



WORLD HEALTH ORGANIZATION
ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

ORIGINAL : ANGLAIS

REUNION SUR LA PHARMACOVIGILANCE INTERNATIONALE
(ROLE DES CENTRES NATIONAUX COORDINATEURS)

Genève, 20-25 septembre 1971



LE SYSTEME SUEDOIS DE PHARMACOVIGILANCE

par le

Dr Barbro Westerholm

Le Comité suédois des Réactions adverses aux Médicaments a été créé en octobre 1965 en tant qu'organe consultatif du Conseil national de la Santé et de la Protection sociale, en vue de mettre sur pied un système permettant de déceler dans les plus brefs délais possibles les réactions adverses aux médicaments, conformément à la recommandation de l'OMS.

Le 1er janvier 1971, le système suédois de pharmacovigilance est sorti du stade expérimental pour devenir pleinement opérationnel. Ses fonctions sont les suivantes :

1. rassembler, évaluer et stocker les informations concernant les réactions adverses aux médicaments;
2. étudier les problèmes particuliers que peut faire ressortir l'analyse des notifications reçues et, le cas échéant, chercher à établir un rapport entre le nombre de réactions adverses signalées et la consommation du médicament en cause, de manière à pouvoir estimer l'incidence de la réaction;
3. stimuler et diriger les recherches sur les réactions adverses aux médicaments, leur mécanisme, leur diagnostic, leur traitement et leur prévention;
4. tenir les médecins, les dentistes et autres groupes concernés au courant des principales réactions adverses aux médicaments et de leur fréquence et prendre les mesures que les notifications peuvent appeler;
5. réviser les notifications et les envoyer au Centre OMS de pharmacovigilance. Maintenir la liaison avec le Centre OMS et les centres nationaux de pharmacovigilance dans d'autres pays et leur envoyer tous renseignements susceptibles de les intéresser;
6. s'occuper de toutes les questions relevant de la compétence du Comité soumises par le Conseil national suédois de la Santé et de la Protection sociale ou par le Conseil des Médicaments.

Membres du Comité

Le Comité, organe consultatif du Conseil national suédois de la Santé et de la Protection sociale, se compose de dix membres représentant les secteurs suivants : pharmacologie, pharmacologie clinique, médecine interne, pédiatrie, psychiatrie, industrie pharmaceutique et contrôle des médicaments. Le Comité qui se réunit deux à quatre fois par an emploie à plein temps un médecin comme secrétaire.

DMO/71.2

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.

Un groupe de travail comprenant cinq membres a été créé au sein du Comité. Il se réunit toutes les six semaines et formule à l'intention du Comité des recommandations concernant la suite à donner aux notifications reçues.

Personnel permanent

Le personnel qui s'occupe des notifications parvenant au Comité appartient à la Division pharmacothérapique du Département des Médicaments (figure 1).

Il comprend trois membres : un médecin, un pharmacien et un secrétaire. Une secrétaire employée à temps partiel est chargée de la liaison avec l'OMS.

En outre, des programmeurs et des perforatrices de cartes travaillent à temps partiel pour le programme de pharmacovigilance à l'Institut Karolinska, qui a mis ses installations de calcul électronique à la disposition du Comité. C'est le Conseil national de la Santé et de la Protection sociale qui finance ces services.

Notifications à faire

En 1965, les médecins, puis, en 1969, les dentistes, ont été invités à signaler tous les effets adversés, tant bénins que graves, dus ou soupçonnés d'être dus à des médicaments nouveaux, c'est-à-dire à des médicaments enregistrés comme spécialités pharmaceutiques en Suède depuis moins de trois ans. Ils ont été en outre invités à notifier dans le cas des médicaments utilisés de longue date tous les effets secondaires graves non encore décrits ou inhabituels. Une formule (appendice I) a été adressée à tous les médecins en même temps qu'une lettre contenant des renseignements sur la manière de signaler les réactions adverses aux médicaments. Dans cette lettre, il était souligné que les médecins pouvaient aussi signaler les réactions adverses en adressant au Comité les copies de dossiers médicaux ou des fiches de sortie des malades.

