



HAL
open science

La formation des professionnels de santé pour une efficience de la pharmacovigilance : une analyse juridique d'un système en manque de pédagogie

Mathieu Guerriaud

► To cite this version:

Mathieu Guerriaud. La formation des professionnels de santé pour une efficience de la pharmacovigilance : une analyse juridique d'un système en manque de pédagogie. Sciences pharmaceutiques. Université de Bourgogne, 2014. Français. NNT : 2014DIJOPE01 . tel-01555473

HAL Id: tel-01555473

<https://theses.hal.science/tel-01555473>

Submitted on 4 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE BOURGOGNE
UFR Sciences de la Santé

THÈSE
Pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université de Bourgogne

Discipline : Sciences Pharmaceutiques / Sciences du médicament
Mention : Droit pharmaceutique et vigilances

par Mathieu GUERRIAUD
né le 28 juin 1985 à Saint Rémy (71)

le 22 septembre 2014

La formation des professionnels de santé pour une efficacité de la pharmacovigilance

Une analyse juridique d'un système en manque de pédagogie

Directeur de thèse : Pr Sylvette HUICHARD

Pr ARTUR Yves, Assesseur, UFR des sciences de Santé, Dijon

Pr FOUASSIER Eric, Assesseur, UFR Pharmacie, Paris Sud

Pr HUICHARD Sylvette, Directeur de thèse, UFR des sciences de Santé, Dijon

Pr PABST Jean-Yves, Rapporteur, UFR Pharmacie, Strasbourg

Pr PLOTKINE Michel, Rapporteur, UFR Pharmacie, Paris Descartes

Pr RAVILLON Laurence, Assesseur, UFR Droit et Science Politique, Dijon

Dédicaces

A mon arrière-grand-père, Jean Gobbey

A mon grand-père, Maurice Montangerand

Remerciements

À Madame le Professeur Huichard, professeur de droit et économie pharmaceutiques à l'Université de Bourgogne, qui me connaît depuis un certain exposé sur l'Union Européenne présenté lors de ma première année d'étude de Pharmacie. Elle a su m'accompagner au long de mes études, mais surtout ces dernières années, elle qui ne s'est pas contentée de me considérer comme un simple doctorant, qui m'a tout de suite donné des cours, des responsabilités, qui m'a formé au-delà de ce que l'on exige habituellement. Elle qui a su me transmettre sa combativité et son esprit d'entreprendre. Une simple phrase ne saurait résumer son apport, une simple phrase ne saurait résumer la profondeur de mes remerciements, que je lui témoigne néanmoins ici : merci d'avoir cru en moi.

A Monsieur le Professeur Plotkine, professeur de pharmacologie à l'Université Paris Descartes, qui a préfacé l'ouvrage que j'ai coécrit avec Sebastien Faure et Nicolas Clère, et qui me fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury et de juger mon travail en tant que rapporteur.

A Monsieur le Professeur Pabst, professeur de droit et économie pharmaceutique à l'Université de Strasbourg, qui me fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury et de juger mon travail en tant que rapporteur.

A Monsieur le Professeur Fouassier, professeur de droit et économie pharmaceutique à l'Université Paris Sud, président de la commission juridique de l'Ordre des pharmaciens, qui a fait partie de mon comité de suivi de thèse et qui me fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury et de juger mon travail.

A Madame le professeur Ravillon, professeur de droit privé, Doyen de la faculté de droit de l'Université de Bourgogne, directrice du CREDIMI, qui m'a accueilli dès le début dans son équipe et qui me fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury et de juger mon travail.

A Monsieur le professeur Artur, professeur de Biochimie et Toxicologie à l'Université de Bourgogne, qui a su me soutenir avec gentillesse, qui a déjà jugé ma thèse d'exercice et me fait à nouveau l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury et de juger mon travail.

A Monsieur le Professeur Belon, professeur de pharmacologie à l'Université de Bourgogne, qui a su me faire confiance pour la rédaction d'ouvrages chez Elsevier Masson, qui a su me conseiller avec bienveillance tout au long de ses années.

A Madame le Professeur Kohli, professeur d'immunologie et Doyen de la faculté de pharmacie à l'Université de Bourgogne, qui a cru en moi et m'a soutenu dans toutes mes démarches, merci à elle.

A tous mes collègues, pour leur bonne humeur, leur soutien et leur gentillesse.

A tous mes amis, pour leur soutien dans les moments de joie comme de peine, ils ont toute ma gratitude.

A ma famille, mes parents, pour leur soutien indéfectible, leur accompagnement tout au long de ma vie.

Résumé

La pharmacovigilance est une discipline fondamentale pour la sécurité et la confiance dans le médicament. Cette discipline a évolué au fil du temps et s'est renforcée, mais souffre encore d'imperfection. Nous nous sommes proposés dans ce travail d'apporter une solution originale d'amélioration.

Dans une première partie, nous décrivons et analysons l'évolution de la pharmacovigilance et son fonctionnement actuel tant du point de vue juridique que du point de vue scientifique, et ce, tant au niveau national qu'au niveau de l'Union Européenne. Nous avons analysé les insuffisances juridiques et pratiques puis avons fait des propositions pour les combler. Nous avons donc formulé un certain nombre de possibilités, avant de développer dans la deuxième partie une approche originale : la pédagogie. En partant du constat que la pharmacovigilance de terrain repose sur les professionnels de santé, nous avons étudié l'offre de formation de ces derniers et proposer d'apporter une formation universitaire plus qualitative et suffisamment quantitative, en pharmacovigilance et iatrogénie, le tout en s'appuyant sur des méthodes pédagogiques et des outils adaptés aux étudiants actuels. Le paradigme pédagogique proposé s'appuie sur une pédagogie d'explication, qui se base sur la recherche en droit pharmaceutique et sur une pédagogie innovante hybride, alliant cours en présentiel et ressources en e-learning. Les outils utilisés sont notamment des exposés magistraux complétés par des évaluations formatives sous forme de tests par boîtiers de vote électroniques et des cas cliniques en e-learning disponible sur une plateforme. Cette pédagogie doit mener les étudiants vers une meilleure compréhension de la pharmacovigilance et une pratique de la gestion des événements iatrogènes médicamenteux.

En conséquence le travail mené permet de mieux former les professionnels de santé à **une gestion du risque médicamenteux avec un objectif final de confortation du système de pharmacovigilance**. Ce dispositif sera complété dans le futur par de la simulation et de jeux de rôle.

Mots-clefs : pharmacovigilance, droit pharmaceutique, médicament, iatrogénèse, pédagogie

Abstract

Pharmacovigilance is a fundamental discipline for safety and confidence in the medicines. This discipline has evolved over time, and has been strengthened, but still suffers from imperfections. We proposed through this work to provide an original solution for its improvement.

In the first part, we describe and analyze the evolution of pharmacovigilance and its current functioning from both the legal and the scientific point of view and at both national and European levels. We analyzed the legal and practical weaknesses and have formulated proposals to address them. Then we review a number of possibilities before developing in the second part an original approach: pedagogy. Having established that the field pharmacovigilance is based on health professionals, we studied the provision of training of these professionals and offering to provide more qualitative and enough quantitative academic training in pharmacovigilance and iatrogenic, keeping in mind that we must rely on teaching methods and tools that should be adapted to current students. The proposed pedagogical paradigm is based on a pedagogy of explanation, on research in pharmaceutical law and a hybrid innovative pedagogy, combining face to face courses and e-learning resources. The tools used include lectures supplemented by formative assessments as tests done with electronic voting boxes and clinical cases in e-learning available on a platform. This education should lead students to a better understanding of pharmacovigilance and practical management of iatrogenic drug events.

Consequently, the work done, allows us **to better train, health professionals for drug risk management with an ultimate goal of strengthening the pharmacovigilance system**. This will be complemented in the future by simulation and role-playing.

Keywords : pharmacovigilance, pharmaceutical law, medicine, iatrogenics, pedagogy

Tables des matières

<i>Dédicaces</i>	I
<i>Remerciements</i>	II
<i>Résumé</i>	III
<i>Abstract</i>	IV
Tables des matières.....	V
Listes des tableaux.....	XVIII
Listes des figures.....	XXI
Glossaire.....	1
Introduction.....	7
I. La création d'une branche de la sécurité sanitaire.....	13
A. La pharmacovigilance : D'hier et d'aujourd'hui.....	14
Chapitre 1. Histoire d'un concept.....	14
1. Un corpus de termes à expliciter.....	15
a. Notion de pharmacovigilance.....	15
Justification de la pharmacovigilance.....	15
Définition de la pharmacovigilance.....	17
b. Emergence de la notion de Système de pharmacovigilance.....	19
c. Autres vigilances.....	20
d. Notions d'effets indésirables.....	21
Effet indésirable : vers une définition officielle.....	21
Des effets indésirables caractérisés.....	24
Effet indésirable grave.....	24
Effet indésirable inattendu.....	25
Mésusage.....	25
L'abus.....	26
Surdosage.....	27

Un évènement indésirable	27
2. De l'émergence du concept de Sécurité Sanitaire à une spécialisation esquissant la pharmacovigilance.....	29
a. Les prémices de la sécurité sanitaire en matière de médicament	29
b. La révolution et le XIXe siècle : de la liberté à la sécurité.....	33
c. À l'aube du XXe siècle : la première notification de l'histoire	34
d. Le début du XXe siècle : l'application des critères scientifiques.....	36
À l'étranger.....	36
En France, Le décret-loi de 1941.....	38
La poudre Baumol®	42
Le Stalinon®	43
Des épisodes simultanés	49
Le Cryptargol Lumière®	49
La Xylomucine®	49
3. Les catastrophes : les fondations de la pharmacovigilance.....	51
a. Le scandale de la thalidomide.....	51
La naissance du produit.....	51
La découverte de premiers effets indésirables.....	52
La véritable crise : la tératogénicité	53
Les procès.....	56
Un impact sur la législation européenne	57
b. Le Distilbène® : à la recherche d'un lien de causalité.....	58
La toxicité à court et long terme	59
Les conséquences.....	60
c. Une « épidémie » : les encéphalopathies au Bismuth.....	61
4. La construction de la Pharmacovigilance.....	63

a.	La naissance des structures de Pharmacovigilance	64
	Au niveau international.....	64
	Au niveau français	65
b.	L'histoire de la pharmacovigilance : vers un début d'approche pharmacoépidémiologique en pharmacovigilance.....	71
	Pendant ce temps chez nos voisins anglais :.....	71
	Le practolol, la nécessité d'études pharmacoépidémiologiques.....	71
	Le benoxaprofène, un pas vers l'informatique	71
	La phenformine : vers la puissance statistique	72
	Les Traitements Hormonaux Substitutifs.....	72
	L'Isoméride®/le Pondéral®... un avant-goût de Médiator®	73
	La longue histoire	73
	Les actions en justice.....	75
c.	Le tournant de la création des « agences »	76
	L'affaire de l'hormone de croissance : quelle imputabilité ?.....	77
	L'affaire du sang contaminé : l'hémovigilance.....	77
	Introduction.....	77
	La genèse.....	78
	Conséquences réglementaires	78
	La naissance de ces agences « modernes »	79
	Le vaccin contre l'hépatite B : les fondements scientifiques de la pharmacovigilance à l'épreuve de la jurisprudence	82
	L'approche scientifique	82
	L'approche juridique	83
	La pharmacovigilance, un lent paquebot, difficile à entraîner	85
	Le mibefradil Posicor®	85

La cérvastatine	86
Vioxx®	86
Les glitazones	87
L'affaire de trop : Le médiateur®	88
La genèse du problème	88
Chapitre 2. Les structures actuelles.....	97
1. Les bases actuelles.	97
a. Le champ d'application de la pharmacovigilance	97
b. Les acteurs du système de pharmacovigilance.....	102
Au niveau national	102
L'ANSM	104
Les CRPV	111
Au niveau du laboratoire.....	113
Cas général	113
Cas particuliers	115
2. Les effets indésirables et leur déclaration	116
a. Des classifications.....	116
b. La notion d'imputabilité	120
Critère chronologique	121
Critère sémiologique	122
Critère bibliographique	122
Calcul d'imputabilité	123
La méthode de Bégau, méthode française	123
La méthode de Naranjo.....	127
c. La détection des signaux	128
Définition d'un signal	128

Aperçu des différentes méthodes de détection de signal	129
La méthode proportional reporting ratios	129
La méthode du reporting odds ratio (ROR).....	131
Les approches bayésiennes de type réseau neuronal	131
d. Déclaration par notification spontanée	132
Cas français.....	133
Le CRPV.....	134
L'industrie.....	134
Cas étranger	136
e. Déclaration des Cas de la littérature.....	136
f. Les PSUR - PBRER.....	137
g. Déclaration des cas issus des études cliniques	138
La déclaration	139
Rapport annuel de sécurité au cours des essais cliniques	140
Rapport final d'étude	141
3. La pharmacoépidémiologie en pharmacovigilance	143
a. hypothesis-generating.....	145
Prescription Event Monitoring	145
b. hypothesis-testing.....	147
Etudes cas témoins.....	147
Le plan d'étude croisé ou étude crossover	148
Les cohortes	148
4. La gestion des risques et ses outils	149
a. La notion de risque.....	149
b. Vers une nécessité des plans de gestion de risques	150
c. Mise en place d'un plan de gestion de risques	151

