

Pharmacovigilance et annonces spontanées d'effets indésirables: 10 ans après la mise en vigueur de la Loi sur les Produits Thérapeutiques

Guy Levy^a, Pia Caduff^b,
Rudolf Stoller^c

a Dr, Senior Clinical Reviewer,
Section Pharmacovigilance,
Division Sécurité des
médicaments, Swissmedic

b Dr, Cheffe de la Section
Pharmacovigilance, Division
Sécurité des médicaments,
Swissmedic

c Chef de la Division Sécurité
des médicaments, Swissmedic

L'objectif de la pharmacovigilance [1] est d'améliorer les connaissances concernant les événements indésirables (EI) connus et d'en identifier, plus rarement, de nouveaux afin de partager ces informations avec la communauté médicale et les patients. Un bon exemple de risque connu est la difficulté du diagnostic d'embolie pulmonaire chez les jeunes femmes sous contraceptifs hormonaux combinés. L'exemple d'un risque nouveau est la fibrose systémique néphrogénique chez les patients insuffisants rénaux après administration de produits de contraste à base de gadolinium. Ceci implique que les annonces transmises à Swissmedic, rédigées ou non par un professionnel de santé, documentent particulièrement bien les aspects inattendus et le caractère remarquable des EI. Les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance en définissent par ailleurs les critères de qualité. Cet article vise ainsi à faire le point de la situation en 2012 et rappelle l'obligation de déclaration et les conditions qui permettraient à Swissmedic d'améliorer la sécurité des médicaments.

Historique

Généralités

Si la notion d'effet indésirables (EI) des médicaments remonte à l'Antiquité, c'est seulement au milieu du XIX^e siècle que des complications graves survenant après administration de certains médicaments attirèrent l'attention du corps médical: chloroforme et fibrillation ventriculaire suivie du décès du patient en cours d'induction anesthésique (le produit est abandonné pour cette raison au début du XX^e siècle), arsenic et cytolysse hépatique (1922), thalidomide prescrite pendant la grossesse (1957-1961) et malformations fœtales (phocomélie/micromélie). En raison du caractère universel de la distribution des médicaments, l'OMS et les Sociétés professionnelles nationales ont rapidement mis leurs efforts en commun pour créer différentes plateformes de travail et des bases de données. Ainsi:

- Le «WHO Pilot Research Project for International Drug Monitoring» lancé en 1968;
- Le «Uppsala Monitoring Center (UMC)» assurant depuis 1978 la coordination entre le «WHO Programme for International Drug Monitoring» et ses plus de 130 pays membres, à savoir une banque de données (VigiBase) de plus de 7,5 millions d'annonces;

- L'«International Society of Pharmacoepidemiology» fondée en 1989;
- L'«International Conference on Harmonisation» créée en 1990;
- L'«European (International) Society of Pharmacovigilance» créée en 1992.

A l'aide de ces institutions, on a pu mettre en évidence et élucider de nombreux risques liés à des médicaments qui ont mené à la prise de mesures de précaution et plus rarement, au retrait du marché de médicaments dont l'administration était suivie d'EI sévères.

La pharmacovigilance est une spécialité dynamique mais reste encore marginale pour le corps médical, à preuve le nombre limité de publications qui s'y rapporte, aussi bien en Suisse (6 publications par an en moyenne depuis 10 ans dans le Journal des médecins suisses et 19 au total depuis 2001 dans le Forum médical) qu'à l'étranger (93 documents dans la base de données PubMed sous la rubrique «Signal detection Pharmacovigilance»).

Il nous semble donc utile, à l'occasion de ce jubilé, de rappeler les conditions d'exercice d'une bonne pharmacovigilance et ses conséquences en matière de santé publique.

La pharmacovigilance en Suisse

L'efficacité et la sécurité d'emploi d'une nouvelle molécule est d'abord étudiée, dans le cadre d'études de phase 2 ou 3, sur des groupes limités à quelques milliers de patients sélectionnés selon des critères bien définis. Seuls les EI les plus fréquents (fréquence > 1 à 2%) sont alors identifiés. Ce n'est qu'ultérieurement, après la mise sur le marché, le médicament étant alors administré à une population beaucoup plus large, que l'on peut mettre en évidence des EI plus rares, conduisant à la mise à jour du profil de sécurité et éventuellement l'adaptation du rapport risque/bénéfice.

La méthode privilégiée de détection des EI est la notification spontanée: une petite série de cas correctement documentée peut effectivement suffire à lancer une alerte et justifier des décisions rapides de protection des patients.

