

L'organisation de la pharmacovigilance en France, en Europe et dans le monde

De l'AMM à l'utilisation d'un traitement innovant : quel parcours ! (3)

Bénédicte Lebrun-Vignes



médecine/sciences 2019 ; 35
(hors série n° 1) : 37-9

► Recevoir un nouveau médicament pour soigner une maladie rare signifie aussi en connaître potentiellement les effets secondaires, qu'ils soient déjà connus ou pas encore. Leur signalement intéresse au plus haut point les équipes de pharmacovigilance, dont le rôle consiste à surveiller de près la pharmacopée et à prévenir le risque d'événements indésirables qui résultent de son utilisation. Gros plan sur une discipline à l'image souvent malmenée. ◀



Responsable du
Centre Régional de
Pharmacovigilance Groupe
Hospitalier Pitié-Salpêtrière,
47-83, boulevard de
l'Hôpital, 75013 Paris, France.
benedicte.lebrun-vignes@aphp.fr

Mais c'est quoi ? Et puis ça sert à quoi ? Ils ont toujours un train de retard. Ils demandent de remplir d'énormes dossiers. Ils n'y connaissent rien à la médecine et au terrain... Toutes ces phrases sont dites à propos de la pharmacovigilance. Dans la vraie vie, tout commence par un patient et son médecin qui réfléchissent, au mieux ensemble, à un événement indésirable. Le premier bon réflexe à avoir, c'est de se demander si un médicament est en cause. Le deuxième, c'est de contacter un centre de pharmacovigilance pour en discuter. Est-il possible que cet événement soit lié au médicament ou non ? Cet effet est-il connu ? Le centre de pharmacovigilance mène une réflexion sur le rôle du médicament (imputabilité) dans la survenue de l'évènement, avant d'apporter une réponse au clinicien : oui il s'agit d'un effet indésirable du médicament, non ce n'en est pas un, ou peut-être... Le centre enregistre le cas dans la base nationale de pharmacovigilance. Gérée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), elle est indépendante des laboratoires pharmaceutiques. En parallèle, les industriels du médicament fournissent à l'ANSM des éléments qu'ils recueillent auprès des prescripteurs, des patients ou des associations de patients. À partir de ces différentes remontées vont pouvoir être identifiés de nouveaux effets indésirables, de nouvelles précautions d'emploi ou contre-indications d'un médicament, voire des arguments en faveur de son retrait du marché. Ces données figurent dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) que l'on peut consulter notamment sur la Base de données publiques des médicaments¹ qui est en accès libre.

Des acteurs de proximité

En France, le système national de pharmacovigilance repose sur un réseau de 31 centres régionaux. Six d'entre eux sont localisés en Île-de-France, dans des hôpitaux de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP) : Hôpital Européen Georges Pompidou, Saint-Antoine, Pitié-Salpêtrière, Cochin, Fernand Widal et Henri Mondor. Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) sont coordonnés par l'ANSM, qui est l'une de leurs tutelles. L'autre est représentée par les Agences régionales de santé (ARS). Les CRPV sont tous implantés dans des établissements publics de santé (centre hospitalo-universitaire ou CHU) et dirigés par un médecin pharmacologue. Leurs équipes, de taille variable, comptent des médecins, des pharmaciens et de plus en plus souvent des attachés de recherche clinique (ARC) pour recueillir, documenter et enregistrer les observations. Les CRPV sont à la disposition des professionnels de santé, qu'ils soient médecins ou autres, hospitaliers ou libéraux, mais aussi des particuliers d'un territoire donné. Le centre de la Pitié-Salpêtrière couvre par exemple les 5^e, 8^e et 13^e arrondissements de Paris. C'est un centre à la fois de pharmacovigilance et d'information sur le médicament. Pour déclarer un événement indésirable médicamenteux à un centre de pharmacovigilance quel qu'il soit, tous les moyens sont bons : courrier, compte rendu d'hospitalisation, appel téléphonique, e-mail, fax ou télédéclaration

¹ <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>



Et dans les maladies neuromusculaires ?