Des devoirs	153
Des objectifs	154
Composition du PGR européen	155
(1) Aperçu du produit (product overview)	155
(2) Description du profil de sécurité (safety specification)	155
(3) Plan de Pharmacovigilance (Pharmacovigilance plan).....	157
(4) Plans pour les études d'efficacité post-AMM (Plans for post-authorisation efficacy studies).....	158
(5) Mesures de minimisation du risque (Risk minimisation measures)	158
(6) Résumé du PGR (Summary of activities in the risk management plan by medicinal product)	162
d. Le PGR selon le modèle français	163
B. Analyse d'une structure qui se construit	168
Chapitre 1. Quel degré d'harmonisation pour la Pharmacovigilance en Union Européenne ?	168
1. Le fonctionnement de la pharmacovigilance au niveau central européen	169
a. La réglementation européenne	169
Des traités, des directives et des règlements qui encadrent et mettent en œuvre la pharmacovigilance européenne.....	169
Les principaux textes fondateurs en matière de Santé et de Pharmacovigilance	169
La relation entre le droit national et le droit européen : la pharmacovigilance, entrave à la libre circulation.....	173
(1) Protection de la liberté de circulation	175
(2) Protection de la Santé	176
(3) Protection de la Santé publique par rapport à la liberté de circulation	176

Les cas concrets d'interaction entre le droit national et le droit européen en matière de Pharmacovigilance.....	179
Cas en faveur de la libre circulation.....	179
Cas en Faveur de la pharmacovigilance.....	179
D'autre cas pourraient être envisagés, même s'ils ne se sont pas encore présentés :.....	180
Un exemple d'harmonisation pour éviter les contentieux : Les Bonnes pratiques de pharmacovigilance.....	181
(1) Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems[23].	182
(2) Module II – Pharmacovigilance system master file[318].....	183
(3) Module III - Pharmacovigilance inspections[319].....	185
(4) Module IV Pharmacovigilance system audits[320].....	186
(5) Module V Risk management systems [286].....	187
(6) Module VI Management and reporting of adverse reactions to medicinal products[321].....	187
(7) Module VII Periodic safety update report[323].....	190
(8) Module VIII post-authorisation safety study (PASS)[324].....	192
(9) Module IX Signal management.....	192
(10) Module X additional monitoring.....	193
b. L'agence du médicament européenne : l'EMA.....	194
i. Le CHMP[294, 327].....	195
ii. Le <i>Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human CMDh</i>	196
iii. Le Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC).....	197
iv. <i>European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP)</i>	200
v. <i>Eudravigilance</i>	201

2.	Les systèmes des autres Etats Membres	202
a.	Des systèmes de pharmacovigilance au combien différents, dans les principaux pays de l'Union Européenne	202
	L'Italie	202
	Le Royaume-Uni	203
	L'Allemagne	204
	Les Pays-Bas	207
b.	Analyses de rapprochements et/ou des disparités entre les pays	210
	La déclaration spontanée repose-t-elle sur une obligation ou non ?.....	210
	Le système est-il centralisé ou décentralisé ?.....	211
	Peut-on comparer ces systèmes ?	211
	Chapitre 2. Apporter des pierres à la Pharmacovigilance	215
1.	Comment réduire la sous-notification	215
2.	Outils d'anticipation du risque et changements de méthodes : une nécessité pour un meilleur fonctionnement de la pharmacovigilance	230
	Pharmacovigilance et l'utilisation des approches translationnelles.....	231
	Les analyses et études pour réévaluer les médicaments	242
	Des pouvoirs pour les instances de pharmacovigilance	245
	Le travail de recherche bibliographique	245
II.	L'apport de la pédagogie à la pratique de la Pharmacovigilance	248
A.	Des droits, des devoirs et... des difficultés déontologiques	251
	Chapitre 1. Le secret professionnel un grain de sable dans la pratique de la pharmacovigilance	252
1.	Le secret professionnel et la notification : deux obligations parallèles.....	252
a.	L'obligation de déclarer.....	252
b.	L'obligation de secret professionnel	254

Des professionnels	254
Un secret	255
2. La confrontation de deux obligations	258
a. L'Analyse de la compatibilité des deux obligations	258
La notion de secret partagé	259
La suprématie d'une obligation par rapport à une autre ?.....	260
Le patient donne-t-il son accord à la déclaration et ainsi à l'échange entre professionnels ?	261
Le secret est-il imposé par le code pénal ou par le code de déontologie ?...	262
La déclaration trouve-t-elle son fondement dans l'intérêt du patient ou dans l'intérêt de la santé publique ?	262
Confrontation des différents critères	263
b. Proposition de <i>lege feranda</i>	264
Le fondement de la dérogation au secret.....	264
Les moyens de la dérogation	265
Conclusion	266
Chapitre 2. Le devoir de refus met-il en cause la responsabilité du pharmacien dans le cadre de la gestion d'un effet indésirable connu ?	267
1. Le contexte de la prévention et la gestion d'un effet indésirable connu à l'officine	268
a. Une prescription potentiellement iatro-génératrice	268
Le médicament prescrit est-il adapté au patient ?	268
Peut-on accepter la délivrance d'un médicament prescrit en dehors des indications prévues par l'AMM ?	269
Le dosage ou la posologie sont-ils adaptés au patient ?.....	269
Y a-t-il une contre-indication ou une interaction pouvant entraîner la survenue d'un effet indésirable ?	270

- b. La gestion des situations iatro-génératrices 270
 - 2. Un risque écarté peut en cacher un autre 271
 - a. Un devoir de refus 271
 - Le droit comme fondement du refus 272
 - Le refus issu du caractère dangereux de la prescription 273
 - b. D’une responsabilité conjointe à une responsabilité finale du pharmacien . 276
 - Conclusion 278
- B. La Formation initiale et continue au service de la pharmacovigilance 279

- Chapitre 1. Un état des lieux de l’enseignement de la pharmacovigilance 280
- 1. La reconnaissance officielle d’un besoin de formation 280
 - a. La formation initiale 280
 - Les Assises du médicament 280
 - La Haute autorité de Santé 281
 - L’Ordre des Pharmaciens 282
 - La Revue Prescrire 282
 - L’Académie de Pharmacie 282
 - Synthèse 283
 - b. La formation continue 284
- 2. Une enquête sur la formation initiale 286
 - a. Introduction à l’enquête 286
 - b. Méthodologie 286
 - c. Résultats 288
 - La pratique et la réglementation de la pharmacovigilance 288
 - Le rôle des acteurs de la pharmacovigilance (Figure 77) 288
 - Le temps consacré à la formation de pharmacovigilance (Figure 78) 289
 - Le type d’intervenant/enseignant (Figure 79) 290

L'année universitaire pendant laquelle la pharmacovigilance est enseignée (Figure 80)	291
Les idées d'amélioration de la pharmacovigilance par l'enseignement : réponses guidées (Figure 81)	292
Idées d'amélioration de la pharmacovigilance par l'enseignement : réponses libres	293
d. Discussion	293
e. Conclusions de l'enquête	296
Chapitre 2. La création d'un programme de formation	298
1. La philosophie et la structure du programme	298
a. Prérequis	299
b. Public concerné :	300
c. Objectifs	301
2. Le programme détaillé	302
a. INTRODUCTION	302
b. HISTOIRE DE LA PHARMACOVIGILANCE	303
c. MÉTHODOLOGIE DE LA PHARMACOVIGILANCE	304
d. CADRE RÉGLEMENTAIRE DE LA PHARMACOVIGILANCE	305
e. GESTION DU RISQUE MÉDICAMENTEUX	306
3. Apprentissage novateur	307
a. Concept pédagogique d'apprentissage par cas clinique	307
b. Le concept d'évaluation formative en e-learning	310
Les learning management system	310
Plubel et Moodle	311
Modules scorm	312
Ispring	313

c. Déploiement du programme en M1S2	314
4. Evaluation de la formation par les étudiants.....	317
Généralités	317
Pharmacovigilance	318
Gestion du risque médicamenteux (iatrogenèse).....	322
Global	325
CONCLUSION DE LA THESE.....	328
ANNEXES.....	332
Bibliographie	434

Listes des tableaux

Tableau 1 tableau de comparaison des textes relatifs à l'ancienne définition d'un effet indésirable (ex art. R5121-153) et à la définition du médicament (art. R5111-1 du CSP).....	22
Tableau 2: Variations organisationnelle entre Union Européenne et France [31]	26
Tableau 3 : article R5121-154 du CSP	106
Tableau 4: article R5121-158 du CSP	111
Tableau 5 : article R5121-159 du CSP	112
Tableau 6 : Classification Pharmacologique des Effets indésirables[244]	119
Tableau 7 : grille permettant de déterminer le score chronologique	123
Tableau 8 : grille permettant de déterminer le score sémiologique	125
Tableau 9 : grille combinant score chronologique et sémiologique pour déterminer l'imputabilité intrinsèque.....	126
Tableau 10 : méthode de Naranjo	127
Tableau 11: calcul d'un PPR	129
Tableau 12: exemple de calcul d'un PPR.....	130
Tableau 13: avantages et inconvénients des PPRs [257]	130
Tableau 14: avantages et inconvénients des ROR [154, 260]	131
Tableau 15: avantages et inconvénients du réseau Bayésien / IC [154, 260].....	132
Tableau 16 : avantages et inconvénients des principaux types d'études pharmaco-épidémiologiques[154, 279]	144
Tableau 17: avantages et inconvénients des PEM [282]	146
Tableau 18: exemple de plan de minimisation de risque tel que proposé dans le Volume 9A Eudralex [287].	159
Tableau 19 : éléments clefs des plans de minimisation des risques.....	162
Tableau 20 : modèle type de plan de gestion de risque prévu à l'article r. 5121-25 du code de la santé publique	163
Tableau 21	190
Tableau 22: liste non exhaustive de sites ayant un intérêt pour l'extraction de données à destination de la pharmacovigilance.....	241
Tableau 23 : récapitulatif de nos recommandations classées par thématiques.....	246
Tableau 24 : critères croisés de la possibilité de déclarer si le patient a donné son consentement	263

Tableau 25 : critères croisés de la possibilité de déclarer si le patient s’oppose à la déclaration	263
Tableau 26 : récapitulatif des constats de besoin faits par différents acteurs du médicament	283

Listes des figures

Figure 1 : Probabilité de détection d'un effet indésirable pendant un essai incluant 2000 personnes [6].....	16
Figure 2 : Le vendeur d'orviétan (1817), gravure du Cabinet des Estampes du musée Carnavalet. « Le charlatan porte une seringue. Un sac de pommades pend à sa taille et une trompette derrière sa selle. Le parchemin énonce les maladies guéries par son remède. »[40]	31
Figure 3 : Déclaration royale du 25 avril 1777 portant règlement pour les professions de la Pharmacie et de l'Épicerie à Paris.	32
Figure 4 : « <i>Cassez-vous les bras, les jambes, moi avec mon remède je m'en moque.</i> » le Grand Charlatan (1816) cabinet des estampes de la BNF.	33
Figure 5 : publication sur la « pharmacovigilance » du chloroforme en 1893	35
Figure 6 : l'Elixir Sulfanilamide Massengill® FDA.....	37
Figure 7 : « les perles sont de petits globules creux, de forme sphérique, dont la cavité est remplie d'une substance médicamenteuse et dont la paroi, en gélatine glycinée ou en gluten, est susceptible de se dissoudre dans le tube digestif. »[70]	44
Figure 8 : Modifications législatives et réglementaires suite à « l'affaire Stalinon® » conduisant au visa « nouvelle législation ».....	48
Figure 9 : L'aurore du 4 juin 1958 : le Stalinon sur la une.....	48
Figure 10 : extrait du British Medical journal du 1 ^{er} mars 1958.	48
Figure 11 : molécule de thalidomide	51
Figure 12 : Corrélation vente de thalidomide/teratogénicité	54
Figure 13 : la communication de McBride[95].....	55
Figure 14 : molécule de diéthylstilbestrol, de structure semblable à un oestrogène	58
Figure 15 : extrait du précis d'Obstétrique « Merger » de 1957[109].....	59
Figure 16 : chronologie de « l'épidémie » d'encéphalopathies au bismuth.....	63
Figure 17 : Extrait du résumé de la seizième Assemblée mondiale de la Santé du 23 mai 1963[138]	64
Figure 18 : Article 2 de l'arrêté du 2 décembre 1976 portant sur l'organisation de la pharmacovigilance	66
Figure 19 : Annexe de l'Arrêté du 17 janvier 1979 portant sur l'organisation des centres de pharmacovigilance hospitalière.	68

Figure 20 : Article 7 du Décret du 30 juillet 1982 relatif à l'organisation de la pharmacovigilance	69
Figure 21 : évolution schématique de la construction de la pharmacovigilance. Mathieu Guerriaud©2011	70
Figure 22 : La création et le remodelage des agences © 2014 Mathieu Guerriaud.....	81
Figure 23 : Le Médiateur® benfluorex.....	88
Figure 24 : Ventes annuelles de benfluorex entre 1976 et 2009 (au total 145 millions de boîtes)[227]	90
Figure 25 : dates des commissions où le cas du Médiateur® a été évoqué. D'après [171].....	93
Figure 26 : Frise chronologique. Mathieu Guerriaud©2011	96
Figure 27 : Le champ d'application de la pharmacovigilance. Mathieu Guerriaud© 2011..	101
Figure 28 : Vue d'ensemble des acteurs de la chaîne de pharmacovigilance. Mathieu Guerriaud© 2011	102
Figure 29 : nouvelle place de la pharmacovigilance au sein de l'ANSM © Mathieu Guerriaud	104
Figure 30 : réaction de type A par mécanisme principal ou secondaire.....	117
Figure 31 : Les 3 critères d'imputabilité © 2013 Mathieu Guerriaud	120
Figure 32 : critère chronologique © 2013 Mathieu Guerriaud	121
Figure 33 : critère sémiologique © 2013 Mathieu Guerriaud	122
Figure 34 : Les signalements. Mathieu Guerriaud©2011 d'après l'AFSSaPS/ANSM.....	135
Figure 35 : Répartition des PSUR dans le temps. Mathieu Guerriaud© 2011.....	138
Figure 36 : Schéma de déclaration des cas dans le cadre des essais cliniques. Mathieu Guerriaud©2012	142
Figure 37 : l'épidémiologie dans le schéma de la preuve	144
Figure 38 : schéma de fonctionnement d'un PEM (d'après [154])	147
Figure 39 : interaction entre risque individuel et risque collectif dans le cadre de la pharmacovigilance. Mathieu Guerriaud©2012	150
Figure 40 : Composition d'un Plan de Gestion de Risque. Mathieu Guerriaud©2012.....	153
Figure 41 : composition du PGR Européen version 2012 Mathieu Guerriaud © 2012	155
Figure 42 : le paquet pharmacovigilance : apports respectifs de la directive et du règlement	171

