

# La pharmacovigilance, pour quoi faire et comment ?

Alain Baumelou  
Élisabeth Baumelou

*Reconnaître tôt  
les effets indésirables  
des médicaments,  
évaluer leur gravité  
en regard  
du bénéfice attendu,  
tels sont les buts  
des systèmes  
actuellement  
en vigueur de  
pharmacovigilance  
dont aucun, cependant,  
n'est parfait.*

**T**out médicament actif a des effets indésirables. Ils peuvent être la conséquence des effets pharmacologiques attendus : syndromes hémorragiques des anticoagulants par exemple. Ils peuvent être la conséquence d'un effet inattendu du médicament sur des organes « non cible » : foie, rein, organes hématopoïétiques et système nerveux principalement. La pharmacovigilance est l'étude de ces effets indésirables médicamenteux. La nécessité de les connaître est acceptée par les différents partenaires qui gravitent autour du médicament. L'industriel fabricant a besoin de dépister tôt ces effets indésirables qui entachent la qualité de sa spécialité et la réputation de la firme. Le médecin doit connaître les risques de sa prescription. Le malade ne doit pas souffrir de troubles surajoutés à sa maladie initiale. Le but principal de la pharmacovigilance est d'améliorer la prescription des spécialités pharmaceutiques. La tâche est lourde : en France, il existe quelques 9 000 spécialités sur le marché et annuellement une trentaine de nouveaux principes actifs sont autorisés.

## Les objectifs

La mise sur le marché et la commercialisation d'un médicament dont tous les effets indésirables seraient déjà connus sont des objectifs illusoire. Un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau principe actif analyse l'utilisation du médicament dans une population habituellement inférieure à 3 000 patients [1]. La grande majorité de ces patients n'a en fait reçu le médicament que quelques jours ou semaines. Pour avoir 95 chances sur

100 d'observer au moins un événement dont la fréquence est  $1/n$ , un échantillon de  $3n$  patients traités est nécessaire. Ainsi il est presque impossible de dépister avant la mise sur le marché un effet indésirable survenant à court terme, de fréquence inférieure à  $1/1000$  des patients traités. Pour les médicaments dont la prescription dans les conditions normales d'emploi est prolongée, la Communauté Économique Européenne demande à l'industriel l'expérience du traitement d'au moins 100 patients pendant plus d'un an [2]. Cette exigence ne date que de quelques années. Elle n'offre pour les raisons précédentes que de très faibles garanties de dépistage précoce d'effets indésirables liés à une administration prolongée.

Le second obstacle à la bonne connaissance des effets indésirables des médicaments avant leur mise sur le marché est la hiérarchisation des objectifs dans les essais de phases 1, 2 et 3. L'objectif prioritaire est la définition de l'efficacité. Le protocole est bâti en fonction de cet objectif. Les conditions d'administration dans le cadre d'un essai clinique sont totalement différentes des conditions usuelles ultérieures de prescription. D'autre part, l'investigateur clinicien à cette phase du développement s'attache à définir l'efficacité et volontiers néglige ou minimise les effets indésirables. Ainsi, les essais précliniques garantissent une bonne connaissance de l'efficacité du principe actif et des principaux symptômes indésirables fréquents. Ils ne donnent aucun renseignement sur la possibilité d'effets indésirables graves et rares, d'effets indésirables graves (même fréquents) en administration prolongée, ou d'interactions médica-

## RÉFÉRENCES

1. Baumelou A. L'étude de la tolérance clinique et biologique en vue d'une autorisation de mise sur le marché. In : *Voies nouvelles de l'évaluation scientifique et réglementaire du médicament*. Paris : Les Éditions Inserm, 1983 : 373-81.
2. Working party "efficacy of drugs". Final draft for committee for proprietary medicinal products of EEC: Clinical testing requirements for drugs for long term use, 1983.
3. Moore N, Biour M, Paux G, et al. Adverse drug reaction monitoring: doing it the french way. *Lancet* 1985; ii : 1056-7.
4. Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985; 40 : 111-8.
5. Danan G, Benhamou JP. Les atteintes hépatiques médicamenteuses. *Presse Med* 1986; 20 : 909-10.
6. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with non steroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1984; 310 : 563-72.
7. Adams DH, Howie AJ, Michael J, McConkey B, Bacon PA, Adu D. Non-steroidal antiinflammatory drugs and renal failure. *Lancet* 1986; i : 57-9.
8. Lewis JA. Post-marketing surveillance: how many patients? *Trends in Pharmacological Sciences* 1981; 2 : 93-5.
9. Krupp PJ. La surveillance intensive en milieu hospitalier. In : *Voies nouvelles de l'évaluation scientifique et réglementaire du médicament*. Paris : Les Éditions Inserm, 1983 : 449-52.
10. Jick H, Vessey MP. Case control studies in the evaluation of drug induced illness. *Am J Epidemiol* 1978; 107 : 1-7.
11. Inmann WHW. Post-marketing surveillance of adverse drug reactions in general practice. I. Search for new methods. *Br Med J* 1981; 282 : 1131-3.
12. Dunn MJ, Zambraski EJ. Renal effects of drugs that inhibit prostaglandin synthesis. *Kidney Int* 1980; 18 : 609-22.
13. Hricik DE, Browning PJ, Kopelman R, Goorno WE, Madias NE, Dzau VJ. Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal artery stenosis or renal artery stenosis in a solitary kidney. *N Engl J Med* 1983; 308 : 373-6.

menteuses imprévisibles. Le dépistage le plus précoce possible de ces effets dans des conditions normales d'emploi constitue l'objectif principal de l'étude du médicament après sa mise sur le marché (phase 4) ou pharmacovigilance.