- Indiqué dans la maladie de Pompe, l'α-glucosidase alfa (Myozyme®) est à l'origine de :
 - 34 cas d'effets indésirables, dont 12 cas « graves », déclarés et enregistrés dans la Base nationale de pharmacovigilance,
 - 1 228 cas d'effets indésirables, dont 58 % déclarés en Europe, enregistrés dans la base mondiale de pharmacovigilance de l'OMS.
 - Pour le nusinersen (Spinraza®), qui est utilisé dans l'amyotrophie spinale infantile, sont recensés :
 - 7 cas d'effets indésirables, dont 4 cas « graves », déclarés et enregistrés dans la Base nationale de pharmacovigilance de l'ANSM,
 - 1 344 cas d'effets indésirables, dont 13 % déclarés en Europe, enregistrés dans la base mondiale de pharmacovigilance de l'OMS.
- (Données au 12/09/2018)

sur le site Internet du CRPV concerné². Depuis mars 2017, il existe également un Portail de signalement des événements sanitaires indésirables³. Dépendant du ministère chargé de la santé, il est ouvert aux particuliers et aux professionnels de santé. Il transmet tout signalement en lien avec un médicament au centre régional de pharmacovigilance approprié. Ce portail a été largement expérimenté avec les près de 40 000 déclarations liés Lévothyrox® réalisés entre 2017 et 2018. Pour être pris en compte au mieux, un signalement doit comporter une source identifiable (le notificateur), un patient identifiable (au minimum son âge et ses initiales) pour éviter la création de doublon, le nom du produit suspecté et la nature de l'effet indésirable.

Une enquête très argumentée

Le rôle du « pharmacovigilant » est de recueillir la déclaration d'évènement indésirable médicamenteux ou la demande d'avis, de l'enrichir en contactant le déclarant pour recueillir des informations complémentaires et de l'analyser afin de se prononcer sur l'imputabilité, c'est-à-dire sur le lien de causalité entre l'évènement indésirable et le médicament. Il utilise pour ce faire des éléments simples et de bon sens : la chronologie, la sémiologie, la bibliographie et les bases de pharmacovigilance. La chronologie vise à récapituler, jour par jour, à la fois l'ensemble des prises médicamenteuses (introduction, arrêt et réintroduction éventuels pour chaque produit) et les manifestations cliniques ou paracliniques (début, évolution). Ce travail peut prendre beaucoup de temps. Un patient hospitalisé dans un service de réanimation pendant trois semaines peut avoir reçu plus de 20 médicaments. La sémiologie, c'est l'évènement indésirable. Il peut s'agir par exemple d'une éruption cutanée. Cette appellation générique regroupe des tableaux très divers. Le pharmacovigilant cherche à établir un diagnostic beaucoup plus précis, en s'aidant de l'examen clinique et des examens paracliniques. Ce diagnostic précis l'aide à éliminer d'autres étiologies. Une éruption cutanée peut être liée à un médicament, mais aussi à une infection virale ou bactérienne.

² Les adresses Internet des différents centres régionaux de pharmacovigilance figurent sur le site www.ansm-sante.fr, à la rubrique « Déclarer un effet indésirable ».

³ <http://signalement.social-sante.gouv.fr/>

Le dernier outil est la bibliographie. Un grand nombre de ressources sont disponibles, du portail international des publications référencées Pubmed (en accès libre), à l'application professionnelle Vidal Hoptimal® (destinée aux établissements de santé) et aux bases de pharmacovigilance. Son analyse terminée, le pharmacovigilant répond au déclarant par téléphone et/ou par courrier, et le cas échéant sur le dossier médical informatisé. Il donne son avis sur l'imputabilité du ou des médicaments, et éventuellement propose une conduite à tenir : arrêt et contre-indication, ou poursuite du traitement. Si le rôle d'un médicament dans l'évènement indésirable déclaré est retenu, les données anonymisées sont enregistrées (codage) dans la Base nationale de pharmacovigilance. Créée en 1985, et alimentée par l'ensemble des CRPV, elle rassemble aujourd'hui près de 765 000 effets indésirables médicamenteux, au rythme de 45 000 et 50 000 nouveaux cas chaque année. Ces données nationales sont transmises à la base de pharmacovigilance de l'Agence européenne du médicament (*European medicines agency* ou EMA). Elles sont également transmises à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qui possède une base de données internationales nommée Vigilyze. Elle se localise en Suède (*Uppsala monitoring center*) et compile désormais 18 millions de cas.

