Les membres de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB) publient, sans aucun soutien de l'industrie, des informations comparatives sur le médicament et la thérapeutique qui reposent sur des données probantes, pour aider les professionnels de santé à améliorer autant que possible leurs pratiques thérapeutiques tout en servant au mieux les intérêts des patients. Dans cette intention, des membres européens de l'ISDB ont formé un groupe de travail régional pour débattre des moyens de rendre la pharmacovigilance plus efficace et diminuer ainsi le danger des médicaments. Ce groupe s'est réuni à Berlin les 31 octobre et 1er novembre 2003 afin de discuter d'une déclaration commune. Des membres du groupe ont ensuite apporté des éclaircissements sur certains points, la version définitive de la déclaration date de janvier 2005. Au nom de l'ISDB, le groupe formule la Déclaration suivante sur la pharmacovigilance.

DÉCLARATION DE BERLIN SUR LA PHARMACOVIGILANCE

Texte intégral

correspondant au résumé publié dans *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (260) : 276.

TABLE DES MATIÈRES

Résumé

I. Objet et contexte

1. Principaux objectifs
2. Tirer les enseignements des échecs
3. La pharmacovigilance est essentielle

II. Une amélioration s'impose d'urgence

1. Point de départ
2. Des délais d'autorisation de mise sur le marché plus courts
3. La mondialisation crée de vastes marchés supranationaux
4. Les nouveaux médicaments font reculer dangereusement l'usage de médicaments bien connus
5. Un marché de l'automédication plus vaste
6. La publicité directe auprès des consommateurs
7. Création de maladies à des fins commerciales
8. Internet et l'accès non réglementé aux médicaments
9. Les médicaments "de confort"
10. Les médicaments de médecine alternative et complémentaire
11. Une tendance à une plus grande autonomie des patients
12. Les médicaments non conformes aux normes de qualité
13. Les aspects économiques

III. Obstacles à la pharmacovigilance

1. Principaux obstacles
   - 1.1. Des connaissances fragmentaires
   - 1.2. Les inconvénients de la notification spontanée : la sous-notification
   - 1.3. Les inconvénients d'autres méthodes
   - 1.4. Des évaluations peu précises
   - 1.5. Un manque de transparence
   - 1.6. L'absence d'organismes efficaces
2. Autorités sanitaires et agences du médicament
   - 2.1. Un manque de transparence
   - 2.2 Des conflits d'intérêts
   - 2.3. Des problèmes d'organisation
3. Industrie pharmaceutique
   - 3.1. La désinformation
   - 3.2. Un manque de transparence
   - 3.3. Des obstacles dressés face aux notifications
   - 3.4. Pas assez d'études importantes
4. Médecins
   - 4.1. La sous-notification
   - 4.2. Une formation insuffisante
5. Pharmaciens
6. Infirmiers et autres professionnels de santé
7. Patients

IV. Propositions

1. Principales stratégies
   - 1.1. Accès à l'ensemble des données pertinentes
   - 1.2. Notification des effets indésirables
   - 1.3. Transparence
   - 1.4. Évaluation de l'efficacité de la pharmacovigilance
2. Autorités sanitaires et agences du médicament
   - 2.1. Stratégies générales
   - 2.2. Transparence
   - 2.3. Collaboration internationale et réduction au minimum des conflits d'intérêts
   - 2.4. Nouveaux médicaments et nouvelles indications
   - 2.5. Études à long terme
   - 2.6. Rapports périodiques actualisés relatifs à la pharmacovigilance (PSUR)
3. Industrie pharmaceutique
   - 3.1. Études précliniques et cliniques
   - 3.2. Information et transparence
   - 3.3. Notifications des effets indésirables
4. Médecins
   - 4.1. Formation
   - 4.2. Notifications des effets indésirables
   - 4.3. Utilisation de l'informatique
5. Pharmaciens
   - 5.1. Formation
   - 5.2. Rôle des comités du médicament des hôpitaux
6. Infirmiers et autres professionnels de santé
   - 6.1. Formation et notification des effets indésirables
7. Patients
   - 7.1. Information
   - 7.2. Notification des effets indésirables

V. Références

VI. Annexe

1. Définitions
   - 1.1. Effet indésirable d'un médicament, effet indésirable
   - 1.2. Événement indésirable médicamenteux, événement indésirable
   - 1.3. Pharmacovigilance
   - 1.4. Signal
2. À propos du mot "consommateur"

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Résumé

La pharmacovigilance, processus d'évaluation et d'amélioration de la sécurité des médicaments, doit être renforcée

Les effets indésirables des médicaments réduisent sensiblement la qualité de vie des patients, multiplient les hospitalisations, prolongent les séjours à l'hôpital et augmentent la mortalité. Ils représentent en outre une charge financière énorme pour les systèmes de santé. Or plusieurs éléments nouveaux sont intervenus récemment dans le domaine de l'enregistrement des médicaments, qui risquent d'exposer davantage de personnes aux effets indésirables. Ainsi, par exemple, les autorisations de mise sur le marché des nouveaux médicaments sont octroyées plus rapidement, sans évaluation spécifique de leurs effets indésirables à long terme ; beaucoup plus de patients peuvent disposer de médicaments très tôt du fait des mises sur le marché au niveau supranational ; et enfin avec la levée de restrictions à l'accès, certains médicaments sont plus largement utilisés en automédication.

■ **Problèmes actuels.** Les systèmes de pharmacovigilance ne sont pas organisés ni financés pour répondre de façon optimale aux besoins des patients et du public. C'est ainsi par exemple que l'Agence européenne du médicament (EMEA) dépend de la Direction générale (DG) Entreprises, et non pas de la Direction générale Santé et protection des consommateurs, ce qui constitue manifestement un conflit d'intérêts. En outre, les agences du médicament partagent peu les informations sur les effets indésirables avec les professionnels de santé. L'EMEA et les agences nationales sont, dans une large mesure, financées par l'industrie, et jusqu'à présent, aucune loi n'imposait que la pharmacovigilance soit financée par la partie du budget des agences qui provient de fonds publics.

Souvent, les informations sur les effets indésirables des médicaments sont peu satisfaisantes et restent secrètes. Les recherches sur les effets indésirables des médicaments sont insuffisantes, de sorte qu'on ignore l'incidence exacte de certains effets indésirables (rapportée à la population ou au nombre de prescriptions). Les données sur les effets indésirables dont disposent l'industrie pharmaceutique et les agences du médicament ne sont généralement pas accessibles au public.

Les professionnels de santé sont peu intéressés par la pharmacovigilance, ils sont rarement encouragés à participer au dispositif mis en place et généralement, les effets indésirables sont sous-notifiés.

Les informations que reçoivent les patients sur les effets indésirables sont insuffisantes et peu compréhensibles. Dans bien des cas, les centres de pharmacovigilance officiels et les agences du médicament n'acceptent pas les déclarations provenant directement des patients, qui sont pourtant les seuls à véritablement subir les effets indésirables.

■ **Des membres européens de l'ISDB*** ont organisé un groupe de travail pour débattre des moyens de rendre la pharmacovigilance plus efficace et diminuer ainsi les effets indésirables des médicaments. Ce groupe s'est réuni à Berlin les 31 octobre et 1er novembre 2003. Il a rédigé une déclaration qui se conclut par plusieurs propositions à l'intention de tous les acteurs concernés par la pharmacovigilance, et qui traitent des principaux thèmes suivants.

■ **Vers une plus grande transparence.** La transparence, dans le cadre du Règlement européen 1049/2001 sur l'accès aux documents publics, doit être de règle. Dès qu'un médicament est mis sur le marché, les agences du médicament et l'industrie pharmaceutique doivent tenir à la disposition du public tous les résultats pertinents des essais cliniques et précliniques, y compris des études chez l'Animal. Ainsi, les professionnels de santé et les bulletins thérapeutiques seront en mesure d'évaluer le rapport bénéfices-risques des traitements plus rigoureusement qu'à partir du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et de la documentation que l'industrie est disposée à communiquer. Les professionnels de santé doivent être informés sans délai de toute donnée nouvelle sur les effets indésirables. Enfin, il faut mettre en place une politique en matière de déclaration des conflits d'intérêts partout où ils surviennent.

■ **Échanger les données de pharmacovigilance.** Les organismes nationaux et internationaux doivent davantage coopérer et harmoniser leurs travaux en créant un réseau de pharmacovigilance. Il convient de définir des méthodes d'enquête normalisées sur les effets indésirables provoqués par les médicaments qui déboucheront sur des stratégies de prévention.

■ **Améliorer les mécanismes de notification et de collecte des données.** Il faut encourager vivement la notification des effets indésirables des médicaments après leur mise sur le marché en associant toutes les parties prenantes (médecins, pharmaciens, infirmiers, sages-femmes, praticiens de médecine traditionnelle et patients). À cet effet, l'enseignement de la pharmacovigilance doit commencer tôt dans la formation professionnelle des étudiants des professions de santé. Si un médicament pose un problème particulier, il appartient aux institutions publiques ou privées (comme les compagnies d'assurance) d'entreprendre les études qui s'imposent.

■ **Mieux informer les patients et mieux les écouter.** Avant de commencer un traitement, il faut donner aux patients des informations complètes et impartiales sur les avantages potentiels et les risques de ce traitement. Des informations indépendantes sur les médicaments doivent être mises à la disposition des patients partout où ceux-ci sont traités (y compris dans les hôpitaux). La formulation et la présentation de ces informations doivent être testées pour leur clarté.

*** L'International Society of Drug Bulletins (ISDB)**

L'International Society of Drug Bulletins (ISDB) est un réseau international de bulletins sur le médicament et la thérapeutique indépendants de l'industrie pharmaceutique. Les membres de l'ISDB publient des informations comparatives indépendantes sur le médicament et la thérapeutique et qui reposent sur des données probantes, pour aider les professionnels de santé à améliorer autant que possible leurs pratiques thérapeutiques tout en servant au mieux les intérêts des patients. Créée en 1986, l'ISDB vise essentiellement à favoriser le développement de bulletins indépendants sur le médicament et à faciliter leur coopération.

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

I. Objet et contexte

1. PRINCIPAUX OBJECTIFS

Durant la phase d'évaluation des médicaments et avant leur autorisation de mise sur le marché, l'industrie pharmaceutique évalue leur efficacité et leurs effets indésirables. Les informations qu'elle recueille n'ont toutefois qu'une valeur limitée car à ce stade, les observations sont réalisées sur un nombre relativement faible de patients (il est rare que les essais initiaux portent sur plus de 3 000 patients), les données obtenues sont sélectives, restent secrètes et ne correspondent pas à l'utilisation des médicaments dans la pratique clinique (les questions relatives aux effets indésirables des nouveaux médicaments sont traitées dans la « Déclaration de l'ISDB sur le progrès thérapeutique dans le domaine des médicaments », Paris, 15-16 novembre 2001) (1). Pour remédier à cette situation, il est important de mettre en place un dispositif permettant de détecter et de recenser les événements indésirables (voir en annexe) et les effets indésirables des médicaments (voir en annexe), et de prendre des mesures pour y faire face. Rappelons qu'il faut considérer un événement indésirable comme un "effet indésirable" lorsqu'on ne peut exclure un lien de causalité entre l'événement et le médicament, ou lorsqu'une étude complémentaire sur les circonstances et la physiopathogie de l'événement indésirable conclut au caractère plausible d'une relation de causalité. Les principaux objectifs de la pharmacovigilance, que l'on peut définir brièvement comme étant un processus d'évaluation et d'amélioration de la sécurité des médicaments (voir en annexe) (2), sont d'étayer les connaissances acquises, de déceler rapidement des effets indésirables inconnus ou pas entièrement documentés, et de faire connaître les effets indésirables en vue de réduire leur survenue et celle d'erreurs médicamenteuses (3). Une pharmacovigilance solide doit permettre d'estimer la fréquence des effets indésirables, d'établir la balance bénéfices-risques du médicament, de procéder à des comparaisons avec les effets indésirables d'autres traitements et de donner des conseils aux professionnels de santé et aux patients sur les traitements à leur disposition. Il est possible d'éviter au moins un quart des effets indésirables, et entre la moitié et un tiers des décès d'origine médicamenteuse (4,5,6). C'est pourquoi, en mettant en place un meilleur dispositif, capable de détecter mieux et de recueillir les effets indésirables plus rapidement, on augmente les chances d'utiliser les médicaments à moindre risque.

