



WORLD HEALTH ORGANIZATION  
ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

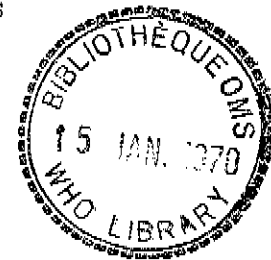
INDEX

PROJET PILOTE OMS DE RECHERCHE SUR LA PHARMACOVIGILANCE INTERNATIONALE

RAPPORT D'UNE REUNION DE CONSULTANTS

Genève, 17-20 novembre 1969

Table des matières



	<u>Pages</u>
1. SITUATION ACTUELLE DE LA PHARMACOVIGILANCE INTERNATIONALE .....	3
1.1 Objet de la pharmacovigilance .....	3
1.2 Systèmes nationaux de surveillance .....	3
1.3 Coopération internationale .....	4
1.4 Perspectives d'avenir .....	4
2. LE PROJET PILOTE DE RECHERCHE DE L'OMS .....	4
2.1 Rapport de la réunion de chercheurs (DMO/69.2, septembre 1969) .....	4
2.2 Etat d'avancement du projet .....	5
2.3 Transformation future du projet en centre opérationnel .....	5
2.4 Utilité pour d'autres activités .....	6
3. OBJECTIFS DE LA PHARMACOVIGILANCE INTERNATIONALE .....	6
3.1 Mettre des méthodes au point .....	6
3.2 Etablir un système opérationnel .....	6
3.3 Diffuser les informations .....	6
3.4 Relier le projet aux autres activités de l'OMS .....	6
3.5 Stimuler d'autres projets de pharmacovigilance .....	7
3.6 Renforcer la prise de conscience des problèmes posés par les réactions adverses .....	7
4. RECOMMANDATIONS .....	7
4.1 Etablissement du programme opérationnel .....	7
4.2 Recommandations techniques .....	7
4.3 Echanges de personnel .....	8
4.4 Transmission d'informations aux Etats Membres .....	8
4.5 Mesures éducatives .....	8
4.6 Réunions de consultants .....	9

DMO/69.3

The issue of this document does not constitute formal publication. It should not be reviewed, abstracted or quoted without the agreement of the World Health Organization. Authors alone are responsible for views expressed in signed articles.

Ce document ne constitue pas une publication. Il ne doit faire l'objet d'aucun compte rendu ou résumé ni d'aucune citation sans l'autorisation de l'Organisation Mondiale de la Santé. Les opinions exprimées dans les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

Consultants

Dr J. Bishop, Directeur du Bureau des Services consultatifs pour les Drogues, Direction des Aliments et Drogues, Ministère de la Santé nationale et du Bien-Etre social, Ottawa, Canada

Professeur L. E. Cluff, Department of Medicine, University of Florida, Gainesville (Flo.), Etats-Unis d'Amérique (Président)

Dr B. A. Cole, Deputy Associate Commissioner for Science, Food and Drug Administration, Administration, Washington, D.C., Etats-Unis d'Amérique

Professeur J. Crooks, Department of Pharmacology and Therapeutics, University of Dundee, Royaume-Uni (Rapporteur)

Professeur D. J. Finney, Department of Statistics, University of Edinburgh, Royaume-Uni

M. E. R. Lannon, Assistant Administrator for Administration, Consumer Protection and Environmental Health Service, Department of Health, Education and Welfare, Washington, D.C., Etats-Unis d'Amérique

Professeur A. Liljestrand, Statens Farmaceutiska Laboratorium, Stockholm, Suède

Sir William Morrow, Chairman, Australian Drug Evaluation Committee, Sydney, N.S.W., Australie

Professor O. Smahel, Directeur de l'Institut de Thérapeutique expérimentale, Prague, Tchécoslovaquie

Professeur O. N. Wade, Department of Therapeutics and Pharmacology, Queen's University of Belfast, Royaume-Uni (Rapporteur)

