Folia Pharmacotherapeutica septembre 2020

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Pharmacovigilance : la notification spontanée d'effets indésirables

Les aspects suivants seront abordés.

- Qu'est-ce que la pharmacovigilance et quel en est l'objectif ?
- Système de notification spontanée
- Que notifier ?
- Comment notifier ?
- Qui peut notifier ?

Qu'est-ce que la pharmacovigilance et quel en est l'objectif ?

La **pharmacovigilance** correspond à la détection, à l'évaluation et au suivi des **effets indésirables** des médicaments après leur mise sur le marché. La pharmacovigilance est importante pour pouvoir mieux définir le profil d'innocuité. Les études cliniques (généralement randomisées) qui sont effectuées pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament (« l'enregistrement ») ont en effet des limites : nombre relativement restreint de patients inclus, population sélectionnée de patients, durée limitée. **L'objectif de la pharmacovigilance** est donc de détecter des effets indésirables rares et de recueillir des données concernant l'utilisation chez des patients qui n'étaient pas ou étaient peu inclus dans les études cliniques (p.ex. patients âgés, patients ayant une comorbidité importante). La pharmacovigilance est aussi importante pour détecter des effets indésirables par exemple suite à une erreur médicamenteuse ou à un usage en dehors des indications reprises dans le RCP du médicament (usage *off label).* Ainsi, par exemple, dans la prise en charge du COVID-19, on a utilisé et on utilise des médicaments qui n'ont pas été étudiés dans cette indication et dont on ignore le profil d'innocuité dans cette indication; les notifications sont importantes pour détecter les éventuels effets indésirables survenant dans cette indication.[1]

Système de notification spontanée

La notification spontanée d'effets indésirables à un centre de pharmacovigilance (qui en Belgique dépend de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, AFMPS) constitue le moyen le plus simple pour collecter des données sur le profil d'innocuité des médicaments. Les centres nationaux européens de pharmacovigilance travaillent en étroite collaboration avec l'Agence européenne des médicaments (EMA, *European Medicines Agency*), qui a aussi un rôle de coordinateur.[2] Les données provenant des notifications spontanées sont confrontées aux notifications d'autres pays ou à des données issues de la littérature. Cela permet de générer des « **signaux »** (c'est-à-dire une information sur un évènement indésirable, nouveau ou faiblement documenté, potentiellement causé par un médicament et qui nécessite des investigations supplémentaires). Ces signaux font ensuite l'objet d'une évaluation, au niveau national et/ou européen, et peuvent conduire à des **mesures devant garantir un usage plus sûr d'un médicament**. Il peut s'agir d'une meilleure définition des précautions d'emploi, de nouvelles contre-indications, d'une restriction des indications, ou même, très rarement, d'un retrait du marché. Parfois, seul le RCP est adapté, parfois les professionnels de la santé sont informés par des canaux supplémentaires: message sur le site Web de l'AFMPS, Flash VIG-news (pour plus d'infos, cliquer ici), DHPC (*Direct Healthcare Professional Communication*, pour plus d'infos, cliquer ici). Un signal de pharmacovigilance peut également mener à la conduite d'études de sécurité post-autorisation afin de mieux définir un risque spécifique.
Les publications du CBIP donnent aussi des informations : de nouvelles mesures importantes sont aussi annoncées dans les Folia, et le Répertoire Commenté des Médicaments est mis à jour en fonction des nouvelles informations.
À titre d'information, en 2019, 97 signaux ont été identifiés au niveau européen et 35 d'entre eux ont entraîné une modification du RCP et de la notice.[3]
À côté de la nécessité de disposer d'un nombre suffisant de notifications, **la qualité des notifications est**

aussi importante. L'information suivante est essentielle pour une bonne qualité : la relation temporelle entre la prise du médicament et l'effet indésirable, les co-médication(s) et comorbidité(s), l'évolution à l'arrêt du traitement et le résultat d'un éventuel « rechallenge », c'est-à-dire après la reprise (si acceptable ou accidentelle) du médicament suspecté.

Un système de notification spontanée a aussi des **limites**. Ainsi, en raison de l'inévitable sous-notification des effets indésirables, il n'est pas possible de déterminer l'incidence des effets indésirables sur la base des notifications spontanées. Les études de sécurité post-autorisation (c'est-à-dire les études qui sont effectuées après octroi de l'autorisation pour le médicament) peuvent permettre de compléter les données et de mieux quantifier le risque. Il s'agit généralement d'études observationnelles (bonnes données de la vie réelle, mais inconvénient de biais et de facteurs confondants), plus rarement d'études randomisées (meilleurs éléments de preuve mais inconvénient d'un nombre relativement restreint de patients inclus et d'une population sélectionnée de patients, comme mentionné plus haut).

Que notifier ?