Swissmedic, l'Institut suisse des Produits thérapeutiques, a été fondé en 2002 de la fusion de l'OICM et de l'unité Produits thérapeutiques de

Correspondance:
Swissmedic
Dr Guy Levy
Hallerstrasse 7
Case postale
CH-3000 Berne 9
Tél. 031 323 86 22
Fax 031 322 04 18

guy.levy[at]swissmedic.ch

l'OFSP. En vertu de la Loi sur les produits thérapeutiques (LPTh, art. 58 & 59) entrée en vigueur la même année, il assume la responsabilité «de surveiller la sécurité des produits thérapeutiques», de collecter les annonces, de les évaluer et de prendre «les mesures administratives nécessaires». Ces mesures peuvent consister en la mise à jour de l'Information professionnelle (art. 67, al. 1) ou la suspension d'une autorisation de mise sur le marché (art. 66, al. 2, let. b).

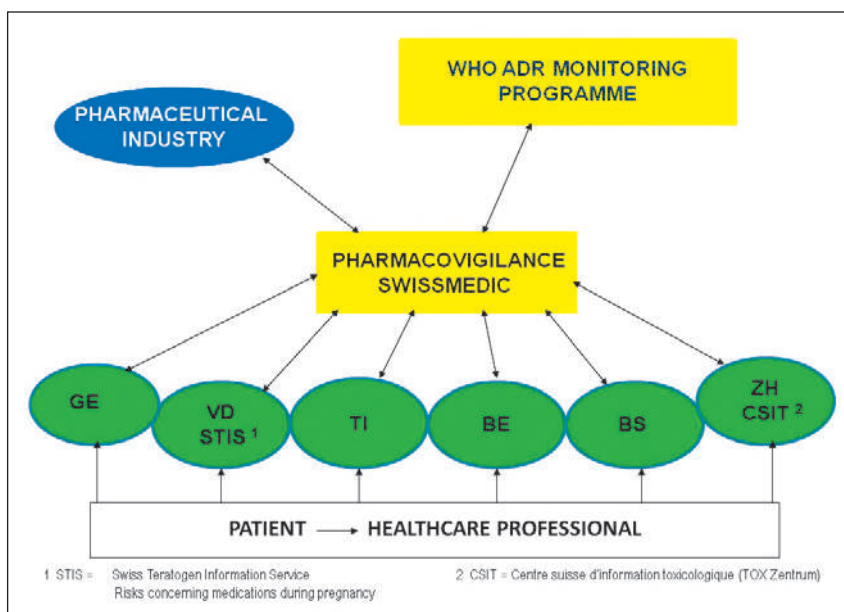
Les professionnels de santé (art. 59, al. 3) ou quinconque fabricant, administrant ou remettant à titre professionnel des produits thérapeutiques a l'obligation d'annoncer la survenue d'un EI. Les consommateurs ou les patients (art. 59, al. 4) ont eux la possibilité de le faire.

Les annonces doivent être adressées aux Centres régionaux de pharmacovigilance (conformément à la figure ci-dessous).

La loi sur les produits thérapeutiques: obligation légale de déclaration par les professionnels de santé de la suspicion d'effets indésirables des médicaments

Définition d'un effet indésirable médicamenteux (EI)

On doit considérer comme EI au sens strict de la définition de l'OMS tout effet défavorable survenant fortuitement au cours de la prise d'un médicament aux doses habituelles. Les cas d'abus (prise prolongée injustifiée, dose excessive ou absence d'indication médicale), la dépendance et la toxicomanie, conformément à la définition des conditions de tolérance du médicament, doivent être déclarés. Il en est de même des complications observées avec des médicaments non enregistrés ou illégaux.



L'annonce

Les conditions-cadre de l'annonce – que faut-il annoncer, qui doit le faire, comment annoncer, à qui envoyer l'annonce – sont détaillées sur notre site internet sous: www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00136/00137/index.html?lang=fr

Que devient ensuite la déclaration?

Dès réception, le centre régional de pharmacovigilance envoie au déclarant un accusé de réception contenant le numéro de référence du cas ainsi qu'un commentaire. Il va analyser les données reçues et faire suivre le rapport (après complète anonymisation) au centre national de pharmacovigilance (Swissmedic) à Berne. Ce dernier transmet tous les cas graves ou nouveaux aux fabricants et distributeurs concernés. Les fabricants ont aussi accès, sur demande, à toutes les données concernant un de leurs produits. Enfin, le centre national transmet les annonces à la banque de données internationale de l'OMS à Uppsala (Suède). Celle-ci abrite à ce jour près de 8 millions de déclarations qui sont également à la disposition du centre national pour des recherches personnalisées.

