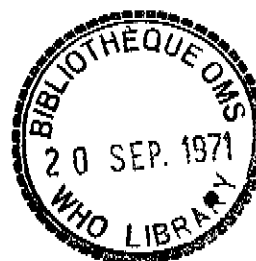




WORLD HEALTH ORGANIZATION
ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ



REUNION SUR LA PHARMACOVIGILANCE INTERNATIONALE
ROLE DES CENTRES NATIONAUX COORDINATEURS

Genève, 20-25 septembre 1971

LE SYSTEME BRITANNIQUE DE PHARMACOVIGILANCE

par

W. H. W. Inman, M. B. MRCP
Senior Medical Officer
Committee on Safety of Drugs

1. Introduction

Au Royaume-Uni, la détection des réactions adverses aux médicaments incombe à une Sous-Commission de la Commission de l'Innocuité des Médicaments (Committee on Safety of Drugs).¹ Cette Sous-Commission des Réactions adverses se compose de 12 spécialistes ayant une expérience étendue dans de nombreux domaines cliniques. Elle emploie trois médecins à plein temps ainsi que, à temps partiel, une équipe de 40 à 50 travailleurs extérieurs ayant des titres médicaux.

La Commission a commencé à fonctionner en 1963; l'année suivante, elle recevait déjà un nombre appréciable de notifications de cas présumés de réactions adverses. Jusqu'à présent, elle a recueilli au total quelque 25 000 rapports. A peu près la moitié de ces rapports a été établie par des omnipraticiens, un tiers par des médecins résidants ou consultants des hôpitaux et le reste par des médecins des centres de planification familiale, des "coroners", ou des chirurgiens dentistes. Les certificats de décès de malades ayant succombé à la suite d'une réaction adverse à un médicament permettent aussi d'obtenir des renseignements utiles et un petit nombre d'événements est signalé par l'industrie pharmaceutique.

Alors que les essais cliniques doivent faire apparaître la nature et l'incidence des effets secondaires courants, le petit nombre des malades qu'on peut étudier empêche de dépister, si ce n'est avec beaucoup de chance, les effets plus graves et plus rares qui risquent de ne se rencontrer que chez un malade sur dix mille.

La Commission demandait autrefois aux membres des professions intéressées de signaler tous les cas, aussi bénins soient-ils, de réactions à de nouveaux médicaments, et toutes les réactions graves et inhabituelles aux autres médicaments. Dans la pratique, la plupart des rapports signalaient des faits relativement graves et peu courants (10 % au moins de cas mortels) et la Commission consacrait une grande partie de son temps à l'évaluation de réactions

¹ Nom changé en celui de Committee on Safety of Medicines par la loi de 1968 sur les médicaments.

DMO/71.3

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.

telles que jaunisse, dyscrasie sanguine ou thromboembolie. L'expérience montrant que les notifications d'événements bénins présentaient peu d'utilité, la Commission a décidé d'épargner aux médecins ce genre de travail.

2. Enregistrement et codage des rapports

Tous les rapports adressés à la Commission sont traités comme des documents strictement confidentiels. L'origine de ces rapports ainsi que la façon dont ils sont transmis sont présentées dans les tableaux I et II. Il est incontestable que la carte postale avec réponse payée (figure 1) généralement appelée "carte jaune" s'est révélée très efficace, près de 80 % des notifications étant adressées par ce moyen. La disposition de la carte jaune est très voisine de celle du document qu'utilisent les centres nationaux pour signaler des cas de réactions adverses au Centre OMS de pharmacovigilance. La procédure de codage est aussi très similaire. Actuellement, toutes les combinaisons de médicaments et de réactions, aussi improbable que soit une relation de cause à effet entre les deux, sont classées à l'aide d'un code des médicaments à cinq chiffres d'après la thérapeutique. Le code simple actuellement utilisé pour les réactions adverses sera probablement remplacé par le code plus détaillé de l'OMS lorsqu'un système plus perfectionné de traitement des données aura été élaboré.