Figure 43 : Mise en place planifiée des GPV selon le IB3 Quality Cycle des GPV Mathieu Guerriaud © d'après[23].....	181
Figure 44 : informations du PSMF Mathieu Guerriaud © d'après [318]	184
Figure 45 : Fréquence des PSUR selon les cas.....	192
Figure 46 : fonctionnement de l'EMA en matière de pharmacovigilance	194
Figure 47 : les 5 centres délocalisés © Mathieu Guerriaud.....	203
Figure 48 : notifications spontanées par année au Royaume-Uni[154]	204
Figure 49 : voies de déclaration des effets indésirables en Allemagne © Mathieu Guerriaud	205
Figure 50 notifications faites en Allemagne et recueillies par la BfArM[337]	206
Figure 51 : Le quartier général du Lareb et le centre délocalisé.....	207
Figure 52 : voies de déclaration des effets indésirables aux Pays-Bas [338].....	208
Figure 53 : notifications aux Pays-Bas recueillies par le <i>Lareb</i> (n'inclus pas de fait les déclarations des industriels)[340].....	209
Figure 54 : Différences sur le caractère obligatoire ou non de la notification spontanée. Mathieu Guerriaud© 2012 d'après [154]	210
Figure 55 : classement des pays en fonction de leur système centralisé ou décentralisé ...	211
Figure 56 : Taux relatifs de notifications en fonction de la population de quatre États Membres de l'Union Européenne © Mathieu Guerriaud	212
Figure 57 : Création des systèmes nationaux de Pharmacovigilance en Europe	213
Figure 58 : le système yellowcard	218
Figure 59 : Pharmavigilance, site du conseil de l'Ordre national des pharmaciens	219
Figure 60 : le black box warning de la FDA.	220
Figure 61 : un spot vidéo expliquant l'intérêt de la notification.....	220
Figure 62 : nombre de cas identifiés pour des effets indésirables au Cetuximab, sur le site adrreports.eu	225
Figure 63 cas identifiés, par catégories, pour des effets indésirables au Cetuximab, sur le site adrreports.eu	225
Figure 64 : exemples d'algorithme et de schéma[352] : association d'une molécule à un effet indésirables	227
Figure 65 : étude réalisée à l'HEGP[353].....	228
Figure 66 : vue d'esprit du logiciel optimum ® Mathieu Guerriaud.....	229

Figure 67 : le suivi de la grippe par Google[357]	232
Figure 68 : la superposition des prévisions Google et des données du réseau sentinelle[357]	233
Figure 69 : diagramme de Venn de l'étude.....	233
Figure 70 : le graphique représente, sur 1 an, le pourcentage d'utilisateurs qui ont fait une recherche sur un des termes associés à l'hyperglycémie.	234
Figure 71 : Concordance des données « patients » et des données « officielles » (corrélations en gras)[359].	235
Figure 72 exemple d'informations rendues disponibles sur Patientslikeme [362]	237
Figure 73 : exemple de la <i>chart</i> d'un homme de 61 ans atteint de Sclérose en Plaques [362]	238
Figure 74 : le secret est fonction du destinataire © Mathieu Guerriaud	256
Figure 75 : les différents échanges ayant lieu après la détection d'un effet indésirable © Mathieu Guerriaud.....	259
Figure 76 : obligations et hiérarchie des normes © Mathieu Guerriaud	261
Figure 77 : les acteurs dont le rôle est clairement décrit en cours.....	288
Figure 78 : Le temps dévolu à l'enseignement de la pharmacovigilance (sur l'ensemble des années).....	289
Figure 79 : le type d'intervenant dispensant l'enseignement de pharmacovigilance	290
Figure 80 : L'année où est dispensé l'enseignement de pharmacovigilance.....	291
Figure 81 : Propositions d'améliorations de l'enseignement de la pharmacovigilance	292
Figure 82 : la répartition des grandes notions importantes à étudier.....	297
Figure 83 : concept de l'enseignement de la gestion du risque médicamenteux © Mathieu Guerriaud	299
Figure 84 : prérequis nécessaires pour suivre l'enseignement de gestion du risque médicamenteux.....	300
Figure 85: principe pédagogique de l'apprentissage par cas clinique en ligne développé ici	308
Figure 86 : Exemple d'utilisation des boîtiers de vote électronique en apprentissage par l'erreur.....	309
Figure 87 : grandes fonctions d'un LMS.....	311
Figure 88 : capture d'écran de plubel	312
Figure 89 : principe des modules scorm	313

Figure 90 : barre d'outils Ispring	313
Figure 91 : exemple de pré/post test réalisé par boîtier de vote électronique.....	314
Figure 92 : exemple de quizz au sein du cas clinique.....	315
Figure 93 : exemple de cours audio PowerPoint réalisé avec Ispring en ressource complémentaire	315
Figure 94 : quizz d'évaluation formative.....	315
Figure 95 : exemple de fiche de synthèse sur l'iatrogénie	316
Figure 96 : les grands points positifs à l'issu du programme	326

Glossaire

ACC : Adénocarcinome à Cellules Claires

ADM : Agence Du Médicament

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (remplacé par l'ANSES)

AFSSE : Agence Française de Sécurité Sanitaire l'Environnementale (remplacé par l'AFSSET puis par l'ANSES)

AHA : American heart Association

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMA : American Medical Association

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (remplacé par l'HAS)

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ARS : Agence Régionale de Santé

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

AVK : Antivitamine K

BNF : Bibliothèque Nationale de France

BNF : British National Formulary

CANAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des professions indépendantes

CARSAT : Caisse d'Assurance Retraite et de la Santé au Travail (remplace les CRAM)

CEE : Communauté Economique Européenne

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use (organe de l'EMA)

CHP : Centre Hospitalier de Pharmacovigilance

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CIOMS : Council for International Organizations of Medical Sciences

CM : Cours Magistraux

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CNP : Centre National de Pharmacovigilance

CNPV : Commission Nationale de PharmacoVigilance

CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique

CNSS : Comité National de Sécurité Sanitaire

CPMP : Committee for Proprietary Medicinal Products (remplacé par le CHMP)

CRAM : Caisse Régionale d'Assurance Maladie (remplacé par les CARSAT)

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

CSP : Code de la Santé Publique

CTPV : Commission Technique de PharmacoVigilance

CTS : Commission Technique des Spécialités

DCI : Dénomination Commune Internationale

DES : diéthylstilbestrol, DCI du Distilbène®

DGS : Direction Générale de la Santé

DNID : Diabète Non Insulino-Dépendant

DPhM : Direction de la pharmacie et du médicament

EAD : Episode Aigu de Démyélinisation

ED : Etudes Dirigées

EIG : Effet Indésirable Grave

EII : Effet Indésirable Inattendu

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

EMA : European Medicines Agency

FDA : Food and Drug Administration

GIP : Groupement d'Intérêt Public

H1N1 : Influenzavirus A sous-type Hémagglutinine 1 Neuraminidase 1

HAS : Haute Autorité de Santé

HLA : Human Leukocyte Antigen

HPST : Hôpital Patient Santé Territoire (loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires dite « loi HPST »)

HTAP : HyperTension Artérielle Pulmonaire

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de Conversion

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

IMAO : Inhibiteur de la Mono-Amine Oxydase (antidépresseur/antiparkinsonien)

IND : Investigational New Drug

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

INTI : Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

IRSS : inhibiteur de la recapture sélective de la sérotonine (antidépresseur)

JORF : Journal Officiel de la République Française

LEEM : Les entreprises du médicament

LNCM : Laboratoire National de Contrôle des Médicaments

LMS : Learning Management System

MAH : Marketing Authorization Holder – titulaire d'AMM

MSA : Mutualité Sociale Agricole

NDA : new drug application

NFS : Numération Formule Sanguine

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

ONIAM : Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PACES / PAES: Première Année (Commune) des Etudes de Santé

PBRER : *Periodic Benefice Risk Evaluation Report* (anciennement PSUR)

PGR : Plan de Gestion de Risque

PGR-PEPI : PGR-Etudes PharmacoEpidémiologique

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PPR : proportional reporting ratios

PSUR : Periodic Safety Update Report désormais appelé PBRER

PV : PharmacoVigilance

QCM : Question à choix multiple

QSAR : Quantitative Structure-Activity Relationships

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RFA : République Fédérale d'Allemagne

RGO : Reflux Gastro-Cœsophagien

ROR : Reporting Odds Ratio

SCP : Service Central de la Pharmacie

SEP : Sclérose En Plaque

SIDA : Syndrome de l'Immuno-Déficience Acquise

SNIP : Syndicat national de l'industrie pharmaceutique

TFUE : Traité de Fonctionnement de l'Union Européenne

TFUE : Traité sur le Fonctionnement de l'Union Européenne

TGI : Tribunal de Grande Instance

THS : Traitements Hormonaux substitutifs

UE : Union Européenne

URL : Uniform Resource Locator (adresse d'une page internet)

USA : United States of America

USDA : United States Department of Agriculture

VHB : Virus de l'Hépatite B

Introduction



Depuis l'Antiquité jusqu'au début du XXe, la pharmacie et la médecine étaient considérées comme des arts. En moins d'un siècle, suivant l'ascension exponentielle, et inexorable, des connaissances scientifiques, elles se sont transformées et ont profondément mutées : de disciplines humanistes qui soulageaient plus qu'elles ne soignaient, nous sommes passés à des disciplines technologiques, moléculaires et génétiques ayant pour but de guérir et de repousser sans cesse les frontières de la mort, et qui nous rapprochent du rêve prométhéen, de telle sorte que ces disciplines ne sont plus considérées comme des arts, mais comme des sciences.

Ce changement de terminologie illustre un changement de pratiques, mais aussi de dimensions. On ne fabrique plus un traitement à l'arrière d'une boutique pour une dizaine de patients, mais dans un laboratoire industriel moderne pour quelques millions de patients-consommateurs. Aussi, le risque inhérent, par nature, au médicament est-il lui aussi devenu drastiquement autre : ce risque était élevé à une petite échelle et est devenu un risque faible à une grande échelle. Dès lors si un accident se produit il affectera nécessairement un très grand nombre de patients, même si la probabilité de survenue de cet accident est en elle-même très faible. Pour mieux comprendre on peut faire un rapide parallèle avec le monde de l'aéronautique : on utilisait autrefois de petits avions peu sûrs alors qu'aujourd'hui on emprunte des paquebots des airs très sécurisés, mais transportant des centaines de passagers, ainsi si la probabilité que le petit appareil s'écrase, était élevée, le nombre de tués était faible tandis qu'aujourd'hui la probabilité de crash d'un long courrier est faible, mais lorsqu'il se produit, le nombre de passagers tués est très élevé.

Parce que le danger se produit plus rarement, il acquiert paradoxalement une image plus inquiétante[1]. En parallèle de la diminution du nombre de risques, la connaissance des risques a augmenté et a entraîné une multiplication des attentes du public à l'égard du système de santé. À cela pourrait-on rajouter la citation de L. Abenhaim¹ : « *la société accepte les risques anciens (accidents de la route, méfaits du tabac,...) même si ceux-ci sont certains et importants, car ils sont perçus comme dépendants de l'individu, identifiés et quantifiés. À l'inverse, nos populations ne tolèrent pas les risques nouveaux (grippe H1N1, nouveaux*

¹ Lucien Abenhaim est médecin, professeur d'épidémiologie, ancien directeur de la DGS

médicaments,...) même s'ils sont incertains et minimes, car ils sont ressentis comme indépendants de l'individu, non identifiés, non quantifiés » [2].

Ainsi nous verrons qu'au cours du temps, la perception et la gestion des risques en matière de santé se sont totalement modifiées. Deux mondes séparent l'affaire Stalinon® et l'affaire Médiator®, les échelles ont changé, les enjeux, les besoins de la population, sa réaction, tout s'est métamorphosé, et en particulier, la réglementation. Cette dernière a su, certes parfois lentement, se moderniser pour répondre aux défis posés par la révolution du monde de la santé. Ainsi est née une nouvelle branche de la sécurité sanitaire, dédiée à la gestion des effets indésirables des médicaments : la pharmacovigilance. Cette vigilance a beaucoup évolué depuis sa création, passant d'une gestion des crises a posteriori à une gestion a priori.

Pourtant cette évolution, aussi importante soit-elle, est-elle suffisante ? Les réformes entreprises et futures conduiront-elles la pharmacovigilance encore plus loin en matière de maîtrise des risques ? La réorganisation de l'Agence nationale du médicament suffira-t-elle pour remplir les objectifs que les politiques lui ont fixés ? Faut-il changer le haut de la structure de sécurité sanitaire ou au contraire revoir et valoriser l'action des acteurs de terrain ?

Nous tenterons de répondre à cette problématique en essayant d'apporter des solutions innovantes. En tant que Pharmacien, nous connaissons le système de santé et plus spécifiquement les exigences liées au statut du médicament. Nos compétences scientifiques polyvalentes nous permettent d'appréhender avec du recul des situations complexes. Ces compétences scientifiques alliées à notre approche juridique nous permettent d'analyser la situation et de la comprendre dans son ensemble, c'est-à-dire dans l'ensemble des processus du cycle de vie du médicament.

Le but de ce travail est de montrer l'apport de l'enseignement et de la recherche en droit pharmaceutique dans le domaine de la pharmacovigilance. La recherche doit servir de lanterne, une lumière qui sert à éclairer une route inconnue pour toujours avancer plus loin, l'enseignement doit servir de phare, une lumière qui conduit des apprenants vers un but, vers un objectif.

