

Effets indésirables : la notification directe par les patients est utile

La description d'un même effet indésirable présumé d'un médicament est-elle identique lorsque le patient le signale lui-même, et lorsque le professionnel de santé notifie aux autorités sanitaires ce que lui a décrit le patient ? Reste-t-elle identique après codage pour intégration dans une base de données de pharmacovigilance ?

La notification par les patients apporte-t-elle des informations qui complètent celles émanant des professionnels de santé ?

Des auteurs britanniques ont analysé et comparé deux ensembles de notifications d'effets indésirables présumés de la *paroxétine* (Deroxat[®] ou autre), un antidépresseur inhibiteur dit "sélectif" de la recapture de la sérotonine (IRS) (a)(1,2).

Ils ont analysé d'une part 1 374 courriers électroniques de patients ou de leurs proches, communiqués spontanément à BBC-TV, la chaîne de télévision britannique, en réaction à la diffusion d'un documentaire sur les effets indésirables de la *paroxétine* (b), ainsi que 862 courriers électroniques d'un forum de discussion (Adweb), mis en ligne avant cette émission télévisée, consacrés aux problèmes rencontrés par les patients consommant des antidépresseurs IRS (3).

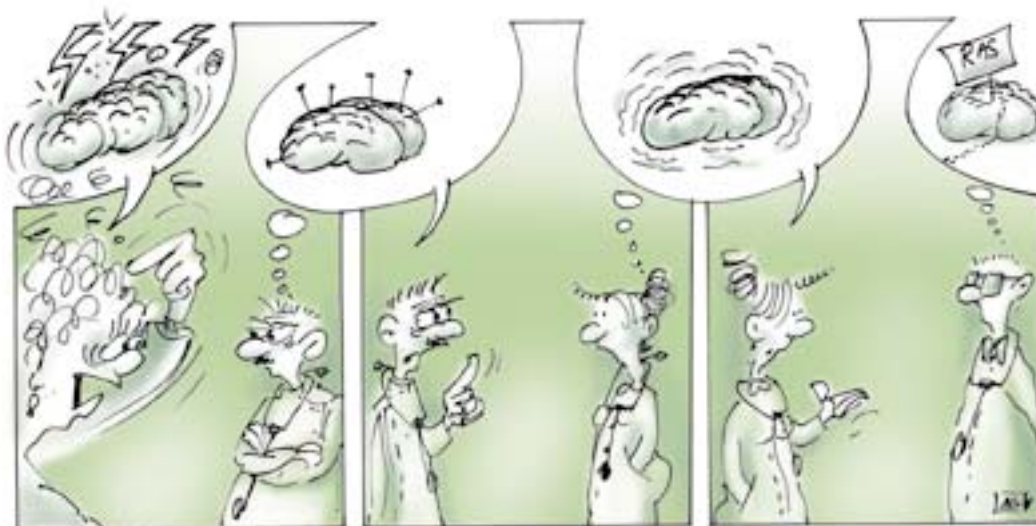
D'autre part, ils ont étudié 1 555 fiches de signalement d'effets indésirables présumés de la *paroxétine*, rédigées à partir des notifications des professionnels de santé britanniques par l'Agence britannique des produits de santé (Medicines and HealthCare Products Regulatory Agency, MHRA) (c). C'était la première fois que cette Agence communiquait à des personnes extérieures un extrait de la base de données bri-

tannique de pharmacovigilance Adroit (Adverse Drug Reaction Online Information Tracking database) (d).

Les notifications par les patients attirent l'attention sur des faits jusque-là négligés. D'après les informations communiquées par les patients ou leurs proches, les auteurs de l'étude ont recensé 13 décès par suicide, décrits comme surprenants par l'entourage, 47 tentatives de suicide et 92 cas d'accès de violence contre soi-même ou contre autrui. Ces comportements violents semblaient survenir assez souvent, soit en début de traitement, soit lors d'un changement de dose, soit lors du sevrage.

Une telle hypothèse n'ayant pas été initialement évoquée par l'Agence britannique, les auteurs ont procédé à une analyse de 91 fiches élaborées à partir des notifications de professionnels, signalant des actes ou des idées suicidaires sous *paroxétine*. Ils ont alors retrouvé, dans plus de la moitié des cas, des éléments étayant cette hypothèse.