Les cartes jaunes et les autres documents sont rangés par ordre chronologique dans quelque 600 classeurs-médicaments. Dans le cas de notifications concernant plus d'un médicament, des fiches repères sont placées dans les classeurs appropriés si bien que tous les documents se rapportant à un médicament peuvent être rapidement retrouvés à la main. Les documents sont rangés dans des chemises en plastique transparent ce qui constitue une amélioration importante; il est en effet plus facile d'apprécier rapidement le contenu des dossiers puisqu'il n'est pas nécessaire pour cela de les sortir de leur chemise, et les pertes et erreurs de classement sont rares.

3. Détection de nouveaux risques

Le programme d'ordinateur actuellement utilisé permet à la Commission d'obtenir des mises en tableaux simples des cas notifiés de réactions à des médicaments désignés par leur nom agréé. L'ordinateur peut également être utilisé pour la restitution des dossiers, mais il n'est pas encore possible de soumettre les données à une analyse permettant l'émission de "signaux" qui attireraient l'attention du personnel de pharmacovigilance sur des risques qui pourraient être passés inaperçus lors de l'examen de routine des rapports. Il est possible d'analyser les données de diverses manières afin d'obtenir des estimations de l'incidence des cas notifiés ou de comparer les schémas des réactions à des médicaments apparentés.

Au Royaume-Uni, on peut établir des estimations précises du nombre de prescriptions et des quantités totales de médicaments prescrits par des omnipraticiens. Ces estimations représentent sans doute 85 % de la consommation totale de médicaments dans le pays, et c'est sur la base de ces estimations qu'il est possible de calculer l'incidence des cas notifiés de réactions adverses.

A plusieurs reprises, il a été possible de mettre au jour de nouveaux risques en comparant les schémas des réactions à des médicaments apparentés. On établit habituellement le profil des réactions observées pour un médicament en calculant la proportion entre les rapports concernant chaque type de réaction et le nombre total de rapports reçus pour un médicament particulier.

Les profils de cinq analgésiques présentés à la figure 2 offrent un exemple de cette méthode d'analyse. On voit que, si les schémas des réactions que semblent provoquer la phénylbutazone et l'oxyphenbutazone sont pratiquement identiques, les profils établis pour les autres médicaments présentent des différences marquées. Le profil de l'Ibuprofène est caractérisé par une forte prédominance de rapports de cas de jaunisse. On trouve une forte proportion de

troubles du système nerveux central en association avec l'indométhacine, cependant que l'acide méfénamique est, semble-t-il, à l'origine de nombreux symptômes gastro-intestinaux.

L'étude des données relatives aux prescriptions de médicaments permet parfois de mettre en évidence des différences dans l'incidence des cas notifiés de réactions à des produits apparentés. En 1966, par exemple, on a observé des différences visibles entre les schémas des réactions aux contraceptifs oraux contenant du mestranol ou de l'éthinylestradiol. Alors que le niveau des ventes des médicaments contenant l'un ou l'autre de ces oestrogènes était pratiquement identique, le nombre de rapports de cas de maladie thromboembolique dus à l'usage de contraceptifs oraux contenant du mestranol était sensiblement plus élevé que l'on n'aurait pu s'y attendre d'après le niveau des ventes. Quelque trois ans plus tard, il a été possible de démontrer que l'excès de risque de maladie thromboembolique était vraisemblablement associé à la teneur en oestrogène des préparations contraceptives orales plutôt qu'aux différences chimiques entre les deux oestrogènes considérés. Les Commissions suédoise et danoise des Réactions adverses aux Médicaments ont publié par la suite des données analogues qui, une fois soumises au même type d'analyse, ont corroboré les résultats trouvés au Royaume-Uni (Inman et al., 1970).

L'incidence des cas notifiés de réactions adverses est très inférieure à l'incidence réelle car seule une petite proportion des faits qui se produisent est signalée à la Commission. Malgré la publicité donnée au problème des contraceptifs oraux et de la thrombose, Inman & Vessey (1968) ont constaté, au cours d'une étude rétrospective sur les décès de femmes en âge de procréer, que sur 53 omnipraticiens qui savaient que leurs clientes prenaient des contraceptifs oraux au moment où celles-ci étaient mortes de thrombose, deux seulement avaient signalé le décès à la Commission. Dans un autre cas, qui a beaucoup moins attiré l'attention, Inman & Adelstein (1969) ont émis l'opinion qu'on pouvait estimer à 3500 le nombre des asthmatiques dont le décès pouvait résulter de ce qu'ils avaient fait un usage excessif d'aérosols pressurisés contenant des bronchodilatateurs. La Commission n'avait reçu qu'une poignée de rapports faisant état de morts subites pendant près de sept ans avant que ce risque ne soit généralement admis.