Il est rapidement apparu que l'on n'avait pas défini assez clairement ce qui méritait d'être signalé au Comité. Aussi, en 1969, a-t-on envoyé aux intéressés une lettre circulaire dans laquelle il leur était indiqué qu'il fallait signaler pour les médicaments utilisés de longue date toutes les réactions d'une gravité telle qu'elles entraînaient l'hospitalisation, la prolongation du séjour à l'hôpital ou un congé de maladie et pour les médicaments nouveaux toutes les réactions adverses probables ou présumées (appendice II).

Formule de notification

La formule utilisée actuellement pour la notification des réactions adverses aux médicaments a été introduite en 1968. C'est une version modifiée de la formule de l'OMS. Les médecins peuvent aussi envoyer des fiches de sortie de malades ou des copies de rapports médicaux.

Source et contenu des notifications

Le nombre des notifications reçues n'a cessé d'augmenter, passant de 50 par mois environ en 1965-1968 à plus de 100 par mois en 1970 (tableau 1). La plupart sont envoyées par des médecins exerçant dans des hôpitaux (tableau 2). L'expérience a montré qu'elles émanent d'un très petit nombre de médecins. En 1970, 8,5 % seulement des médecins ont envoyé des notifications (tableau 3). Très peu de dentistes ont signalé des réactions adverses.

Les réactions adverses qui sont le plus fréquemment signalées sont les réactions cutanées, les troubles du foie et la thromboembolie (tableau 4). Ces deux dernières réactions sont dans une large mesure attribuées à l'utilisation de contraceptifs oraux. Les médicaments qui sont le plus souvent cités dans les rapports sont les substances chimiothérapeutiques, les contraceptifs oraux et les médicaments employés dans le traitement des maladies cardiovasculaires (tableau 5).

Traitement des notifications

Lorsqu'une notification parvient au Comité des Réactions adverses aux Médicaments, elle est en premier lieu étudiée par le médecin responsable. Celui-ci peut demander des renseignements complémentaires, par exemple sous la forme du dossier hospitalier, au médecin qui a envoyé la notification. Dans de rares cas, il peut aussi se mettre en rapport avec les malades. Des renseignements sont parfois demandés aux producteurs du médicament. Des recherches dans la littérature médicale peuvent être entreprises le cas échéant.

A intervalles réguliers (toutes les six semaines environ), le groupe de travail du Comité passe en revue les rapports et les évalue. Il formule à l'intention du Comité des recommandations sur les mesures à prendre.

La relation causale entre un médicament et une réaction est classée dans l'un des six groupes prévus à cet effet (appendice III). On peut naturellement contester la valeur d'un tel classement, qui ne peut jamais être vraiment exact. Mais il a son utilité lorsqu'il faut décider de la suite à donner à une notification.

Les renseignements reçus sont codés puis transcrits sur carte perforée et, ultérieurement, sur bande magnétique. Le système d'enregistrement et d'extraction des données est inspiré du système utilisé par le Centre international de pharmacovigilance, à Genève.

Causes des lacunes dans le système de notification

A en juger par les demandes qui nous parviennent, il semblerait que les intéressés ne sachent pas exactement ce qu'ils doivent signaler. Il se peut par exemple qu'un médecin ignore depuis combien de temps un médicament est commercialisé et qu'il soit par conséquent incapable de faire la distinction entre les médicaments nouveaux et ceux qui sont utilisés depuis longtemps.

Le manque de temps peut aussi empêcher un médecin de faire un rapport. La crainte de poursuites judiciaires et le fait que la notification n'a pas été rendue obligatoire sont d'autres facteurs qui expliquent que les cas ne sont pas tous notifiés.

Si les dentistes sont si peu nombreux à envoyer des notifications, cela s'explique sans doute en grande partie par le fait qu'ils ne prescrivent et n'administrent pas souvent de médicaments. Lorsque leurs patients présentent des réactions adverses, ils sont dirigés vers des médecins qui peuvent signaler ces cas.