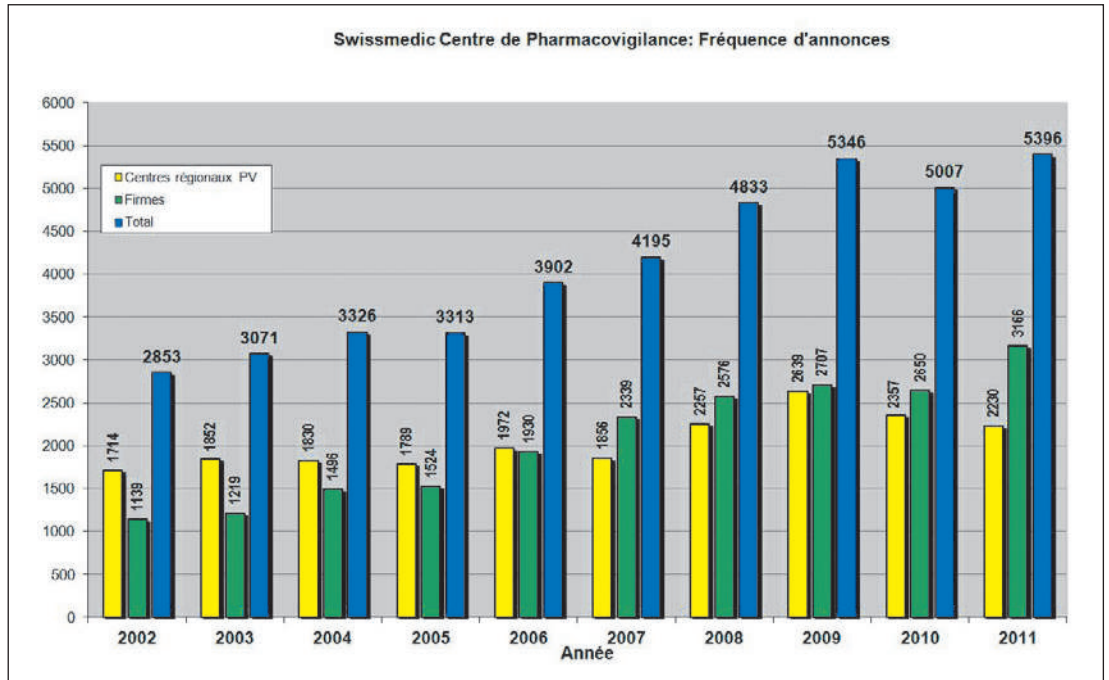
Sur la page suivante, l'évolution du nombre d'annonces au cours de ces 10 dernières années: augmentation progressive jusqu'en 2009 suivie d'une stabilisation qui masque la poursuite de l'augmentation du nombre d'annonces faites par l'industrie. Mais qui dit nombre ne dit pas nécessairement qualité.

La qualité de l'annonce est une condition fondamentale

Le travail quotidien de la Pharmacovigilance consiste essentiellement à améliorer les connaissances concernant les EI connus. Un bon exemple est représenté par les embolies pulmonaires survenant chez les jeunes femmes sous contraceptifs hormonaux combinés. Les annonces concernant ce risque bien connu depuis des décennies ont montré les difficultés à poser un diagnostic de suspicion dans une telle population et à évaluer la signification des facteurs de risque ainsi que l'importance d'informer les utilisatrices. Par ailleurs les derniers rapports d'agranulocytose sous métamizole montrent que la sensibilisation à ce risque faiblit.

Le dépistage de risques nouveaux (Fibrose systémique néphrogénique après injection de gadolinium chez les insuffisants rénaux, ostéonécrose maxillaire et fracture atypique sous bisphosphonate) est également important, mais ne représente pas à lui seul la «raison d'être» de la pharmacovigilance.

Pour atteindre ses objectifs, c'est-à-dire pouvoir valider et exploiter ultérieurement les données d'une annonce, la pharmacovigilance doit donc répondre aux exigences de qualité minimales: se conformer aux Bonnes pratiques de Pharmacovigilance et com-



porter obligatoirement certaines informations importantes/critiques.

- Les Bonnes pratiques de Pharmacovigilance concernent les modalités de collecte, de gestion, de recherche et d'évaluation des EI transmis par les professionnels de santé et les patients avec pour objectif de prévenir tout dommage chez les patients.
- Les informations critiques concernent:
 - La raison spécifique qui incite à rapporter cet EI: ce qui m'a frappé, quelle est l'information que je voudrais transmettre et échanger avec toutes les personnes concernées;
 - La source de l'annonce (impliquant des différences de qualité s'il s'agit d'un professionnel de santé ou d'un patient);
 - L'âge et le sexe du patient (permettant d'éviter les doublons);
 - La description (symptômes principaux) et la chronologie de l'EI (date de survenue et évolution, amélioration après arrêt du traitement);
 - Les médicaments administrés (liste avec date de début et d'arrêt, dose, voie d'administration, indication thérapeutique);
 - Les facteurs de risque prédisposant / maladie concomitante (allergie, atteinte rénale, hépatique, pulmonaire, alcool, etc.);
 - Le diagnostic différentiel: mention des causes non-médicamenteuses possibles (par ex. atteinte hépatique, anamnèse de terrain éthylique, obstruction biliaire, sérologies virales).