### Les moyens du dispositif

La France s'est dotée en 1981 d'un système national de pharmacovigilance [3]. Il repose sur le principe de la notification dite spontanée. Depuis peu, il est fait légalement obligation aux médecins, dentistes et sages-femmes de signaler les effets indésirables des médicaments. De la même manière, les laboratoires fabricants ont l'obligation légale de transmettre à intervalles réguliers à l'autorité administrative les nouveaux cas d'effets indésirables graves qui leur ont été signalés. Les organes chargés du recueil de ces informations sont la Commission Nationale de Pharmacovigilance et les Centres Régionaux. Ces centres sont en 1986 au nombre de 28. Leur liste figure dans les dictionnaires de spécialités médicales, notamment le dictionnaire Vidal. Ils échangent largement entre eux les observations qui leur sont communiquées et transmettent leurs résultats à un comité technique. La Commission Nationale de Pharmacovigilance instruit les dossiers et en déduit les mesures réglementaires les plus adaptées : retrait du médicament, modification de l'information, inscription à un tableau. Ce système fait actuellement preuve d'une efficacité assez largement reconnue. Son gros inconvénient est le caractère non contrôlé de l'information recueillie. En l'absence de ce contrôle, la responsabilité du médicament comme cause de l'événement observé est retenue après estimation d'une imputabilité [4]. L'estimation de cette imputabilité requiert la participation des spécialistes d'organe. La sémiologie de l'événement peut en effet évoquer un effet indésirable médicamenteux. Une nécrose hépatocytaire centrolobulaire, des signes histologiques de cholestase, la présence d'éosinophiles sur une biopsie hépatique

sont évocateurs de l'origine médicamenteuse d'une hépatopathie. Mais l'allure clinique des hépatites médicamenteuses est très polymorphe et une véritable nosologie des accidents hépatiques des médicaments s'est constituée dans les dernières années [5]. De la même manière, les effets indésirables hydro-électrolytiques et rénaux des anti-inflammatoires non stéroïdiens sont extrêmement variés [6]. Ces exemples soulignent la nécessaire participation des spécialistes d'organe dans le système de pharmacovigilance. Elle est illustrée par une large représentation de cliniciens au sein de la Commission de Pharmacovigilance.

### Les lacunes

Dans l'état actuel de notre système, trois lacunes majeures restent à combler. Le premier problème est la difficulté d'orienter précocement la pharmacovigilance dès la mise sur le marché. On peut penser en effet que la découverte d'un effet indésirable médicamenteux serait plus rapide si celui-ci pouvait être pressenti. La confrontation des propriétés pharmacologiques de la molécule, des résultats toxicologiques et des données biologiques de tolérance dans les études de phase 3 est la solution actuellement adoptée. Cette méthode est souvent en défaut. Ainsi, la toxicité rénale en administration chronique d'anti-inflammatoires non stéroïdiens à fortes doses chez l'animal est pratiquement constante. Il n'existe pourtant à notre connaissance que quelques observations dans la littérature où une néphropathie interstitielle chronique est rapportée à l'utilisation prolongée de ces médicaments [7]. De la même manière, un gros effort est actuellement fait pour un recueil plus rigoureux dans les phases précoces des anomalies biologiques sanguines, hépatiques ou rénales. Il est impossible d'affirmer que ces anomalies puissent être prédictives d'un risque clinique. La seconde difficulté est l'impossibilité, avec nos méthodes actuelles, de définir la fréquence vraie d'un accident médicamenteux rare. L'approche habituelle est obtenue à partir des chiffres de vente. Suivant

les corrections apportées pour tenir compte de la durée du traitement, de la quantité réellement prescrite, et de celle réellement consommée, il n'est pas rare que la fréquence varie suivant les estimations de 1/5 000 à 1/50 000. Cela constitue un obstacle majeur à une évaluation du rapport risque/bénéfice et rend pratiquement impossible un classement des principes actifs, dans une même classe pharmacologique, en fonction de leur toxicité. Une telle tentative menée par la Food and Drug Administration dans la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens s'est d'ailleurs récemment soldée par un échec.