Secrétariat

Dr H. Halbach, Directeur de la Division de la Pharmacologie et Toxicologie, OMS, Genève

Dr B. W. Royall, Chef du Service de la Pharmacovigilance, OMS, Genève (Secrétaire)

Dr J. Venulet, Senior Project officer, projet pilote OMS de recherche, Alexandria, Virginie, Etats-Unis d'Amérique

Une réunion de consultants s'est tenue à Genève du 17 au 20 novembre 1969 pour étudier l'évolution future de la pharmacovigilance internationale, spécialement en ce qui concerne le projet pilote de recherche de l'OMS, compte tenu de la situation actuelle en la matière. Le Dr L. Bernard, Sous-Directeur général, ouvrant la réunion, s'est félicité que des consultants expérimentés soient venus donner des avis à l'OMS pour son futur programme de pharmacovigilance.

## 1. SITUATION ACTUELLE DE LA PHARMACOVIGILANCE INTERNATIONALE

### 1.1 Objet de la pharmacovigilance

La surveillance des malades et des médicaments en vue du dépistage des réactions adverses a pour objet essentiel de déterminer le plus rapidement possible le risque qu'un médicament ne produise des effets indésirables qui n'auraient pas été décelés au cours des essais cliniques.

Les maladies provoquées par les médicaments ont pris des proportions alarmantes ainsi que le montre la citation suivante :

"Il y a peut-être environ 5 % des lits de nos hôpitaux généraux qui sont occupés par des malades victimes, dans une plus ou moins large mesure, des efforts que nous faisons pour les traiter. Or l'incidence des réactions adverses aux médicaments n'est pas bien connue, et il arrive même souvent que des réactions graves ne soient pas décelées comme telles. Il est donc urgent de soumettre ces réactions à des études épidémiologiques sérieuses. Corrélativement, il est d'une grande importance d'assurer la collecte, la mise en tableaux et l'analyse de ces réactions à l'échelon national et, ultérieurement, à l'échelon international."<sup>1</sup>

On a pris conscience de la fréquence et de la gravité des réactions adverses aux médicaments au moment où la production de médicaments possédant une grande activité pharmacologique et une grande efficacité thérapeutique augmentait considérablement. Le drame de la thalidomine a montré que d'autres accidents se produiraient si des mesures préventives n'étaient pas prises. Plus récemment, 3500 décès ont été attribués dans un pays à l'emploi d'aérosols pressurisés contenant des amines sympathomimétiques pour le traitement de l'asthme.<sup>2</sup>

Il est donc devenu évident que l'emploi de tout médicament à des fins médicales exige que l'on connaisse aussi bien ses effets adverses que son efficacité thérapeutique. Le fait que la fréquence et la gravité des effets adverses constitue l'une des principales faiblesses de la thérapeutique moderne; cette constatation a conduit un certain nombre de pays à créer des systèmes de pharmacovigilance.

### 1.2 Systèmes nationaux de surveillance

La plupart des systèmes nationaux s'appuient sur les notifications que les médecins adressent spontanément au centre national compétent au sujet des réactions adverses présumées. Après avoir vérifié soigneusement les données qui lui ont été ainsi communiquées, le centre procède à des analyses et à des investigations complémentaires pour déterminer s'il existe ou non une relation entre le médicament en cause et la réaction présumée. Les méthodes qu'il applique à cet effet dépendent des conditions propres au pays et varient selon le médicament, la réaction et la population exposée au risque. Le centre peut, par exemple, organiser des études prospectives et rétrospectives ou se fonder sur la pharmacovigilance intensive en milieu hospitalier (Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., N° 425).

<sup>1</sup> Dunlop, Sir Derrick (1969) Brit. Med. J., 2, 622.

<sup>2</sup> Imman, W. H. W. & Adelstein, A. M. (1969) Lancet, 2, 279.

En raison du caractère universel du problème et étant donné que la détection de certaines réactions graves exige la possession de renseignements couvrant de vastes populations, la nécessité d'une coopération internationale dans ce domaine s'est vite imposée.