Ainsi nous voulons montrer que l'on a besoin d'une lanterne pour avancer et lever les obstacles qui se trouvent sur le chemin de l'évolution de la pharmacovigilance : il faudra

comprendre les problèmes de réglementations d'aujourd'hui et de demain, de structures, de jonction entre les éléments européens et les éléments nationaux, mais se posent aussi des problèmes de droit, comme celui de l'indemnisation des victimes ou encore celui du principe de précaution et de sa juste utilisation afin de ne pas freiner l'innovation. La Recherche en droit pharmaceutique a donc pour objectif d'apporter un éclairage sur des sujets encore inconnus, sur des entiers encore inconnus.

Nous voulons aussi montrer que nos étudiants en pharmacie ont besoin d'un phare, pour les menées vers des pratiques nouvelles en matière de compréhension des effets indésirables et de leur gestion, afin de les éclairer sur leur place au sein d'un système global. Ainsi d'autres voies doivent être explorées : la prévention des effets indésirables, leur détection ainsi qu'en la notification de ces derniers. La formation initiale et continue des pharmaciens devrait renforcer le rôle de sentinelle du pharmacien dans le système de pharmacovigilance. C'est un professionnel de premier recours², celui qui rencontre le patient le plus souvent, lors des renouvellements ou des demandes de conseils spontanés sur l'ensemble du territoire, celui qui connaît les traitements chroniques et aigus des patients qu'ils soient prescrits ou non. La loi HPST de 2009[3], reconnaît le pharmacien correspondant, à qui l'on a attribué de nouvelles missions. Ce phare qu'est l'enseignement a pour but de leur révéler la sous-utilisation des connaissances des pharmaciens : peut-être est-il utile de former les pharmaciens, non pas à apprendre, mais à utiliser leurs connaissances pour les mettre au service de la pharmacovigilance ? Un enseignement professionnel concret et pratique permettrait-il d'induire la survenue de réflexes se basant sur le savoir de l'apprenant ? À la lumière de ce phare, nous montrerons, grâce à la subtilité de la pédagogie, que, comme disait Goethe : « *La clarté est une juste répartition d'ombres et de lumière.* » Nous destinant à l'enseignement, nous nous proposons de créer une formation, basée sur un ensemble de cas de pharmacovigilance, scientifiquement étayés et validés, qui seront scénarisés afin de proposer des simulations non linéaires, c'est-à-dire des cas comportant des choix conditionnés qui vont orienter le déroulement de l'étude selon la façon dont se positionne l'apprenant.

² Selon la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires dite « loi HPST » art. 38, « les pharmaciens d'officine : Contribuent aux soins de premier recours définis [...]» eux même définis à l'article 36 de cette même loi.

L'objectif de ce travail est donc de proposer des solutions pour faire évoluer la pharmacovigilance, en détaillant l'apport de l'enseignement et de la recherche en droit pharmaceutique. Dans les deux cas, nous devons faire régresser la sous-notification en levant les obstacles juridiques possibles et en proposant un apprentissage qui ne soit pas un simple outil transmissif, mais bien incitatif, où le parcours serait individualisé, orienté selon les connaissances déjà acquises et où les nouvelles connaissances seraient fonction des erreurs commises. Cet apprentissage se voudrait le plus proche de la mise en situation réelle.

Afin de pouvoir étudier ces deux voies d'amélioration, il convient d'aborder dans une première partie (I) la création d'une branche de la Sécurité Sanitaire : en effet à quoi servent la lanterne et le phare si nous ne connaissons pas le chemin que nous empruntons ! D'où venons-nous et où voulons-nous aller (A) ? Il est donc nécessaire de nous plonger dans les abîmes de l'histoire de la sécurité sanitaire pour arriver au moment clef où la pharmacovigilance sera créée (Chapitre 1) et comment elle évoluera jusqu'à aujourd'hui (chapitre 2). Ensuite nous analyserons sur le plan juridique et scientifique la route qu'a pris la pharmacovigilance et celle qu'elle semble prendre (B), nous étudierons son degré d'harmonisation au sein de l'Union Européenne (chapitre 1) et quelles sont ses insuffisances (chapitre 2).

Dans la deuxième partie (II) nous introduirons l'usage de la recherche et de l'enseignement. La recherche en droit pharmaceutique est donc une lanterne qui permet de faire la clarté sur des problèmes de déontologie (A) tels que le secret professionnel en pharmacovigilance (chapitre 1) ou le refus de délivrance (chapitre 2) et l'enseignement se doit d'être un phare (B), mais nous avons voulu partir en éclaireur pour connaître l'état des lieux de la formation en pharmacovigilance (chapitre 1) puis proposer un plan de bataille (chapitre 2).

En conséquence, cette thèse suivra le schéma suivant :

- I) La création d'une branche de la Sécurité Sanitaire
 - A) La Pharmacovigilance : D'hier à Aujourd'hui
 - Chapitre 1. L'histoire d'un concept
 - Chapitre 2. Les structures actuelles en France
 - B) Analyse d'une structure qui se construit
 - Chapitre 1. Quel degré d'harmonisation pour la Pharmacovigilance en Union Européenne
 - Chapitre 2. Apporter des pierres à la Pharmacovigilance

- II) L'apport de la pédagogie à la pratique de la Pharmacovigilance
 - A) Des droits des devoirs et... des difficultés déontologiques
 - Chapitre 1. Le secret professionnel, un grain de sable dans la pratique de la pharmacovigilance
 - Chapitre 2. Le devoir de refus met-il en cause la responsabilité du pharmacien dans le cadre de la gestion d'un effet indésirable connu ?
 - B) La formation initiale et continue au service de la pharmacovigilance
 - Chapitre 1. Un état des lieux de l'enseignement de la pharmacovigilance
 - Chapitre 2. La création d'un programme de formation

I. La création d'une branche de la sécurité sanitaire

« Ceux qui ne peuvent se rappeler du passé sont condamnés à le répéter »

George Santayana[4]

A. La pharmacovigilance : D'hier et d'aujourd'hui

Chapitre 1. Histoire d'un concept

Dans ce premier chapitre, nous nous attellerons à expliciter un ensemble de termes nécessaires à la bonne compréhension de cette thèse, puis nous naviguerons à travers l'ensemble des catastrophes qui conduiront à la naissance de la pharmacovigilance. Cette naissance, longue et difficile arrivera au milieu d'un ensemble de règlements et de lois préexistants et régissant la sécurité sanitaire, la Pharmacovigilance s'imposant d'elle-même comme une de ses branches. La Sécurité Sanitaire étant aujourd'hui définie comme : « *l'ensemble des conditions techniques, organisationnelles, économiques, propres à offrir aux personnes la sûreté et la confiance auxquelles elles aspirent vis-à-vis des risques pour leur santé* » [5].

1. Un corpus de termes à expliciter

a. Notion de pharmacovigilance

Justification de la pharmacovigilance

Il est universellement accepté que les médicaments peuvent provoquer des effets indésirables, et ce, dans un cadre de bon usage comme de mésusage. Cependant si ce risque est accepté, il est également demandé, à juste titre, que ce risque soit le moins élevé possible. Pour cela, une réglementation complexe a émergé au fil des ans : premièrement une réglementation visant à sécuriser la « conception » du médicament, il s'agit du visa devenu ensuite AMM. Durant cette phase de « conception » des essais toxicologiques sont réalisés *in vitro* sur des cellules, mais aussi *in vivo* sur des animaux pour détecter tout type d'effet indésirable, cependant ces expérimentations animales sont limitées en matière de durée, en termes de nombre d'animaux, en termes de différences génétiques entre la réaction métabolique de l'homme et de l'animal. De nouveaux outils tels que la toxicogénomique sont apparus et certains laboratoires explorent aujourd'hui la piste des modèles *in silico*³ pour limiter le recours à l'expérimentation animale et prédire dès la découverte d'une molécule, de possibles problèmes de tolérance⁴. Après les étapes de recherche fondamentale s'ensuivent les essais cliniques : la mise à l'épreuve chez l'Homme. Mais ces essais sont limités en nombre de sujets pour des raisons de faisabilités : les essais de phase I, II ou III sont limités au maximum à quelques milliers de patients, or certains effets indésirables potentiels sont très rares et pourraient ne pas être détectés du fait du nombre limité de personnes. De plus ces patients évoluent en milieu hospitalier ou sous une surveillance particulièrement accrue, ce qui semble bien loin des conditions réelles d'utilisation de médicaments. Par ailleurs en fonction des critères d'inclusions ou exclusions certaines populations à risque ne sont pas retenues pour l'étude (insuffisants rénaux ou hépatiques, personnes âgées par exemple). Il en va de même pour des populations qui sont difficiles, d'un point de vue éthique, à exposer à

³ Par simulation informatique.

⁴ Ces modèles font appel à de puissants algorithmes couplant de la modélisation moléculaire à des systèmes mimant le raisonnement humain appelés « systèmes expert » et des bases de données basées sur des analyses QSAR.

ces essais par exemple les femmes enceintes ou les enfants. Enfin ces essais se déroulent sur un temps assez limité ce qui ne permet pas de voir apparaître des effets indésirables qui se déclareraient éventuellement au long cours.

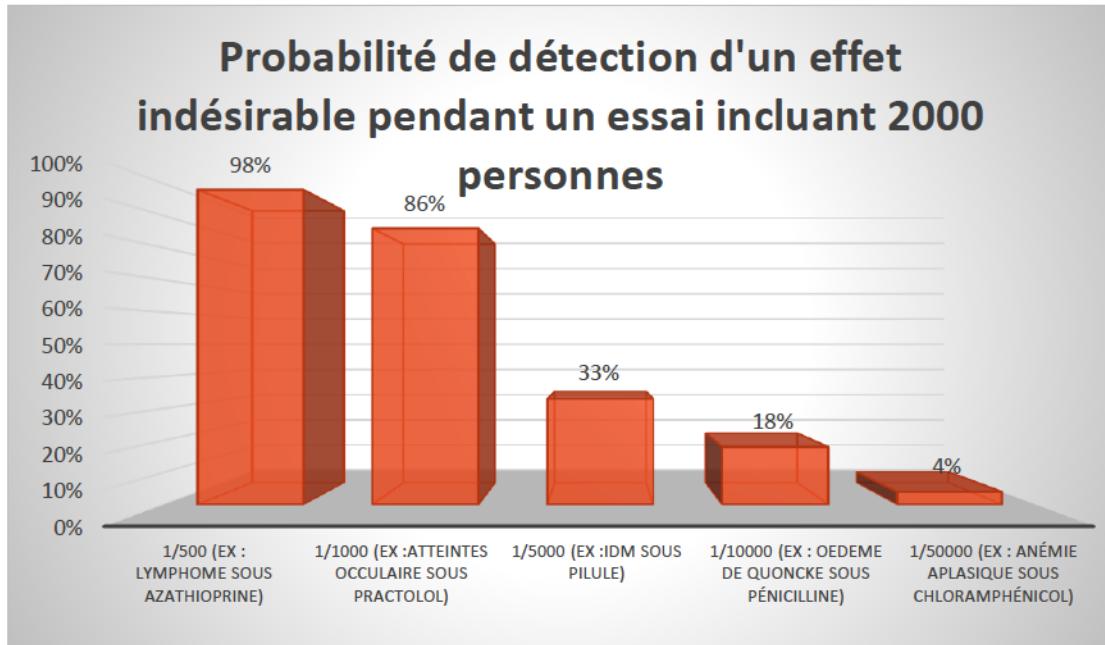


Figure 1 : Probabilité de détection d'un effet indésirable pendant un essai incluant 2000 personnes [6]

« Les essais cliniques sont adaptés à la validation de l'effet clinique, mais pas à la détection des effets indésirables des médicaments » rappelle le pharmacologue Montastruc[7]. En conséquence, malgré toutes ces précautions, certains effets indésirables ne seront identifiés qu'après la mise sur le marché du médicament⁵, pendant la phase IV, comme en témoigne la Figure 1, c'est là le but de la « pharmacovigilance ».

« Aucun médicament qui est pharmacologiquement actif n'est entièrement sans danger. Le danger peut être insignifiant ou peut être acceptable par rapport à l'action thérapeutique du médicament. En outre, on ne peut pas connaître tous les dangers avant qu'un médicament ne soit commercialisé. » United Kingdom Committee on Safety of Drugs[8]

⁵ Les tests réalisés in vivo ne sont souvent pas assez prédictifs et les essais cliniques en raison des critères d'inclusion et d'exclusion, ciblent souvent des populations très restreintes et de plus le nombre de participants ne permet pas la détection d'effets indésirables rares.

Définition de la pharmacovigilance

Pour comprendre le terme de « pharmacovigilance » il convient de réaliser une étude sémantique du terme et ainsi de séparer les 2 termes qui la composent.

Pharmaco est un préfixe faisant référence au grec *pharmakon* (φάρμακον) qui signifie à la fois remède et poison[9], cette dualité n'est pas sans rappeler l'emblème des pharmaciens où le serpent d'Épidaure dépose son venin, poison, mais aussi remède utilisé dans la célèbre thériaque.

La Vigilance est un mot emprunté au latin *vigilantia* qui désigne « *l'habitude de veiller, le soin vigilant, l'attention* » lui-même dérivé de *viligare*[10]. Historiquement, on la définissait dès 1530 comme « *une surveillance qui a pour but de prévoir, de prévenir ou de signaler* » [10, 11] ou comme « *le fait de veiller avec beaucoup de soin* » [9]. Elle est l'attention que l'on porte avec diligence, avec activité, sur quelque chose ou sur quelqu'un. Celle-ci n'est pas sans rappeler le miroir de prudence qui surmonte le caducée des médecins.

C'est bien en associant les sens respectifs de pharmaco- et de -vigilance, que l'on comprend le terme. Il faut noter que ce dernier, aujourd'hui international, est d'origine française, traduit tel quel par les Anglo-saxons, quand la France était pionnier dans le domaine de la recherche en méthodologie de la Pharmacovigilance [13].