Enfin, avec la technique de la notification spontanée, il peut être difficile du fait de l'absence d'un groupe témoin d'affirmer la responsabilité du médicament. D'autres méthodes peuvent être également utilisées. Certaines visent à assurer un recueil complet de l'information et à rendre plus précis le calcul de la fréquence de l'effet indésirable. Ce sont les études de cohortes [8] ou les programmes de surveillance intensive des accidents médicamenteux en milieu hospitalier [9]. Certaines visent à comparer les données recueillies à celles observées dans un groupe témoin : études cas-témoin [10], études prescriptions-événements [11]. Du fait de l'infrastructure épidémiologique nécessaire à leur déroulement, peu d'études de ce type ont été menées en France.

### **Les effets indirects**

Les bénéfices du système dépassent largement le cadre du dépistage d'un effet médicamenteux négatif. Le dépistage précoce permet d'adapter rapidement l'information sur le maniement du médicament lorsque l'efficacité clinique autorise le maintien sur le marché du principe actif. On peut en espérer une diminution de la fréquence et de la gravité de l'effet indésirable. Une meilleure connaissance des effets indésirables déclenche souvent une recherche physiopathologique dont les conséquences scientifiques sont considérables. La baisse de la filtration glomérulaire induite parfois par

les anti-inflammatoires non stéroïdiens a permis de mieux comprendre le rôle des prostaglandines rénales dans la régulation de l'hémodynamique glomérulaire [12]. Les accidents d'insuffisance rénale aiguë provoqués par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion chez des patients porteurs d'une sténose de l'artère rénale ont remarquablement illustré le rôle de l'angiotensine dans le maintien de la filtration glomérulaire dans les situations de baisse du flux sanguin rénal [13]. Enfin, la pharmacovigilance peut contribuer à la découverte de nouveaux effets des principes actifs et être le point de départ d'indications cliniques inattendues comme cela a été le cas pour la clonidine et les bêta-bloquants dans le traitement de l'hypertension artérielle.

La mise en place du système expose néanmoins à des effets pervers qu'il convient d'éviter. En aval du dépistage de l'effet indésirable se situe la décision administrative vis-à-vis de la spécialité. Un retrait du médicament du marché est souvent décidé soit par la firme, soit par l'autorité administrative. La décision est parfois prise unilatéralement, dans l'urgence imposée par le pouvoir consommateur sans avoir pu aboutir à une appréciation correcte du rapport risque-bénéfice du principe actif. Cette politique risque de freiner considérablement le développement de nouveaux principes actifs. De plus, l'attention extrême aux problèmes de toxicité risque de faire négliger l'essentiel : l'efficacité. Ce risque est réel pour les phases précoces : il faut se garder de privilégier dans les phases 2 et 3 le recueil des données de tolérance aux dépens des données d'efficacité. Enfin, notre système de pharmacovigilance est actuellement fondé sur le report spontané de l'effet indésirable et la bonne volonté du médecin notificateur. La précision nécessaire pour l'évaluation de l'imputabilité justifie une étude exhaustive du dossier clinique. Celle-ci est parfois menée parallèlement par les centres de pharmacovigilance et le laboratoire fabricant. Elle peut être très longue et sa répétition risque de décourager les médecins même les plus motivés.

En conclusion, les progrès majeurs dans le recueil des effets indésirables des médicaments sont indéniables. Ces efforts doivent être poursuivis dans les essais effectués avant la mise sur le marché. Aucun système actuel de recueil des effets indésirables après commercialisation n'est totalement satisfaisant. Il nous paraît nécessaire de rechercher les moyens d'une commercialisation progressive des principes actifs avec surveillance intensive des 20 ou 30 000 premiers patients traités.

Enfin, le bénéfice attendu de la pharmacovigilance par les autorités administratives et par les médecins n'est sans doute pas totalement le même. Du côté administratif, la pharmacovigilance complète les autres dispositifs réglementaires du médicament afin de décider des mesures les plus efficaces pour qu'un effet indésirable médicamenteux n'ait pas de conséquence en terme de santé publique. L'attente médicale est sans doute plus large. Les médecins attendent que la pharmacovigilance les informe des effets indésirables, leur fournisse également les éléments du choix à l'intérieur d'une même classe pharmacologique en fonction de la fréquence de ces effets et enfin leur donne les moyens épidémiologiques de rapporter certaines anomalies cliniques à une cause médicamenteuse. La néphropathie des analgésiques est un bon exemple à méditer. Il aura fallu une cinquantaine d'années pour la reconnaître et prendre les mesures qui devraient assurer son éradication. Elle représentait, suivant les pays, 3 à 20 % de toutes les causes d'insuffisance rénale justifiant dialyse et transplantation. Il n'est pas certain que le système actuel du report spontané assure la détection précoce de telles maladies. Une recherche épidémiologique, associée au système de la notification spontanée, est donc également nécessaire.

**Alain Baumelou**

*Service de néphrologie, hôpital la Pitié, 75651 Paris Cedex 13.*

**Élisabeth Baumelou**

*Service d'hématologie, hôpital Foch, 92150 Suresnes.*