

- 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 Bégau

Professeur en pharmacologie, Université Victor Segalen, CHU de Bordeaux



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-

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 ».

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 le faire. Cette « évaporation », correspondant à autant



de faux-négatifs (cas survenus mais non identifiés), représente ce qu'il est communément convenu d'appeler la *sous-notification*. Dans l'exemple précédent, le coefficient de notification est de 0,08 et celui de sous-notification de 0,92.

Cette sous-notification est, en général, considérable. Par exemple, en France (pays parmi les plus performants de ce point de vue), le nombre de cas notifiés au système de pharmacovigilance (environ 30 000 par an) correspond à peine à un cas par médecin et pour deux ans alors que des enquêtes exhaustives de terrain montrent qu'un médecin généraliste observe en moyenne entre 1 et 2 effets indésirables (tous types et gravité confondus) par jour de pratique !

Ce gâchis apparent a longtemps donné des arguments aux adversaires forcenés de la notification spontanée. « Et pourtant ça marche ! » ; cette paraphrase d'un persécuté célèbre se trouve justifiée par :

- la très grande taille de la population surveillée (la totalité des patients traités à l'échelon du territoire) qui compense en partie la sous-notification des cas. En termes de détection, un million de personnes surveillées, même au prix d'un taux de notification de 5 pour 100, confère une puissance beaucoup plus grande qu'une cohorte de 10 000 patients parfaitement surveillés,
- le caractère, par définition « 100 % naturel », de la surveillance : la réalité ne risquant pas d'être modifiée par la mise en œuvre d'un protocole d'étude,
- le fait que, pour des raisons évidentes de bon sens, ce sont les effets indésirables les plus intéressants (les graves et ceux inconnus jusqu'alors) qui sont notifiés en priorité, la sous-notification devenant énorme pour les autres. Ceci renforce de plus la crédibilité des alertes générées par la notification spontanée : seules les associations fortes entre un médicament et un symptôme ayant de bonnes chances de surmonter l'obstacle de la sous-notification.

La quantification du risque

Si elle demeure irremplaçable pour l'alerte, la notification spontanée ne permet pratiquement jamais d'appréhender la valeur du risque correspondant, ceci pour deux raisons évidentes :

- le nombre de cas notifiés n'est qu'une fraction du nombre de cas réellement survenus sur le territoire au cours de la période de temps correspondante (cf. sous-notification),

- ce mode de surveillance, à la différence des études de cohortes, ne fournit aucun renseignement sur les caractéristiques, ni surtout la taille de la population surveillée. Faute de bases de données d'échelon national, on peut tenter d'évaluer le nombre de patients traités durant la période à partir des chiffres de ventes du médicament concerné. Il s'agit cependant d'un exercice assez périlleux qui demande de connaître avec précision la durée moyenne d'un traitement et son mode d'utilisation (continu, cyclique, à la demande, etc.). Il est plus sage de se contenter d'un « dénominateur » en personnes-temps.

Ce « taux » peut, sous certaines conditions, servir de base à des comparaisons entre médicaments et à une prise de décision. Il est cependant probablement très loin de la réalité du risque puisque le numérateur est amputé par une sous-notification d'ampleur inconnue et que le dénominateur est probablement surestimé (les deux erreurs allant dans le même sens) du fait que l'on a considéré l'ensemble des unités vendues, sans prendre en compte la mauvaise observance, elle-même d'ampleur inconnue.

C'est à ce niveau qu'une étude pharmaco-épidémiologique peut prendre tout son intérêt.

Une fois l'effet indésirable identifié, on peut, en effet, vouloir répondre à plusieurs questions :

1. existe-t-il réellement une association entre la prise de médicament et la survenue du symptôme ou de la maladie ?
2. quelle est la force de cette association ?
3. quelle est l'ordre de grandeur du risque chez les patients traités ?
4. existe-t-il des facteurs modifiant ce risque ?
5. existe-t-il d'autres déterminants à l'origine de ce symptôme ou de cette maladie ?

Si la réponse à la question 3 exige en pratique la mise en œuvre d'une étude de cohorte et la question 5 celle d'une étude cas-témoins, les autres réponses peuvent être apportées, selon les cas, soit par une étude de type cas-témoins ou de cohorte (non comparative pour la question 4, comparative pour les autres).

Études de cohortes

En pharmaco-épidémiologie, l'étude de cohorte consiste à suivre durant une durée adéquate (nécessaire à l'observation éventuelle de l'effet recherché) un groupe de sujets traités par le médicament. Ceci permettra de calculer le taux de l'événement, donc d'estimer le risque correspondant pour la période (question 3), son évolution au cours du temps et d'identifier (question 4) d'éventuels facteurs modifiant ce risque (si celui-ci se révèle plus élevé ou plus faible dans certains sous-groupes de la cohorte).