Données provenant du système de couplage des dossiers hospitaliers

Des renseignements sur l'apparition de réactions adverses peuvent aussi provenir du système de couplage des dossiers hospitaliers, qui couvre environ 20 % de la population suédoise. D'ici quelques années, tous les hôpitaux suédois seront inclus dans ce système.

Les données enregistrées comprennent le numéro de l'hôpital, le numéro du département, le numéro du dossier médical (qui est rempli à la sortie de chaque malade) et le numéro d'identification du malade.¹ Outre ces données qui permettent de trouver le dossier dans lequel figurent des renseignements utiles pour des recherches plus intensives, chaque fiche contient aussi des informations présentant de l'intérêt sur le plan médical (tableau 6). Ces informations sont indiquées en toutes lettres ainsi que selon un code à cinq chiffres adapté de la Classification internationale des Maladies (CIM) pour l'indexage des dossiers hospitaliers. Le codage est fait dans les hôpitaux mêmes.

¹ Tous les citoyens suédois sont dotés d'un numéro d'identification composé de leur date de naissance et de quatre autres chiffres, dont l'un indique le sexe.

La version suédoise de la CIM comprend aussi des rubriques pour les complications imputables à l'emploi de médicaments. En Suède, chaque médicament porte un numéro de code que l'on peut trouver dans une brochure (Synonymregister över farmaceutiska specialiteter) distribuée à tous les médecins et contenant des renseignements sur les médicaments commercialisés dans le pays.

Lorsqu'un malade a été soigné dans un hôpital pour une réaction adverse, on l'indique dans son dossier en inscrivant le nom et le numéro de code du médicament en regard du diagnostic de sortie. Ainsi peut-on retrouver les malades traités en hôpital pour une réaction adverse à un médicament. Le point faible de cette formule est que les médecins ne pensent pas toujours à noter le médicament parmi les diagnostics de sortie.

Ce système a déjà servi à étudier la fréquence avec laquelle des maladies telles que l'agranulocytose ont été provoquées par des médicaments. On a réuni et examiné les dossiers médicaux de tous les malades hospitalisés pour agranulocytose de 1964 à 1968. Chez 50 % des malades, la maladie a sans doute été provoquée par des médicaments (tableau 7) alors que, pour le reste, d'autres causes (par exemple, le syndrome de Felty) sont plus probables (Westerholm & Reizenstein, 1971). Il y a actuellement en Suède 100 à 140 cas d'agranulocytose par an, dont la moitié sont provoqués par des médicaments. Au cas où cet ordre de grandeur se modifierait, on se reporterait aux dossiers médicaux pour rechercher si les médicaments ou d'autres facteurs externes sont à l'origine du changement observé.

Enquêtes spéciales

Le Comité a entrepris ou soutenu plusieurs enquêtes à la suite de notifications qu'il avait reçues de médecins ou d'autres centres de pharmacovigilance, ou qui étaient parues dans la littérature médicale.

C'est ainsi, par exemple, qu'une étude a été entreprise sur l'incidence de la jaunisse et de la thromboembolie chez les femmes suédoises prenant des contraceptifs oraux (Westerholm, 1970; Böttiger & Westerholm, 1971a). Une étude prospective a été faite sur l'incidence des réactions adverses provoquées par l'injection de produits de contraste (Bertler et al., 1971).

Des enquêtes ont également été faites sur l'incidence de l'agranulocytose (Westerholm & Reizenstein, 1971) et de la thrombocytopenie (Böttiger & Westerholm, 1971b,c) provoquées par les médicaments.

Diffusion de l'information

Deux ou trois fois par an, le Comité adresse au corps médical une lettre circulaire, concernant les notifications de réactions adverses qu'il a reçues. Ces lettres sont en même temps publiées dans la Revue médicale suédoise.

L'expérience a montré qu'une partie seulement du corps médical lit ces circulaires. A titre d'exemple, on peut citer le fait que les deux premiers avertissements concernant le métamizol et l'agranulocytose n'ont pas eu d'effet sur les ventes de ce médicament ou sur le nombre de cas d'agranulocytose. Ce n'est qu'après le troisième avertissement, lorsque les journaux, la radio et la télévision en ont parlé, que des résultats ont été obtenus.