Depuis quelques années, des efforts sont déployés dans le monde entier en vue de renforcer la pharmacovigilance. L'un des moyens d'y parvenir consisterait à rendre publiques les informations sur les effets indésirables que possèdent l'industrie et les agences du médicament. En 1997, la Déclaration d'Erice (7) a exposé les principes de base en matière de diffusion d'informations sur les effets indésirables des médicaments. Pour autant, l'Agence européenne du médicament (EMEA) et la plupart des agences nationales du médicament des États membres de l'Union européenne ne sont pas devenues beaucoup plus transparentes, et la transmission des informations sur les effets indésirables des médicaments aux patients et aux professionnels de santé s'est peu améliorée. Au fond, la situation a peu évolué et les effets indésirables continuent d'imposer une lourde charge aux patients et aux systèmes de santé publique.

2. TIRER LES ENSEIGNEMENTS DES ÉCHECS

Non seulement les dispositifs en place pour déceler les effets indésirables sont insuffisants, mais lorsque des problèmes surgissent, des études sérieuses sur leur cause ne sont pas systématiquement menées. Les accidents aériens font l'objet d'études exhaustives, dont les conclusions sont largement diffusées, les instances réglementaires imposant des interventions importantes et coûteuses. En revanche, même dans les cas où, à la suite de plusieurs centaines de décès, un médicament est retiré du marché, les agences du médicament ne recherchent pas systématiquement l'origine du problème et les erreurs qui auraient pu le provoquer. Dans l'ensemble, les enseignements que l'on tire des échecs sont fragmentaires et les méthodes d'études et d'intervention insuffisamment développées.

3. LA PHARMACOVIGILANCE EST ESSENTIELLE

Il est essentiel de disposer d'un système de pharmacovigilance qui fonctionne correctement pour que les médicaments soient utilisés efficacement, à moindre risque et dans un climat de confiance. Un système de ce type est profitable à toutes les parties concernées, c'est-à-dire non seulement chacun des patients et l'ensemble de la population, mais aussi les professionnels de santé, les organismes d'assurance maladie et les mutuelles, les autorités sanitaires et les agences du médicament. En outre, un tel système aide l'industrie pharmaceutique à éviter des procès coûteux en termes d'argent et d'image. Jusqu'à présent, les firmes ont cependant montré peu d'enthousiasme pour ce type de dispositif car elles sont convaincues que les informations sur les effets indésirables peuvent gêner la promotion des médicaments et diminuer leur chiffre d'affaires, et par conséquent les dividendes qu'elles versent à leurs actionnaires.

La présente déclaration vise également les objectifs suivants :

– sensibiliser l'opinion publique sur le fait que la pharmacovigilance est une question de santé publique ;

– encourager l'adoption de stratégies de pharmacovigilance au niveau supranational ;

– accélérer la transposition des Directives européennes dans les législations nationales ;

– encourager l'application des législations nationales et la création de structures administratives efficaces (8) ;

– prendre en compte la mise en place du nouveau cadre législatif européen de l'UE (Directive 2004/27/EC et Règlement [EC] No 726/2004) (9,10,11) et la coopération internationale en matière de pharmacovigilance.

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

II. Une amélioration s'impose d'urgence

1. POINT DE DÉPART

Lorsqu'un médicament est mis sur le marché pour la première fois, l'évaluation de ses effets indésirables et de son efficacité en pratique clinique est limitée. Les informations dont on dispose proviennent en effet d'essais cliniques relativement brefs, dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité, et qui ont été réalisés à l'hôpital ou dans un cadre étroitement contrôlé. En principe, la pharmacovigilance doit servir à améliorer les connaissances sur les effets indésirables des médicaments, mais en pratique, plusieurs facteurs se conjuguent pour y faire obstacle. Il est donc particulièrement opportun de faire aujourd'hui le point sur les systèmes de pharmacovigilance.

2. DES DÉLAIS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ PLUS COURTS

La fiabilité du processus d'évaluation des effets indésirables des médicaments avant leur mise sur le marché pâtit des pressions croissantes que subissent les autorités sanitaires et les agences du médicament de la part de l'industrie pharmaceutique, en vue de réduire les délais d'obtention d'autorisation de mise sur le marché des nouveaux médicaments. Ces pressions sont parfois relayées par des associations de patients soutenues plus ou moins directement par les firmes pharmaceutiques. Abstraction faite du problème de la collecte des données, on ne peut pas nier qu'il faut du temps pour procéder à une analyse scientifique sérieuse des données disponibles. En réduisant les délais d'autorisation, on augmente les risques de découvrir des effets indésirables inattendus après la mise sur le marché.

3. LA MONDIALISATION CRÉE DE VASTES MARCHÉS SUPRANATIONAUX

Plus les patients qui utilisent des médicaments nouvellement mis sur le marché sont nombreux, plus ces médicaments risquent de faire des victimes d'effets indésirables. Aujourd'hui, les nouveaux médicaments sont souvent lancés à l'échelle internationale (par exemple simultanément dans l'ensemble de l'Union européenne, et souvent aussi dans d'autres pays) et accompagnés de pratiques commerciales agressives. On court donc le risque supplémentaire que des effets indésirables qui n'avaient pas été identifiés lors des essais cliniques affectent des milliers de patients avant que des mesures efficaces soient prises pour réduire au minimum ces effets. La commercialisation des médicaments à l'échelle mondiale n'est pas allée de pair avec un système de suivi mondial des effets indésirables.

4. LES NOUVEAUX MÉDICAMENTS FONT RECULER DANGEREUSEMENT L'USAGE DE MÉDICAMENTS BIEN CONNUS

Les médicaments « me-too » qui ne présentent pas d'avantage thérapeutique par rapport aux médicaments existants étant de plus en plus nombreux, les médicaments classiques bien connus des prescripteurs (et des patients), qui présentent l'avantage d'être familiers, sont délaissés. Le fait que les médecins soient disposés à prescrire des nouveaux médicaments, et que les patients soient disposés à les prendre, expose inévitablement (et inutilement) des millions de patients à des médicaments peu connus qui n'ont pas été suffisamment étudiés et qui ne présentent aucun avantage manifeste. En outre, de nouvelles classes de médicaments comme les anticorps anti-TNF alpha (*infliximab* par exemple) ont des actions de plus en plus complexes et puissantes, et souvent, leurs effets indésirables le sont aussi.

5. UN MARCHÉ DE L'AUTOMÉDICATION PLUS VASTE

De plus en plus, des médicaments qui, jusqu'à présent, n'étaient dispensés que sur ordonnance (les médicaments de prescription) sont mis à la disposition du public sans ordonnance. Cette évolution affaiblit les systèmes traditionnels de pharmacovigilance puisqu'elle met de côté la notification des effets indésirables par les prescripteurs, alors qu'aucune procédure systématique de notification par les patients n'est prévue ni, dans de nombreux pays, aucune intervention des pharmaciens.

6. LA PUBLICITÉ DIRECTE AUPRÈS DES CONSOMMATEURS

Dans les pays où la publicité directe auprès des consommateurs est autorisée (États-Unis et Nouvelle-Zélande), les prescripteurs subissent de plus en plus de pressions des patients qui, sous l'influence de la publicité, leur demandent de prescrire de nouveaux médicaments vendus sur ordonnance. De par sa nature, la publicité directe auprès des consommateurs aggrave les problèmes que posent les pratiques commerciales agressives. La publicité directe auprès des consommateurs est aujourd'hui rebaptisée « information directe du consommateur ».

7. CRÉATION DE MALADIES À DES FINS COMMERCIALES

Les firmes pharmaceutiques font appel à des techniques de marketing, à des leaders d'opinion et aux médias grand public pour créer de nouvelles maladies de façon à induire la prescription de certains médicaments (en particulier ceux récemment mis sur le marché) mais sans besoin clinique défini (12). C'est le cas par exemple des médicaments contre l'alopécie masculine. L'extension rapide des marchés peut alors avoir les mêmes effets que les pratiques commerciales agressives.

8. INTERNET ET L'ACCÈS NON RÉGLEMENTÉ AUX MÉDICAMENTS

L'internet est largement utilisé pour faire de la publicité directe auprès des consommateurs, la publicité de médicaments de prescription étant interdite dans l'Union européenne, à l'exception de certaines campagnes de vaccination. En outre, grâce à Internet, les médicaments (souvent les médicaments de prescription) sont devenus accessibles au public au-delà des frontières et échappent à la réglementation sur le médicament, aux agences du médicament et aux professionnels de santé, tant au niveau national qu'au niveau international. Les médicaments achetés par internet, tout comme ceux vendus sans ordonnance, échappent à la surveillance des dispositifs traditionnels de pharmacovigilance.

9. LES MÉDICAMENTS "DE CONFORT"

De plus en plus, les médicaments sont utilisés dans l'espoir d'améliorer le confort de vie plutôt qu'à des fins cliniques pour

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

prévenir, diagnostiquer ou traiter des maladies. Ce phénomène, qui a inévitablement pour effet de banaliser l'usage des médicaments et qui pourrait bien avoir des conséquences sur la notification des effets indésirables, expose un nombre croissant de personnes saines à des médicaments et à leurs effets indésirables.

10. LES MÉDICAMENTS DE MÉDECINE ALTERNATIVE OU COMPLÉMENTAIRE

Les médicaments de médecine alternative ou complémentaire échappent dans une large mesure aux systèmes officiels d'autorisation et de contrôle de la qualité, et sans aucun doute aux dispositifs de pharmacovigilance. Souvent, le conditionnement et l'étiquetage des médicaments traditionnels ne subissent pas les contrôles habituels. Il peut donc être difficile de déterminer l'origine des effets indésirables si la composition du médicament n'est pas indiquée clairement sur le conditionnement. En outre, les usagers ne reconnaissent pas nécessairement les effets indésirables d'un produit s'ils sont convaincus que le traitement est naturel et ne présente pas de risque (ils jugent alors qu'il n'est pas nécessaire de le signaler à un professionnel de santé).

11. UNE TENDANCE À UNE PLUS GRANDE AUTONOMIE DES PATIENTS

Le remplacement des traitements en milieu hospitalier et sous surveillance médicale par des traitements ambulatoires ou à domicile donne un rôle accru aux patients. Aussi, des médicaments qui présentent un risque propre élevé (agents cytotoxiques ou héparines par exemple) et qui autrefois n'étaient utilisés qu'à l'hôpital sont aujourd'hui administrés par les patients à domicile. L'une des conséquences de cette évolution est que le type, la fréquence et la gravité ressentie des effets indésirables observés peuvent varier. En outre, comme cela a été signalé, le dispositif de notification, et par conséquent la pharmacovigilance, ne sont pas faits pour donner suite aux observations qui émanent des patients.

12. LES MÉDICAMENTS NON CONFORMES AUX NORMES DE QUALITÉ

De plus en plus, des médicaments contrefaits ou contaminés pénètrent sur le marché (y compris dans les pays industrialisés) et pourraient être à l'origine d'une nouvelle série d'effets indésirables.

13. LES ASPECTS ÉCONOMIQUES

Les effets indésirables des médicaments réduisent significativement la qualité de vie des patients, multiplient les hospitalisations, prolongent les séjours à l'hôpital et augmentent la mortalité. Ils représentent une charge financière énorme pour les hôpitaux qui atteint, d'après les calculs, entre 7 millions et 18 millions d'euros par million d'habitants (13).

