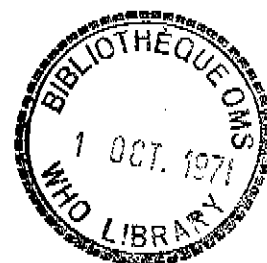




WORLD HEALTH ORGANIZATION
ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

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

Genève, 20-25 septembre 1971



PLANIFICATION D'UN SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

par le

Dr Albert F. Esch

La Food and Drug Administration (FDA) des Etats-Unis participe maintenant depuis plus de dix ans à divers programmes dont l'objet est d'obtenir et d'exploiter des renseignements sur les réactions adverses aux médicaments. Ces programmes embrassent toute une gamme d'activités, depuis celles qui reposent sur les procédés les plus classiques de collationnement des notifications individuelles de cas jusqu'aux opérations plus complexes, comportant un système complètement intégré. L'expérience qu'elle a ainsi accumulée permet maintenant à la FDA d'élaborer un plan général conçu pour répondre aux besoins futurs en matière de sécurité thérapeutique des médicaments. Au-delà de cet objectif on peut même, d'ores et déjà, envisager la mise en place d'un système élargi d'information dans ce domaine.

Selon l'origine des données, les études faites jusqu'ici par la FDA peuvent être divisées en trois grandes catégories. En premier lieu, il y a les programmes fondés sur la notification spontanée ou isolée des cas; ensuite, les études d'incidence sur les réactions aux médicaments, qui constituent une catégorie intermédiaire, dans laquelle il faut classer les techniques récentes de vigilance intensive; enfin, les activités très complètes de surveillance faisant partie intégrante des grands plans d'action sanitaire. Chacune de ces catégories d'études s'est révélée capable de fournir certains éléments d'information spécifique et présente, du point de vue qualitatif ou quantitatif, certains avantages méthodologiques. On a constaté en outre que le travail de notification peut se faire selon des modalités différentes et qu'il y a, sur le plan économique, de larges variations dans les coûts unitaires des informations utiles qui sont recueillies.

La première catégorie, qui englobe tous les systèmes de notification individuelle, peut être à son tour subdivisée en deux sous-catégories : celle des systèmes fournissant des données recueillies en vertu d'accords contractuels et, à l'opposé, celle des systèmes dans lesquels les notifications sont faites soit spontanément, soit en application de règlements. Aux Etats-Unis, la première de ces deux sous-catégories est essentiellement représentée par le programme de notification hospitalière de la FDA, tandis que l'autre englobe les données fournies par l'industrie, les hôpitaux militaires et les organisations professionnelles, et les communications spontanées des médecins. Une étude spéciale financée par la FDA a consisté en une enquête entièrement rétrospective, faite sur la base de relevés hospitaliers qui ont été examinés par des archivistes médicaux, ce qui constituait une approche différente en matière d'acquisition de données concernant les réactions aux médicaments.

DMO/71.5

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.

Depuis dix ans et demi que les programmes hospitaliers ont été mis en route, plusieurs centaines d'institutions y ont participé et plus de 100 000 notifications ont été reçues. Afin d'assurer aux notifications l'uniformité souhaitable, on s'est constamment efforcé de définir une "unité étalon d'information" pour cette catégorie de notifications. Comme il a été posé en principe, aux Etats-Unis, qu'une communication unique doit fournir les données désirées, le système qui a été élaboré au cours de la dernière décennie tend à utiliser des formules d'une brièveté optimale, c'est-à-dire capables de susciter la plus large coopération et, en même temps, de fournir des renseignements qui puissent être valablement interprétés.