L'OMS définit l'objet de la Pharmacovigilance, en 1969, comme : « *la notification, l'enregistrement et l'évaluation systématique des réactions adverses⁶ des médicaments délivrés avec ou sans ordonnance* »[14]. Cette définition reprend déjà les bases de la pharmacovigilance moderne avec une notification qui est l'apport d'information, un enregistrement de ces informations puis une évaluation qui conduit à une analyse et surtout à une prise de décisions de la part des pouvoirs publics. Il est intéressant de noter que l'OMS précise que la pharmacovigilance concerne aussi bien les médicaments de prescription médicale facultative que de prescription médicale obligatoire. Elle sous-entend ainsi que ce n'est pas parce qu'un médicament peut être délivré sans ordonnance qu'il n'est pas dangereux et qu'il ne nécessite pas de surveillance post mise sur le marché. Dans le même

⁶ A mon sens il s'agit d'une erreur de traduction de l'expression anglaise *adverse reaction* signifiant *effet indésirable*, il n'aurait pas fallu faire une traduction littérale de l'expression.

texte, il sera précisé : « *Les renseignements sur ces réactions peuvent être obtenus, soit par des notifications volontaires de médecins-praticiens et d'hôpitaux à des centres préalablement désignés (pharmacovigilance spontanée), soit par l'application de techniques épidémiologiques permettant de recueillir systématiquement des informations à certaines sources : hôpitaux, échantillons représentatifs du corps médical, etc. (pharmacovigilance intensive)* ». Ainsi dès 1969 les techniques d'apport de l'information sont bien détaillées et tracent le chemin de la pharmacovigilance des années à venir.

L'OMS ajoute en 1972 qu'il s'agit de [15] : « *toute activité tendant à obtenir des indications systématiques sur les liens de causalité probables entre médicaments et réactions adverses dans une population* ».

En France, cette dernière a été décrite dans le décret 95-278 du 13 mars 1995⁷ comme une notion ayant pour « *objet la surveillance du risque des effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain* ». Description très tardive tout comme la première mention du terme pharmacovigilance dans une loi qui n'aura lieu qu'en 1980⁸.

La dernière description en date est apportée par la loi du 29 décembre 2011⁹[18] et s'insère dans un nouveau chapitre dédié à la pharmacovigilance : le chapitre I bis du titre II du livre 1er de la cinquième partie dans le Code de la santé publique : « La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1 ». (Cette description a été complétée par les dispositions réglementaires du décret N° 2012-1244¹⁰[19].)

Il faut noter que le terme *définition* n'est peut-être pas le plus approprié : il s'agit plus d'un descriptif de ce que recouvre la pharmacovigilance, plutôt qu'une vraie définition.

⁷ Décret N°95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique

⁸ Dans la loi du 7 juillet 1980

⁹ LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Codifié sous l'article L5121-22 du CSP

¹⁰ Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance

Si l'on reprend en détail cette énumération de missions, on note :

- **Surveillance** : La surveillance s'entend soit comme l'action de « *veiller au bon déroulement d'une activité, d'une opération, d'un processus* » [10] soit comme une « *action préventive qui, fondée sur la vigilance de celui qui surveille, s'applique à l'action d'autrui dans le temps* » [20] (cette action est rendue possible par des actes de vérification ou de contrôle). Ainsi les notions de surveillance et de vigilance sont intrinsèquement liées (d'ailleurs ces deux termes ont la même origine latine *vigilare*).
- **L'évaluation** : Il s'agit d'un terme dérivé du latin *valere* c'est-à-dire valoir, et qui se définit comme l'« *action d'évaluer, d'apprécier la valeur (d'une chose) ; technique, méthode d'estimation.* »[10] Il s'agit ainsi d'apprécier quantitativement et qualitativement les risques d'effets indésirables.
- **La prévention** : Ce terme est issu du latin *praeventus* signifiant devancé [10], et a pour sens : « *ensemble des mesures et institutions destinées à empêcher, ou au moins à limiter, la réalisation d'un risque, la production d'un dommage, l'accomplissement d'actes nuisibles, en s'efforçant d'en supprimer les causes et les moyens* ». Cet acte dans notre cas consiste ainsi à organiser une prévention du risque d'effet indésirable par des plans de minimisation de risque.
- **La gestion de risque** : la gestion du risque est une des notions les plus récentes de cette définition, et une des plus difficiles à définir, car elle reprend un champ d'action large et des méthodologies particulières : elle englobe la pharmacovigilance, a trait à la sécurité, et a pour but l'identification et le traitement des risques.

b. Emergence de la notion de Système de pharmacovigilance

La notion de système de pharmacovigilance est définie, à travers l'énoncé de ses fonctions, dans l'article 102 de la directive 2001/83/CE comme : « [...] Ce système est chargé de **recueillir des informations utiles pour la surveillance des médicaments**, notamment de leurs **effets indésirables** sur l'homme, et d'évaluer scientifiquement ces informations. Ces informations doivent être mises en rapport avec les données concernant la consommation des médicaments. Ce système tient compte également de toute information disponible sur les cas

de **mésusage** et **d'abus** de médicaments pouvant avoir une **incidence sur l'évaluation de leurs risques et bénéfices**. »[21].

Cette définition du système sera modifiée par la directive 2010/84/CE dans son article 1 modifiant le 28 quinquies : « *système de pharmacovigilance : un système utilisé par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et par les États membres afin de s'acquitter des tâches et des responsabilités leur incombant en application du titre IX et **qui vise à surveiller la sécurité des médicaments autorisés et à repérer toute modification de leur rapport bénéfice-risque*** »[22].

Cette définition est complétée par les Guidelines des bonnes pratiques de pharmacovigilance Module I dans sa version finalisée de juillet 2012 : « *un système de pharmacovigilance est caractérisé, comme tout système, par ses structures, processus et résultats* ». [23]

En droit français c'est le décret du 8 novembre 2012 qui transpose : « *un système mis en place et utilisé par toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 ainsi que par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé afin de s'acquitter des obligations qui leur incombent en matière de pharmacovigilance et visant à surveiller la sécurité des médicaments ou des produits mentionnés à l'article R. 5121-150 et à repérer toute modification du rapport entre leurs bénéfices et leurs risques ;* »

c. Autres vigilances

Outre la pharmacovigilance, il existe en France, d'autres vigilances coordonnées pour la plupart par l'ANSM :

- L'hémovigilance (produits sanguins labiles),
- La matériovigilance (dispositifs médicaux),
- La réactovigilance (dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*),
- La pharmacodépendance (stupéfiants et psychotropes),
- La biovigilance (organes, tissus, cellules, produits de thérapie cellulaire et génique).
- La Cosmétovigilance (produits cosmétiques ou d'hygiène corporelle)

Une autre vigilance, très récente, la nutrivigilance ou vigilance alimentaire est pilotée par l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), elle a été instituée par le Décret n° 2010-688 du 23 juin 2010¹¹[24] et est codifiée sous l'Article R1323-1 du CSP.

d. Notions d'effets indésirables

La pharmacovigilance s'intéresse tout particulièrement aux « effets indésirables »¹² des médicaments, c'est là sa prime vocation. Il convient dès lors de rappeler les définitions concernant ces « effets ».

Effet indésirable : vers une définition officielle

L'OMS dans son rapport de 1969, parle de réactions adverses comme : « *toute réaction nuisible se produisant fortuitement aux doses utilisées chez l'homme à des fins prophylactiques, diagnostiques ou thérapeutiques.* » Il semble assez clair que le terme réaction adverse est une mauvaise traduction de l'expression anglaise *adverse reaction* désignant, en fait, le terme « effet indésirable ».

Plus tard une autre définition, non officielle, mais couramment utilisée sera celle faite par Jacques Dangoumau¹³ en 1978 : un effet indésirable est « *toute modification péjorative dans l'état d'un malade que le médecin pense pouvoir être dû à un médicament aux doses habituelles utilisées chez l'homme et qui requiert une thérapeutique ou impose la diminution des doses ou l'arrêt du traitement par le médicament en cause ou laisse prévoir un risque inhabituel chez ce malade en cas de traitement ultérieur par le même médicament* ».

Le Décret N°95-278 du 13 mars 1995 donne pour la première fois une définition réglementaire qui se fonde sur celle de Jacques Dangoumau : un effet indésirable « *est une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la*

¹¹ Décret n°2010-688 du 23 juin 2010 relatif à la vigilance sur certaines denrées alimentaires.

¹² Certains professionnels de santé utilisent encore le terme « effets secondaires », cette expression est à proscrire car elle ne correspond pas aux termes définis par la loi. De plus certains effets secondaires, ne sont pas forcément « indésirables ».

¹³ Ancien directeur de la Pharmacie et du médicament (1982-1987 et 1991-1993) et ancien président du conseil d'administration de l'Agence du médicament, l'un des pères de la notion d'imputabilité en pharmacovigilance.

prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit. »

Il s'agit donc d'un effet nocif, qui selon le Dictionnaire de l'Académie Française est un effet « nuisible¹⁴ à la santé, dont les effets sont dangereux pour l'organisme »[10, 26] et qui n'est pas voulu (à la différence de l'effet thérapeutique qui lui est souhaité). Il devait se produire aux posologies normales dans le champ d'application du médicament. En effet le texte reprend ici une large partie de la définition du médicament ; il est difficile de ne pas mettre en parallèle « *la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique* » et « *possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.* »

Tableau 1 tableau de comparaison des textes relatifs à l'ancienne définition d'un effet indésirable (ex art. R5121-153) et à la définition du médicament (art. R5111-1 du CSP)

Ex Article R5121-153 du CSP	Article L5111-1 du CSP
« prophylaxie »	« propriétés [...] préventives »
« diagnostic »	« diagnostic »
« le traitement d'une maladie »	« propriétés curatives [...] à l'égard des maladies humaines »
« la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique »	« de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques »

Avec la directive 2010/84/UE¹⁵[22] transposée par le décret du 8 novembre 2012 la définition de l'effet indésirable est revue est drastiquement élargie : « **effet indésirable : une réaction nocive et non voulue à un médicament** ».

¹⁴ Empr. au lat. nocivus «nuisible, dangereux» de nocere «nuire»

¹⁵ Directive 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010

La directive 2010/84/UE¹⁶[22] explique cependant dans son considérant 5, qu'« il convient de modifier la définition des termes “effet indésirable” de telle sorte qu'elle recouvre non seulement les réactions nocives et non voulues résultant de l'utilisation autorisée d'un médicament aux posologies normales, **mais aussi celles résultant des erreurs médicamenteuses et des utilisations non conformes aux termes de l'autorisation de mise sur le marché, y compris le mésusage et l'abus de médicaments.** »

Néanmoins se pose la question de la définition de l'erreur médicamenteuse, qui n'a pas été apportée par la directive. Cette absence a été critiquée dans le rapport de projet de résolution législative concernant la directive précédemment citée. De la même façon le rapport préfère le terme d'« erreur de médication » à « erreur médicamenteuse » : « Par souci de clarté, il convient d'introduire la définition de l'expression “erreur de médication”, de telle sorte que les incidents évitables, non intentionnels et inappropriés conduisant à un effet indésirable, résultant de l'utilisation autorisée d'un médicament aux posologies normales, mais aussi ceux dus aux erreurs de médications et aux utilisations non conformes au résumé autorisé des caractéristiques du produit soient couverts par la présente directive. »[28].

En droit Français, afin de clarifier la situation, le ministère de la Santé a codifié dans le code de la santé publique à l'article R5121-152, la définition d'une erreur médicamenteuse : « une erreur non intentionnelle d'un professionnel de santé, d'un patient ou d'un tiers, selon le cas, survenue au cours du processus de soin impliquant un médicament ou un produit de santé mentionné à l'article R. 5121-150, notamment lors de la prescription, de la dispensation ou de l'administration ».

Afin de ne pas accabler les prescripteurs ou les dispensateurs ayant commis une erreur médicamenteuse, il serait souhaitable qu'un signalement anonyme soit mis en place : « Le signalement des effets indésirables présumés provoqués par des erreurs de médication devrait se faire sur une base anonyme “non punitive” et être protégé par le secret professionnel ». [28]

¹⁶ Directive 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010

Des effets indésirables caractérisés

Le Code de la Santé publique a décliné la notion d'effets indésirables selon des critères de gravité ou de survenue, ainsi il en résulte des définitions particulières qui sont précisées ci-dessous.

Effet indésirable grave

Un Effet indésirable grave¹⁷ est selon l'article R5121-152 du CSP : « un effet indésirable **létal**, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une **invalidité** ou une **incapacité** importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une **hospitalisation**, ou se manifestant par une **anomalie ou une malformation congénitale** ».

- Létal¹⁸ signifie « Qui cause la mort »[10, 26]
- Par, Susceptible de mettre la vie en jeu, il faut comprendre que l'effet indésirable conduit à engager le pronostic vital du patient.
- Une invalidité est « *l'état d'une personne invalide* »[26], mais en droit social il s'agit de « *l'état d'altération d'au moins deux tiers des facultés de travail d'un assuré social¹⁹ résultant d'une maladie ou d'un accident non professionnel et constaté par le médecin traitant (sous le contrôle du praticien-conseil au moment de la consolidation des blessures, de la stabilisation de l'état de santé, à l'usure prématurée de l'organisme ou à l'expiration des droits aux indemnités journalières maladie perçues par l'intéressé.* »²⁰[29]
- Une incapacité est « *L'état d'une personne qui est incapable de faire quelque chose* »[26]. En droit social il s'agit de « *L'état d'une personne qui, à la suite d'un accident, d'une maladie, se trouve empêchée d'exercer son activité professionnelle ou d'accomplir certaines actions* »[26].

¹⁷ Couramment désigné sous le signe abrégé EIG

¹⁸ Empr. au lat. letalis « mortel, qui cause la mort », dér. de letum « la mort »

¹⁹ Cf. Art. R341-2 du Code de la Sécurité Sociale

²⁰ Cf. Art. L341-1 du Code de la Sécurité Sociale qui définit les conditions d'accès à la pension d'invalidité

- La notion d'anomalie ou de malformation congénitale renvoie à la notion de tératogénèse iatrogène²¹ (la tératogénèse se définit comme la production de malformation ou même de monstruosité et de monstres[30]).

