

Développer la PharmacoVigilance

La PharmacoVigilance est une branche de la Pharmacologie Clinique ayant pour objet la détection, l'évaluation, la compréhension, mais aussi la prévention du risque d'effets indésirables des médicaments.

Actualité de la PharmacoVigilance

Les définitions et objets de la PharmacoVigilance sont actuellement en plein développement, avec notamment la nouvelle directive européenne en vigueur depuis le 21 juillet 2012. Celle-ci élargit en particulier le champ de l'effet indésirable médicamenteux. Celui-ci se définit comme « une réaction nocive et non voulue à un médicament se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme ». Mais cette définition comprend désormais également « les réactions nocives résultant des erreurs médicamenteuses ainsi que les utilisations non conformes aux termes de l'Autorisation de Mise sur le Marché, y compris le mésusage, l'abus, le surdosage et l'exposition professionnelle ». L'erreur médicamenteuse peut être définie comme l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte survenu au cours du processus de soins impliquant un médicament. Cette erreur peut être à l'origine d'un risque ou d'un effet indésirable pour le patient. L'analyse a posteriori de l'erreur permettra de la caractériser et de la qualifier par sa nature, son type, la gravité de ses conséquences cliniques pour le patient, l'étape de réalisation dans la chaîne de soins. L'erreur peut trouver sa source dans une mauvaise conception du médicament et de l'information qui lui est associée (confusion de dénomination, conditionnement inadapté, problème d'étiquetage ou de notice d'information, etc.), ou dans l'organisation systémique du processus de prise en charge thérapeutique du patient. Les effets indésirables médicamenteux résultant des erreurs médicamenteuses font donc désormais partie du champ de la PharmacoVigilance.

De même, le champ de la notification spontanée a été étendu, puisqu'on est passé d'une obligation de déclaration des seuls effets indésirables « graves » ou encore « inattendus » (définis comme ne figurant pas dans le Résumé des Caractéristiques du Produit) à une obligation de déclaration de tous les effets indésirables, quels que soient leur « gravité » ou leur

L'erreur médicamenteuse peut être définie comme l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte survenu au cours du processus de soins impliquant un médicament.

caractère « attendu » ou non. Il reste à savoir si les professionnels de santé auront la disponibilité d'effectuer ces déclarations d'effets « non graves » ou encore « attendus », alors même qu'ils ne répondaient pas toujours aux obligations de déclaration des effets « graves » ou « inattendus ». Les Centres de PharmacoVigilance pourront-ils aussi traiter ce surcroît d'information ?

Enfin, les possibilités de déclaration d'effets indésirables médicamenteux aux Centres Régionaux de PharmacoVigilance ont également été étendues. Auparavant, seuls les professionnels de santé prescripteurs (médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes) ou encore pharmaciens étaient tenus à une obligation de déclaration. Depuis l'été 2011, cette possibilité de déclaration des effets indésirables (comme des erreurs médicamenteuses) aux Centres Régionaux de PharmacoVigilance a été élargie aux patients eux-mêmes.

Notre première expérience de déclaration des effets indésirables médicamenteux par les patients au Centre Midi-Pyrénées de PharmacoVigilance s'avère tout à fait positive¹. De juin à octobre 2011, nous avons reçu (en dehors des notifications benfluorex ou vaccins de la grippe H1N1) vingt-et-une notifications de la part des patients, ce qui correspond environ à trois à quatre déclarations par mois. Ce chiffre augmente régulièrement depuis. La plupart de ces effets indésirables ont été « graves » (81 %) et nous avons pu les confirmer médicalement dans plus de 85 % des cas. Il s'agissait essentiellement d'effets indésirables musculaires (24 %) avec surtout les médicaments neuropsychotropes (32 %), anti-infectieux (28 %), ou pneumotropes (12 %). Nous avons noté la bonne informativité des observations venues des patients ce qui permet, d'une part, leur inclusion dans la Base Nationale de PharmacoVigilance et, au-delà, leur utilisation pour la prise de décisions en PharmacoVigilance

Jean-Louis Montastruc, François Montastruc, Delphine Abadie et Haleh Bagheri
Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Centre Midi-Pyrénées de PharmacoVigilance, de PharmacoEpidémiologie et d'Informations sur le Médicament, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse

.../...