Si les notifications de cas isolés reçues par la FDA sont d'origines diverses, elles présentent aussi de nombreux traits communs qui caractérisent cette catégorie de données. On a pu observer par exemple une relative constance du nombre de notifications de cas "significatifs", tels qu'ils ont été définis par la FDA. Des institutions financièrement aidées par la FDA, on a régulièrement reçu des notifications de réactions aux médicaments pour 5 à 7 % environ des malades hospitalisés "observés". Ce nombre moyen de notifications paraît correspondre assez bien au nombre réel d'effets aderses significatifs. La relation numérique en question varierait toutefois si l'on adoptait une autre définition de la "réaction aderser". Sur le plan de la qualité, comme sur celui de la quantité, on peut, en fait, estimer que le programme contractuel de notification par les hôpitaux n'a fourni que le numérateur, et le numérateur seulement, du rapport que doit permettre d'établir un système de pharmacovigilance intensive. Comme on s'y attendait, on a pu constater une nette différence de quantité entre les notifications provenant de sources financées et celles provenant de sources non financées, mais, du point de vue de la qualité, les données reçues étaient tout à fait comparables. Bien que la rémunération des services professionnels mis à contribution puisse être qualifiée de modique, et bien que d'autres variables aient pu jouer, un rapport quantitatif brut de 10/1 a pu être observé entre les données fournies par les sources financées et les données fournies par les sources non financées. Dans la première catégorie de dispositifs de surveillance, une importance particulière doit être attribuée au projet pilote de recherches pour la pharmacovigilance internationale^{1,2} de l'Organisation mondiale de la Santé. Ce projet, essentiellement fondé sur la notification spontanée, a révélé la possibilité d'une collaboration entre nations et a permis de mettre au point un système unique de "signaux" pour les cas critiques, sur la base de critères fixés à l'avance. A l'heure actuelle, ce projet constitue un programme opérationnel indépendant offrant d'intéressantes possibilités d'échanges et de recherches.

Un trait caractéristique des notifications isolées est qu'elles comprennent un pourcentage relativement élevé d'associations suspectes de médicaments et d'effets secondaires, soit entièrement nouvelles, soit mal connues faute d'une documentation adéquate. On en a tiré la conclusion que ce genre de notifications constitue un élément tout désigné pour être incorporé dans un système de pharmacovigilance totale. Son utilisation pour le dispositif d'"alerte rapide" d'un programme exhaustif présente en outre l'intérêt d'offrir un avantage économique par rapport à d'autres méthodes lorsqu'il s'agit d'identifier des problèmes nouveaux pouvant avoir une importance. On a cherché, par l'analyse statistique de ces notifications, à discerner des tendances qui permettraient de faire des prévisions. Cependant, en raison de la complexité des cas de réaction aux médicaments, il n'a pas été possible d'obtenir des résultats satisfaisants à cet égard, même à partir de quantités de renseignements relativement grandes.

La deuxième catégorie générale est celle des études fournissant à la fois un numérateur et un dénominateur, et par conséquent des données d'incidence, à partir de renseignements sur les réactions aderses, la consommation de médicaments et les malades. Il est prouvé que ces études peuvent utilement compléter l'information sur les réactions sans précédents connus ("alerte rapide") ou sur les associations médicament/réaction présentant un intérêt particulier et pour lesquelles on a besoin d'indications numériques préliminaires. Jusqu'à présent, ces études n'ont que rarement permis d'identifier des réactions suspectes nouvelles, car l'importance des moyens logistiques et économiques à mettre en oeuvre pour travailler sur des populations suffisamment nombreuses est un facteur limitant. De nombreux systèmes qui fonctionnent à l'heure actuelle ont fourni quantité de données qui touchent de près à la question envisagée ici, mais on n'a pas obtenu jusqu'à présent la spécificité