III. Obstacles à la pharmacovigilance

1. PRINCIPAUX OBSTACLES

1.1. Des connaissances fragmentaires

Lorsqu'un médicament est autorisé à être mis sur le marché, les connaissances sur les risques qu'il présente sont fragmentaires. Il est nécessaire et utile de procéder à des essais sur l'animal pour découvrir ses effets toxiques, mais cela reste insuffisant pour tirer des conclusions adéquates sur ses effets indésirables chez l'homme. Les essais cliniques s'attachent à démontrer l'efficacité des médicaments en terme de signification statistique plutôt qu'à comparer leurs avantages et leurs effets indésirables avec ceux de médicaments déjà existants. La durée trop courte des essais cliniques et le nombre réduit de patients qui y participent limitent la valeur de leurs résultats. C'est pourquoi les données cliniques sur les médicaments avant leur mise sur le marché ne contiennent que des informations sur les effets indésirables les plus courants. En outre, ces essais utilisent des doses précises, et les patients qui risquent d'être davantage exposés à des effets indésirables ne sont généralement pas étudiés dans les essais avant AMM (jeunes enfants, personnes âgées, femmes enceintes ou allaitantes, patients prenant d'autres médicaments ou suivant d'autres traitements simultanément, patients qui présentent des pathologies complexes, sous-populations porteuses d'un polymorphisme génétique connu et pertinent, patients ayant des origines raciales ou ethniques différentes, etc.) (14). Les essais cliniques apportent donc des informations très limitées sur les effets indésirables et l'efficacité des médicaments dans la pratique. Il est nécessaire d'améliorer la description et le compte rendu des effets indésirables dans les essais cliniques (15).

Les protocoles des essais cliniques randomisés (et, ultérieurement, des méta-analyses), qui sont habituellement conçus par des cliniciens et non par des spécialistes de la pharmacovigilance, sont généralement axés sur l'efficacité. Le plus souvent, la puissance statistique des essais est calculée en vue de démontrer l'efficacité des médicaments, et non pas de mettre en évidence leurs effets indésirables. En outre, dans la plupart des essais cliniques, les événements indésirables ne sont pas signalés de façon adéquate et systématique, et si les auteurs considèrent qu'un événement n'est pas lié au traitement, ils ne le citent généralement pas.

Dans le monde entier, les agences du médicament se fondent en général sur les données sélectives que leur présentent les firmes (16). Souvent, non seulement le compte rendu des résultats des essais est incomplet, mais il est entaché de partialité et ne correspond pas aux protocoles. Les articles publiés, ainsi que les synthèses qui les citent, risquent donc de ne pas être dignes de foi et de surestimer les avantages des traitements (17). Dans le pire des cas, sur la base de données fragmentaires, on préconise des traitements inefficaces et dangereux. C'est ce qui s'est produit lorsque des essais négatifs sur les inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS) chez l'enfant ont été occultés (18).

1.2. Les inconvénients de la notification spontanée : la sous-notification

La notification spontanée est le pilier de la pharmacovigilance. Elle est possible dès la mise sur le marché, puis indéfiniment, et concerne tous les patients qui prennent le médicament. Elle est utile pour créer des alertes de pharmacovigilance en rassemblant des données sur des effets indésirables convergents. La grande fai- ►►

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

blesse de la notification spontanée tient au fait que les professionnels de santé ont une capacité limitée à détecter des événements indésirables inconnus et inattendus. Dans toute l'Europe, peu d'effets indésirables font l'objet de notifications spontanées (c'est le phénomène de la sous-notification) (19).

La sous-notification s'explique également par des préjugés, par exemple l'idée que les médecines alternatives étant « naturelles », elles ne sont pas susceptibles de provoquer d'effets indésirables. Certains effets indésirables comme la fièvre sont interprétés par erreur comme étant des signes d'aggravation initiale qui prouvent que le médicament est efficace.

Les données sur l'incidence des effets indésirables sont rares. On s'accorde généralement à reconnaître que la plupart des effets indésirables – y compris les effets mortels – ne sont pas signalés. La sous-notification retarde la prise en considération des nouveaux effets indésirables et donne l'impression que les atteintes provoquées par les effets indésirables sont moins fréquentes qu'elles ne le sont en réalité. Cette question a été moins étudiée que d'autres grandes causes de mortalité (cardiopathie ou cancer par exemple). Les taux de notification enregistrés au cours des essais cliniques et par les systèmes de notification spontanée ne semblent pas dépasser 2 % à 5 % des effets indésirables. Les centres de pharmacovigilance spécialisés obtiennent des taux de notification compris entre 10 % et 20 %.

Les décès dus aux effets indésirables des médicaments sont fréquents (20-22). C'est ainsi que les effets indésirables mortels représentent entre la quatrième et la sixième cause de mortalité aux États-Unis d'Amérique. Selon les estimations, les effets indésirables sont responsables de 3 % à 7 % des hospitalisations (23,24). Plus de la moitié d'entre eux ne sont pas reconnus par le médecin lors de l'admission à l'hôpital, et provoqueraient le décès de 15 patients hospitalisés sur 1 000 (25).

1.3. Les inconvénients d'autres méthodes

Il existe d'autres méthodes de pharmacovigilance. L'analyse des dossiers médicaux des hôpitaux permet de détecter les effets indésirables plus systématiquement que les notifications spontanées, mais c'est une méthode coûteuse qui ne convient pas à une pratique régulière. Les études de cohortes peuvent servir à mesurer l'incidence des effets indésirables fréquents, mais elles ne sont pas jugées efficaces pour déceler de nouveaux problèmes, essentiellement en raison de leur ampleur limitée et des difficultés à obtenir des données de qualité sur l'utilisation des médicaments (24). Les essais cliniques réalisés après mise sur le marché peuvent être utiles pour étudier des effets indésirables particuliers, mais s'ils sont suffisamment vastes et bien réalisés, ils peuvent se révéler extrêmement coûteux (26).

Des outils de détection assistés par ordinateur comme le traitement du langage naturel ou les systèmes d'alerte automatiques (extraction de données) sont en cours de développement (27). Leur utilité est limitée car ils manquent de pertinence clinique et la plupart des alertes renvoient en réalité à des faits connus ou témoignent d'une confusion avec l'affection traitée (28). Tous les signaux doivent faire l'objet d'une évaluation complémentaire. On voit donc que ces systèmes peuvent aider l'homme à réaliser des études, mais non pas les remplacer (29,30).

1.4. Des évaluations peu précises

Les données sur les effets indésirables qui proviennent de la notification spontanée reposent généralement sur des soupçons et sont parfois préliminaires, ambiguës, sujettes à caution ou erronées. La mauvaise qualité des données influe souvent sur leur interprétation. La notification spontanée ne peut donc apporter de réponses définitives. Des tentatives visant à standardiser l'évaluation du lien de causalité des effets indésirables à l'aide de listes de vérification et d'algorithmes n'ont pas donné de résultats cohérents et utiles. Aucune méthode ne permet de lever toutes les incertitudes.

Dans de nombreux systèmes d'évaluation du lien de causalité, le fait qu'un effet indésirable soit inconnu diminue sensiblement le score d'imputabilité. Ce type de système est donc peu adapté à la détection d'alertes (31). Des algorithmes et des calculs informatisés peuvent permettre d'aboutir à des probabilités quasiment exactes.

Si l'on se contente d'évaluer les effets indésirables « certains » et « probables », on sous-estime leur incidence véritable. En prenant en considération les événements « possibles », on risque au contraire de surestimer leur incidence. Les notifications « peu probables » sont souvent jugées sans valeur, mais ces cas peuvent être particulièrement utiles pour élaborer des hypothèses, surtout si on les met en relation avec des informations sur d'autres événements ou effets indésirables ou des données précliniques comme des essais toxicologiques chez l'Animal. En outre, ils peuvent éclairer un événement indésirable sous un nouveau jour lorsque de nouvelles données apparaissent.

1.5. Un manque de transparence

Les résultats des études que les firmes pharmaceutiques réalisent ou financent en vue d'évaluer les effets indésirables des médicaments sont confidentiels, et peu ou pas de détails sont révélés aux professionnels de santé et au public.

Même lorsque le nombre de cas rapportés est rendu public, le plus souvent, les données de consommation, qui sont essentielles si l'on veut estimer leur incidence, et qui sont obligatoires d'après la législation européenne, n'appartiennent pas au domaine public. Dans la plupart des pays, les firmes pharmaceutiques et les entreprises qui réalisent pour elles les études de marché tiennent secrètes les données sur leurs ventes. Certains grands organismes d'assurance maladie font de même. Quelques systèmes de santé nationaux publient des données sur les médicaments prescrits en ambulatoire (en Allemagne par exemple, dans le rapport annuel *Arzneiverordnungs-Report*), mais aucune donnée sur les médicaments utilisés à l'hôpital ou ceux vendus sans ordonnance n'est rendue publique.

Comme la plupart des médias et des revues scientifiques tirent des revenus considérables des publicités pharmaceutiques, les informations sur les effets indésirables publiées à l'intention du public et des professionnels de santé ne sont pas du tout objectives. Certains journalistes liés financièrement à l'industrie aident parfois les firmes à commercialiser leurs produits en occultant et en minimisant leurs effets indésirables (comme on l'a vu par exemple avec des traitements hormonaux substitutifs) (32).

1.6. L'absence d'organismes efficaces

Dans certains pays, aucun organisme n'a pour mission d'enquêter sur les effets indésirables en milieu hospitalier et extra-hospitalier, et souvent, aucun responsable n'est officiellement chargé de le faire. Si les problèmes d'hygiène et les infections nosocomiales sont considérées comme des questions importantes, les effets indésirables médicamenteux survenus à l'hôpital sont souvent négligés.

2. AUTORITÉS SANITAIRES ET AGENCES DU MÉDICAMENT

2.1. Un manque de transparence

Les informations sur les effets indésirables continuent d'être insuffisantes, malgré des appels répétés à la transparence lancés par des bulletins thérapeutiques indépendants, *Health Action International* (HAI) et d'autres groupes et réseaux. Les respon-

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

sables de bulletins membres de l'ISDB et d'associations de patients ont fait part à l'EMEA des carences chroniques dont souffrent l'agence et les travaux dans ce domaine (19,33).

Comme la plupart des agences nationales du médicament, l'EMEA, du fait qu'elle applique à la lettre la législation européenne, continue de protéger ce que l'on appelle les droits de propriété intellectuelle des firmes pharmaceutiques au lieu de défendre les droits des patients et des professionnels à disposer d'informations complètes sur les risques signalés. Le texte du nouveau Règlement, selon lequel les données sur les « *effets indésirables graves, ainsi que les autres informations de pharmacovigilance (…) sont mises à la disposition du public, le cas échéant après évaluation* » (article 26) (10), est un signe de transparence qui reste insuffisant. Le secret qui entoure les données sur les effets indésirables et les difficultés d'accès à ces données constituent un obstacle considérable à l'usage rationnel des médicaments, car ils empêchent de bien évaluer et comprendre les risques et les bénéfices des médicaments. Cette opacité ébranle la confiance des patients et des professionnels de santé dans les médicaments, l'industrie pharmaceutique et les agences. Elle peut provoquer des crises, des situations de panique ou des interruptions de traitement brutales injustifiées qui surviennent inévitablement lorsque les agences prennent une mesure de restriction d'usage ou de retrait. Se priver d'exploiter les travaux scientifiques d'autres chercheurs en arguant que le secret est nécessaire puisque les firmes pharmaceutiques ne se font pas confiance revient à dire que les intérêts commerciaux des firmes ne sont pas conformes aux intérêts de santé publique (34).

Dans la plupart des pays, les données et les éléments précis sur lesquels reposent les évaluations de la balance bénéfices-risques par les agences du médicament ne sont jamais publiés. Les messages ou les communiqués de presse publiés épisodiquement ne répondent pas aux besoins des patients, des professionnels de santé et des bulletins thérapeutiques. De surcroît, ils ne donnent pas de détails sur les effets indésirables connus et nouveaux, ni d'éléments d'appréciation utiles.