### 1.3 Coopération internationale

L'OMS a mis sur pied un projet pilote de recherche ayant pour objet la collecte, l'analyse et la diffusion de renseignements relatifs aux réactions adverses aux médicaments, d'après les rapports envoyés par les centres nationaux. Un rapport d'une réunion de chercheurs<sup>1</sup> expose en détail les méthodes mises au point et adoptées à cet effet. Le projet pilote fournit maintenant au service de la Pharmacovigilance de la Division de la Pharmacologie et Toxicologie de l'OMS un outil qui devrait permettre de développer le travail des centres nationaux. Ce projet était manifestement indispensable pour procurer aux centres nationaux des renseignements provenant de populations plus vastes, améliorer les communications entre les centres et fournir à ceux-ci des avis et une aide techniques.

### 1.4 Perspectives d'avenir

Les réactions adverses aux médicaments sont devenues un problème sanitaire de grande envergure. Quelle que soit la forme que prendra la coopération internationale dans ce domaine, beaucoup d'autres pays voudront s'y rallier. Il est probable que les méthodes utilisées se perfectionneront avec le temps de sorte qu'il en résultera une amélioration de la qualité des données, de leur analyse et de leur interprétation.

On notera que l'objet de la pharmacovigilance n'est pas de retirer des médicaments de l'arsenal thérapeutique mais de les utiliser d'une manière plus judicieuse parce que plus éclairée.

La mise en place de systèmes nationaux et internationaux de pharmacovigilance s'accompagnera vraisemblablement dans de nombreux pays de la création de départements de pharmacologie clinique dans les hôpitaux et universités, et ces deux types d'institutions exerceront l'un sur l'autre un effet stimulant. On peut prédire que, au cours de la prochaine décennie, l'étude des réactions adverses aux médicaments deviendra une branche toujours plus importante de la thérapeutique.

## 2. LE PROJET PILOTE DE RECHERCHE DE L'OMS

C'est en tenant compte de ce qui précède - situation actuelle et perspectives d'avenir - que les consultants ont étudié le projet pilote de l'OMS.

### 2.1 Rapport de la réunion de chercheurs (DMO/69.2, septembre 1969)

Les consultants étaient saisis du rapport du groupe de chercheurs (Genève, 22-27 septembre 1969) chargé d'examiner le projet pilote OMS de recherche sur la pharmacovigilance internationale (DMO/69.2). Les réalisations techniques à l'actif du projet ont fait aux consultants une impression favorable. Elles montrent la valeur du personnel qui y est affecté, et le rapport montre que le projet a déjà apporté une contribution importante aux problèmes de surveillance des réactions adverses aux médicaments.

Les consultants ont souscrit aux conclusions du rapport et ont formulé les observations suivantes.

---

<sup>1</sup> Projet pilote OMS de recherche sur la pharmacovigilance internationale; rapport d'une réunion de chercheurs, septembre 1969 (DMO/69.2).

## 2.2 Etat d'avancement du projet (DMO/69.2, section 3)

Les consultants ont noté le travail important réalisé pour la mise au point des méthodes de traitement, enregistrement, stockage, couplage et restitution des données, travail dont la description figure à l'appendice C. Des méthodes devant faciliter la validation et l'évaluation des données sont également en cours d'élaboration. Des listes de termes préconisés pour désigner les réactions adverses et une classification des médicaments ont déjà rendu de très grands services aux centres de pharmacovigilance des pays qui participent au projet; elles sont appelées à en rendre également aux pays qui constitueront à leur tour des centres nationaux et, de plus, ces outils de travail ont facilité l'échange de renseignements entre les centres nationaux et l'OMS.

## 2.3 Transformation future du projet en centre opérationnel (DMO/69.2, section 4)

Les consultants ont étudié cette section du rapport avec beaucoup d'intérêt. Ils ont proposé que l'on continue de chercher des méthodes permettant de faire un tri dans les rapports que les centres nationaux doivent transmettre à l'OMS, pour éviter que le Centre OMS ne soit inondé de données non indispensables. En outre il serait bon de déterminer la période pendant laquelle les rapports doivent être conservés dans la mémoire de l'ordinateur.