souhaitée par unité d'information traitée. La FDA a directement financé trois enquêtes se rattachant à cette forme de surveillance totale, et elle s'est activement intéressée à au moins deux autres programmes autonomes du même ordre. L'une des premières études financées par la FDA a été faite en 1965 sur la base de relevés d'ordonnances médicales et de notes des médecins sur les réactions aux médicaments observées par eux.³ Elle a porté sur un district de 940 kilomètres carrés (115 000 habitants) et les données ont été fournies par 30 pharmacies et 83 médecins. Elle n'a permis d'enregistrer qu'un nombre relativement faible de réactions aux médicaments. Une autre enquête sur les effets secondaires des médicaments, d'une durée de plusieurs années entreprise dans un grand hôpital par deux méthodes différentes,⁴ a consisté à comparer les résultats d'une surveillance intensive assurée dans certaines salles par des infirmières qui en étaient spécialement chargées et ceux de la notification faite sur une base volontaire, cette deuxième méthode étant appliquée dans d'autres salles en utilisant les protocoles du programme hospitalier de la FDA. Au cours d'une phase ultérieure, des études spéciales de détection ont été faites sur des catégories de médicaments ou substances isolées, désignées par la Food and Drug Administration. Dans un autre centre médical, une étude entreprise en 1967 a abouti à la mise au point de méthodes de surveillance intensive qui, estime-t-on, assurent un maximum d'exactitude dans l'exploitation des informations cliniques. Utilisant pour l'observation directe des malades hospitalisés une équipe de base composée d'un pharmacien et d'un médecin, ses auteurs ont pu mettre en évidence un taux régulier de réactions aux médicaments et établir un protocole facile à appliquer dans d'autres centres. Dans d'autres études auxquelles la FDA s'est intéressée, c'est à des infirmières qu'on a fait appel pour former l'équipe de base chargée de recueillir les renseignements cliniques, ou bien à un service de pharmacie desservant plusieurs hôpitaux et jouant le rôle de centre collecteur en ce qui concerne les réactions aux médicaments signalées par les médecins.

La valeur pratique de ces études a été non pas tant de fournir à la FDA d'importantes quantités de renseignements significatifs, mais plutôt de faire apparaître les mérites respectifs de chaque méthodologie. On pense que les méthodes qui se sont révélées efficaces pourront être appliquées à l'avenir sur des bases géographiques plus larges pour assurer, dans le cadre d'un dispositif de surveillance totale, l'indispensable échelon intermédiaire de documentation. Leur efficacité pourra être renforcée par l'application des techniques de détection qui ont été utilisées pour certaines catégories de médicaments et dont la démonstration a été faite au cours de certaines études.

La troisième catégorie d'enquêtes groupe celles qui ont été conçues pour d'importantes fractions de population ou pour la réunion de données provenant d'un nombre exceptionnellement élevé d'hôpitaux. On s'est intéressé à de telles enquêtes dès 1963, mais on a constaté que les archives existantes contenaient, en fait d'information clinique, des données qui étaient plutôt de caractère administratif général. En tant que source possible de données, la littérature médicale a des dimensions telles qu'on peut aussi la classer dans cette catégorie. Comme dans le cas des enquêtes statistiques, on s'est rapidement heurté à une grande difficulté : l'absence d'une catégorie de renseignements pouvant jouer le rôle indispensable d'unité étalon d'information. A part les efforts déployés par la FDA, on a fait appel, à ce propos, à une ou plusieurs firmes commerciales. En 1966, la Food and Drug Administration a commencé à financer un grand programme de surveillance épidémiologique des réactions aux médicaments en utilisant des relevés médicaux traités par ordinateur. Les résultats de cette étude sont prometteurs et ont notamment ceci de nouveau qu'ils se rapportent à une population de malades non hospitalisés.⁵ L'importance croissante accordée aux plans généraux d'action sanitaire fait qu'une telle approche épidémiologique peut se révéler le moyen le plus indiqué pour détecter les grands problèmes de santé qui se posent au sein de la population.

Contrairement à ce qui s'était passé lors des premières études, c'est l'entité "réaction adverse" qui a posé le problème le plus difficile en ce qui concerne l'établissement de taux de fréquence. La diversité des interprétations théoriques et les contraintes relevant de la médecine légale qui affectent les renseignements relatifs aux réactions adverses ont été exposées ailleurs.⁶ L'expérience a montré que ces limitations du volume des données sont en rapport avec la sélectivité qualitative. Au fur et à mesure des progrès méthodologiques accomplis dans les trois catégories, on a observé l'existence d'une relation