Bien que ce ne soit pas toujours faisable, le suivi d'une cohorte de référence (population non traitée par le médicament étudié) permet d'estimer le risque de référence de l'événement, donc de savoir si le traitement augmente significativement celui-ci (question 1) et dans

Calcul du taux d'effets indésirables

Si 120 000 boîtes de 30 comprimés ont été vendues en France en 1999 et que la posologie quotidienne moyenne de ce médicament est de 1,5 comprimé, on peut estimer que la somme des durées de traitement pour la période et l'ensemble des utilisateurs (dont le nombre reste inconnu) est :

$$(120\,000 \times 30) / 1,5 = 2,4 \text{ millions de jours, soit } 78\,947 \text{ mois.}$$

Si 22 cas d'un effet indésirable ont été notifiés durant cette période, le taux est donc de 22 pour 78 947, soit 2,8 pour 10 000 mois de traitement.

quelle proportion (question 2) en mettant en rapport le risque calculé dans les deux cohortes (différence de risques, rapport de risques ou risque relatif) :



La limite essentielle des études de cohortes réside dans la taille des populations à suivre dès que l'on s'intéresse à des événements de faible probabilité de survenue. Une analyse statistique digne de ce nom exigeant le plus souvent un minimum de 10 cas par groupe, on peut aisément calculer que l'on atteint cette limite de faisabilité dès que l'événement a une fréquence d'apparition plus faible que 1 pour 1 000 unités d'observation, ce qui exige déjà 12 500 malades par groupe.

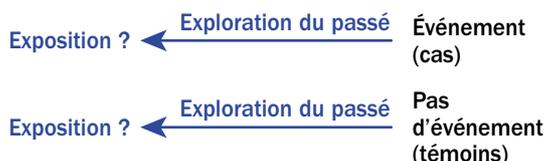
Études cas-témoins

Le critère de sélection des groupes n'est pas ici la présence ou l'absence du facteur susceptible (avec une probabilité inconnue) de produire l'événement mais la présence ou l'absence de celui-ci.

On constitue donc deux groupes de sujets, l'un présentant ou ayant présenté l'événement (*les cas*), l'autre ne le présentant pas ou ne l'ayant pas présenté (*les témoins*). Ces deux groupes sont ensuite comparés quant à leur exposition *passée* (c'est pour cela que l'on parle d'*étude rétrospective*) à un ou plusieurs facteurs dont on veut étudier l'influence éventuelle sur la survenue de l'événement. L'hypothèse nulle est qu'en l'absence d'association, on s'attend à retrouver, aux fluctuations d'échantillonnage près, la même proportion (ou la même cote) d'exposition au facteur dans les deux groupes. Si tel n'est pas le cas, on conclura à une association entre exposition et événement.

Trois remarques doivent cependant être faites :

- la comparaison des groupes doit porter sur une période pertinente vis-à-vis du mécanisme physiopathologique supposé de l'événement,
- ne reposant pas sur un suivi, l'approche cas-témoins ne permet pas de mesurer directement le risque chez les exposés et les non-exposés (question 3),
- puisqu'elle part de la présence de l'événement, la méthode permet, à la différence de l'étude de cohorte, de s'intéresser à d'autres facteurs de survenue de la maladie (question 5) :



Pour la même raison, une étude cas-témoins peut être menée même si le risque de survenue de l'événement est extrêmement faible (à moins que le risque

soit tellement infime qu'il ne puisse générer le nombre de cas nécessaires). Le facteur limitant est ici la prévalence supposée du facteur d'exposition dans la population. L'expérience et le calcul montrent qu'il vaut mieux renoncer à une étude cas-témoins si l'exposition (selon sa définition opérationnelle) a toutes chances d'être retrouvée chez moins de 1 % des sujets témoins.

Pharmaco-épidémiologie et prise de décision

En pharmacovigilance, une prise de décision s'impose *a priori* si :

1. le risque, induit ou potentiel, d'un médicament ne paraît pas acceptable, comparativement au bénéfice thérapeutique escompté ou mesuré, que ce soit dans l'absolu ou par rapport à d'autres alternatives thérapeutiques,
2. des mesures, ayant des chances d'être efficaces, sont susceptibles de faire évoluer la situation sans risquer d'entraîner trop d'effets pervers.

Concernant le point 1, il est évident que certaines situations sont *a priori* simples à résoudre, c'est le cas des effets graves induits par un médicament à l'intérêt thérapeutique extrêmement réduit ou nul. Dans cette situation, un seul cas démonstratif peut suffire pour suspendre l'autorisation de mise sur le marché. Pour les autres situations, on peut se baser sur la comparaison des taux calculés à partir de la notification spontanée si l'on a de bonnes raisons de penser que la sous-notification et la mauvaise observance sont à peu près du même ordre de grandeur, même inconnu, pour les médicaments comparés. Si tel n'est pas le cas et si le contexte (l'urgence) le permet, une étude épidémiologique *ad hoc* est toujours préférable.

Le point 2 mérite deux commentaires :

- il ne faut pas céder à la tentation de mener une étude pour retarder ou enterrer une décision difficile à prendre. Une étude ne se justifie que si elle est susceptible d'apporter des éléments de nature à faciliter la décision ou de changer sa nature. Devant un projet d'étude visant à répondre à une question donnée, il est sage d'aborder les deux points suivants : (i) *la réponse à cette question changerait-elle quoi que ce soit à la problématique de la décision ?* et (ii) *sommes-nous prêts à assumer et à gérer toutes les éventualités : décision allant dans le sens souhaité, décision contraire au sens souhaité et surtout, absence de réponse tranchée (non significativité statistique) ?* Si la réponse à l'une de ces deux questions est « non », il vaut généralement mieux renoncer à la mise en place d'une étude,
- toute décision peut être à l'origine d'effets pervers comme le report des prescriptions vers une classe thérapeutique plus mal tolérée, la recrudescence de la maladie ou la mise en péril d'une prévention. Ces effets doivent être listés et leurs conséquences évaluées avant de prétendre modifier la situation actuelle. ■