Historiquement, seuls ces effets indésirables graves faisaient l'objet d'une déclaration obligatoire.

Effet indésirable inattendu

Un Effet indésirable inattendu est « un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution **ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit** mentionné à l'article R. 5121-21 ». Il faut donc comprendre qu'un « Effet Indésirable Inattendu » est un effet indésirable qui n'a jamais été observé au cours des études cliniques et qui donc n'a jamais pu être enregistré dans le RCP du produit. En ce sens, voir la Figure 1 qui illustre les limites de détection d'un essai clinique. En conséquence le texte réglementaire élargit le champ des effets indésirables au domaine de l'inconnu.

Mésusage

Un « Méusage » dans sa définition datant de 1995[16] était « *une utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-21* ». Désormais avec la transposition de la directive[22], il s'agit : « une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques »

Il est très intéressant de remarquer l'emploi du terme « intentionnel »,

- Ce terme permet de distinguer drastiquement le mésusage de l'effet indésirable classique. La notion de mésusage sort presque de celle du champ de l'effet indésirable, alors que le législateur européen dans la directive de 2010, précisait que la notion d'effet indésirable recouvrait celle du mésusage.

²¹ Cette notion est illustrée par l'affaire du Thalidomide® où les enfants naissaient avec des phocomélie ou encore avec l'affaire du Distilbène® où la fonction reproductrice de la femme est altérée notamment par la présence d'un utérus en T, cette anomalie étant transmissible, et par la survenue de cancer.

- Ce terme permet aussi de différencier erreur médicamenteuse (non intentionnelle) du mésusage (intentionnel).

Le mésusage est donc un usage délibéré d'un médicament dans un cadre autre que celui prévu par l'AMM :

- un non-respect des indications par exemple une prescription ou d'usage hors AMM
- un non-respect des posologies par exemple un sur ou un sous dosage
- un non-respect des modes d'administration par exemple une ingestion d'une substance injectable
- un non-respect des contre-indications, mises en garde, précautions d'emploi

L'abus

L'« Abus » est « un usage **excessif intentionnel, persistant ou sporadique**, de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives ».

Par excessif on entendra « qui dépasse la mesure moyenne ou permise, qui est sans modération »[26] donc une prise anormalement élevée de médicament en quantité (nombre de doses prises) ou en qualité (posologie trop élevée).

Par persistant on comprendra de façon chronique et par sporadique, on comprendra de façon occasionnelle.

Tableau 2: Variations organisationnelle entre Union Européenne et France [31]

Effets	Organisation en France	Organisation en UE
Effet indésirable	Pharmacovigilance	Pharmacovigilance
Effet indésirable grave		
Effet indésirable inattendu		
Mésusage	Pharmacodépendance	
Abus de médicament		
Surdosage	Centre Antipoison	

Surdosage

Le décret de novembre 2012 le définit comme l'« *administration d'une quantité de médicament ou de produit, par prise ou par jour, qui est supérieure à la dose maximale recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-1. Sont pris en compte les effets cumulés dus au surdosage* ». Mais cette définition est modifiée par le décret du 16 octobre 2013 : « *administration d'une quantité de médicament ou de produit, quantité par prise ou cumulée supérieure à la dose maximale recommandée par le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-1* » Il s'agit donc d'un non-respect de la posologie, mais qui n'est pas forcément intentionnel.

Un évènement indésirable

Ce terme est fréquemment employé en pharmacovigilance comme dans les colloques ou congrès, dans les textes, tant français qu'Européens, or ces textes ne semblent en donner aucune définition²² ou parfois substituer ces termes avec ceux d'effets indésirables.

Pourtant, même sans définition légale claire dans un cadre général, ce terme a bien un autre sens que celui d'effet indésirable.

L'OMS, dans le groupe de travail OMS/CIOMS sur la pharmacovigilance vaccinale de 2007, définit l'évènement indésirable comme « toute manifestation indésirable survenant chez une personne pendant un traitement, qu'elle soit considérée ou non comme liée à un ou des médicament(s). Il peut donc s'agir de tout signe défavorable et non intentionnel (par exemple un résultat d'analyse anormal), tout symptôme ou toute maladie provisoirement associés à l'utilisation d'un médicament, qu'ils soient considérés ou non comme liés à ce médicament »

C'est le terme « évènement indésirable médicamenteux », qui est utilisé en pharmacovigilance. Il regrouperait l'effet indésirable et l'erreur médicamenteuse, ainsi le

²² Seuls sont définis les évènements indésirables :

- Dans le cadre d'une recherche biomédicale R1123-99 CSP : « toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche »
- Dans le cadre de l'activité de soins hospitaliers R6111-1 CSP: « Constitue un évènement indésirable associé aux soins tout incident préjudiciable à un patient hospitalisé survenu lors de la réalisation d'un acte de prévention, d'une investigation ou d'un traitement. »

champ de l'évènement indésirable médicamenteux est plus large que le « simple » effet indésirable.

Cette subtilité est expliquée dans la revue de pharmacie clinique de 2004« L'évènement indésirable médicamenteux peut être dû à une erreur médicamenteuse, mais pas forcément : il peut aussi survenir dans les conditions normales d'utilisation du médicament. L'évènement indésirable médicamenteux peut être l'effet indésirable d'un médicament, mais pas uniquement : il peut s'agir de l'aggravation de l'état de santé du malade ou d'une complication liée à sa pathologie, notamment lors d'un défaut de soins. »[32]

En définitive, il convient de noter que si les effets indésirables sont remarquablement bien définis, la pharmacovigilance, elle, souffre d'une absence de définition patente, seuls sont décrits son objet et ses missions.

2. De l'émergence du concept de Sécurité Sanitaire à une spécialisation esquissant la pharmacovigilance

« *On ne connaît bien une science que lorsque l'on en connaît l'histoire* »[33]

Avant que la notion même de pharmacovigilance n'émerge, la notion de Sécurité Sanitaire, plus vaste, va se développer au cours des siècles. Ce n'est qu'avec le temps que la Sécurité Sanitaire liée au médicament va laisser place à la pharmacovigilance, véritable « spécialisation » à part entière.

a. Les prémices de la sécurité sanitaire en matière de médicament

Sans remonter à une époque antédiluvienne, les premières interventions, des pouvoirs publics, en matière de sécurité des médicaments, sont très anciennes : on rencontre les premières règles fixant les personnes qualifiées pour la préparation des remèdes, pour la mise sur le marché, pour la limitation de la toxicité.

Dès le Moyen-Âge, par l'ordonnance de décembre 1352, Jean le bon réserve la fabrication des médicaments aux apothicaires : « *Il est défendu à tous ceux qui ne sont pas apothicaires de composer ou d'administrer aucune médecine alternative, aucun sirop, élixir, aucun clystère dans les maladies mortelles dont les symptômes présentent un caractère de gravité... Idem toutes pièces et médecines que ce soit même de nous des conseils de médecine* »[34]. De plus l'obligation imposée aux apothicaires parisiens, par les statuts royaux de 1484 et 1638, d'être titulaire d'une maîtrise d'apothicaire pour préparer et vendre des remèdes, étaient de nature, également, à éradiquer le charlatanisme, mais il n'en fut rien[35]. En effet, malgré ces mesures, on observera que les charlatans existeront toujours jusqu'à la révolution²³.

À la Renaissance, et toujours dans un but de qualité afin d'éviter des accidents médicamenteux, sera interdit le *quid pro quo* (*aliquid stat pro aliquo*) qui consistait en la substitution d'une drogue par une autre sans l'avis du prescripteur et qui pouvait provoquer

²³ Ils occuperont longtemps la célèbre place du pont-neuf, où ils se regroupent.

des dommages non négligeables. L'ordonnance royale de 1514 fixera une liste de succédanés autorisés, liste destinée à mettre fin aux « *fraudes et tricheries* »[36]²⁴.

En 1682, à la suite de la terrible affaire des poisons et l'arrestation de la marquise de Brinvilliers, paraîtra l'édit sur les poisons de juillet 1682. Cet édit limite l'usage et la détention de l'arsenic, du réagal, de l'orpiment aux Médecins, Chirurgiens, Apothicaires, et à quelques autres professions, mais surtout, dans son article XI, interdit la création de laboratoires de fabrication de médicaments : « *Faisons très expresses défenses à toutes personnes, de quelque profession et condition qu'elles soient, excepté aux Médecins approuvés, et dans le lieu de leur résidence, aux Professeurs en Chimie, et aux maîtres Apothicaires d'avoir aucuns laboratoires, et d'y travailler à aucunes préparations de drogues ou distillations [...]* »[37]²⁵. Le pouvoir espérait ainsi limiter les lieux de fabrications des remèdes et *de facto* limiter la création de remèdes par les charlatans, mais encore une fois cette mesure échoua.

Durant le XVIIe siècle seront délivrés des brevets. Il faut bien comprendre que le terme brevet²⁶ ne recouvre pas la définition actuelle du brevet d'invention. Il s'agit d'une autorisation administrative : « *une sorte de reconnaissance officielle* »[38], à l'instar de nos actuelles AMM. Il existait alors de nombreux brevets dont l'un des plus célèbres fut celui de Désidério Descombes pour l'orviétan²⁷ en 1625 (voir la Figure 2 p.31).

Par la suite, dès le XVIIIe siècle, les autorités, par la voix de Louis XV, vont imposer de nouvelles règles de qualité, en effet à l'époque malgré la réglementation « *n'importe quel artisan peut prétendre à de tels bénéfices et à de telles gloires. Le diplôme d'apothicaire est tout à fait inutile pour créer une spécialité pharmaceutique [...] un horloger, un général, des religieuses... fabriquent et vendent impunément des remèdes de leur invention* »[39]. Un édit du 3 juillet

²⁴ Paracelse sera un fervent opposant aux *quid pro quo* : « les apothicaires m'en veulent-ils, parce que je n'admets pas qu'ils donnent *Quid pro quo, Merdum (sic) pro musco* ».

²⁵ Certaines substances particulièrement nocives et sans usage thérapeutique, sont formellement prohibées : « *défendons à toutes sortes de personnes, à peine de vie, même aux Médecins, Apothicaires et chirurgiens, à peine de punition corporelle, d'avoir et de garder de tels poisons simples ou préparés, qui retiennent toujours leur qualité de venin, et n'entrant dans aucune composition ordinaire, ne peuvent servir qu'à nuire, et sont de leur nature pernicieux et mortels* »

²⁶ Encore aujourd'hui, le brevet est trop souvent entendu par le consommateur moyennement avisé comme une attestation officielle d'efficacité alors qu'il s'agit d'une disposition du droit de la propriété intellectuelle.

²⁷ Électuaire originaire d'Orvieto (Italie) inventée par Girolamo Ferrante et auquel on donnait des vertus miraculeuses, très en vogue au XVIIe siècle.



Figure 2 : Le vendeur d'orviétan (1817), gravure du Cabinet des Estampes du musée Carnavalet. « Le charlatan porte une seringue. Un sac de pommades pend à sa taille et une trompette derrière sa selle. Le parchemin énonce les maladies guéries par son remède. »[40]

1728 imposa à toute personne détentrice d'un brevet²⁸ ou privilège de remède spécifique de le produire afin d'être examiné « *tant pour la confirmation que pour la révocation* » du brevet :

« *Sa Majesté étant informée que plusieurs particuliers sans qualité distribuent dans la ville et fauxbourgs de Paris, des remèdes prétendus spécifiques dont il peut résulter des Inconvénients d'autant plus dangereux que ces particuliers sans consulter les médecins ny aucunes personnes de l'art, dispensent ces remèdes au hasard et à des malades de tous ages et de tout sexe :*

Et comme il est à propos de s'assurer des bons remèdes, en proscrivant ceux qui peuvent devenir préjudiciables. SA MAJ. étant en son conseil, a ordonné et ordonne que toutes les personnes sans exception, qui ont cy devant obtenu, des Brevets, permissions et privilèges pour la distribution des remèdes spécifiques et autres quelqu'ils puissent être, soient tenues de les rapporter ou envoyer dans deux mois à compter du jour de la publication, du présent au Sr Lieutenant général de police de Paris pour après examen fait des dits Brevets, permissions et privilèges, ensemble des remèdes dont ils autorisent la distribution, être par Sa Majesté statué ce qu'il appartiendra tant pour la confirmation que pour la révocation des dits Brevets, permissions et privilèges, s'il y échet : fait Sa Majesté très expresse deffense à tous ceux qui ne les auront, point rapporté ou envoyé dans le dit terme de 2 mois, de distribuer, aucuns remettes... ». [39]

Par ailleurs un autre édit du 17 mars 1731 fixa à trois ans la durée de validité des brevets et interdit la vente des remèdes non autorisés, il y a ici, encore, une certaine analogie avec l'autorisation d'AMM qui était renouvelable par période de cinq ans.

²⁸ On parle aussi parfois de « Lettres Patentes »

Le 25 avril 1772, une déclaration royale définit les attributions de la Commission royale de médecine chargée à l'avenir de l'examen des brevets[35].

Un grand changement se produira avec la Déclaration Royale en date du 25 avril 1777 : l'exercice de la pharmacie sera réservé aux seuls apothicaires²⁹ et en 1778 l'Académie Royale de Médecine³⁰ sera la seule à pouvoir délivrer des brevets de vente aux inventeurs de nouveaux remèdes (par ailleurs pas toujours des apothicaires). On entendait ici par remède une formule ou composition influant sur la santé et permettant de soulager le malade de symptômes spécifiques (douleur, fièvre, etc.) ou d'améliorer son confort. Le remède s'apparente à une recette et ne nécessite pas forcément le recours à des produits pharmaceutiques : un bouillon de légumes peut être présenté comme un remède par son prescripteur[41].