Les enquêtes spéciales font l'objet de communications dans la presse scientifique. Lorsqu'il le juge nécessaire, le Comité fait connaître son opinion sur ces enquêtes dans des lettres circulaires, ainsi que dans la Revue médicale.

Coopération avec les autres centres nationaux

Pour un pays comme la Suède, dont la population est assez peu importante, il est indispensable de coopérer avec d'autres centres nationaux et internationaux pour résoudre des questions du type "qui est exposé ?" et "quelle est l'importance du risque ?" dans le cas de diverses préparations.

Deux exemples montreront l'utilité de la coopération entre plusieurs centres.

Une étude faite en collaboration par les Etats-Unis, le Royaume-Uni et la Suède a révélé que les femmes appartenant au groupe sanguin O sont moins exposées que les autres au risque de thromboembolie lorsqu'elles prennent des contraceptifs oraux ou pendant la grossesse (Jick et al., 1969).

Au cours d'une autre étude entreprise conjointement au Royaume-Uni, au Danemark et en Suède, il a été démontré que les femmes prenant des contraceptifs oraux contenant des doses élevées d'oestrogènes étaient plus exposées à ce risque que les femmes utilisant des préparations n'en contenant que de faibles doses (Inman et al., 1970).

Collaboration avec l'OMS

Depuis janvier 1968, les notifications sont reportées, après traduction, sur les formules de l'OMS et envoyées au Centre international de pharmacovigilance. A partir de juillet 1971, elles seront envoyées sur bandes magnétiques, ce qui permettra de part et d'autre de réaliser des économies considérables en travail et en temps. La Suède utilisant le même système d'ordinateur que le Centre international, la procédure est très simple. Des échanges de vues ont eu lieu constamment depuis un certain nombre d'années entre l'OMS et le Centre national suédois au sujet de la forme à donner aux notifications et du feed-back de l'information du Centre OMS.

Conclusions

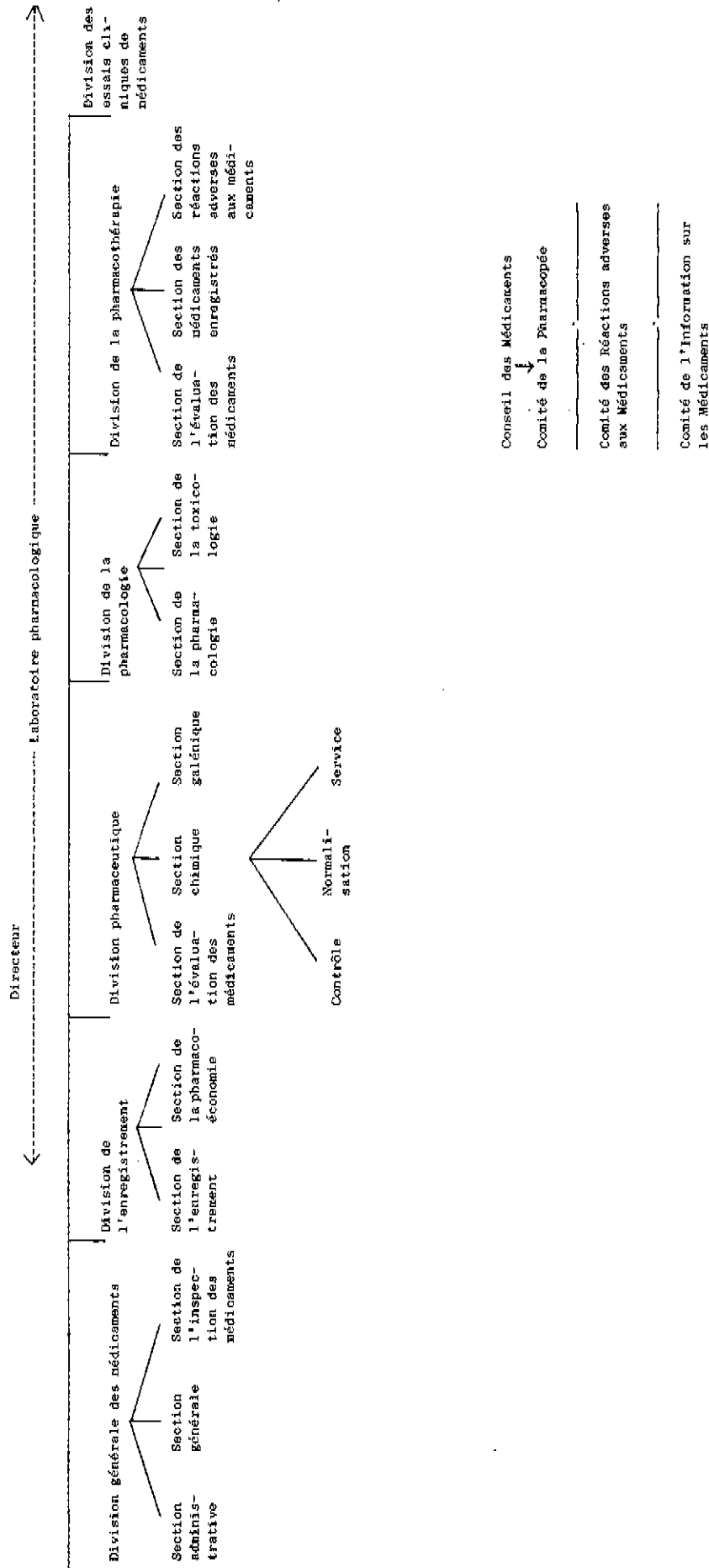
Il est important de se rendre compte des limitations des systèmes de notifications volontaires. En Suède, les lacunes du système de notification et le faible nombre d'habitants risquent de faire que les réactions adverses nouvelles et peu fréquentes ne seront décelées que tardivement. Par contre, si aux données disponibles venaient s'ajouter celles des autres pays, la détection pourrait se faire plus tôt.