Les consultants ont fait remarquer que l'expression "alerte rapide" - devenue courante aujourd'hui - prêtait à confusion. Ils ont proposé de lui en substituer une autre\* qui soit plus conforme aux faits lorsque, en raison du nombre ou de la nature des rapports, le Centre OMS ou un centre national estiment qu'il y a lieu de faire un supplément d'enquête. Aucune décision concernant un médicament ne devrait normalement être prise avant que cette enquête supplémentaire n'ait été menée à bien et les résultats interprétés.

Le projet pilote avait pour but l'étude de la possibilité d'organiser un système international de surveillance des réactions adverses aux médicaments, à l'aide de renseignements fournis par les centres nationaux. Sans aucun doute, il y aura des cas où le caractère alarmant de quelques rapports provenant de différents pays n'apparaîtra qu'à la lumière de leur confrontation au Centre de l'OMS. En outre, chaque centre national devra souvent réviser ses propres données sur une réaction présumée, d'après les rapports de synthèse que lui fournira le Centre de l'OMS.

Le Centre de l'OMS sera sans doute particulièrement utile aux pays participants dont le centre national ne récolte qu'un nombre relativement faible de rapports, puisqu'ils pourront en obtenir des données complémentaires. Lorsque le Centre de l'OMS fonctionnera à plein, tous les pays, y compris ceux qui ne participent pas directement au projet, pourront en profiter.

A mesure que le programme international de pharmacovigilance se développera, il faudra envisager la possibilité de déceler des réactions adverses retardées comme les anomalies foetales ou les carcinogènes.

Les consultants ont été d'avis que la pharmacovigilance intensive en milieu hospitalier devrait être développée (voir Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn. N° 425). Elle pourrait apporter une importante contribution au système de notification spontanée et aider à évaluer les associations présumées entre médicaments et réactions adverses. Les consultants ont noté avec satisfaction l'intérêt que le projet pilote de recherche accorde à cette question ainsi

---

\* Il a été proposé d'adopter le mot "signal" suivi d'un adjectif ou d'un nom propre. Aucun adjectif adéquat n'ayant été trouvé lors de leur réunion, les consultants ont proposé l'emploi d'un nom propre, ce qui supprimerait les difficultés de langue et d'interprétation. C'est le nom du Dr Halbach qui a été retenu en raison de ses travaux dans ce domaine; il conviendrait donc d'employer l'expression "Signal Halbach".

que le rôle important que le projet peut jouer d'une part en ce qui concerne la standardisation des méthodes utilisées dans ce domaine et d'autre part pour faciliter les relations entre les centres où la pharmacovigilance intensive en milieu hospitalier est entreprise.

Il faudra en outre mettre au point des méthodes optimales de diffusion dans tous les pays des renseignements sur les réactions adverses aux médicaments et sur les décisions prises par les centres nationaux.

#### 2.4 Utilité pour d'autres activités (DMO/69.2, point 5)

Les consultants ont estimé que la mise au point de la terminologie relative aux réactions adverses et de la liste de référence des médicaments étaient des résultats extrêmement importants. La Classification internationale des Maladies devrait être révisée en fonction de ces documents. Ce serait là une contribution majeure aux futurs progrès de la pharmacovigilance. La classification thérapeutique et pharmacologique des médicaments réalisée dans le cadre du projet pilote a été présentée dans un document de travail étudié par le symposium européen sur la consommation des médicaments qui s'est tenu à Oslo, en novembre 1969. Elle a été très bien accueillie par les participants. En outre, les listes de termes préconisés pour désigner les réactions adverses ainsi que les classifications de médicaments permettront sans doute d'améliorer diverses statistiques relatives aux médicaments.