Lorsque les agences du médicaments et les firmes pharmaceutiques examinent les données de pharmacovigilance disponibles et en débattent, elles diffusent peu d'informations, voire aucune. Même dans les cas où les effets indésirables sont irréfutables, il faut parfois attendre des mois ou des années avant que ces renseignements soient ajoutés aux informations officielles sur le produit. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et les notices à l'intention des patients sont donc souvent périmés et incomplets, et les RCP de différentes marques d'un même médicament manquent parfois de cohérence (35).

2.2 Des conflits d'intérêts

La législation de l'Union européenne impose aux États membres d'œuvrer en faveur de la protection de la santé humaine et des consommateurs de médicaments (à propos du terme "consommateur", voir en annexe). Or l'EMEA dépend de la Direction générale Entreprises de la Commission européenne, qui se préoccupe essentiellement de la performance de l'industrie, et non pas de la Direction générale de la Santé et de la protection des Consommateurs (DG Sanco), qui semblerait plus appropriée.

Des conflits d'intérêts sont inévitables car les agences du médicament dépendent de plus en plus des redevances versées par les firmes pharmaceutiques, ces redevances permettant aux agences d'être moins tributaires de fonds publics qui vont en diminuant (5). Toutefois, dans de nombreux pays, les experts des agences du médicament entretiennent souvent des liens étroits avec les firmes pharmaceutiques, qui les financent parfois directement (36). Ainsi, en 2002, sur les 38 membres de la Commission nationale de pharmacovigilance du Royaume-Uni (*Committee on Safety of Medicines)*, 19 ont reçu des paiements directement ("intérêts personnels") de la part de firmes pharmaceutiques. Sur les 19 qui n'avaient pas d'intérêt personnel, 10 ont déclaré recevoir des fonds de façon indirecte ("intérêts non personnels") (37).

Avant la mise sur le marché des médicaments, en cas de doute scientifique sur les risques des médicaments, les agences du médicament et leurs experts tranchent généralement en faveur des firmes afin d'accélérer l'octroi des autorisations. Après la mise sur le marché, ils adoptent la même attitude lorsqu'ils interprètent les effets indésirables notifiés spontanément et d'autres données de pharmacovigilance (34).

Le fait que les agences qui octroient les AMM soient également chargées de la pharmacovigilance et, dans certaines conditions, du retrait du marché des médicaments, risque de les empêcher de prendre les mesures qui s'imposent. Cette situation crée nécessairement un conflit d'intérêts (38). Les agences ont tendance à différer certaines mesures qui révèleraient qu'elles ont pris de mauvaises décisions en matière d'AMM, et qui les obligeraient à expliquer les raisons pour lesquelles elles ont autorisé la commercialisation des médicaments. Le peu d'empressement à rendre publiques les informations est renforcé par la crainte que leur diffusion mette les médicaments financièrement en péril, affecte les bénéfices et le cours des actions des entreprises et entraîne des actions en justice.

Même lorsqu'une agence publie une mise en garde sur un médicament ou ordonne son retrait, il est rare qu'elle divulgue les données qui ont motivé sa décision, sans doute car il est plus difficile de voir ses décisions contestées si l'on n'en révèle pas la motivation. Toutefois, dans le cas des médicaments autorisés par la procédure européenne centralisée, les firmes pharmaceutiques doivent désormais communiquer à l'Agence européenne du médicament les raisons pour lesquelles elles retirent leurs demandes d'AMM, et l'Agence doit rendre publiques ces informations.

2.3. Des problèmes d'organisation

Les données de pharmacovigilance obtenues aux niveaux national et international ne sont pas encore suffisamment harmonisées, et surtout, la plupart ne sont pas accessibles. Les connaissances accumulées dans tel pays ne sont pas nécessairement partagées avec tel autre. Par ailleurs, il semble que l'augmentation de la taille des bases de données (internationales) et du rythme de production et d'analyse des alertes n'ait pas permis aux agences du médicament de communiquer plus rapidement ni d'améliorer la surveillance des médicaments.

Les nouveaux médicaments et les médicaments encore peu utilisés, les nouvelles associations de substances actives et les nouvelles indications qui risquent de modifier la balance bénéfices-risques connue des médicaments doivent faire l'objet d'une pharmacovigilance active pendant plusieurs années. En dépit du fait que les nouveaux médicaments et les nouvelles indications entraînent des risques particuliers, pour la plupart, leur caractère nouveau n'est pas mis en évidence (sauf notamment au Royaume-Uni, avec le symbole du triangle noir).

En règle générale, les médicaments destinés à un usage prolongé pour traiter des maladies chroniques ou à titre préventif sont introduits sans que soient menés les essais à long terme qui s'imposent. On ignore donc leurs risques à long terme, et de nombreux patients peuvent subir des effets indésirables inattendus avant qu'on y prête attention et qu'on prenne des mesures.

L'usage dit "compassionnel" de médicaments non encore autorisés pour des patients en "impasse thérapeutique" qui souffrent d'une maladie invalidante, ►►

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger, et qui ne peuvent pas être traités de manière satisfaisante par les médicaments autorisés, crée un risque particulier d'effets indésirables inattendus car on connaît peu les risques et les bénéfices de ces médicaments au moment où ils sont utilisés.

3. INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

3.1. La désinformation

Les firmes pharmaceutiques se préoccupent essentiellement de leurs ventes et de leur chiffre d'affaires, alors que les patients s'intéressent à leur santé et à leur bien-être. Pour conquérir des parts de marché, les firmes pharmaceutiques publient des "informations" qui surestiment l'efficacité de leurs médicaments et minimisent l'importance des effets indésirables, en les classant par exemple dans la catégorie des événements non confirmés (événements indésirables). Toutes les données ayant trait aux risques sont généralement occultées car elles sont sensibles sur le plan commercial. Ainsi, lorsque l'essai VIGOR a soulevé le problème de la toxicité cardiovasculaire du *rofécoxib* (ex-Vioxx°), un anti-inflammatoire non stéroïdien, Merck Sharp & Dohme a avancé - sans apporter de preuves - que l'augmentation inquiétante du risque d'infarctus du myocarde s'expliquait par un effet cardioprotecteur du *naproxène* (Naprosyne° ou autre), médicament de comparaison utilisé dans l'essai VIGOR (39).

Les travaux de pharmacovigilance risquant de révéler des problèmes qui, autrement, ne seraient pas découverts, la pente naturelle est de minimiser les problèmes. Les visiteurs médicaux hésitent parfois à transmettre les effets indésirables dont on leur fait part car ils pourraient porter préjudice à leur entreprise, ou du fait que leurs revenus sont fonction de leur chiffre d'affaires. Il arrive que les enjeux financiers soient tels que si des effets indésirables provoquent une crise, les firmes en cause donnent davantage d'informations à la Bourse qu'aux professionnels de santé et au public. C'est ce qu'a fait Bayer dans le cas de la *cérivastatine* (Baycol/Lipobay ex-Cholstat°, ex-Staltor°) (40) et Merck Sharpe & Dohme dans le cas du *rofécoxib* (ex-Vioxx°) (41).

3.2. Un manque de transparence

Le public n'a toujours pas librement accès à l'ensemble des données pertinentes sur le plan clinique. Il existe aujourd'hui plus de 300 registres d'essais cliniques (42) mais ils sont difficiles à utiliser, sont incomplets (ainsi, les registres que tiennent les firmes pharmaceutiques ne contiennent pas de détails sur les essais cliniques des médicaments qui n'ont pas obtenu d'AMM) et leur accès est limité. La base européenne de données sur les essais cliniques EudraCT enregistre tous les essais cliniques réalisés dans les 25 États membres de l'Union qui ont démarré à partir du 1er mai 2004 inclus. La base de données elle-même reste cependant confidentielle. Les informations sont surtout à la disposition des agences du médicament des États membres de l'Union européenne et des firmes pharmaceutiques intéressées, mais non pas du public. Or les professionnels de santé, les patients et les organismes payeurs ont tous besoin de ce type de données pour faire des choix en connaissance de cause et utiliser ou rembourser au mieux les médicaments, en tirant le meilleur parti de leurs avantages et en réduisant au minimum les risques qu'ils présentent. Les synthèses méthodiques concernant les traitements sont nécessairement faussées si les études sont tenues secrètes, et les recherches futures s'engageront dans une mauvaise direction ou seront gênées s'il est impossible de tirer des enseignements d'études que l'on dissimule (42). Ces synthèses méthodiques sont également faussées à cause des publications multiples [d'un même essai] et des comptes rendus sélectifs, qui consistent notamment à ne publier que les résultats les plus favorables en analyse "per protocol" plutôt que des analyses en intention de traiter (43).

Les firmes pharmaceutiques ne sont pas disposées à communiquer des informations qui risquent de mettre en péril leurs médicaments et favoriser indirectement ceux de leurs concurrents. En outre, les chercheurs qui ont passé des années à travailler sur un médicament n'ont pas la distance nécessaire pour être capables donner des informations objectives (44).

Les firmes recueillent les notifications spontanées et les transmettent aux agences du médicament uniquement afin de se conformer à la réglementation et se protéger contre des poursuites judiciaires. L'usage de codes différents pour décrire un seul événement clinique (une "tentative de suicide" classée comme "surdosage non accidentel" par exemple) peut occulter des signaux alarmants.

Il arrive que des firmes pharmaceutiques lancent des campagnes agressives contre les personnes qui soulèvent des problèmes de pharmacovigilance (45). Certaines ont engagé des actions en justice contre des chercheurs et des responsables de publications pour tenter d'empêcher la publication d'informations qui mettent en cause leurs spécialités (46).

Lorsque des firmes pharmaceutiques indemnisent des victimes d'effets indésirables, c'est généralement dans le cadre d'un accord amiable assorti d'une clause de confidentialité, de sorte que si d'autres patients subissent des effets indésirables analogues, ils n'ont pas connaissance de l'accord.

3.3. Des obstacles dressés face aux notifications

Les questionnaires complexes sur les effets indésirables sont dissuasifs. De nombreuses firmes pharmaceutiques envoient des questionnaires trop longs et compliqués qui prennent du temps à remplir et qui donnent l'impression aux déclarants qu'ils ne connaissent pas suffisamment les cas signalés. En apparence, les fiches de notification semblent exhaustives et scientifiques, mais en réalité, elles peuvent aller à l'encontre des objectifs de pharmacovigilance (47).

3.4. Pas assez d'études importantes

Les firmes pharmaceutiques ont peu d'intérêt à réaliser des études épidémiologiques longues et coûteuses destinées à faire la lumière sur les risques que présente un médicament précis, ou à établir son profil d'effets indésirables à long terme. Il s'avère que moins de la moitié des études post-commercialisation que les firmes se sont engagées à réaliser et auxquelles étaient subordonnées les AMM ont été effectivement menées à bien, et que beaucoup n'ont même pas été commencées (48). Lorsqu'elles procèdent à des études post-commercialisation, les firmes choisissent de préférence un protocole qui met en évidence un avantage économique du médicament étudié, fait mieux connaître leur médicament afin de pénétrer sur le marché ou leur fournit des données qu'elles utiliseront pour leur défense en cas d'action en justice, et non pas des données qui présentent un intérêt du point de vue de la pharmacovigilance (49). Les études réalisées à des fins promotionnelles dans lesquelles on modifie les traitements uniquement en vue de faire participer des patients à des études post-commercialisation exposent beaucoup trop de patients aux risques imprévus de tout nouveau médicament. Du fait de leur nombre élevé, ils ne peuvent bénéficier d'une surveillance individuelle adéquate des médecins (50).