Peut-être en raison de la durée de l'intervalle entre l'exposition à un médicament au début de la grossesse et la naissance d'un enfant présentant des malformations, les médecins qui ont soupçonné et signalé l'éventualité d'une association de ce genre sont si rares que le système volontaire ne peut actuellement être considéré comme un système efficace de mise en garde rapide contre les effets tératogènes possibles de certains médicaments pour l'homme.

4. Enquête sur un nouveau risque

Le système de notification volontaire permet de formuler un grand nombre de "mises en garde rapides" et il est parfois assez difficile de savoir à quel type de réaction il convient de donner la priorité pour des études plus approfondies. Il est généralement nécessaire de suivre les rapports individuels afin de déterminer l'issue de la réaction ainsi que tous les autres facteurs, administration concurrente d'autres médicaments y compris, qui pourraient fournir une autre explication à l'événement observé.

La Commission emploie à cette fin 40 à 50 travailleurs médicalement qualifiés et envisage de doubler à peu près cet effectif. Lorsque ses recherches préliminaires donnent à penser que la réaction observée pourrait être due à l'usage d'un médicament, la Commission peut décider de signaler immédiatement le fait à l'attention des membres des professions intéressées ou décider au contraire de retarder la publication d'une mise en garde jusqu'à ce que de nouvelles études aient confirmé l'existence d'une relation de cause à effet et, permis, dans certains cas, de déterminer l'incidence des réactions.

Il est parfois possible d'étudier un problème en prenant un petit nombre de malades dans des conditions de laboratoire. Si la réaction n'est pas fréquente, la Commission peut faire appel à un groupe de médecins menant, en milieu hospitalier, des activités de pharmacovigilance intensives portant sur un grand nombre de malades. Enfin, lorsque la réaction est extrêmement rare, il est parfois nécessaire de consacrer des études prospectives ou rétrospectives à des groupes de population nombreux.

5. Communication de renseignements au corps médical

Le personnel médical de la Commission échange une correspondance importante avec les médecins qui ont signalé des réactions adverses ou qui cherchent à s'informer à ce sujet.

La Commission a publié neuf brochures dans son "Adverse Reaction Series" et ses fonctionnaires ont à plusieurs reprises fait paraître des lettres et des articles dans des revues médicales.

Les réactions souvent imprévisibles de la grande presse écrite ou parlée aux déclarations de la Commission ou à la publication d'articles scientifiques ont conduit à des difficultés. Il n'est pas facile d'informer le corps médical des risques associés à l'emploi de médicaments sans que certains des malades qui prennent les médicaments en question ne prennent connaissance de ces avertissements et ne s'en inquiètent. La Commission s'efforce de tenir les firmes pharmaceutiques au courant des risques dont elle a connaissance et vérifie souvent les textes publicitaires pour s'assurer qu'ils contiennent des renseignements exacts sur les effets secondaires et les réactions adverses.

Le Royaume-Uni a contribué pour une bonne part à l'établissement des rapports de cas présumés de réactions adverses confiés au système de pharmacovigilance de l'OMS à Genève. Dans le cadre des travaux d'amélioration des installations de traitement automatique des données au Royaume-Uni, on envisage de mettre en place un système d'échanges de renseignements entre les centres nationaux et le centre international et d'utiliser à cette fin des bandes magnétiques au lieu d'avoir recours au travail fastidieux de copie des documents originaux.

6. Résumé

Un système de pharmacovigilance reposant sur la notification volontaire des cas présumés de réactions adverses aux médicaments fonctionne au Royaume-Uni depuis sept ans. L'expérience acquise a permis d'obtenir de précieuses indications et l'on a pu diffuser un certain nombre de mises en garde au sujet de l'innocuité de nouveaux médicaments. Le succès de ces opérations s'explique dans une large mesure par deux atouts dont ne bénéficient pas tous les pays qui se lancent dans des entreprises analogues : il est en effet possible d'obtenir un dénominateur constitué par des estimations sur la consommation de médicaments et de mener des études opérationnelles à l'aide d'une équipe de travailleurs médicalement qualifiés.