À cette époque, les apothicaires devaient déjà respecter certaines règles strictes telles que : le respect des formules et prescriptions, l'interdiction de vendre des remèdes sans ordonnance, l'inspection des boutiques par les gardes de la profession accompagnée de médecins...

Si la notion de vigilance n'existait pas encore au sens où on l'entend aujourd'hui, il faut reconnaître que ces premières règles de sécurité sanitaire, que nous venons d'énoncer, commencèrent à émerger[42], règles assimilables à des embryons d'autorisation de mise sur le marché et de pharmacovigilance.

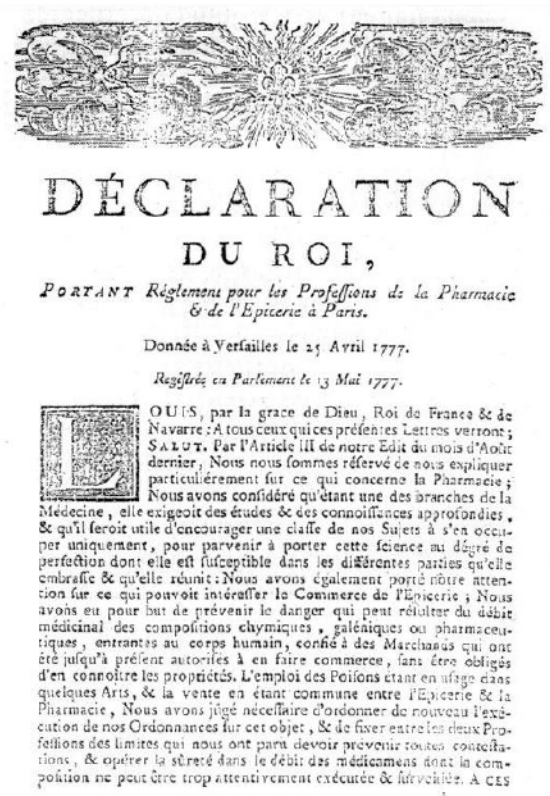


Figure 3 : Déclaration royale du 25 avril 1777 portant règlement pour les professions de la Pharmacie et de l'Épicerie à Paris.

²⁹ « Défendons aux épiciers et à toutes autres personnes de fabriquer, vendre et débiter aucuns sels, composition ou préparations entrantes au corps humain en forme de médicament. »

³⁰ Qui sert ici de prémices aux commissions administratives d'aujourd'hui.

b. La révolution et le XIXe siècle : de la liberté à la sécurité

Avec l'esprit de liberté propre à la révolution, l'Assemblée législative supprima les corporations (et de fait la surveillance des drogues), au nom de la liberté de commerce, par le décret du 2 mars 1791³¹, dit du baron d'Allarde[43] : « à compter du 1^{er} avril prochain, il sera libre à toute personne de faire négoce ou d'exercer telle profession, art ou métier qu'elle trouvera bon ». De ce fait la profession pharmaceutique, comme les autres, cessait d'être organisée et échappait à peu près à toute réglementation.

Cette situation devenant très vite anarchique, le comité de Salubrité avertit l'Assemblée Nationale qui par le décret dit d'Eustache Livré du 14 avril 1791³², décida que « les lois, statuts et règlements existants au 2 mars 1791 dernier, relatifs à l'exercice et à l'enseignement de la pharmacie [...] continueront d'être exécutés selon leurs formes et teneurs » [42, 44].

Il est assez amusant de mettre en parallèle cette liberté de commerce avec la liberté de circulation des marchandises instituée par le droit européen. Cependant les traités européens accordent un statut spécial à la santé et donc aux produits de santé.

C'est la loi du 21 germinal de l'an XI, applicable à tout le territoire français, qui, entre autres, rétablit complètement le monopole de la pharmacie³³, établit les conditions d'exercice de la pharmacie³⁴, interdit

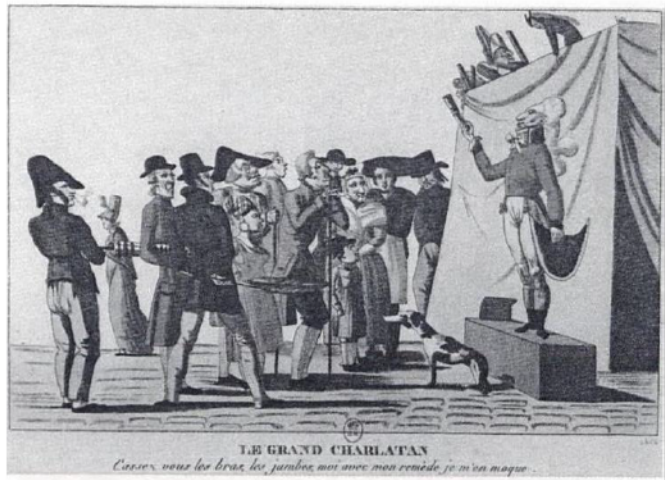


Figure 4 : « Cassez-vous les bras, les jambes, moi avec mon remède je m'en moque. » le Grand Charlatan (1816) cabinet des estampes de la BNF.

³¹ Ce décret, reprenant les idées de Turgot, abolit « les maîtrises et les jurandes », cette expression signifiant « corporation ». Turgot, nommé contrôleur général des finances en 1774, ancien intendant du Limousin, considérait que les communautés de métiers constituaient un frein au développement de l'économie

³² qui devint la loi du 17 avril 1791 relative à la pratique de la pharmacie et à la vente et distribution des drogues et médicaments

³³ Article XXV de la loi du 21 germinal de l'an XI

³⁴ Possession du diplôme, obligation d'adresser copie légalisée du diplôme au greffe du tribunal de première instance et au préfet du département où la profession était exercée.

les remèdes secrets³⁵, interdit de se livrer dans l'officine à un autre commerce que celui des drogues ou préparations médicinales, prohibe les ventes sur la place publique³⁶, réglemente de la détention et de la vente des substances vénéneuses et institue une « police de la pharmacie »³⁷ qui visitait les officines (visites par des membres des écoles de médecine et de pharmacie assistées d'un commissaire de police), pour veiller à la bonne qualité des drogues et médicaments[42, 45]. Cette loi fut l'un des fondements majeurs de la réglementation pharmaceutique, à travers ces différentes exigences, elle renforce la notion de sécurité sanitaire, instaure de véritables contrôles tant sur la qualité des personnes que sur la qualité des produits. Elle instaure également une « police des remèdes », mais il faut bien avouer que cette dernière ne sera pas vraiment efficace, elle relève plus de la déclaration d'intention, voire de l'effet d'annonce, de la part des pouvoirs publics de l'époque, que d'une véritable chasse aux remèdes secrets et charlatans³⁸[40].

Ainsi sans vraiment annoncer la pharmacovigilance en tant que contrôle *a posteriori*, les mesures de sécurité sanitaires prises au XIXe siècle, visent à sécuriser le médicament, et pour la première fois, son circuit.

c. À l'aube du XXe siècle : la première notification de l'histoire

La fin du XIXe sera une période excitante pour les sciences et en particulier la pharmacie et la médecine. Grâce à Pasteur, l'on découvre enfin les notions d'asepsie et d'antisepsie, c'est le début de la véritable microbiologie. C'est à cette période que va avoir lieu la production des premiers vaccins. Compte tenu de la nature particulière des sérums et vaccins, les pouvoirs publics décidèrent de drastiquement contrôler leur fabrication par la loi du 25 avril 1895, on créera même une commission des sérums[41]. La sécurité sanitaire avance à grands pas et les pouvoirs publics sont de plus en plus conscients du caractère sensible du médicament. Par ces précautions de plus en plus poussées, la sécurité sanitaire entrevoit le principe de prévention

³⁵ Article XXXII de la loi du 21 germinal de l'an XI, atténué par le décret du 25 prairial an XIII.

³⁶ Article XXXVI de la loi du 21 germinal de l'an XI

³⁷ Article XXI de la loi du 21 germinal de l'an XI

³⁸ Malgré l'interdiction de vente, les remèdes secrets continuèrent à s'échanger sous le manteau. Devant le fait accompli, le décret du 25 prairial an XIII vint atténuer la loi du 21 germinal de l'an XI. Puis leur vente fut réglementée par le décret impérial du 18 août 1810 et enfin le décret du 3 mai 1850 plaça l'évaluation de ces remèdes secrets sous le contrôle de la jeune Académie Royale de Médecine (créée par le Ordonnance royale du 20 décembre 1820).

d'un risque lié à la fabrication, notion que l'on intègre aujourd'hui dans la notion de pharmacovigilance.

Pendant ce temps, de l'autre côté de la Manche, la première notification de pharmacovigilance a eu lieu : en 1847 on voit l'introduction du chloroforme comme anesthésique par James Simpson, professeur de maïeutique à Édimbourg. Le 29 janvier 1849, une jeune fille de 15 ans décéda d'une fibrillation auriculaire provoquée par le chloroforme. En raison de l'utilisation nouvelle et incontournable du chloroforme et de la gravité de l'effet indésirable, le journal *The Lancet* mit sur pied une commission qui invitait les médecins britanniques de tout l'Empire[46]. Lors du meeting annuel de la British Medical Association de 1877, sera lancée la première étude collaborative sur la cause de ces effets indésirables. Avec cet épisode est né le premier prototype de système de notification spontanée[47]. Les résultats furent publiés dans *The Lancet* en 1893[48].

THE LANCET,]

THE LANCET COMMISSION ON ANÆSTHETICS.

[MARCH 25, 1893. 693

REPORT OF THE LANCET COMMISSION
APPOINTED TO INVESTIGATE THE SUBJECT OF THE
ADMINISTRATION OF CHLOROFORM
AND OTHER ANÆSTHETICS
FROM A CLINICAL STANDPOINT.

Figure 5 : publication sur la « pharmacovigilance » du chloroforme en 1893

d. Le début du XXe siècle : l'application des critères scientifiques

À l'étranger

Dès 1906 les États-Unis s'étaient dotés d'une réglementation empêchant l'altération des drogues, réglementation connue sous le nom de « *Pure food and drug act* » ou « *Wiley act* »³⁹[49]. C'est le bureau de la chimie (*USDA Bureau of chemistry*) qui est chargé de son application, bureau renommé en 1927 en *Food, Drug, and Insecticide organization* qui donnera le *Food and Drug Administration (FDA)* en 1930. Pendant ce temps, outre-Manche, les Britanniques font voter le « *therapeutic substance act* » en 1925, par lequel les substances non contrôlables chimiquement devront l'être biologiquement soit pendant la fabrication soit pendant l'importation en vue d'une vente sur le territoire.

La prise de conscience contemporaine du risque sanitaire se fit après une dramatique crise sanitaire qui toucha les États-Unis en 1937⁴⁰. Cette crise, connue sous le nom de crise de « l'Élixir Sulfanilamide Massengill® », causa 107 décès sur tout le territoire américain de la Virginie à la Californie[50].

La sulfanilamide fut l'un des premiers antibactériens, il était utilisé dans le traitement des infections streptococciques⁴¹ principalement les angines bactériennes et les gonorrhées. Les Américains découvrirent cette substance lorsque le fils du président Franklin D. Roosevelt fut sauvé d'une grave infection des sinus par la sulfanilamide[51].

³⁹ Pure Food and Drug Act (1906). United States Statutes at Large (59th Cong., Sess. I, Chp. 3915, p. 768-772; cited as 34 U.S. Stats. 768) An Act for preventing the manufacture, sale, or transportation of adulterated or misbranded or poisonous or deleterious foods, drugs, medicines, and liquors, and for regulating traffic therein, and for other purposes.

⁴⁰ De précédentes crises mettant en cause le dinitrophénol (plusieurs décès et cécités), le cinchophène (dommages hépatiques), les dérivés thyroïdiens ou encore le radium ne conduisirent pas à une remise en cause du système fédéral de contrôle.

⁴¹ Il fut commercialisé en France en 1937 par le laboratoire Theraplix sous le nom de Septoplix®.

Cette substance était alors traditionnellement distribuée sous forme de comprimés ou de poudre[50] mais les Américains du Sud préférant les médicaments conditionnés sous forme liquide [50, 52], la société Massengill chercha à mettre au point une forme galénique adéquate. L'alcool, normalement nécessaire à la préparation d'un élixir, fût remplacé par du Diéthylèneglycol, seul solvant capable de dissoudre la sulfanilamide, mais également substance hautement toxique⁴² (cette toxicité était connue depuis 1934[53]).



Figure 6 : l'Elixir Sulfanilamide Massengill® FDA

« Avant sa commercialisation, sa saveur (de framboise) fut testée, mais pas ses effets sur la santé »[54]. Une simple étude de la littérature ou de simples tests toxicologiques auraient suffi pour éviter le drame, mais ni les uns ni les autres n'étaient obligatoires[50].

Les premières livraisons de produits se firent début septembre. Le 11 octobre, l'*American Medical Association (AMA)* reçut des rapports de médecins de l'état d'Oklahoma, signalant un certain nombre de décès potentiellement dus à un composé de l'élixir. L'*AMA* demanda alors des échantillons de la drogue et la composition du composé à la compagnie Massengill. Le laboratoire de l'*AMA* isola le diéthylène glycol comme l'ingrédient toxique et immédiatement émit un avertissement sur l'extrême toxicité de l'élixir. Ce rôle d'information et d'identification de la toxicité d'un composé se rapproche grandement du rôle que l'on confère à la pharmacovigilance d'aujourd'hui, en effet le rôle d'enquête est bien rappelé par l'OMS dans sa définition de 1972 (voir en ce sens Définition de la pharmacovigilance p.17) : « **toute activité** tendant à obtenir des indications systématiques sur les **liens de causalité** probables entre médicaments et réactions adverses dans une population ».