Une fois qu'une réaction a été dépistée, il convient, en utilisant différentes méthodes, de chercher à confirmer ou infirmer le lien présumé de cause à effet entre le médicament et la réaction. Il faut aussi estimer l'incidence de la réaction et chercher quels malades y sont exposés. Dans de telles recherches, les pharmacologistes cliniciens, les biostatisticiens et les épidémiologistes jouent un rôle important. Au stade actuel, il y a certains avantages à étudier de petites populations, car il y est plus facile d'atteindre les médecins et les malades pour en obtenir un complément d'informations.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Bertler, A., Boréus, L.-O., Roos, B.-E., Rosén, A. & Westerholm, B. (1971) Adverse reactions of injectable radiological contrast media, Acta radiol. scand., à paraître
- Böttiger, L. E. & Westerholm, B. (1971a) Oral contraceptives and thrombo-embolism. Swedish experience, Acta. med. scand., à paraître
- Böttiger, L. E. & Westerholm, B. (1971b) Thrombocytopenia - incidence and etiology, Acta med. scand., à paraître
- Böttiger, L. E. & Westerholm, B. (1971c) Drug-induced thrombocytopenia, Acta med. scand., à paraître
- Inman, W. H. W., Vessey, M. P., Westerholm, B. & Englund, A. (1970) Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the Committee on Safety of Drugs, Brit. med. J., 2, 203-209
- Jick, H., Slone, D., Westerholm, B., Inman, W. H. W., Vessey, M. P., Shapiro, S., Lewis, G. P. & Worcester, J. (1969) Venous thromboembolic disease and ABO blood type, Lancet, 1, 539-542
- Westerholm, B. (1971) Thromboembolism and oral contraceptives. Current Problems in Fertility. Ed. A. Ingelman-Sundberg and N. O. Lunell, New York et Londres, Plenum Press

FIGURE 1. CONSEIL NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA PROTECTION SOCIALE
 DEPARTEMENT DES MEDICAMENTS



Lieu, date	Malade (nom de famille, prénom, date de naissance, numéro d'identité)
Nom du médecin	
Titre	
Nom en lettres capitales	
Adresse	
N° de téléphone	