Lorsque de nouveaux problèmes sont mis en évidence, on s'efforce de persuader les spécialistes de leur consacrer des recherches plus approfondies. Il arrive que l'équipe de travailleurs extérieurs de la Commission entreprenne des études épidémiologiques d'une certaine ampleur.

La "restitution" des renseignements relatifs aux réactions adverses est dans une large mesure adressée aux individus, mais la Commission a aussi publié un petit nombre de brochures dans son Adverse Reaction Series et ses membres médecins ont rédigé des rapports scientifiques détaillés sur différents aspects de leur travail. De nouvelles méthodes de communication sont actuellement à l'étude au sein de la Commission.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Inman, W. H. W., Vessey, M. P., Westerholm, B. & Englund, A. (1970) Brit. med. J., 2, 203
 Inman, W. H. W., & Vessey, M. P. (1968) Brit. med. J., 2, 193
 Inman, W. H. W., & Adelstein, A. M. (1969) Lancet, 2, 279

TABLEAU I. ORIGINE DES RAPPORTS SIGNALANT DES REACTIONS SUSPECTES
 (D'APRES ENVIRON 24 000 RAPPORTS COMMUNIQUEES A LA COMMISSION, 1964-1970)

Source des rapports	Part (en %) du total des cas présumés de réactions adverses
Omnipraticiens	54,0
Médecins résidents des hôpitaux	17,1
Médecins consultants	17,0
Centres de planning familial	7,4
Médecins de la santé publique	1,5
Dentistes	0,9
Coroners	0,2
Autres	1,9

TABLEAU II. VOIES PAR LESQUELLES LES RAPPORTS PARVIENNENT
 A LA COMMISSION DE L'INNOCUITE DES MEDICAMENTS (1964-1970)

Acheminement des rapports	% du total des notifications
"Cartes jaunes"	78,7
Lettres de médecins	9,6
Firmes pharmaceutiques	5,4
Bureau des statistiques démographiques	4,2
Royal College of G.P.'s	0,9
Travailleurs extérieurs	0,8
Rapports de cas parus dans des revues importantes du Royaume-Uni	0,3
Divers	0,1

FIG. 1. CONFIDENTIEL : NOTIFICATION CONCERNANT LA TOXICITE OU LES EFFETS SECONDAIRES D'UN MEDICAMENT

Nom du malade (voir note 8)		Nom et adresse de la personne signalant la réaction :			
Sexe	Date de naissance				
MEDICAMENT	VOIE	DOSE	Début du traitement	Fin du traitement	TROUBLE OU AUTRE RAISON D'EMPLOI
AUTRES MEDICAMENTS					
REACTIONS (classées par ordre de gravité)			Date d'apparition	Durée	ISSUE (décès, guérison, etc.)
Remarques supplémentaires					
					Prière de donner les renseignements ci-après s'ils sont connus :
					Taille
					Poids
					Groupe sanguin
					N° du lot (vaccins)
					Signature

Date

NOTES EXPLICATIVES

- Prière d'envoyer une notification même si certains détails concernant le malade ou la réaction observée font défaut. On entend par réaction adverse toute réaction nocive, non recherchée, qui apparaît aux doses normalement utilisées chez l'homme.
- Prière de notifier toutes les réactions graves, rares ou inhabituelles, mais non les petites réactions banales aux médicaments connus, par exemple sécheresse de la bouche chez les sujets qui prennent de la belladone. En revanche, lorsqu'il s'agit de nouveaux médicaments, toutes les réactions, aussi bénignes soient-elles, doivent être notifiées.
- Veuillez indiquer le nom de la marque du médicament si vous le connaissez.
- Indiquer à la première ligne de la section consacrée aux médicaments le nom du médicament que vous considérez comme suspect (S). Indiquez sur-dessous les autres médicaments administrés concurremment ou jusqu'à six mois avant l'apparition de la réaction. N'indiquez pas les médicaments employés pour traiter la réaction à moins que ceux-ci n'aient provoqué une autre réaction.
- Lorsque vous avez observé plus d'une réaction, indiquez en premier lieu celle qui a été considérée comme la plus dangereuse ou la plus éprouvante pour le malade.
- Indiquez une "issue" distincte pour chaque réaction mentionnée.
- Prière d'indiquer les dates de façon aussi précise que possible.
- Le nom du malade n'est demandé, à titre d'ailleurs strictement confidentiel, que pour permettre le couplage de deux ou plusieurs rapports concernant la même personne.