### 3. OBJECTIFS DE LA PHARMACOVIGILANCE INTERNATIONALE

L'objectif principal de tout programme de pharmacovigilance doit être d'améliorer et de rendre plus rationnelle la pratique thérapeutique dans le monde entier, en permettant d'identifier les réactions adverses aux médicaments et, chaque fois que possible, de les éviter.

Pour ce faire, et compte tenu de l'expérience acquise par le projet pilote de recherche, les objectifs immédiats devraient être les suivants :

#### 3.1 Mettre des méthodes au point

Le projet pilote de recherche a atteint des résultats importants dans l'élaboration de listes de référence des médicaments et de classification des médicaments et réactions adverses. Il faudrait poursuivre la préparation de programmes d'ordinateur pour les analyses courantes, les dispositifs d'alerte et diverses recherches spéciales.

#### 3.2 Etablir un système opérationnel

Le projet pilote de recherche a constitué un noyau de personnel qualifié, mais il est maintenant essentiel d'assurer le passage à une nouvelle phase. Le service de Pharmacovigilance de l'OMS devrait également prévoir la participation d'autres centres nationaux, ainsi que les ajustements que cela peut exiger en matière d'organisation et de méthodes.

#### 3.3 Diffuser les informations

Il faut que les informations rassemblées soient rapidement et efficacement diffusées. Une étude détaillée de la question sera indispensable pour atteindre le but ultime, qui est d'informer convenablement tous les Etats Membres.

#### 3.4 Relier le projet aux autres activités de l'OMS

Un échange d'observations entre le projet de pharmacovigilance et les divisions intéressées de l'OMS peut être utile pour ce projet, et favoriser la création de systèmes de surveillance dans d'autres branches. L'installation ultérieure du projet à Genève devrait faciliter de tels échanges.

### 3.5 Stimuler d'autres projets de pharmacovigilance

Les systèmes existants de pharmacovigilance intensive en milieu hospitalier peuvent apporter de précieux renseignements susceptibles d'aider à évaluer les données fournies par les centres nationaux. Le service OMS de Pharmacovigilance devrait continuer à encourager l'établissement de programmes de pharmacovigilance en milieu hospitalier ou dans d'autres cadres à des fins déterminées.

### 3.6 Renforcer la prise de conscience des problèmes posés par les réactions adverses

Il importe d'attirer l'attention des membres du corps médical et des professions connexes sur l'importance que présente l'observation des réactions adverses présumées en rapport avec des médicaments, ainsi que sur le devoir qu'ils ont de les notifier.

## 4. RECOMMANDATIONS

Se fondant sur leur examen des documents ad hoc et sur leurs délibérations, les consultants formulent les recommandations suivantes :

### 4.1 Etablissement du programme opérationnel

Le projet devrait entrer dans la phase opérationnelle primaire (voir le rapport de septembre des conseillers techniques).<sup>1</sup> Il faudrait prendre des dispositions prévoyant une évaluation d'ensemble des progrès techniques réalisés avant le passage à la phase opérationnelle proprement dite.

Etant donné la nécessité urgente d'un système pleinement opérationnel, cette évaluation devrait être faite trois ans au plus tard après le début de la phase opérationnelle primaire.

### 4.2 Recommandations techniques

Les consultants ont accepté les recommandations techniques formulées dans le rapport du groupe de chercheurs<sup>1</sup> et en particulier les recommandations 7.3 à 7.7 reproduites ci-dessous :

#### Objectifs (7.3)

"a) Il faudrait s'efforcer particulièrement d'exploiter et de développer le système de programmation d'ordinateur, qui fonctionne déjà avec beaucoup d'efficacité, et d'organiser la production régulière d'analyses standardisées ainsi que le renvoi de renseignements aux centres nationaux. Il faudrait, à cette fin, prendre note de nombreuses suggestions faites sur des points de détail au cours de la réunion, en les considérant non pas comme des recommandations fermes mais comme des idées à mettre à l'épreuve des faits.

b) Il conviendrait d'étudier spécialement la mise au point de dispositifs d'alerte automatique qui attireraient l'attention sur certains problèmes dès que les faits accumulés le justifieraient et qui déclencheraient, en vue de leur interprétation, des recherches des données mises en mémoire.

c) Le personnel du Centre OMS devrait continuer à étudier les fichiers et les méthodes d'exploitation des données afin d'améliorer encore l'ensemble du système. On a besoin, par exemple, d'étudier la qualité de l'évaluation de la gravité des réactions, de déterminer les différences des constatations faites suivant les pays, et de voir ce qu'apporte le contrôle ultérieur des réactions enregistrées."