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

4. MÉDECINS

4.1. La sous-notification

Les médecins sont peu disposés à participer à la notification des effets indésirables. Selon les estimations, ils ne signalent que 3 % à 5 % de l'ensemble des événements indésirables, pour diverses raisons, dont on peut citer les suivantes (51,52,53,54) :

– ils n'y pensent pas car on ne le leur a pas appris ;
– ils pensent que le profil des effets indésirables est déjà connu, en particulier lorsque les médicaments suspects sont anciens ;
– d'après leur interprétation, les effets indésirables sont mineurs ou ne sont pas pertinents ;
– ils ne sont pas suffisamment intéressés par la question pour écouter les patients ;
– ils ont des doutes sur le rôle causal du ou des médicaments en cause et supposent à tort qu'ils doivent prouver le lien de causalité ;
– ils supposent que l'effet indésirable observé n'a jamais été évoqué et ils craignent que leur doute soit par conséquent infondé ;
– ils supposent que l'effet indésirable en question a déjà été signalé par un confrère ;
– ils manquent de temps ;
– ils craignent que des demandes de renseignements complémentaires prenant du temps ne créent un surcroît de travail ;
– ils redoutent que la déclaration des effets indésirables ne les exposent ou exposent d'autres personnes à des sanctions disciplinaires ou un procès ;
– ils craignent que la firme en cause ne les attaque en justice pour « fausse » déclaration et demande réparation ;
– ils considèrent que les notifications sont inefficaces ;
– ils ne connaissent pas la marche à suivre ;
– ils prévoient de recueillir et de publier une série personnelle de cas ;
– ils ne savent pas quels types d'effets indésirables ils doivent signaler ;
– les effets indésirables imitent une maladie courante qui survient spontanément ou imitent les symptômes de la maladie traitée ;
– ils ne disposent pas d'informations pertinentes, notamment sur les médicaments prescrits par d'autres médecins ou ceux pris sans prescription (il est rare que les patients disent à leur médecin qu'ils prennent des médicaments de médecine alternative) ;
– le temps et les efforts qu'ils consacrent aux notifications ne sont pas rémunérés ;
– les agences du médicament et les professionnels de santé responsables du système de pharmacovigilance ne leur renvoient pas d'informations en retour ;
– ils n'ont pas de fiches de notification à leur disposition.

4.2. Une formation insuffisante

Outre le fait que les médecins ne sont pas suffisamment formés à la notification des effets indésirables, nombre d'entre eux sont à la traîne par rapport à d'autres professionnels, et n'ont pas appris à présenter efficacement des informations sur les risques. Dans d'autres secteurs où il faut faire part des risques au public (comme l'aviation et le nucléaire), seules quelques personnes qui ont suivi une formation spécialisée sont chargées de cette tâche pour le compte de leur entreprise. Dans le domaine des soins de santé, où les risques sont généralement bien supérieurs et plus aléatoires et complexes, pratiquement tous les médecins qui ont affaire à des patients devraient leur communiquer des renseignements sur les risques, mais peu d'entre eux y ont été formés (55).

Les médecins ont tendance à signaler les effets indésirables qu'ils jugent graves plutôt que ceux qui affectent la vie quotidienne de leurs patients, de sorte que des effets indésirables importants aux yeux des patients sont généralement négligés.

5. PHARMACIENS

Il arrive souvent que les patients prennent des médicaments vendus sans ordonnance sans avoir consulté de médecin. Pour beaucoup d'entre eux, le pharmacien est donc le seul professionnel de santé qu'ils rencontrent. D'autre part, les pharmaciens sont parfois bien placés pour découvrir des problèmes survenus du fait que plusieurs spécialistes ont rédigé des ordonnances sans savoir ce qu'ont prescrit leurs confrères, ou sans en tenir compte. Ils peuvent également recueillir des renseignements dont les patients n'ont pas parlé aux médecins. Or la plupart des pharmaciens n'ont pas suivi de formation à la notification des effets indésirables. Les données que les patients leur communiquent restent donc souvent inexploitées.

Souvent, les pharmaciens hospitaliers ne sont pas suffisamment associés aux travaux de pharmacovigilance, alors que ce sont eux qui connaissent le mieux les "signaux pharmaceutiques" (ils savent par exemple quels médecins ou quels services préfèrent les nouveaux médicaments ou utilisent fréquemment des médicaments qui présentent des risques élevés).

6. INFIRMIERS ET AUTRES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Hormis les médecins et les pharmaciens, les infirmiers, les sages-femmes et d'autres professionnels de santé sont rarement invités à signaler les effets indésirables. Pourtant, ils alertent souvent les prescripteurs et décrivent de façon plus détaillée que les médecins les effets indésirables, en mentionnant des réactions mineures. La qualité des notifications qui émanent des infirmiers est sans doute analogue à celle des notifications qui émanent des médecins (56,57,58).

Le fait que les professionnels de santé autres que les médecins – les infirmiers essentiellement – hésitent à signaler des effets indésirables qui pourraient faire évoquer des problèmes d'erreurs ou de fautes professionnelles qu'auraient commises des médecins est un facteur important de sous-notification.

7. PATIENTS

La nouvelle réglementation européenne ne prévoit pas que les patients puissent déclarer directement les effets indésirables. L'article 22 du Règlement 726/2004/EC se contente de stipuler que « *les patients sont encouragés à signaler tout effet indésirable aux professionnels de santé* » (10). Or, pour diverses raisons (de mauvaises relations entre les patients et les professionnels de santé, des interprétations divergentes d'un événement indésirable, etc.), il peut arriver que les patients ne souhaitent pas que les professionnels de santé remplissent les fiches de notification.

Les patients étant les seuls à subir les effets indésirables des médicaments, il semblerait logique d'attacher de l'importance à leurs observations. Les effets indésirables qu'ils signalent, s'ils semblent souvent insignifiants aux yeux des médecins, peuvent être jugés suffisamment importants par les patients pour les amener à interrompre leur traitement. Or trop peu de pays et d'organismes de pharmacovigilance acceptent des notifications directes des patients (des dispositifs pilotes ont été mis en place au Danemark, au Royaume-Uni et dans d'autres pays européens) (59,60,61). Il reste à confirmer si ces dispositifs ne vont pas seulement entraîner une augmentation du nombre de notifications mais aussi - et il semble que ce soit le cas (62) - une détection plus rapide des alertes de nouveaux effets indésirables. Dans certains domaines, on a montré que les notifications des patients sont plus sensibles que celles des professionnels ►►

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

de santé, par exemple pour détecter l'effet de sevrage d'antidépresseurs ou l'augmentation du risque de comportements suicidaires liés aux antidépresseurs (63).

Le problème de la (mauvaise) qualité des notifications des patients a été soulevé, et il est sans doute difficile de classer ces notifications par catégorie sans demander à des spécialistes de les filtrer. Il n'est pas aisé pour les médecins et les pharmaciens qui travaillent en réseau de s'acquitter de cette tâche supplémentaire car ils n'ont ni les compétences nécessaires pour extraire des informations utiles des notifications des patients, ni le temps nécessaire pour le faire.

Dans certains pays, l'information que reçoivent les patients sur les risques et les bénéfices des médicaments est généralement incorrecte, alors que la transmission des informations fait partie des traitements, ou devrait en faire partie. S'il est aisé de manipuler la perception des risques par les patients (au moyen de publireportages ou de publicités ou sur internet), l'information indépendante des firmes est en mesure de promouvoir le recours à des traitements plus sûrs.

Il faut également étudier les déclarations qui émanent des patients et des volontaires sains durant les essais. Les effets indésirables subis par les participants qui quittent des essais peuvent révéler des problèmes particuliers, et risquent de ne pas être pris en compte dans les comptes rendus d'essais.

IV. Propositions

Ayant pris en compte l'importance croissante de la pharmacovigilance et les nombreux obstacles auxquels se heurtent les différents acteurs dans ce domaine, le groupe de travail formule les propositions suivantes.

1. PRINCIPALES STRATÉGIES

1.1. Accès à l'ensemble des données pertinentes

Les protocoles et les résultats des études précliniques (études chez l'Animal et études toxicologiques) et des essais cliniques dont l'enregistrement est centralisé (au niveau national ou international) doivent être reliés à un registre mondial à l'aide d'un système international de numérotation unique. L'inscription sur ce registre doit se faire dès le démarrage des essais (lors de leur approbation par le comité d'éthique et/ou l'approbation de leur financement) et couvrir aussi bien les études sur les traitements médicamenteux que sur les traitements non médicamenteux.

L'ensemble des données doit être librement accessible au plus tard à partir de la date de première mise sur le marché, que l'autorisation ait été obtenue par la procédure centralisée ou par une procédure nationale. Les résultats d'essais enregistrés doivent respecter les recommandations CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*), qui regroupent les règles relatives aux comptes rendus d'études, et notamment au signalement des effets indésirables. Le registre doit être accessible gratuitement, ouvert à tous les demandeurs éventuels et géré par un organisme sans but lucratif. Il pourra être consulté électroniquement. Enfin, il faut prévoir un mécanisme permettant de vérifier la validité des données enregistrées.

Toutes les revues scientifiques doivent exiger avant publication que les essais soient inscrits dans un registre public, comme l'a annoncé le comité international des rédacteurs de revues médicales (*International Committee of Medical Journal Editors*).

Les normes en vigueur en matière de déclaration des effets indésirables observés au cours des essais cliniques doivent être révisées, et les informations sur tous les événements indésirables ou les effets indésirables survenus dans chaque bras d'essai doivent être fournies systématiquement. Il faut les accompagner de descriptions détaillées des cas d'événements ou d'effets indésirables inconnus auparavant, en précisant le nombre de participants qui ont quitté les essais ainsi que les motifs de sortie.

Le type et la fréquence de tous les événements indésirables survenus durant l'évaluation des médicaments avant autorisation de mise sur le marché doivent être intégralement déclarés et mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de sorte qu'il n'y ait aucune déperdition d'information.

Si un "usage compassionnel" de médicaments sans autorisation de mise sur le marché est permis, toutes les données provenant des études précliniques (chez l'Animal par exemple) ou cliniques doivent être communiquées au médecin traitant et, sur demande, aux patients et aux bulletins thérapeutiques. La notification des effets indésirables doit être obligatoire en cas d'usage compassionnel, tout comme pour les autres usages.

1.2. Notification des effets indésirables

Il faut encourager vivement la notification des effets indésirables après la mise sur le marché en faisant appel à tous les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers, sages-femmes, praticiens de médecine traditionnelle, etc.), ainsi qu'aux patients. Il faut distribuer largement des fiches de notification des effets indésirables (dans les revues, les guides thérapeutiques, les dictionnaires de spécialités et les pharmacies, sur Internet, etc.), fiches qui doivent être faciles à remplir. Il convient d'envisager la possibilité de déclarer les effets indésirables par téléphone, notamment grâce à un numéro d'appel gratuit créé à cet effet, et d'évaluer cette procédure.

Les institutions auxquelles les notifications d'effets indésirables sont transmises doivent envoyer systématiquement un retour d'information sur les données enregistrées et les autres notifications d'effets indésirables.

Les données sur les effets indésirables notifiés spontanément doivent être accessibles sans restriction (à l'exception des données personnelles telles que l'identité et l'adresse des patients et des déclarants).

1.3. Transparence

Les professionnels de santé doivent être informés sans délai de toute donnée nouvelle afin qu'ils informent les patients, qui feront ainsi des choix en connaissance de cause. Les informations sur les effets indésirables doivent décrire comment ces effets peuvent affecter la qualité de vie des patients.

Il faut définir des règles de "bonne pratique de pharmacovigilance" qui traitent particulièrement des fondements éthiques et législatifs des notifications, ainsi que des règles de l'accès aux données par les professionnels de santé et les patients et de la transparence en matière de pharmacovigilance.

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

1.4. Évaluation de l'efficacité de la pharmacovigilance

Il importe de mener des recherches indépendantes sur l'efficacité de la pharmacovigilance et sur la façon dont les systèmes en place ont décelé les effets indésirables pertinents et ont protégé des patients contre les médicaments à risques. En outre, il faut évaluer les conséquences de la pharmacovigilance sur la santé publique et les dépenses de santé.