Possibilités et limites du système

Les annonces spontanées représentent une base de données à partir de laquelle les principaux signaux

de sécurité sont identifiés. Mais, au cours de ces dernières années, ce sont les études de suivi de patients traités (études observationnelles), les analyses d'essais cliniques (méta-analyses) et les études épidémiologiques qui ont eu une influence de plus en plus importante et permis d'identifier le rôle déclenchant de certains médicaments dans la genèse de plusieurs maladies ou d'EI fréquents et d'évaluer leur incidence [2, 3].

Ainsi on a pu mettre en évidence les rapports entre:

La méthode privilégiée de détection des effets indésirables est la notification spontanée.

- traitement hormonal substitutif et cancer du sein;
- AINS et maladies cardio-vasculaires;
- inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) et risque suicidaire chez l'enfant;
- neuroleptiques chez des sujets âgés ou déments et accidents vasculaires cérébraux;
- anticholinergiques inhalés et infarctus;
- ézétimibe et cancer;
- antidiabétiques (glitazones) et infarctus ou fracture;
- bisphosphonates et fibrillation auriculaire ou fractures à basse énergie;
- oméprazole et autres inhibiteurs de la pompe de protons et fracture.

Chaque année dans le monde des milliers de cas d'hémorragies gastro-intestinales potentiellement fatales sont provoquées par des AINS, des anticoagulants ou des antiagrégants plaquettaires.

Or ces pathologies sont si fréquentes qu'elles ne font paradoxalement souvent pas l'objet d'annonces spontanées. Ce sont les événements rares et nouveaux qui attirent le plus souvent l'attention des médecins et font de préférence l'objet d'une annonce. Tout comme d'autres EI qui éveillent l'intérêt des médias. En conséquence, les retraits du marché au cours de ces dernières années ont été le plus souvent motivés par la découverte d'EI correspondant à des maladies peu fréquentes.

L'une des limites du système actuel est donc la sous-notification, puisque la rédaction des annonces repose sur la motivation de l'observateur (médecin, autre professionnel de santé, patient). Une difficulté supplémentaire est liée au fait que l'incidence des effets indésirables ne peut être calculée à partir des données de pharmacovigilance, le nombre de patients présentant un effet indésirable lié à un médicament et le nombre de patients utilisant ce médicament pendant une période donnée n'étant pas connus.

Ainsi, la connaissance et la prévention des EI passent par le renforcement de l'organisation existante mais aussi par le développement d'une pharmacovigilance plus proactive.

Avantages pour les patients et les personnels spécialisés

Les EI des médicaments sont la cause de 3 à 7% des hospitalisations [4] et représentent la 4^e cause de décès dans les pays industrialisés (OMS – Aide-mémoire).

La pharmacovigilance peut et doit donc jouer un rôle capital en termes de santé publique, car elle permet:

- aux personnels de santé un emploi rationnel des médicaments en fonction de leurs propriétés pharmacologiques et des risques d'EI;

- aux patients de savoir reconnaître l'origine de symptômes plus ou moins gênants (troubles du goût, perte de cheveux, somnolence, etc.), ou le risque de véritables maladies (accident cardiovasculaire, diabète, cancer, etc.).

Conclusion

En 10 ans, beaucoup a été accompli mais beaucoup reste encore à améliorer:

- poursuivre et renforcer la formation continue en matière de pharmacovigilance ainsi que la compréhension des professionnels de santé et des responsables de la pharmacovigilance des firmes pharmaceutiques. Il s'agit là d'un point central qui seul va permettre d'améliorer la qualité des annonces et par là l'efficacité du système;
- renforcer la collaboration avec les centres universitaires.

Depuis plusieurs années Swissmedic publie les données de pharmacovigilance sur son site web d'une part et d'autre part dans les journaux professionnels en commun avec les centres régionaux de pharmacovigilance. Améliorer les informations concernant les médicaments, renforcer les processus décisionnels ainsi que leur transparence sont des obligations éthiques envers les patients et sont indispensables pour garder la confiance de la population.

Références

- 1 Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines – in WHO Policy Perspectives on Medicines – WHO/EDM/2004.9
- 2 Laporte JR. Connaissance des effets indésirables des médicaments: pour une pharmacovigilance plus ambitieuse Rev Prescrire. 2010;30:391–3.
- 3 Edwards JE. An agenda for UK clinical pharmacology. Pharmacovigilance. 2012; Br J Clin Pharmacol. 73; 979–82.
- 4 Egger SS, Raymond G, Schlienger G, Krähenbühl S. Vorgehen bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Schweiz Med Forum. 2005;5:292–6.