<sup>1</sup> Projet pilote OMS de recherche sur la pharmacovigilance internationale; rapport d'une réunion de chercheurs, septembre 1969 (DMO/69.2).

#### Evaluation (7.4)

"L'OMS devrait organiser périodiquement des réunions d'un petit groupe de consultants composé de membres expérimentés des centres nationaux; ce groupe ferait une évaluation des informations les plus récentes diffusées par le Centre international et donnerait des avis sur l'évolution du problème de la pharmacovigilance."

#### Communications (7.5)

"Le Centre OMS de pharmacovigilance devrait continuer à jouer le rôle d'organe d'échange d'informations entre les centres nationaux et encourager de toutes les manières possibles les échanges officiels et officieux de communications entre centres différents, échanges qui ont déjà permis d'obtenir d'importants résultats."

#### Vigilance intensive (7.6)

"La pharmacovigilance intensive dans les hôpitaux et dans la population qui font partie de la zone de compétence des centres nationaux devrait être coordonnée par l'OMS quand il y aurait lieu d'organiser des programmes à caractère international. Les informations fournies par les systèmes de vigilance intensive devraient servir à renforcer le réseau d'alerte rapide de l'OMS."

#### Participation (7.7)

"Le Centre OMS devrait envisager d'incorporer au système d'autres pays possédant des centres nationaux ou des centres spéciaux adéquats de pharmacovigilance et se tenir prêt à conseiller ces centres nationaux ou spéciaux sur les méthodes à appliquer."

#### 4.3 Echanges de personnel

Il faudrait établir un programme visant à promouvoir les échanges de personnel entre les centres nationaux et le Centre international afin d'obtenir :

- a) une meilleure intelligence des problèmes propres à chaque niveau;
- b) une plus grande uniformité dans les manipulations et le traitement des données dans les différents centres et,
- c) de meilleures communications entre les centres.

#### 4.4 Transmission d'informations aux Etats Membres

Au stade approprié de développement du Centre international, il faudrait instituer un système de transmission des informations à tous les Etats Membres, qu'ils possèdent ou non un centre national.

#### 4.5 Mesures éducatives

Des mesures devraient être prises pour faire mieux comprendre les réactions adverses, par exemple :

- a) publication d'articles sur le programme de pharmacovigilance de l'OMS et sur des projets connexes dans des revues médicales connues et par d'autres moyens;
- b) introduction d'un enseignement sur les réactions adverses et les méthodes de pharmacovigilance à tous les niveaux des études de médecine;
- c) adoption de dispositions prévoyant d'attacher temporairement certaines personnes au Centre de l'OMS afin qu'elles puissent ultérieurement aider à instituer des projets de pharmacovigilance dans leur pays; ces dispositions comporteront des programmes de bourses réguliers ou des programmes spéciaux.

4.6 Réunions de consultants

Outre les réunions prévues dans la recommandation 7.4 du rapport de septembre, il faudrait en organiser d'autres de manière qu'en confrontant les avis de spécialistes appartenant au système OMS de pharmacovigilance avec ceux de spécialistes travaillant en dehors des centres nationaux, on puisse avoir une vue plus large de la question.

REMERCIEMENTS

Les consultants ont tenu à souligner la fructueuse coopération établie entre les dix centres nationaux de pharmacovigilance, ainsi que l'appui substantiel fourni par le Gouvernement des Etats-Unis, sans lequel les réalisations du projet pilote auraient été impossibles.