Sexe masculin Sexe féminin

Réaction adverse, diagnostic et brève description	Date à laquelle la réaction adverse a été observée

Maladie principale

	Présentation	Voie d'administration	Posologie	Durée de la médication		Affection ou raison pour laquelle le médicament a été prescrit
				de	à	
Médicament suspect						
Autres médicaments						

INFORMATIONS DIFFUSEES PAR LE COMITE SUEDOIS DES REACTIONS ADVERSES AUX MEDICAMENTS

Rapport N° 9

La formule de notification des réactions adverses aux médicaments a fait l'objet d'une révision destinée à la rendre plus conforme à celle qu'utilise le Centre international de pharmacovigilance créé par l'Organisation mondiale de la Santé et auquel participe la Suède depuis le 1er janvier 1968. La nouvelle formule est envoyée aux médecins, aux hôpitaux et aux pharmaciens. On peut se la procurer auprès du Comité des Réactions adverses aux Médicaments, Fack, S-104 01, Stockholm 60, téléphone : 08/33 33 64. Comme précédemment, les notifications concernant les réactions adverses aux médicaments peuvent aussi être adressées au Comité sous la forme de copie de dossiers médicaux ou de fiches de sortie des malades.

A en juger par le grand nombre de demandes de renseignements parvenant au Comité, les intéressés ne savent pas exactement quelles réactions ils doivent signaler. Lorsque le programme de notification a été lancé en Suède, les médecins ont été invités à signaler toutes les réactions adverses aux médicaments nouveaux, c'est-à-dire aux médicaments enregistrés en Suède en tant que spécialités pharmaceutiques depuis moins de trois ans, et les effets importants ou inattendus des médicaments utilisés de longue date. On espérait ainsi obtenir un tableau des réactions adverses aux médicaments nouveaux et limiter les notifications concernant les autres. Mais les instructions données manquaient apparemment de clarté et il a fallu les reformuler. A l'avenir, pour les médicaments utilisés de longue date, toutes les réactions adverses probables ou présumées entraînant l'hospitalisation, la prolongation du séjour à l'hôpital ou un congé de maladie devront être signalées au Comité. De ce fait, des réactions adverses bien connues seront elles aussi notifiées, mais il est important pour le Comité d'en être informé si elles ont entraîné une hospitalisation ou un congé de maladie. Comme jusqu'ici pour les médicaments nouveaux toutes les réactions adverses probables ou présumées doivent être signalées.

Il convient notamment de signaler les effets organotoxiques, comme les affections du sang, du foie, des reins et des yeux, les effets neurotoxiques et les cas où l'on soupçonne des effets généraux, par exemple un lupus érythémateux disséminé. En outre, il est indispensable de signaler les réactions allergiques telles que les chocs anaphylactiques, l'asthme et les réactions cutanées graves. Si l'on soupçonne qu'un médicament a provoqué des tumeurs ou eu des effets tératogènes, il convient de le signaler, de même que la dépendance à l'égard de médicaments non déclarés comme stupéfiants. Il est tout aussi utile de notifier les cas où l'on soupçonne une interaction de médicaments. Les symptômes provoqués par une posologie trop élevée ne devraient pas être signalés, en règle générale, lorsque la réaction est bien connue. Par contre, s'il s'agit d'un médicament nouveau et si les symptômes surviennent alors que la dose prescrite ne dépasse que très légèrement la posologie recommandée, il est intéressant de recevoir des renseignements à ce sujet jusqu'à ce que l'on ait établi la nature et la fréquence de ces réactions.

La notification précisera le diagnostic de la réaction adverse et donnera une brève description de sa nature, de son évolution et de sa durée. Les résultats de laboratoire intéressent également le Comité. Si le malade a déjà présenté des réactions adverses aux médicaments incriminés, on ne manquera pas de le signaler, de même qu'on indiquera les allergies aux denrées alimentaires, aux autres médicaments et aux produits chimiques. Le nom commercial

Appendice II

du médicament suspect, la posologie prescrite, la voie d'administration, la durée de la médication et la raison pour laquelle le médicament a été prescrit seront également notés. Les mêmes renseignements seront donnés pour tout autre médicament pris au moment de l'apparition de la réaction adverse, de manière à pouvoir déterminer si plusieurs médicaments ont éventuellement contribué à la produire.