.../... et pour la prévention du risque d'effet indésirable ou d'erreur médicamenteuse. Dans certains Centres Régionaux de PharmacoVigilance (comme celui de Midi-Pyrénées), la déclaration en ligne est désormais possible tant pour les professionnels de santé que pour les patients : www.bip31.fr/declarationenligne.php

Rôle de la PharmacoVigilance dans la prévention

Au sein de ces multiples missions de la PharmacoVigilance, la prévention s'avère la plus difficile à mettre en place, même si elle correspond au but ultime de la PharmacoVigilance.

Dans ce cadre, le développement d'échelles d'évitabilité des effets indésirables est un élément majeur pour la prévention du risque médicamenteux. Plusieurs échelles², dont une française³ ont été développées. Elles ont permis de montrer que le pourcentage d'effets indésirables médicamenteux évitables était de l'ordre de 50 % environ (1 sur 2 !). Dans le même ordre d'idée, l'établissement de listes de médicaments potentiellement inappropriés chez le sujet âgé, adaptées aux pratiques euro-

péennes et françaises⁴ apparaît aussi comme un élément important de la prévention en PharmacoVigilance.

Cette prévention des effets indésirables, comme de l'erreur médicamenteuse, passe par deux activités essentielles :

L'information sur le médicament dans tous ses aspects : mode d'action, effets attendus ou inattendus, favorables comme fâcheux et risques d'interaction. En ce sens, les activités d'envoi de lettres d'informations aux médecins et aux pharmaciens (lettres aux prescripteurs) ou encore les communiqués de presse de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) doivent être renforcés et mieux diffusés aux professionnels de santé. Le rôle de la presse d'information indépendante (comme *La Revue Prescrire* : www.prescrire.org/fr/), les bulletins d'informations indépendants des Centres Régionaux de PharmacoVigilance, comme, par exemple BIP31.fr (www.bip31.fr) ou encore les revues de l'ISDB International Society of Drug Bulletins (www.isdbweb.org/members/bulletin_index) doivent être mieux connus, plus utilisés et toujours

La vigilance des patients

Depuis longtemps, certains pays favorisent la participation des patients à la déclaration des évènements indésirables liés aux médicaments. Quand ils décrivent les effets des médicaments qu'ils ont ressentis, ils le font avec d'autres mots et d'autres éléments que les professionnels. Jusqu'en 2006, en France, les déclarations d'effets adverses de médicaments et produits de santé au Centre de PharmacoVigilance ne pouvaient être remplies que par des professionnels de santé. Un patient qui avait souffert d'un effet imprévu et désagréable d'un médicament était obligé de passer par son médecin (ou autre soignant) pour le faire déclarer. Cela dépendait donc du bon vouloir et de la disponibilité du soignant, et de son interprétation, alors que déclarer est une obligation pour le soignant. Les évènements décrits par le patient étaient traduits par le soignant en termes « médicaux », qui pouvaient être moins fidèles ou moins précis. Encore aujourd'hui, en France, les médecins ne sont pas tellement sensibilisés à la déclaration des effets indésirables des médicaments, ni pendant leurs études ni ensuite. Cela nécessite qu'ils aient l'idée de le faire lorsque les patients leur décrivent ces effets (le plus souvent pas très graves, mais dignes d'intérêt et permettant de faire évoluer la connaissance des effets des médicaments, de leurs interactions et de leurs dangers potentiels) et qu'ils prennent le temps de faire la déclaration sur le formulaire ad hoc et de l'envoyer au centre de leur région. Souvent, ils ne sont enclins à déclarer que les accidents graves et négligent les effets qu'ils jugent mineurs.

La possibilité de notification directe à la

pharmacovigilance par les patients, annoncée en 2007, n'est devenue effective qu'en 2011. Il existe des fiches spécifiques de déclaration, qui sont transmises directement ou par l'intermédiaire d'associations de patients. Entre temps, des études de centres expérimentant les notifications de patients et des enquêtes faites sur leurs déclarations ont montré que leurs signalements contiennent autant d'informations que celles des soignants, qu'ils ont de forts liens de causalité et qu'ils décèlent souvent des effets pas encore décrits sur les médicaments. Cependant, les mots employés par les patients étant différents de ceux des professionnels de santé, le codage pour leur enregistrement par les agences va devoir évoluer. Dans certains pays, la déclaration directe par les patients est effective depuis plusieurs années (par exemple en Suède depuis avant 1980). Au Royaume-Uni, des études ont montré que les déclarations des patients et des soignants sont complémentaires et enrichissent de concert les connaissances sur les effets indésirables des médicaments. Ces données sont accessibles au public dans quatre pays (Etats-Unis, Royaume-Uni, Pays-Bas et Canada), mais pas encore en France ni dans le reste de l'Europe. Pourquoi se priver de ces bases d'information, de prévention et de discussion avec les patients, pour leur intérêt et leur sécurité ? **M.L.**

Références

Revue *Prescrire* : « Ecouter les patients enrichit la pharmacovigilance » 2011, 31 (344) : 590-592.