Sensation d'"électricité dans la tête" à l'arrêt du traitement. Les descriptions de symptômes de sevrage à l'arrêt de la *paroxétine* ont été très fréquentes, tant dans les courriels reçus par BBC-TV, que ceux d'Adweb. Même dans les courriels à BBC-TV portant un jugement positif sur la *paroxétine*, les patients ont décrit, dans 40 % des cas, une difficulté à l'arrêt du traitement. Les auteurs ont découvert qu'une sensation d'"électricité dans la tête" ("electric head"), associée à des sensations de sifflement et à des vertiges, était ressentie comme inquiétante et invalidante par les patients, ►►



► et ressortait comme le plus fréquemment cité des symptômes survenant à l'arrêt du traitement.

Un codage imparfait. Les auteurs ont recherché des signalements de sensations d'"électricité dans la tête" au moment du sevrage, dans les fiches de l'Agence britannique. Ils ont retrouvé 52 descriptions, rédigées par des professionnels de santé, d'un tel symptôme à l'arrêt du traitement, mais codées sous la rubrique générale "paresthésie" par l'Agence britannique. À la lumière des courriels adressés à BBC-TV, les auteurs considèrent que ce symptôme pénible, souvent décrit par les patients à l'origine de leur difficulté ou de leur impossibilité à se sevrer de la *paroxétine*, mérite un codage plus explicite que celui, trop vague, de "paresthésie".

Des notifications nombreuses et convergentes de patients doivent alerter. Des témoignages de patients, indépendants les uns des autres, nombreux et convergents doivent alerter les autorités et conduire à prendre au sérieux les signalements des personnes concernées.

Les patients britanniques ont en effet décrit avec plus de précision que les professionnels de santé des sensations subjectives et des comportements suspectés comme effets indésirables du médicament. Et l'analyse des signalements effectués par les patients ou leurs proches à BBC-TV a permis de reconsidérer un certain nombre d'informations de pharmacovigilance présentes dans les notifications des professionnels de santé, mais qui n'avaient pas été repérées.

Prendre en compte les notifications directes par les patients. Alors que le principe de la notification directe par les patients a été accepté, en théorie, par 23 pays (2), le cadre législatif du médicament dans l'Europe élargie n'a pas intégré cette possibilité (4).

Un rapport officiel britannique, publié en mai 2004 et consacré à la question de l'élargissement de l'accès aux données de pharmacovigilance des Yellow Cards à des organismes de recherche ou de santé publique, a recommandé la création d'un système national de recueil des notifications par les patients au sein de l'Agence britannique (5). Celle-ci s'y est déclarée favorable, annonçant qu'elle engagerait, dans un premier temps, des expériences pilotes (6,7).

Hormis quelques situations particulières, telles que le recueil par l'Agence française des produits de santé des notifications d'événements indésirables sous traitement médicamenteux adressés par des patients infectés par le HIV (8), quelques expériences pilotes (7), et le cas prometteur de l'Agence britannique des produits de santé, les autorités sanitaires semblent, en pratique, traiter les témoignages individuels de patients comme des informations anecdotiques et peu crédibles (e)(2).

L'étude britannique des notifications d'effets indésirables de la *paroxétine*, qui illustre la complémentarité des deux modes de notification spontanée, devraient pourtant inciter

les autorités sanitaires des différents pays à faire preuve de responsabilité, et à mettre en place les moyens pratiques (formulaires destinés aux usagers, consultations de pharmacovigilance, etc.) permettant aux patients de notifier directement les effets indésirables présumés d'un médicament, avec toute la précision requise en pharmacovigilance. Et à traiter ces informations avec précision et transparence.