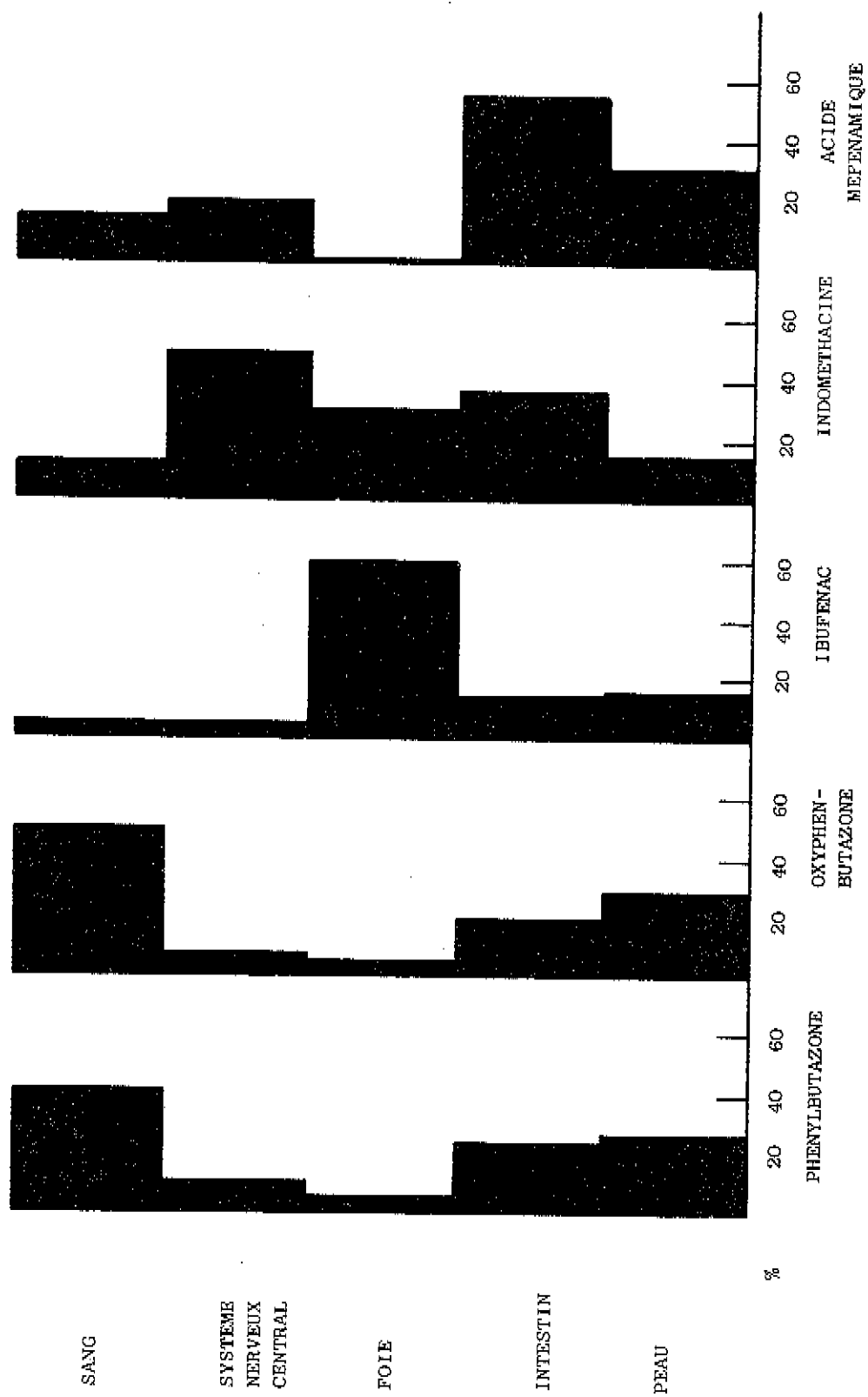


FIG. 2. PROFIL DES REACTIONS PROVOQUEES PAR CINQ ANALGESIQUES