Formulaires sur le site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM, ex-AFSSAPS) : www.ansm.sante.fr

encouragés. Finalement, cette activité d'information des Centres Régionaux de Pharmacovigilance concerne désormais, dans le cadre de l'évolution européenne, non seulement les professionnels de santé, mais aussi les patients⁵ : les Centres Régionaux de Pharmacovigilance assurent une permanence téléphonique ouverte à tous.

La formation initiale des médecins, pharmaciens et autres professionnels de santé sur le médicament reste, malgré tout, encore insuffisante. Tous les aspects du médicament et de sa pharmacologie doivent être mieux et plus enseignés, qu'il s'agisse du mécanisme d'action du médicament, de sa classe pharmacologique, de son métabolisme (avec en particulier la participation des isoenzymes du cytochrome P 450 ou encore de la glycoprotéine P), du risque d'interactions médicamenteuses, des effets indésirables ou encore de leur véritable efficacité (*effectiveness*) ou danger en situation réelle... En ce sens, les études de Pharmacopidémiologie (c'est-à-dire l'évaluation du médicament à l'échelle de la population, tant dans ses aspects positifs que dans ses risques) après l'AMM doivent être largement développée dans notre pays et en Europe. Il convient de mettre en place (enfin !) de vraies bases de données alliant diagnostics et traitements pour permettre ces études, désormais indispensables à une évaluation moderne du médicament pour nos malades. Il faut s'assurer de l'indépendance des sources et surtout des financements et donc des travaux générés à partir de ces bases de données. Il apparaît également indispensable de bien former les professionnels de santé à l'appréciation des avantages réels d'un médicament en leur apprenant notamment à distinguer les effets du médicament sur des critères cliniques pertinents (c'est-à-dire morbi-mortalité ou encore qualité de vie) de sa seule action sur des critères intermédiaires (c'est-à-dire biologiques ou radiologiques).

En conclusion

Les activités de Pharmacovigilance dans leur multiplicité et leur évolutivité permettent l'évaluation du rapport bénéfice/risques du médicament en situation réelle de prescription, c'est-à-dire hors des conditions artificielles de l'essai clinique en double insu, comparatif avec tirage au sort^{5,6}. Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance, structures indépendantes d'informations validées sur le médicament, aident les professionnels de santé à choisir, pour un patient donné, le médicament le plus actif et le mieux étudié pour le moindre risque d'effets fâcheux. Ces partenaires de la prescription sont, pour les prescripteurs, les structures de référence d'informations sur le médicament. On raisonne habituellement en termes de bénéfice/risques. Pourquoi ne pas penser plutôt, désormais, dans l'intérêt de nos patients, au rapport risques/bénéfice ? ■

■ Bibliographie

1. Abadie D, Bagheri H, Montastruc JL. Patient reporting of adverse drug reactions : experience of Toulouse Regional Pharmacovigilance Center, *Fundam Clin Pharmacol* 2012; 26 (Suppl 1): 37
2. Hakkarainen KM, Andersson Sundell K, Petzold M, Hägg S., Methods for assessing the preventability of adverse drug events: a systematic review, *Drug Saf* 2012; 35: 105-26
3. Olivier P, Caron J, Haramburu F, Imbs JL, Jonville-Béra AP, Lagier G, Sgro C, Vial T, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M., Validation of a measurement scale: example of a French Adverse Drug Reactions Preventability Scale. *Thérapie*. 2005; 60: 39-45
4. Laroche ML, Charnes JP, Merle L., Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list, *Eur J Clin Pharmacol*, 2007; 63: 725-31
5. Herxheimer A., Public understanding of drug therapy, *Br J Clin Pharmacol*, 2012; 73: 943-7
6. Loke YK., An agenda for UK clinical pharmacology: Adverse Drug Reactions, *Br J Clin Pharmacol*, 2012; 73: 908-911
7. Edwards IR., An agenda for UK clinical pharmacology: P, *Br J Clin Pharmacol*, 2012; 73: 908-911