2. AUTORITÉS SANITAIRES ET AGENCES DU MÉDICAMENT

2.1. Stratégies générales

« *Les activités liées à la pharmacovigilance* » doivent bénéficier « *d'un financement public suffisant* ». Cet article 67-4 du nouveau Règlement 726/2004/EC doit être appliqué.

Les lois et les réglements qui régissent les politiques en matière de mise sur le marché et de publicité doivent être respectés. Il convient d'interdire toute publicité qui pourrait nuire à la qualité des soins médicaux, et d'interdire définitivement la publicité directe auprès des consommateurs. Quiconque fait de la publicité pour des médicaments de prescription sur Internet doit être poursuivi.

En cas de motif raisonnable de soupçonner la survenue d'un effet indésirable, ou de présomption d'une augmentation sensible d'un effet indésirable connu, il appartient à toutes les parties concernées d'agir rapidement en vue de protéger les patients, avant d'établir le lien de causalité ou de déterminer si l'incidence de l'effet indésirable a véritablement augmenté, en particulier s'il existe un autre médicament ayant une balance bénéfices-risques favorable.

Il faut définir des méthodes standardisées au niveau international qui permettent d'enquêter sur les effets indésirables majeurs provoqués par des médicaments et les mettre en œuvre de façon systématique, de la même façon qu'on a élaboré des procédures d'enquête sur les accidents aériens.

2.2. Transparence

La transparence, fondée sur la législation sur la liberté d'accès à l'information, doit être de règle. Les professionnels de santé, les associations de patients et les autres parties prenantes doivent vérifier que l'article 73 du Règlement 726/2004/EC 2001 relatif à l'accès du public aux documents de l'Agence européenne du médicament est traduit dans les faits. La confidentialité pour des raisons commerciales doit s'appliquer uniquement aux détails de fabrication et de forme pharmaceutique, et non pas aux données sur les essais cliniques ou les effets indésirables. Tous les aspects des risques liés aux médicaments, y compris les données comparatives, doivent être librement communiqués à tous les acteurs intéressés (prescripteurs, fournisseurs, pharmaciens, patients, etc.).

Les données de pharmacovigilance doivent être systématiquement incorporées dans la base de données publique de l'Agence européenne du médicament. L'Agence doit publier sur son site internet des informations détaillées sur tous les effets indésirables notifiés, en préservant l'anonymat des patients et des déclarants, de façon à rendre les informations sur les effets indésirables plus accessibles au public.

Les informations sur les effets indésirables et sur leur fréquence doivent être compréhensibles et à la portée des patients. Lorsque les risques sont exprimés en nombres relatifs, ils peuvent prêter à confusion et sont peu utiles pour comprendre les risques et les effets indésirables. Il convient d'utiliser plutôt des nombres absolus et des concepts tels que le "nombre de patients à traiter" pour que survienne un effet indésirable, ou encore des énoncés exprimés en termes de fréquence tels que "trois patients sur dix". Il faut, autant que possible, recourir à des schémas ou des supports visuels pour faciliter la compréhension.

Les informations sur tous les aspects de la pharmacovigilance, et notamment les comptes rendus des réunions de pharmacovigilance, doivent être accessibles. Il ne faut ni passer sous silence ni minimiser les incertitudes sur la balance bénéfices-risques. Toutes les fois qu'une communication directe aux professionnels de santé (*Direct Healthcare Professional Communication*) est diffusée sur une question de sécurité d'un médicament, l'EMEA ou les agences nationales doivent publier une communication adaptée aux patients.

Si un médicament pose un problème particulier, les institutions publiques ou privées (les compagnies d'assurance par exemple) doivent entreprendre ou financer les études qui s'imposent (études cas/témoins ou études de cohorte) afin de fournir des informations optimales sur la sécurité du médicament. Le processus d'évaluation doit prévoir des auditions publiques. Les réunions d'experts à huis clos doivent être interdites, et les "experts" en situation de conflit d'intérêts ne doivent pas être autorisés à rédiger de rapports.

2.3. Collaboration internationale et réduction au minimum des conflits d'intérêts

Il convient de créer, à l'échelon national et à celui de l'Union européenne, des organismes de pharmacovigilance indépendants, financés par des fonds publics, chargés de la surveillance des médicaments après leur mise sur le marché. Ces organismes devraient faire partie du système de santé publique, et être indépendants des agences qui délivrent les autorisations de mise sur le marché. Il faut strictement interdire au personnel de ces organismes de recevoir des financements individuels de la part de firmes pharmaceutiques. Les médecins en situation de conflit d'intérêts ne doivent pas appartenir aux commissions qui émettent des avis sur les risques et les bénéfices de médicaments ou de dispositifs médicaux précis. Les rapporteurs et les experts visés à l'article 63 du Règlement 726/2004/EC qui participent aux réunions ou aux groupes de travail sur la pharmacovigilance de ces organismes ont l'obligation de déclarer, à chaque réunion, eu égard aux points à l'ordre du jour, les intérêts particuliers qui pourraient être considérés comme préjudiciables à leur indépendance.

L'EMEA ne doit plus être rattachée à la Direction générale (DG) Entreprises, mais à la Direction générale Santé et Protection des consommateurs.

Il convient d'améliorer la coordination entre les agences nationales et internationales et les centres de pharmacovigilance et d'harmoniser les activités de pharmacovigilance menées au niveau international. Les agences européenne et nationales chargées de la sécurité des médicaments doivent mettre au point des mécanismes qui permettent d'étudier les données de pharmacovigilance recueillies par l'OMS et par les pays qui n'appartiennent pas à l'Union européenne, ou renforcer les mécanismes qui sont déjà en place.

À partir des initiatives des individus, des associations professionnelles et des agences du médicament, il faut créer un réseau d'institutions, afin :

– d'aider les professionnels de santé à mettre en pratique la pharmacovigilance ;
– de donner aux professionnels des avis sur des cas particuliers ;
– d'encourager la notification des effets indésirables, par exemple en fournissant un retour d'information ;
– d'organiser des programmes de formation ;
– de préparer et de réaliser des études de pharmacovigilance. ►►

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

▶ Les centres de pharmacovigilance que l'on propose de mettre en place doivent être organisés, créés et financés dans les meilleurs délais dans tous les pays.

2.4. Nouveaux médicaments et nouvelles indications

Les nouveaux médicaments et les nouvelles indications doivent être clairement signalés comme tels à l'ensemble des patients et des professionnels de santé. Le législateur doit demander à l'EMEA de dresser une liste des nouveaux médicaments sous leur dénomination commune internationale (DCI) (jusqu'à cinq ans après leur mise sur le marché, en précisant l'année de première commercialisation au niveau national), ainsi que des médicaments qui nécessitent une surveillance étroite pour d'autres raisons. L'emballage et la notice doivent mentionner les noms des substances qui figurent sur cette liste des médicaments à surveiller en priorité, et inviter les patients à contribuer à une meilleure connaissance de ces médicaments en signalant leurs effets indésirables éventuels.

Tout nouveau médicament ou tout médicament appartenant à une classe pharmacologique ayant déjà fait l'objet d'une réévaluation de sa balance bénéfices-risques dans l'Union européenne ou dans un pays qui n'appartient pas à l'Union doit obligatoirement suivre la procédure centralisée de l'Union, afin de garantir que son évaluation soit soumise à une expertise de l'ensemble des États membres de l'Union.

2.5. Études à long terme

Compte tenu des limites des notifications spontanées, il est indispensable de recourir à des études épidémiologiques et à d'autres méthodes de surveillance active bien conçues (telles que des études cas/témoins et de vastes études de cohortes). Ceci permettra d'étudier et de quantifier les risques liés aux médicaments, notamment les effets indésirables dans les groupes à risque (personnes âgées, enfants, femmes enceintes et patients atteints d'insuffisance rénale), et les interactions médicamenteuses.

Les traitements destinés aux affections chroniques et les traitements préventifs à long terme nécessitent des études comparatives randomisées de grande envergure et à long terme. Le critère de jugement doit être la mortalité globale, afin d'évaluer les effets indésirables des traitements préventifs. Les études à long terme doivent être planifiées et réalisées en coopération avec les centres de pharmacovigilance.

2.6. Rapports périodiques actualisés relatifs à la pharmacovigilance (PSUR)

Il convient de rendre publics les rapports périodiques actualisés relatifs à la pharmacovigilance (Periodic Safety Update Reports - PSUR) que les firmes sont tenues de fournir régulièrement à l'Agence européenne (tous les six mois, tous les ans ou tous les trois ans, selon la durée de présence du médicament sur le marché), et qui doivent être accompagnés d'une évaluation scientifique de la balance bénéfices-risques. Une fois que les PSUR ont été communiqués à l'EMEA, ils doivent être considérés comme "publics" selon la définition du Règlement 1049/2001. En outre, ils doivent être rédigés de telle façon que toute nouvelle information soit clairement mise en évidence. Les médicaments anciens dont « *le rapport bénéfices-risques n'est pas favorable dans les conditions normales d'emploi* » (article 116 de la Directive 2004/27/EC) doivent être retirés du marché.

3. INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

3.1. Études précliniques et cliniques

L'industrie pharmaceutique doit renforcer la pharmacovigilance durant les essais cliniques, en faisant appel à des experts en pharmacovigilance indépendants, dès la phase initiale de conception du protocole. La déclaration des conflits d'intérêts des investigateurs, qui est dorénavant obligatoire, doit être rendue publique.

Dans la mesure du possible, les firmes doivent procéder à des essais qui reflètent des situations réelles – sur des patients atteints de plusieurs maladies ou qui prennent simultanément d'autres médicaments.

La surveillance de médicaments récemment autorisés doit être non interventionnelle : dans les études postérieures aux mises sur le marché, il ne faut pas modifier délibérément les traitements à des fins commerciales ou promotionnelles uniquement pour recruter des participants à l'étude.

3.2. Information et transparence

Les firmes pharmaceutiques doivent donner aux professionnels de santé et aux patients des informations complètes sur les notifications d'effets indésirables reçues aux niveaux national et international.

Les données de prescription et d'utilisation des médicaments doivent être mises à la disposition du public sur demande. Ainsi, en cas de présomption d'effet indésirable d'un médicament, quiconque souhaite réaliser une évaluation indépendante pourra savoir combien d'individus ont été exposés à ce médicament, à quelle dose, combien de temps, et dans quelles conditions. Il faut interdire aux firmes pharmaceutiques de limiter l'accès aux données dont elles disposent sur leurs études de marchés pour protéger leurs intérêts commerciaux, dès lors que se posent des problèmes de pharmacovigilance.

Lorsque des litiges (demandes en réparation de victimes d'effets indésirables) sont réglés à l'amiable, il faut interdire les clauses de confidentialité.

3.3. Notification des effets indésirables

Les autorités sanitaires doivent examiner attentivement les systèmes de pharmacovigilance des firmes pharmaceutiques, et notamment les rapports périodiques actualisés relatifs à la pharmacovigilance (PSUR), qui servent à détecter de nouveaux signaux d'effets indésirables qui peuvent amener à modifier la balance bénéfices-risques des médicaments. Elles doivent vérifier que ces systèmes respectent la législation et ne fournissent pas d'informations trompeuses, par exemple en ne codant pas de façon cohérente les effets indésirables.

4. MÉDECINS

4.1. Formation

Au début de leur formation professionnelle, les étudiants doivent suivre un enseignement sur le concept de balance bénéfices-risques, sur la pharmacovigilance, sur les méthodes efficaces d'information sur les risques, et sur les erreurs médicamenteuses. Un enseignement sur les moyens efficaces de communiquer des informations statistiques doit faire partie du cursus médical et de la formation permanente des médecins. D'autre part, des programmes de sensibilisation spécialement destinés aux prescripteurs pourraient permettre de réduire les erreurs médicamenteuses.