Consulter ces différentes sources fournit des informations quantitatives (nombre d'évènements déclarés pour un médicament donné) mais aussi qualitative. La base nationale de pharmacovigilance donne accès par exemple à de nombreux détails pour chaque observation anonymisée. Lorsque l'évènement indésirable déclaré ne fait pas partie des effets attendus du médicament, au regard du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et de la bibliographie, le Comité technique de pharmacovigilance de l'ANSM est alerté et peut décider, en fonction du nombre de cas et de leur gravité, de demander une modification du RCP (ajout d'une précaution d'emploi, d'une contre-indication) voire un retrait du médicament, en lien avec les autorités de santé européennes. Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance peuvent également être amenés à mener des études de pharmaco-épidémiologie.

En finir avec la sous-déclaration

Dans ce champ des maladies rares en particulier, et au-delà dans toutes les spécialités, les professionnels de santé, les patients et leurs associations ont doublement intérêt à signaler un possible effet indésirable médicamenteux. Cet intérêt est d'abord individuel. Le pharmacovigilant donne au déclarant un avis le plus éclairé possible sur le ou les médicaments suspects et sur la nécessité de le contre-indiquer chez le patient concerné, ou au

contraire sur la possibilité de poursuivre le traitement. C'est essentiel. L'intérêt du signalement est également collectif puisque chaque cas signalé permet d'alimenter le réseau national et international de pharmacovigilance, qui génère en retour si nécessaire des alertes utiles à tous. ♦

From label to delivery of an innovative treatment: what a journey! (3)

The organization of pharmacovigilance in France, in Europe and worldwide

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Un point de vue institutionnel De l'AMM à l'utilisation d'un traitement innovant : quel parcours ! (4)

Jonathan Belcastro



médecine/sciences 2019 ; 35
(hors série n° 1) : 39-41

> Le chemin qui conduit à la mise à disposition d'une innovation thérapeutique dans les services hospitaliers, où les patients pourront en bénéficier, supporte de nombreux ralentissements. Administrations, professionnels de santé, industriels et patients, nous avons tous notre part de responsabilité dans cette inertie, mais aussi des propositions à faire pour que s'accélère l'accès aux médicaments innovants. <



Directeur de la Recherche clinique et de l'innovation au CHU de Bordeaux, place Amélie Raba Léon, 33000 Bordeaux, France.
jonathan.belcastro@chu-bordeaux.fr

Le dispositif français d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) a été conçu dans l'objectif d'accélérer la mise à disposition des médicaments destinés à traiter des maladies graves ou rares pour lesquelles n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché.

Un outil exceptionnel, mais imparfait

Cette dérivation du parcours classique qui mène à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) fonctionne bien. Elle permet aux hôpitaux d'être remboursé. Aucun directeur d'établissement de santé ne peut arguer du fait qu'un traitement innovant sous ATU coûte trop cher. De même, en post-AMM, le système de la liste en sus autorise une prise en charge à 100 % des dépenses de l'hôpital. Ce modèle français a fait l'objet d'un rapport d'information du Sénat, publié en 2018 [1].

Les changements de la procédure des ATU nominative et de cohorte opérés en septembre 2018, avec la dématérialisation de certaines étapes, devraient permettre d'améliorer la réactivité des acteurs (médecins et Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) et donc de réduire les délais. Le système a cependant des limites. Sur

les 25 000 à 27 000 ATU délivrées chaque année, toutes ne concernent pas, soyons honnêtes, des ruptures d'innovation. De plus, des études d'efficacité en vie réelle restent nécessaires. Les industriels du médicament devraient, quand ils disposent des premiers résultats, commencer à les communiquer aux spécialistes afin que ces derniers puissent notamment affiner leur appréciation des bénéfices et des risques. Une dernière limite du système des ATU concerne la complexité du modèle de financement, depuis la refonte intervenue en 1997. Sur ce point, le rapport d'information du Sénat émet des propositions, et notamment celle de rendre le dispositif plus rapide et plus souple, mais révisable à tout moment sur la base des données obligatoirement produites au cours des phases d'ATU et de post-ATU. Le rapport parlementaire propose également d'autoriser les initiations de traitement après délivrance de l'AMM pour les ATU nominatives, et de délivrer des ATU par indication (et non plus par produit) de manière à couvrir les situations d'extension d'indication