indirecte constante entre la spécificité des éléments d'information et le volume des données constituant aussi bien le numérateur que le dénominateur. Si l'utilisation directe des compétences professionnelles pour la détection subjective des cas a restreint la portée de certaines enquêtes, les approches épidémiologiques utilisant d'importantes quantités d'informations cliniques générales n'ont pas permis d'isoler effectivement les données précises dont on a besoin. Lorsqu'elles auront atteint un stade de développement plus poussé, les approches épidémiologiques remplaceront avantageusement l'observation clinique isolée, qui est forcément limitée, mais leur utilisation exclusive reviendrait à renoncer aux nombreux concours professionnels qui sont en puissance et peuvent être facilement adaptés à la tâche. En tant que programme de collecte d'information, un système de surveillance totale devrait donc faire appel à toute une gamme de techniques. La contribution attendue de chaque technique sera appréciée en fonction des objectifs particuliers du système. Il faudra en principe réaliser un équilibre judicieux entre la connaissance précoce de cas "initiaux" isolés et le repérage des produits que l'analyse statistique fait apparaître comme dangereux pour la santé publique, entre la surveillance des catégories de médicaments principalement utilisés par les malades non hospitalisés et celle des catégories de médicaments utilisés par les malades hospitalisés, entre la surveillance de tous les produits et celle de certaines catégories de produits seulement, par exemple les médicaments nouvellement mis en circulation. La conception du système dépendra encore de facteurs économiques, puisqu'on a constaté que le coût des informations utilisables augmente selon une fonction exponentielle lorsque l'on passe de la première à la troisième catégorie. Par conséquent, si la méthode consistant à obtenir des conclusions inédites par la vérification statistique d'hypothèses épidémiologiques est amplement justifiée en théorie, il faudra peut-être recourir à une autre formule si l'objet du système est essentiellement de détecter les interactions de médicaments en les soumettant tous à une surveillance appropriée.

Quand on planifiera la prochaine génération de systèmes de surveillance, il faudra prendre soin d'y mettre en œuvre une nouvelle association de techniques. On a admis que l'innocuité des médicaments peut se mesurer essentiellement à l'absence de réactions adverses, lesquelles constituent la matière des programmes de détection et de surveillance. De même, la lésion est peut-être devenue le principal critère d'évaluation en ce qui concerne la sécurité des produits. Mais si la détection des effets secondaires, tels qu'ils sont compris à l'heure actuelle, représente sans doute une partie importante de la surveillance, il n'est plus possible d'affirmer que l'on peut s'en tenir exclusivement à cela. Les systèmes qui seront élaborés à l'avenir pour assurer la sécurité des populations dans l'utilisation des produits commercialisés devront donc être conçus en vue d'une exploitation coordonnée des renseignements sur les réactions adverses, des observations toxicologiques, des données sur les abus de médicaments, des études sur les effets adverses de produits potentiellement dangereux et de toute une gamme d'éléments connexes. La surveillance des médicaments reste une discipline nouvelle, mais son domaine a été maintenant si largement exploré qu'il est possible, sur la base de l'expérience passée, de planifier un système de surveillance totale.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Projet pilote OMS de recherches sur la pharmacovigilance internationale - Annexe 8, tiré-à-part des Actes officiels de l'Organisation mondiale de la Santé, N° 184
2. Système international de détection des réactions fâcheuses aux médicaments - Annexe 11, tiré-à-part des Actes officiels de l'Organisation mondiale de la Santé, N° 148
3. McEvilla, J. D. Adverse Reactions and Drug Cross Reference
4. Koch-Weser, J., Sidel, V. W., Sweet, R. H., Kanarek, B. S. & Eaton, A. E. (1969) Factors Determining Physician Reporting of Adverse Drug Reactions, New Engl. J. Med., 1, 20-26
5. Friedman, G. D., Collen, M. F., Harris, L. E., Van Brunt, E. F. & Davis, L. F. (1971) Experience in Monitoring Drug Reactions in Outpatients, J. Amer. med. Ass., 8, Vol. 217, N° 5, 567-572
6. Esch, A. F. (1969) Food and Drug Administration Drug Experience Reporting System, Journal of Chemical Documentation, Vol. 9, N° 2