On peut notifier tout événement médical jugé important ou qui semble anormal dans un contexte de prise médicamenteuse, même si la relation causale entre l'événement et le médicament est incertaine. Il est néanmoins particulièrement utile de notifier les effets indésirables suivants.

- **Réactions graves**: réactions fatales ou potentiellement fatales; réactions nécessitant une (prolongation d')hospitalisation ; réactions entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable; anomalie congénitale.
- **Réactions inattendues**: réactions dont la nature, la gravité et/ou l'évolution ne correspond pas à ce qui est mentionné dans le RCP ou la notice du médicament suspecté.
- Réactions connues mais dont la fréquence, la gravité et/ou l'évolution est anormale.
- **Réactions survenues dans des situations particulières**: après administration du médicament à des *groupes vulnérables, p.ex. enfants, femmes enceintes ou allaitantes, personnes âgées*; après administration de *vaccins; lors du passage d'un médicament "original" à un médicament "générique" ou inversement*; après administration d'un *médicament soumis à une surveillance particulière* (signalé par le symbole ▼ , voir « + d'infos ») ; en cas *d'usage " inapproprié "* ou " *off-label* ".

Le symbole ▼ a pour objectif d'attirer l'attention sur des spécialités qui sont soumises à une surveillance particulière: spécialités à base d'un nouveau principe actif, nouveaux médicaments biologiques, médicaments autorisés sous certaines conditions ou dans des circonstances exceptionnelles, et médicaments pour lesquels des études d'innocuité sont exigées au fabricant. Le Centre de Pharmacovigilance suit ces médicaments de près. En cas de suspicion d'effet indésirable avec ces médicaments, il est très important de le notifier, même en cas de doute quant à la relation de causalité. Les spécialités conservent le symbole ▼ en principe pendant 5 ans après octroi de l'autorisation, mais ce délai peut être prolongé. Le symbole ▼ figure dans le RCP et la notice des spécialités concernées. Il est aussi repris en regard des spécialités concernées dans le Répertoire Commenté des Médicaments. Une liste des médicaments concernés par le symbole , mise à jour mensuellement, peut être consultée sur le site Web de l'AFMPS et sur le site Web du CBIP (> Contact > Notifier des effets indésirables).

Le Centre de Pharmacovigilance demande aussi de notifier les **"erreurs médicamenteuses"**, associées ou non à un effet indésirable. L'objectif des notifications n'est pas de faire un reproche à la personne qui a commis l'erreur, mais d'en rechercher la cause et, si possible, d'examiner comment cette erreur peut être évitée chez d'autres professionnels de la santé, afin d'améliorer la qualité des soins et la sécurité pour les patients.

Toutes les notifications au Centre de Pharmacovigilance sont traitées de manière confidentielle.
Le site Web www.adrreports.eu de l'EMA permet de consulter les notifications enregistrées dans la base de données de pharmacovigilance européenne *Eudravigilance*, qui centralise toutes les notifications d'effets indésirables au niveau européen.

Comment notifier ?

Depuis début 2020, un nouveau formulaire de notification en ligne des effets indésirables suspectés a été lancé par l'AFMPS. La notification peut se faire sur www.notifieruneffetindésirable.be. Le système offre de nouvelles fonctionnalités : entre autres possibilité de s'identifier avec sa carte eID, menus déroulants, possibilité de consulter ses notifications antérieures.
Les erreurs médicamenteuses ayant conduit à un effet indésirable peuvent être notifiées sur ce même site Web. Les erreurs médicamenteuses pour lesquelles aucun effet indésirable n'a été constaté peuvent être notifiées via medication-errors@afmps.be [voir aussi site Web AFMPS].

Qui peut notifier ?

Les médecins, pharmaciens, dentistes, infirmier(ère)s et sages-femmes, ainsi que les patients eux-mêmes (ou leurs proches), peuvent notifier des effets indésirables.

Sources générales

- Site Web de l'*Uppsala Monitoring Center* (UMC), le centre de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ayant pour tâche la promotion d'un usage sûr des médicaments. Via https://www.who-umc.org/. Le Centre belge de pharmacovigilance est membre de ce programme de l'OMS.
- Le CBIP a publié, en collaboration avec le Centre de pharmacovigilance, un **e-learning « Notification d'effets indésirables »**. Une accréditation est prévue pour les médecins et pharmaciens (hospitaliers). Pour les e-learning du CBIP, un enregistrement unique est requis.

Sources spécifiques

1 Coronavirus : notification d'effets indésirables, aussi pour les patients atteints du Covid 19. Communiqué du 24/4/2020, via https://www.afmps.be/fr/news/coronavirus_notification_deffets_indesirables_aussi_pour_les_patients_atteints_du_covid_19
2 Pharmacovigilance: overview. EMA. Via https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview
3 Annual Report 2019. EMA. Via https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2019-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.