Les professionnels de santé doivent recevoir une formation de base dans le domaine du droit et des procédures judiciaires liées aux effets indésirables afin de diminuer certaines inquiétudes sur le risque d'actions en justice.

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

4.2. Notification des effets indésirables

Il appartient à tous les médecins (ainsi qu'à d'autres professionnels de santé) de veiller au contrôle de la qualité et d'améliorer au maximum la qualité des traitements médicamenteux. À cet effet, il convient de leur rappeler que la notification des effets indésirables est une obligation professionnelle et fait partie de leurs activités quotidiennes. Il faut les informer sur les données à signaler, la marche à suivre et les instances chargées de les recueillir. Ils doivent également savoir qu'il n'est pas nécessaire de prouver l'existence d'un lien de causalité pour notifier un effet indésirable. Il faut organiser des programmes d'information sur la notification des effets indésirables dans les hôpitaux, en collaboration avec les pharmaciens hospitaliers. Enfin, les membres des comités d'éthique doivent suivre une formation spécialisée sur la pharmacovigilance.

Il importe de définir des règles qui régissent la publication d'observations de cas individuels d'effets indésirables présumés de façon à fournir toutes les informations nécessaires. Il faut rendre obligatoire la notification des effets indésirables à un centre de pharmacovigilance avant de préparer un article en vue de sa publication. Les responsables de publications ne doivent pas accepter de publier des observations de cas individuels, à moins que les auteurs aient confirmé que les effets indésirables ont déjà été notifiés.

4.3. Utilisation de l'informatique

Les professionnels de santé doivent adopter des systèmes de sécurité informatisés, indépendants de l'industrie pharmaceutique, afin de réduire le nombre d'effets indésirables et d'erreurs médicamenteuses. Il s'agit notamment d'utiliser des bases de données sur les médicaments qui contiennent des informations à jour sur les risques et les bénéfices des médicaments et comportent des fonctions de contrôle qui permettent de vérifier les contre-indications, la posologie, les interactions, etc. Il faut envisager d'employer un système de saisie électronique des prescriptions et de mettre en œuvre un dispositif de gestion des médicaments par codes barres afin de réduire les erreurs liées aux médicaments.

5. PHARMACIENS

5.1. Formation

Les pharmaciens doivent suivre une formation dans les domaines de l'évaluation des bénéfices et des risques, de la pharmacovigilance et de la notification des effets indésirables. Ils doivent assumer des obligations de plus en plus importantes : informer les patients sur les risques et les avantages des médicaments et encourager les patients à parler des effets indésirables et à les signaler, y compris ceux provoqués par les médicaments vendus sans ordonnance, les médicaments des médecines alternatives et les compléments alimentaires.

5.2. Rôle des comités du médicament des hôpitaux

Les pharmaciens hospitaliers doivent participer au dispositif de notification des effets indésirables. Ils doivent détecter les signaux qui semblent indiquer la survenue d'effets indésirables, et enquêter sur eux à mesure qu'ils apparaissent. Il faut inscrire à l'ordre du jour des réunions des comités du médicament des hôpitaux les cas d'effets indésirables pertinents, en coopération avec les centres de pharmacovigilance.

6. INFIRMIERS ET AUTRES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

6.1. Formation et notification des effets indésirables

L'évaluation des risques et des bénéfices et la pharmacovigilance doivent faire partie de la formation professionnelle des infirmiers, des sages-femmes, des praticiens de médecine traditionnelle et d'autres professionnels de santé. Tous doivent participer activement à la notification des effets indésirables.

7. PATIENTS

7.1. Information

Dès qu'un traitement médicamenteux est débuté, les patients doivent recevoir des informations indépendantes et complètes sur ses avantages et ses risques potentiels. Il faut tenir compte des facteurs qui influent sur la façon dont les individus réagissent aux informations sur les risques sanitaires et vérifier si les patients comprennent bien l'information qui leur est fournie. Il faut aider les patients à reconnaître les effets indésirables et à faire part à leur médecin et à d'autres professionnels de santé des effets indésirables présumés et d'autres problèmes liés aux médicaments.

7.2. Notification des effets indésirables

Les autorités compétentes doivent encourager, dans le respect des nouvelles dispositions législatives de l'Union européenne sur le médicament, la notification spontanée des effets indésirables par les patients (y compris par les volontaires qui participent à des essais) aux centres de pharmacovigilance, aux associations spécialisées de patients ou de consommateurs, ou directement auprès des autorités sanitaires. Il convient d'évaluer la possibilité d'utiliser des permanences téléphoniques ou des systèmes de notification en ligne sur Internet. Il faut distribuer, dans les pharmacies par exemple, des fiches de notification rédigées à cet effet en termes clairs et conçues en pensant aux patients, afin d'aider ces derniers à signaler les effets indésirables. Les organismes qui recueillent les effets indésirables signalés par les patients doivent régulièrement observer et évaluer les expériences des patients dispersées sur Internet. Les associations de patients qui déclarent des effets indésirables doivent disposer d'une structure adaptée pour vérifier les déclarations.

©La revue Prescrire pour la traduction française

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

V. Références

1 ISDB Declaration on therapeutic advance in the use of medicines. Paris 15-16 November 2001 http://www.isdbweb.org ->publications ->ISDB publications
2 Waller, P.C., Evans, S.J.W.: A model for the future conduct of pharmacovigilance. Pharmacoepid. Drug Safety 2003; 12: 17-29
3 NN: Reducing medication errors requires a multifactorial approach: Drugs Ther. Perspect. 2004; **20** (8): 22-5
4 Gandhi, T.K., Weingart, S.N., Borus, J. et al.: Adverse drug events in ambulatory care. N. Engl. J. Med. 2003; **348**: 1556-64
5 Gurwitz, J.H., Field, T.S., Harrold, L.R. et al.: Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. JAMA 2003; **289**: 1107-16
6 Bates, D.W., Cullen, D.J., Laird, N. et al.: Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. JAMA 1995; **274**: 29-34
7 The Erice Declaration on Communicating Information Drug Saf., Sept. 27, 1997
8 Ludwig, W.-D., Möller, H.: Zwölftes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes (AMG): Bedeutung für die Arzneimittelsicherheit und Arzneimittelentwicklung: Forum der deutschen Krebsgesellschaft, Sonderheft II, 2004: 25-8
9 Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Union 30 April 2004: L136/34-L 136/57
10 Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down the Community procedures for the authorisation and supervision of medical products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency: Official Journal of the European Union 30 April 2004: L 136/l – L 136/33
11 Medicines in Europe: the most important changes in the new legislation. Prescrire International 2004; **13**: 158-1-8
12 Moynihan, R., Heath, I., Henry, D.: Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. BMJ 2002; **324**: 886-90
13 Classen, D.C., Pestotnik, S.L., Evans, R.S. et al.: Adverse drug events in hospitalized patients. JAMA 1997; **277**: 301-6
14 EMEA: Note for guidance on planning pharmacovigilance activities (CPMP/ICH/5716/03), London, 1. Dec. 2004
15 Joannidis, J. P.A., Evans, S.J.W., G_tzsche, P.C. et al.: Better Reporting of Harms in Randomized Trials: An Extension of the CONSORT Statement. Ann. Intern. Med. 2004; **141**: 781-8
16 Medawar, C., Hardon, A., Herxheimer, A.: Depressing research. Lancet 2003; **363**: 2087
17 Chan, A.-W., Hróbjartsson, A., Haahr, M.T. et al.: Empirical Evidence of Selective Reporting of Outcomes in Randomized Trials. JAMA 2004; **291**: 2457-65
18 Garland, E.J.: Facing the evidence: antidepressant treatment in children and adolescents. CMAJ 2004; **170**: 489-91
19 EMEA/CPMP Working Group with Patients Organisations. Outcome of Discussions and Proposals for Action. London, 20 April 2004, Doc. Ref: EMEA/CPMP/58 19/04/Final
20 Lazarou, J., Pomeranz, B.H., Corey, P.N.: Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a metaanalysis of prospective studies. JAMA 1998; **279**: 1200-5
21 Wille, H., Schönhöfer, P.S.: Arzneimittelsicherheit und Nachmarktkontrolle. Internist 2002; **43**: 469-81
22 Schneeweiß, S., Hasford, J., Göttler, M. et al.: Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments. Europ. J. Clin. Pharmacol. 2002; **58**: 285
23 Bouajordet, I., Ebbesen, J., Eriksen, J. et al.: Fatal adverse drug events. J. Intern. Med. 2001; **250**: 327
24 Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S. et al.: Adverse drug reactions as cause of admision to hospital: Prospective analysis of 18820 patients. BMJ 2004; **329**: 15-9
25 Wayne, A.R.: Population-based studies of adverse effects. N. Engl. J. Med. 2003; **349**: 1592-4
26 Talbot, J.C.C., Nilsson, B.S.: Pharmacovigilance in the pharmaceutical industry. Br. J. Clin. Pharmacol. 1998; **45**: 427-31
27 Bates, D.W., Evans, R.S., Murff, H. et al.: Detecting adverse events using information technology. J. Am. Med. Inform. Ass. 2003; **10**: 115-28
28 Hauben, M.: A brief primer on automated signal detection: Ann. Pharmacother. 2003; **37**: 1117-23
29 Edwards, R., Olsson, S.: The WHO international drug monitoring programme. In: Aronson, ed., Side Effects of Drugs, Elsevier Science, 2003, 548-57
30 Hauben, M.: Early Postmarketing Drug Safety Surveillance: Data Mining Points to Consider. Ann. Intern. Med. 2004; **38**: 1625-30
31 Meyboom, R.H.B., Hekster, Y.A., Egberts, A.C. et al.: Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. Drug Saf. 1997; **17**: 374-89
32 e.g. "Risiken der Hormonersatztherapie? Experten signalisieren Entwarnung" (Ärzte Ztg., November 23, 2000 (article sponsored by Solvay Arzneimittel)
33 ISDB assessment of 9 European Public Assessment Reports published by the European Medicines Evalutation Agency (EMEA), ISDB, 1998 (12 pages)
34 Abraham, J.: The science and politics of medicines control. Drug Safety 2003; **26**: 135-43
35 NN: Failings in treatment advice, SPCs and black triangles. drug ther. bull. 2001; **39**: 25-7
36 Editorial: Improving ADR reporting. Lancet 2002; **360**: 1435
37 Medicines Act 1968 Advisory Bodies: Annual Reports 2002. MHRA. London, 2003
38 Graham, D., in Lenzer, J.: FDA is incapable of protecting US "against another VIOXX". BMJ 2004; **329**: 1253
39 Dieppe, P.A., Ebrahim, S., Jüni, P.: Lessons from the withdrawal of rofecoxib. BMJ 2004; **329**: 867-8
40 MCA's concern over Baycol: Scrip 2001; No 2679: 7
41 NN: Hersteller verärgert Heilberufler. Pharmaz. Ztg. 2004; **149**: 3555
42 Herxheimer, A.: Open access to industry's clinically relevant data: BMJ 2004; **329**: 64-5
43 Melander, H. Ahlqvist-Rastad, J., Meijer, G., Beermann, B.: Evidence b(i)ased medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. BMJ 2003; **326**: 1171 (5 pages)
44 Peachey, J.: From pharmacovigilance to pharmacoperformance. Drug Saf. 2002; 25: 399-405
45 NN: Gracias a nuestros lectores. butlletí groc 2004; No 1: 1-4
46 Herxheimer, A.: Side effects: freedom of information and the communication of doubt. Int. J. Risk & Safety Med. 1996; **9**: 201-10
47 Biriell, C., Edwards, J.R.: Drug Safety 1997; **6**: 21-6
48 Fontanarosa, P.B., Rennie, D., DeAngelis, C.D.: Postmarketing Surveillance – Lack of Vigilance, Lack of Trust. JAMA 2004; **292**: 2647-50
49 Griffin, J., Fletcher, P.: How can interest be stimulated in adverse drug reaction? Scrip Magazine Nov. 1998: 6-7
50 Inman, W., Pearce, G.: Prescriber profile and postmarketing surveillance. Lancet 1993; **342**: 658-61
51 The Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring: Dialogue in Pharmacovigilance, 2002
52 The Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring: The Importance of Pharmacovigilance, 2002
53 The Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring: Safety monitoring of medicinal products, 2000
54 Göttler, M., Munter, K.H., Hasford, J., Mueller-Oerlinghausen, B.: Zu viele Ärzte sind "meldemüde". Dt. Ärztebl. 1999; **96**: C-1221-3
55 Paling, J.: Strategies to help patients understand risks. BMJ 2003; **327**: 745-8
56 Morrison-Griffiths, S., Walley, T.J., Park, B.K. et al.: Reporting of adverse drug reactions by nurses. Lancet 2003; **361**: 1347-8
57 Committee on Safety of Medicines: Suspected adverse drug reaction (ADR) reporting and the yellow card scheme, guidance notes for nurses, October 2002; http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/yellowcard/ycguidancenotes.pdf
58 Morrison-Griffiths, S., Pirmohamed, M.: Specialist nurse reporting of adverse drug reactions. Profess. Nurse 2000; **15**: 300-4
59 Fernandopulle, R.B.M., Weerasuriya, K.: What can consumer adverse drug reaction reporting add to existing health professional-based systems? Drug Saf. 2003; **26**: 219-25
60 van Grootheest, K., de Graaf, L., de Jong-van den Berg, L.T.W.: Consumer adverse drug reaction reporting. Drug Saf. 2003; **26**: 211-7
61 NN: Scrip 2004; No 3005: 6
62 Egberts, T.C.G., Smulders, M., de Koning, F.H.P. et al.: Can adverse drug reactions be detected earlier? A comparison of reports by patients and professionals. BMJ 1996; **313**: 530-1
63 Medawar, C., Herxheimer, A., Bell, A., Joffre, S.: Paroxetine panorama and user reporting of ADRs: Consumer intelligence matters in clinical practice and post-marketing drug surveillance. Int. J. Risk & Safety Med. 2002; **15** (3-4): 161-9
64 Cochrane Collaboration statement on registering clinical trials prospectively, 26. July 2004; http://www.cochrane.org/news/articles/2004.07.26.htm
65 http://www.consort-statement.org
66 De Angelis, C., Drazen, J.M., Frizelle, F.A. et al.: Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. Lancet 2004; **364**: 911-2
67 Gigerenzer, G., Edwards, A.: Simple tools for understanding risks: from innumeracy to insight. BMJ 2003; **327**: 741-4
68 Medicines in Europe Forum: Reorienting European policy on medicines for human use. September 2003: 1-8, available on http://www.prescrire.org
69 Klepper, M.J.: The Periodic Safety Update Report as a Pharmacovigilance Tool. Drug Safety 2004; **27**: 569-78
70 Aronson, J.K.: Anecdotes as evidence. BMJ 2003; **326**: 1346
71 Bates, D.W., Leape, L.L., Cullen, D.J. et al.: Effect of computerized physician order entry and a team interventionon prevention of serious medication errors. JAMA 1998; **280**: 1311-6
72 Young, D.: Veterans Affairs bar-code-scanning system reduces medication errors: Am. J. Health Syst. Pharm. 2002; **59**: 591-2
73 Alaszewski, A., Horlick-Jones, T.: How can doctors communicate information about risk more effectively? BMJ 2003; **327**: 728-31
74 http://www.who-umc.org/defs.html
75 NN: Improving pharmacovigilance practice beyond spontaneous reporting. WHO Drug Information 2004; **18**:203-6