Stockholm, le 18 avril 1969

Comité suédois des Réactions adverses
aux Médicaments

(signé) BORJE UVNÄS	(signé) BARBRO WESTERHOLM
Président	Médecin responsable

EVALUATION DE LA RELATION CAUSALE ENTRE UN MEDICAMENT ET UNE REACTION ADVERSE

A. Notification à classer :

I. Relation causale probable (test de contrôle positif, disparition de la réaction adverse lors de l'arrêt de l'administration d'un médicament, similitude avec d'autres cas signalés au Comité ou décrits dans la littérature médicale).

II. Relation causale non exclue (les critères de la rubrique I ne sont pas remplis, plusieurs médicaments ont pu être administrés en même temps, les données peuvent être trop rares pour permettre de classer le rapport dans la catégorie I).

III. Relation causale improbable.

B. Notifications à suivre uniquement pour l'étude de la fréquence des réactions (réactions adverses bien connues dont la fréquence seulement présente de l'intérêt, par exemple les sulfamides et les éruptions cutanées, la jaunisse et les contraceptifs oraux).

C. Notifications impossibles à classer faute de données.

TABLEAU 1. NOMBRE DE NOTIFICATIONS DE REACTIONS ADVERSES RECUES PAR LE CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE EN SUEDE

1965	155 (oct.-déc.)
1966	576
1967	598
1968	657
1969	1 103
1970	1 303

TABLEAU 2. ORIGINE DES NOTIFICATIONS - 1970

	Origine du rapport (pourcentage)	
Hôpitaux universitaires	17	88
Hôpitaux généraux	71	
Médecins généralistes		
Divers		11

Appendice III

TABLEAU 3. PROPORTION DE MEDECINS NOTIFIANT LES REACTIONS ADVERSES

	Pourcentages
1965	1,7 (oct.-déc.)
1966	6,0
1967	6,5
1968	6,5
1969	7,9
1970	8,5

TABLEAU 4. REACTIONS ADVERSES LE PLUS FREQUEMMENT NOTIFIEES (Octobre 1965-Décembre 1970 (4. ^a réactions)

	% de toutes les réactions
Réactions cutanées	21 ^a
Affections du foie	15 ^a
Thromboembolie	12 ^a

^a A vérifier lorsque la liste de l'ordinateur sera disponible.

TABLEAU 5. MEDICAMENTS LE PLUS FREQUEMMENT CITES

Nombre total de rapports	4 392
	% de tous les rapports ^a
Substances chimiothérapeutiques	26 ^a
Contraceptifs oraux	23 ^a
Médicaments administrés dans le traitement des maladies cardio-vasculaires	14 ^a
Analgésiques, anesthésiques	12 ^a

^a A vérifier lorsque les listes définitives de l'ordinateur seront disponibles.

TABLEAU 6. DONNEES ENREGISTREES DANS LE SYSTEME DE COUPLAGE DES DOSSIERS MEDICAUX

Numéro de l'hôpital	Date d'admission
Numéro du département	Date de sortie
Numéro du dossier médical	Diagnostic de sortie (1-4)
Date de naissance et numéro	Cause de décès (1-4)
Age	Opérations
Sexe	Anesthésie
Situation matrimoniale	Caisse locale d'assurance du malade

TABLEAU 7. L'AGRANULOCYTOSE DANS UNE REGION HOSPITALIERE (UPPSALA) EN SUEDE
15 % environ de la population suédoise habite dans cette région
(d'après Westerholm & Reizenstein, 1971)

Année	Nombre de cas provoqués par des médicaments	Nombre de cas non provoqués par des médicaments	Total
1964	10	11	21
1965	10	10	20
1966	8	8	16
1967	10	6	16
1968	9	8	17