, etc.), ne sont pas des « investigateurs » au sens d'une étude épidémiologique en ce sens qu'ils ne sont pas formellement identifiés et ne mettent pas en application un protocole précis.

Ainsi, sur 100 médecins mis en situation, il est possible que seulement 80 identifient la manifestation indésirable, 35 la rattachent à la prise d'un médicament, 20 jugent utile de la notifier et 8 prennent le temps de la faire. Cette « évaporation », correspondant à autant

Cette innovation mérite d'être soulignée car les pouvoirs publics – lorsqu'ils avaient connaissance de la présence d'un produit sans autorisation mais dangereux – ne pouvaient jusqu'à présent ordonner son retrait ou la suspension de sa commercialisation que s'il présentait un « danger grave ou immédiat » (article 221 du Code de la consommation), à l'exception toutefois des produits cosmétiques et des éléments et produits du corps humain. Les pouvoirs du nouvel établissement sont d'autant plus importants qu'ils peuvent être exercés en cas de suspicion de l'existence d'un risque lié à un produit de santé. En outre, ses pouvoirs lui permettent d'apprécier si le risque est avéré ou seulement suspecté. Aussi, l'Agence est un établissement public administratif ; ses décisions engagent donc la responsabilité de l'État. Les personnes physiques ou morales conservent alors la possibilité de contester, devant la juridiction administrative, la légalité des mesures de police prises par l'Afssaps. De plus, l'Agence est responsable de ses actes et responsable quand elle s'abstient d'agir, ce qui ne constitue pas une moindre responsabilité en matière de santé publique. Notons enfin que le législateur a tenu bon de préciser que les pouvoirs de police sanitaire du directeur général de l'Agence s'exerçaient lorsqu'un produit présentait des dangers dans des « conditions normales d'emploi » mais aussi dans des conditions d'emploi « raisonnablement prévisibles ».