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

VI. Annexe

1. DÉFINITIONS

1.1. Effet indésirable d'un médicament, effet indésirable

L'OMS définit un effet indésirable d'un médicament comme étant toute réaction à un médicament qui est nocive et non intentionnelle, et qui survient à des doses normalement utilisées chez l'homme dans le but de prévenir, diagnostiquer ou traiter une maladie, ou pour modifier une fonction physiologique (74). Le lien de causalité entre l'intervention du médicament et l'événement représente au minimum une possibilité raisonnable. Dans la présente Déclaration, on entend par effets indésirables les effets indésirables provoqués par tous les produits utilisés aux fins de traitement (dispositifs médicaux, produits naturels, médicaments traditionnels, « aliments santé », compléments alimentaires, etc.). Il faut également prendre en considération le fait que les effets indésirables peuvent être provoqués par une intoxication volontaire ou accidentelle, une toxicomanie ou des erreurs d'administration ou d'observance d'un traitement.

1.2. Événement indésirable médicamenteux, événement indésirable

D'après l'OMS, un événement indésirable se définit comme étant toute manifestation clinique malencontreuse survenue au cours d'un traitement par un médicament, sans qu'il existe nécessairement un lien de causalité avec ce traitement (74). Dans le domaine de la pharmacovigilance, aussi bien les événements indésirables que les effets indésirables sont pertinents.

1.3. Pharmacovigilance

La pharmacovigilance désigne, selon l'OMS, les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème liés aux médicaments (5), ou encore l'analyse et la gestion des risques des médicaments (52 à 75). La pharmacovigilance est un vaste concept, qui couvre toute la phase clinique pendant l'évaluation avant AMM et la surveillance des effets indésirables des médicaments après leur commercialisation. Il englobe notamment la gestion des risques et la prévention des erreurs médicamenteuses, la diffusion d'informations sur le médicament, l'action en faveur d'une utilisation rationnelle des médicaments et la préparation aux situations de crise.

1.4. Alerte

Une alerte est une information notifiée soulevant l'hypothèse d'un lien de cause à effet entre un événement indésirable et un médicament, ce lien étant auparavant inconnu ou documenté de façon incomplète. En général, il faut plus d'une notification pour donner lieu à une alerte. Leur nombre exact varie en fonction de la gravité de l'événement et de la qualité de l'information (74). L'absence d'alerte ne signifie pas qu'un problème ne se pose pas.

2. À PROPOS DU MOT "CONSOMMATEUR"

Les publications médicales utilisent de plus en plus le terme de *consommateur* à la place de ceux de "malade" ou de "patient". En réalité, un consommateur est « *une personne qui achète des biens ou des services pour la satisfaction de ses besoins personnels* » (Dictionnaire Collins). Le terme *consommateur* est donc bien plus qu'un euphémisme ou une atténuation du mot "malade". En effet, son utilisation tend à nier le rôle des médecins, des pharmaciens et de la relation entre les patients et les professionnels de santé. Le terme *consommateur* suppose que le malade est informé de manière indépendante et fiable, et qu'il peut faire un choix parmi les médicaments en vente pour traiter n'importe lequel de ses problèmes de santé : c'est rarement le cas. La connotation commerciale du mot *consommateur* est évidente. Il insiste implicitement, et parfois à tort, sur le rôle des traitements médicamenteux, et tend à faire oublier les options de traitement non médicamenteuses (chirurgie, surveillance attentive, psychothérapie, etc.). Ceux qui y ont intérêt préfèrent le terme *consommateur* parce qu'il est en phase avec les concepts de publicité directe au grand public, de commerce électronique des médicaments et de stratégie industrielle de contournement des professionnels de santé, ces derniers étant perçus comme des freins à l'expansion du marché du médicament. Informer les malades et le public, et en faire des partenaires engagés dans les soins de santé est un objectif louable. Mais le terme *consommateur* devrait être évité dans la description de la relation entre les patients et les médicaments. Selon les cas, il devrait être remplacé par "le public", "les malades" ou "les patients" (notamment pour ceux qui prennent un traitement prophylactique, par exemple pendant la grossesse ou pour prévenir le paludisme, et qui ne sont pas "malades").

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Participants à la réunion

Barnett, Helen, *DTB (ISDB), United Kingdom*
Becker-Brüser, Wolfgang, *arznei-telegramm (ISDB), Germany*
Beermann, Björn, *MPA (ISDB), Sweden*
Berthold, Heiner K., *Arzneiverordnung in der Praxis (ISDB), Germany*
Cebotarenco, Natalia, *MEDEX (ISDB), Moldova*
Collier, Joe, *DTB (ISDB), United Kingdom*
Conforti, Anita, *FOCUS (ISDB), Italia*
Döring, Matthias, *Arzneimittelbrief (ISDB), Germany*
Gieck, Heide Rose, *arznei-telegramm (ISDB), Germany*
Halbekath, Jutta, *arznei-telegramm (ISDB), Germany*
Hama, Rokuro, *Kusuri-no-check (ISDB), Japan*
Hart, Sharon, *DTB (ISDB), United Kingdom*
Herxheimer, Andrew, *DIPEx, United Kingdom*
Höffler, Dietrich, *Arzneiverordnung in der Praxis (ISDB), Germany*
Jauca, Ciprian, *Therapeutics Letter (ISDB), Canada*
Kern, Beate, *arznei-telegramm (ISDB), Germany*
Le Duff, Michel, *Bulletin d'Information du Medicament et de Pharmacovigilance (ISDB),*
Ludwig, Wolf-Dieter, *Arzneimittelbrief (ISDB), Germany*
Makar-Ausperger, Ksenija, *Pharmaca (ISDB), Croatia*
Medawar, Charles, *Social Audit Ltd, United Kingdom*
Müller-Oerlinghausen, Bruno, *Arzneiverordnung in der Praxis (ISDB), Germany*
Oelkers, Wolfgang, *Arzneimittelbrief (ISDB), Germany*
Ööpik, Tiina, *Drug Information Bulletin (ISDB), Estonia*
Petracek, Jan, *Farmakoterapeuticke Informace (ISDB), Czech Republic*
Polard, Elisabeth, *Centre Regional de Pharmacovigilance (Rennes), France*
Sakaguchi, Keiko, *Kusuri no check (ISDB), Japan*
Schaaber, Jörg, *Pharma-Brief (ISDB), Germany*
Schenk, Stefanie, *arznei-telegramm (ISDB), Germany*
Schönhöfer, Peter S., *arznei-telegramm (ISDB), Germany*
Schuler, Jochen, *Arzneimittelbrief (ISDB), Germany*
Shrestha, Man Bimal, *Drug Bulletin of Nepal (ISDB), Nepal*
Tarr, Andrea, *DTB (ISDB), United Kingdom*
Tchelidze, Tamara, *Drugs Today (ISDB), Georgia*
Thimme, Walter, *Arzneimittelbrief (ISDB), Germany*
Tripathi, Santanu Kumar, *Rational Drug Bulletin (ISDB), India*
Von Herrath, Dietrich, *Arzneimittelbrief (ISDB), Germany*
Von Maxen, Andreas, *arznei-telegramm (ISDB), Germany*
Wille, Hans, *arznei-telegramm (ISDB), Germany*
Wirth, Barbara, *arznei-telegramm (ISDB), Germany*

Ont aussi travaillé à l'élaboration de la Déclaration :

Bardelay, Danielle, *La revue Prescrire (ISDB), France*
Kopp, Christophe, *La revue Prescrire (ISDB), France*
Vrhovac, Bozidar, *Bilten o lijekovima and Pharmaca (ISDB), Croatia*

Contacts ISDB :

Joe COLLIER (President)
Drug and Therapeutics Bulletin (Head of DTB till June 2004)
2 Marylebone Road London NW1 4DF United Kingdom
Tel: 44 20 7770 7571 Fax: 44 20 7770 7665
E-mail: jcollier@sghms.ac.uk

Maria FONT (Secretary)
Dialogo sui Farmaci
Servizio Farmaceutico ULSS 20
Via Poloni, 1
37122 Verona
Italy
Tel: 045 8075615
Fax: 045 8075607
E-mail: maria.font@ulss20.verona.it

Wolfgang BECKER-BRÜSER (Workshop coordination)
arznei-telegramm
Bergstr. 38 A, Wasserturm
12169 Berlin
Germany
Tel: 49 30 79490224
Fax: 49 30 79490220
E-mail: redaktion@arznei-telegramm.de

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement