



La pharmacovigilance recense et étudie les effets indésirables inattendus des médicaments après leur commercialisation. Elle

La pharmacovigilance

tente d'établir des liens de causalité entre prise de médicament et effets secondaires. Les méthodes de l'épidémiologie sont utilisées à cette fin.

Le système de la pharmacovigilance

Joël Ankri
Médecin,
Université Paris V

Nos médicaments peuvent être efficaces. Ils peuvent aussi être dangereux. Dangereux certes, parce que toxiques à des doses inusitées, dangereux parce que mal utilisés ou tout simplement parce que leur efficacité s'accompagne presque toujours d'effets indésirables ou inattendus. C'est souligner d'emblée la nécessité de l'appréciation par le praticien du bénéfice/risque de chaque médicament. On a connu dans le passé des affaires célèbres comme celle de la thalidomide ou du distilbène qui ont mis un certain temps à être reconnues. On a assisté depuis quelques années à des retraits précoces du marché de certains produits efficaces du fait d'apparitions d'effets indésirables intolérables. Cela conduit à nous demander si les prescripteurs sont plus vigilants en ce qui concerne les effets des nouveaux médicaments ? Ou l'organisation de la pharmacovigilance en France s'est-elle mieux établie ? On pourrait également se demander si les anciens médicaments sont surveillés de la même façon. Ne dit-on pas que si l'aspirine devait être commercialisée en 1999, elle ne passerait pas les barrières administratives actuelles ou elle serait rapidement retirée du commerce ? Alors qu'est-ce que la pharmacovigilance, quelles sont ses règles et ses difficultés, peut-on imaginer mieux ?

Pourquoi une pharmacovigilance ?

On pourrait croire que comme les médicaments sont étudiés avant leur commercialisation, seuls des produits de toute sécurité sont mis sur le marché. Or, les essais cliniques qui ont lieu avant commercialisation

d'un nouveau médicament sont conçus essentiellement pour évaluer l'efficacité. Ils donnent également certaines indications sur les effets indésirables (notamment doses-dépendantes). Il est cependant peu probable que des effets indésirables graves sont détectés à ce stade. En effet, si un effet indésirable grave a une chance sur dix mille d'apparaître, ce n'est pas lors d'études pré-AMM qu'il pourra être dépisté car le nombre de sujets dans ces études sera au mieux de l'ordre du millier. Mais dès que le médicament est commercialisé, ce sont des centaines de milliers de sujets qui vont le recevoir. Après commercialisation, une surveillance appropriée est donc nécessaire pour identifier ce type d'effets et les groupes spécifiques de patients à risque. En ce qui concerne l'organisation, les premiers centres hospitaliers de pharmacovigilance ont été créés en France vers les années soixante-dix. Devant l'accroissement progressif de leur activité, ils ont été reconnus officiellement en mai 1984 par la publication d'un décret stipulant que tous les prescripteurs sont tenus de signaler tous les effets inattendus ou toxiques des médicaments à leur centre régional de pharmacovigilance.

Trente et un centres régionaux existent actuellement. Ceux-ci sont financés conjointement par le ministère de la Santé, par les hôpitaux qui les abritent et par le ministère de l'Éducation nationale. Ils ont une triple fonction :

- recueillir les données sur les événements indésirables ou toxiques des médicaments qui doivent leur être communiqués par les établissements publics de santé ou les autres établissements hospitaliers, les médecins, les pharmaciens, les chirurgiens-dentistes, les sages-femmes et les infirmiers ;
- informer la communauté médicale de ces événements ainsi que des autres problèmes liés au médicament, effectuer des recherches dans ce domaine et conduire des enquêtes et travaux demandés par l'Agence ou le ministre ;

- de contribuer au progrès scientifique des méthodes de pharmacovigilance et de la connaissance des mécanismes des effets inattendus ou toxiques des médicaments.

Les moyens de communication entre eux se sont améliorés au fil des années. Il convient de remarquer l'étendue des missions de ces centres qui sont devenus des interlocuteurs directs des professionnels de santé de la région.

Une commission nationale de pharmacovigilance coordonne, rassemble et exploite les informations recueillies par les centres régionaux, propose des enquêtes, émet des avis et suggère des décisions au directeur de l'Agence et donc au ministre de tutelle. Ses travaux sont préparés par un comité technique qui comprend un représentant de chacun des centres régionaux et cinq membres de la commission nationale.

Parallèlement, l'industrie pharmaceutique a évolué. Obligation a été faite aux fabricants de transmettre au ministère les observations qui leur sont rapportées semestriellement ou annuellement. Dans la plupart des laboratoires, un responsable de la pharmacovigilance a été désigné. C'est lui qui est chargé de renseigner les médecins qui téléphonent. Une collaboration efficace entre système officiel et privé s'est ainsi développée. Pour gérer l'ensemble des données, une banque nationale de données a été établie et permet de répondre aux questions des centres régionaux et de l'Agence.

Ce système national participe au système européen qui coordonne les diverses pharmacovigilances des États membres et du centre collaborateur OMS de pharmacovigilance internationale.

En pratique, deux problèmes se posent à notre avis en matière de fonctionnement de la pharmacovigilance : le recueil des données, l'imputabilité des effets secondaires.

Le recueil des données

Il est basé essentiellement sur la notification spontanée. Même si depuis 1984, il existe une obligation de la part des praticiens de signaler les effets secondaires des médicaments au même titre que certaines maladies infectieuses, ce recueil d'informations n'est pas très bien réalisé. Les médecins, s'ils sont concernés par les effets secondaires des produits, sont peu enclins à « faire monter » les informations, peut-être parce qu'ils ne perçoivent pas précisément l'importance de cette vigilance ou parce qu'ils considèrent qu'il s'agit d'une paperasserie et d'une tracasserie supplémentaire. On retrouve ce manque d'empressement chez de nombreux praticiens qu'ils soient hospitaliers ou de ville et ce phénomène n'est pas que français. Un bon retour de l'information et une bonne coordination avec le centre régional peut garantir un meilleur résultat. On assiste depuis quelques années à de gros efforts faits de la part de ces centres.

L'imputabilité

Il n'est pas simple de réaliser une imputabilité convenable, c'est-à-dire une évaluation de la relation causale entre un effet et un médicament. Des règles d'imputabilité « à la française » ont été établies. Imputer un effet dépisté à un médicament dépend également du mode de recueil de l'information qui peut constituer un des facteurs limitant. Il est également souvent difficile de définir la fréquence de l'effet secondaire observé compte tenu de la méconnaissance du dénominateur que constitue la population exposée. Il faudrait donc développer davantage les études de pharmaco-épidémiologie ou des modèles biologiques explicatifs. Ceci nécessite des moyens accrus tant financiers qu'en personnels compétents.

Ainsi la France a construit un système original dont elle a su tirer le meilleur parti mais aucun système tant en France qu'à l'étranger n'a donné totale satisfaction.

L'apport de la pharmaco-épidémiologie

Tout médicament actif (c'est-à-dire entraînant au moins une modification biologique ou clinique, pouvant être à l'origine d'un effet thérapeutique) est susceptible d'induire un (ou plusieurs) effet(s) indésirable(s).

Ceux-ci sont classiquement divisés en :

- *effets indésirables attendus*, expression d'une propriété pharmacologique du principe actif (qu'il s'agisse de l'effet principal ou d'un effet secondaire),

- *effets indésirables inattendus* qui ne sont, à la différence des précédents, susceptibles de ne se manifester que chez certains sujets porteurs d'une particularité (phénotype enzymatique atypique, maladie congénitale ou acquise, traitement associé, etc.).

Les premiers, généralement dose-dépendants, sont observables chez une proportion non négligeable de la population traitée (0,5 à 30,0 %) ; les seconds peuvent être extrêmement rares puisque leur survenue exige la rencontre d'un médicament administré dans des conditions données, et d'un organisme présentant, à ce moment là, une particularité conditionnant le risque.

Une autre différence fondamentale est que les effets attendus, du fait de leur fréquence d'apparition, ont de bonnes chances d'être identifiés au cours des essais cliniques menés en vue de l'autorisation de mise sur le marché, ce qui est loin d'être le cas pour les seconds. Ainsi, un essai incluant 1 000 personnes traitées (et correctement suivies) garantit une probabilité de 90 % d'observer au moins 7 cas d'un effet se produisant une

Bernard Bégaud

Professeur en pharmacologie, Université Victor Segalen, CHU de Bordeaux