©La revue Prescrire

a- Plusieurs textes publiés dans la revue Prescrire ont abordé la question des effets indésirables de la paroxétine, et des autres antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (réf. 9 à 12).

b- Le 13 octobre 2002, "The Secrets of Seroxat", un documentaire sur les effets indésirables de la paroxétine, a été diffusé dans le magazine d'actualités Panorama, émission très populaire de la chaîne britannique BBC-TV. À la suite de cette diffusion, BBC-TV a reçu près de 65 000 appels téléphoniques et 1 374 courriers électroniques. Les auteurs ont classé les courriels envoyés par des patients ayant consommé de la paroxétine, ou par leurs proches, en deux groupes : ceux portant un jugement global positif sur la paroxétine ("médicament très bénéfique", "avantages supérieurs aux inconvénients", etc.) ; et ceux portant un jugement global négatif sur la paroxétine ("inconvénients supérieurs aux avantages", "absence de bénéfices notables", etc.). 48% des courriels reçus par BBC-TV portaient un jugement négatif sur la paroxétine (réf. 1).

c- En Grande-Bretagne, les professionnels de santé doivent déclarer les effets indésirables des produits de santé en remplissant un formulaire jaune appelé "Yellow Card". Le système britannique est présenté en détail à la section "Adverse events : Medicines" du site de la MHRA, l'Agence britannique des produits de santé (<http://www.mhra.gov.uk>). Les fiches de signalement (ASPP, Anonymised Single Patient Printout) sont produites par le personnel de la MHRA à partir des Yellow Cards. Une Yellow Card donnera lieu à autant de fiches ASPP que d'effets indésirables distincts qui y sont décrits.

d- L'extrait de la base de données Adroit, confié aux auteurs par l'Agence britannique des produits de santé, était limité à seulement quatre rubriques d'effets indésirables de la paroxétine ("réactions observées à l'arrêt du médicament", "dépendance", "blessures et empoisonnements", "suicide, etc."). À la fin de l'année 2002, 8 625 Yellow Cards concernant la paroxétine avaient été reçues par l'Agence britannique, générant 19 017 fiches anonymes de notification d'effets indésirables présumés (réf. 2). Les auteurs ont reçu de l'agence la sortie papier de 1 574 fiches de notification, celles qui avaient été codées sous une rubrique en rapport avec un risque accru de suicide sous traitement ou un syndrome de sevrage (réf. 2).

e- Cependant, un groupe de travail de l'Agence européenne du médicament avec les organisations de patients s'est déclaré favorable à la notification directe par les patients et aux expériences pilotes dans ce domaine (réf. 13).

Extraits de la vieille documentaire Prescrire.

1- Medawar C et coll. "Paroxetine, Panorama and user reporting of ADRs : Consumer intelligence matters in clinical practice and post-marketing drug surveillance" *Int J Risk Saf Med* 2002 ; **15** : 161-169.

2- Medawar C et Herxheimer A "A comparison of adverse drug reaction reports from professionals and users, relating to risk of dependence and suicidal behaviour with paroxetine" *Int J Risk Saf Med* 2003/2004 ; **16** : 5-19.

3- Forum de discussion "Adweb", http://www.socialaudit.org.uk/_disc//messages/board-topics.html consulté le 27 mai 2004.

4- Prescrire Rédaction "Europe et médicament : les succès obtenus par les citoyens" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (252) : 542-548.

5- Independent steering committee "Report of an independent review of access to the Yellow Card scheme" The Stationery Office (TSO), Londres 2004 : 214 pages. Le TSO publie la plupart des rapports officiels britanniques. Site internet : <http://www.tso.co.uk>

6- "Report of an independent review of access to the Yellow Card scheme : MHRA response to recommendations" Lettre MLX 308 du 4 mai 2004. Site internet <http://medicines.mhra.gov.uk> consulté le 27 mai 2004 (sortie papier disponible : 14 pages).

7- Williams K "Patients will be able to report drugs' side effects" *BMJ* 2004 ; **328** (7448) : 1095.

8- Prescrire Rédaction "Notifications directes par les patients" *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (234) : 827.

9- Prescrire Rédaction "paroxétine - Deroxat[®] comprimés" *Rev Prescrire* 1995 ; **15** (152) : 404-407.

10- Prescrire Rédaction "Paroxétine et syndrome de sevrage" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (238) : 267.

11- Prescrire Rédaction "Idées suicidaires chez l'enfant sous paroxétine ou venlafaxine" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (243) : 671.

12- Prescrire Rédaction "Actes suicidaires et antidépresseurs chez les enfants (suite)" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (251) : 433.

13- EMEA/CPMP Working Group With Patients Organisations "Recommendations and proposals for action" Executive summary 20 avril 2004 : 21 pages. Site internet <http://www.emea.eu.int> consulté le 17 juin 2004 (sortie papier disponible : 21 pages).