Des inspecteurs furent immédiatement envoyés aux sièges sociaux de l'entreprise où ils constatèrent que l'entreprise avait déjà été mise au courant des effets toxiques du sulfanilamide liquide et que cette dernière avait envoyé plus de 1000 télégrammes aux pharmaciens et aux médecins. Cependant, les télégrammes demandaient un simple retour de

⁴² Utilisé comme antigel

produit et n'indiquaient pas l'extrême toxicité du produit et l'urgence à le retirer. La FDA intima à l'entreprise d'envoyer un nouveau télégramme « *retournez impérativement tous les flacons d'élixir dispensés – produit potentiellement dangereux pour la santé – retours à nos frais* ».

La FDA envoya ses 239 agents sur le terrain⁴³. Les journaux et les stations de radio continuèrent à diffuser des avertissements.[50]

Cette crise fut à l'origine du *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* de 1938[55] qui modifia profondément le *Pure Food and Drug Act* de 1906[49], et augmenta drastiquement les pouvoirs de contrôles de la FDA. Dès lors les médicaments firent l'objet de tests toxicologiques précliniques rendus obligatoires et l'étiquetage des médicaments fut renforcé. La FDA obtint de véritables pouvoirs de contrôle, c'est elle qui examine le rapport pharmacologique et toxicologique du laboratoire, publié sous le nom de *new-drug application* (NDA), ainsi il est nécessaire d'avoir l'approbation du gouvernement avant toute commercialisation. Malgré ces améliorations pré-AMM, aucune mesure ne sera prise pour la phase post-AMM, ainsi la remontée d'information, pourtant si difficile dans cette affaire, ne sera pas mieux organisée.

En France, Le décret-loi de 1941

Depuis la loi du 21 Germinal de l'an XI, peu de lois vinrent modifier la législation pharmaceutique. En plus de la loi du 25 avril 1895 sus-citée, on notera la loi du 1^{er} août 1905 sur la répression des fraudes, la loi du 25 juin 1908 sur l'inspection de la pharmacie ou encore le décret du 13 juillet 1926. Ce décret conciliait l'interdiction définitive du remède secret et la reconnaissance de la spécialité pharmaceutique (en revanche, il ne réglemente pas de manière formelle la publicité qui reste totalement libre)[56]. **Cette interdiction du remède secret tend vers la notion de transparence, alliée inconditionnelle de la pharmacovigilance.**

⁴³ Dans de nombreux cas, la localisation des acheteurs de l'élixir relevait du travail de détective. Dans certaines pharmacies, l'élixir avait été vendu sans prescription à des acheteurs dont les noms n'étaient pas connus du pharmacien. Une femme de St Louis expliqua à un inspecteur qu'elle avait détruit la drogue. L'inspecteur persista cependant dans son interrogatoire en lui demandant comment... la femme avoua avoir jeté la bouteille par la fenêtre, cette dernière atterrissant dans une allée proche. L'inspecteur retrouva la bouteille encore intacte, contenant toujours assez d'élixir pour tuer n'importe quel enfant attiré par son contenu rose bonbon au délicieux goût de framboise. Beaucoup de médecins et de pharmaciens mirent tout en œuvre pour récupérer ledit élixir. Un médecin demanda même à son épouse d'aider un agent de la FDA à rechercher un garçon de 3 ans dont la famille était partie en promenade dans la montagne.

Malgré ces progrès dans la sécurisation du médicament, la législation ne convenait plus à la réalité de l'époque, les syndicats de pharmaciens réclamaient un profond changement afin de prendre en compte la production industrielle de médicaments [57]. Avec cette industrialisation et cette distribution de masse, le moindre incident de fabrication ou de développement aura un retentissement national, voire international. C'est ce changement d'échelle qui fera que la pharmacovigilance s'imposera, des années plus tard, comme une nécessité absolue. Serge Huard, secrétaire d'État à la Santé de Pétain écrivait dans l'introduction du décret-loi⁴⁴ du 11 septembre 1941 : « Celle-ci (la législation) n'est plus adaptée à l'état actuel de la profession pharmaceutique. Sa partie industrielle et le développement à la fois commercial et scientifique de la profession ne trouvent plus leur place dans le cadre ancien. Ainsi, la nécessité d'une réforme se faisait sentir depuis bien longtemps et de nombreux projets de loi ont été préparés au cours des dernières années ».

Cette réforme fut l'objet d'un débat intense et tendu entre :

- D'une part le Secrétaire d'État à la Santé, soutenu par la « *pression très forte (exercée) en faveur du projet, de la part des Ministères de la Production Industrielle et des Finances, certains membres de l'Académie de Médecine, l'industrie chimique, les héritiers non-pharmaciens d'un spécialiste décédé et enfin la profession médicale* » ;
- D'autre part la Faculté de Pharmacie de Paris "à l'unanimité de son personnel enseignant", "les représentants les plus qualifiés de la Faculté de Médecine, de l'Académie des Sciences, de l'Académie de Médecine et de l'Ordre des Médecins, du Collège de France et du Muséum d'Histoire Naturelle", "le doyen de la Faculté de Droit de Paris et le Doyen de la Faculté des Sciences, le Directeur de l'Institut Pasteur", le Secrétaire d'État à l'Education Nationale et le Ministère de l'Agriculture[58].

Le pouvoir exécutif et la Faculté de pharmacie de Paris, s'ils sont d'accord sur la nécessité impérieuse de réformer la législation pharmaceutique, sont en désaccord sur la façon de la faire. Le débat réside principalement dans le rôle qu'occuperont ou non les Facultés. En effet

⁴⁴ Un décret-loi est une disposition en vigueur sous la troisième république qui permet une incursion du pouvoir réglementaire dans le domaine législatif, si une loi d'habilitation a été votée au parlement. Cette disposition sera interdite par la constitution de 1946 qui introduit la IV^e République. Malgré cette interdiction, les gouvernements et les parlementaires, par habitude, utilisaient l'artifice des lois-cadres. Avec l'avènement de la Ve République, ce dispositif a été réintroduit sous une forme proche : l'ordonnance. Cette dernière est rendue possible par l'article 38 de la Constitution de 1958.

ces dernières souhaitent rester les garantes de l'apprentissage, de la philosophie et du contrôle de la Pharmacie (La Faculté de Pharmacie de Paris abrite l'organisme de contrôle des spécialités et gère en relative autonomie les contrôles de la profession[58]).

La Faculté est en désaccord sur l'entrée des non-pharmaciens dans les Sociétés industrielles de produits pharmaceutiques et de spécialités, craignant la domination de l'esprit de gains et de profits sur l'esprit de l'éthique.

Mais c'est surtout sur le contrôle des pratiques de la profession : "l'inspection de la Pharmacie", que le bât blesse, le secrétaire d'État souhaitant donner cette compétence à un groupe de professionnels diplômés, mais non nommés par la Faculté. La Faculté, considérée pourtant comme experte, se voit donc écartée.

En dehors de ces désaccords, ce décret-loi sera bien à l'origine d'évolution profonde à commencer par la création de la première définition légale du médicament⁴⁵. Le décret-loi retouchera aussi la définition légale de la spécialité.

Le décret-loi fixe pour la première fois le cadre du médicament, mais aussi grave dans le marbre la notion de monopole pharmaceutique. Il crée les prémices de l'Ordre des pharmaciens : les chambres des pharmaciens⁴⁶ et réglemente la publicité du médicament (instauration d'un visa publicitaire). Il dispose que les établissements pharmaceutiques ne peuvent être détenus que par des pharmaciens ou des sociétés dans lesquelles les pharmaciens sont associés majoritaires et que seul un pharmacien peut être le directeur technique de l'entreprise : **ainsi la loi consacre les prémices de la notion de personne qualifiée, élément nécessaire au respect de la bonne pratique de fabrication du médicament.**

⁴⁵ La définition prenait alors cette forme : « médicament, c'est à dire toute drogue, substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines et conditionnée en vue de la vente au poids médicinal. Sont considérés comme médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve. Les produits hygiéniques, s'ils ne contiennent pas de substance soumise à la loi du 12 juillet 1916 relative à la vente de substances vénéneuses, les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments ».

En ce qui concerne l'expression "conditionné en vue de la vente au poids médicinal", elle signifie en réalité vente au détail pour un patient, par opposition avec vente en gros.

⁴⁶ L'Ordre des pharmaciens sera créé par l'ordonnance du 5 mai 1945

Mais la disposition phare qui aura le plus d'impact quant à la sécurité sanitaire sera la création du **visa administratif** : une autorisation de vente subordonnée à une étude complète du produit. Le visa pourra être accordé après avis du Comité Technique des Spécialités. Le visa est censé attester de la qualité de la spécialité, les procédures de fabrication se faisant beaucoup plus strictes et rigoureuses. Ce visa s'appliquera aux nouvelles spécialités, mais aussi aux anciennes, ce qui permettra de faire disparaître, en principe, les produits insolites, inefficaces, voire dangereux, qui existaient sur le marché.

Une autre grande mesure sera la création du Service Central de la Pharmacie, ancêtre lointain de l'ANSM, et qui aura trait à tout ce qui touche au monde de la pharmacie. Le SCP aura notamment la lourde tâche de rédiger les textes d'application du décret-loi de 1941.

Ainsi, sera rédigée la procédure d'obtention du visa (décret du 24 juin 1942) qui exigera, entre autres, que le demandeur soit inscrit à la chambre, une fiche technique, une fiche de préparation du produit, un descriptif des méthodes de contrôle et d'identification des substances.

Les premiers visas seront accordés en août 1942, une vingtaine au total, la durée d'examen est très brève, de l'ordre du mois voire de la semaine (certains dossiers étant remarquablement documentés et dépassant les espérances du comité technique)[57]. Au total durant les années 1950 ce sont près de 15 000 visas qui seront attribués[57].

Le visa sera une création qui contribuera grandement à garantir l'innocuité, la tolérance et la sécurité des médicaments⁴⁷. La première affaire qui vint entacher le tableau quasi idyllique de la procédure des visas fut l'affaire de la poudre Baumol®.

⁴⁷Mais pas l'efficacité, en effet le Comité Technique des Spécialités ne juge en rien des bienfaits du médicament examiné.

La poudre Baumol®

Composition de la poudre normale :

- essence de lavande 0.0050g
- acide salicylique 0.250g
- oxyde de Zinc 0.250g
- acide borique pulvérisé 1g
- talc qsp 100g

Cette affaire, qui n'est pas sans rappeler la célèbre affaire du talc Morhange, met en cause une spécialité⁴⁸ dermatologique qui était principalement utilisée dans le traitement des érythèmes fessiers (« *lutter contre les rougeurs de la peau, boutons, sueurs fétides et irritations pathologiques* »).

En novembre et décembre 1951, dans deux lots de poudre de talc à la lavande, les 250 mg d'oxyde de zinc prévus furent substitués accidentellement, par 250 mg d'anhydride arsénieux. Cette malheureuse confusion causa la mort de 73 nourrissons et provoqua près de 300 accidents⁴⁹[59] surtout dans le Finistère et le Morbihan[60]. Un patient de l'époque raconte aujourd'hui : « *Personne ne pouvait s'imaginer que cette poudre pouvait brûler et même tuer. Nos mères constataient des rougeurs. Plus il y avait des rougeurs, plus elles mettaient cette poudre et plus les bébés criaient* » [61].

Médecins et Pharmaciens de Bretagne remarquèrent la corrélation entre les accidents et l'utilisation de la poudre, et alertèrent le laboratoire girondin⁵⁰ et les pouvoirs publics, sans succès, puisque les ventes ne seront pas interdites. Il faudra attendre fin 1952, moment où l'inspection de la pharmacie à Rennes analysera le produit[61].

Le Professeur Guillot de l'Académie Nationale de Pharmacie dans sa séance du 6 décembre 1961 expliquait qu'« *un essai sommaire de "contrôle d'innocuité" effectué sur souris per os ou en sous-cutané [...] n'aurait pas permis de déceler le toxique.* »[62]

Il précise, cependant, que si l'on se reporte aux exigences du codex[63] (codex 1949 p115) il est obligatoire de rechercher l'arsenic dans l'acide borique et dans l'oxyde de zinc (p 990)⁵¹. Ainsi les simples essais chimiques obligatoires auraient mis en évidence la substitution entre oxyde de zinc et anhydride arsénieux[64].

⁴⁸ Il s'agit bien d'une spécialité et non d'un cosmétique comme le talc Morhange.

⁴⁹ TGI Bordeaux, 4 décembre 1959

⁵⁰ Le laboratoire Daney, dirigé par le pharmacien bordelais Jacques Cazenave

⁵¹ En revanche, le codex n'exige pas la recherche de l'anhydride arsénieux dans l'acide salicylique.

Le TGI de Bordeaux rendit, en 1959, un jugement dans lequel le pharmacien fabricant sera déclaré coupable d'homicides et blessures involontaires, d'infraction aux lois sur la pharmacie, de non-respect des dispositions concernant le contrôle de la fabrication des produits pharmaceutiques, des matières premières, des produits terminés. Il sera condamné à 18 mois d'emprisonnement avec sursis et une forte amende[60].

Sur le plan de la responsabilité civile, on retiendra la faute dans la fabrication du médicament qui correspond à une erreur technique qui survient en aval de la conception, laquelle peut s'avérer absolument correcte[65].

L'absence d'organisation de remontée des informations au niveau national et surtout l'absence de prise en compte des messages des lanceurs d'alerte ont probablement drastiquement contribué à augmenter le nombre de morts. C'est un premier exemple du besoin de la création de structures dédiées spécifiquement à ces problèmes, d'un besoin réel de l'organisation d'une pharmacovigilance.

Le Stalinon®

Alors que l'« affaire » de la poudre Baumol n'avait pas entraîné de réactions majeures des pouvoirs publics, l'« affaire » du Stalinon® produira une réaction législative et réglementaire substantielle.

En 1952 Georges Feuillet, pharmacien de son état, décide de développer le petit Laboratoire qu'il tient à Saint-Mandé, juste à côté de Paris. Il possède déjà une quinzaine de brevets, mais doit trouver un nouveau traitement pour faire décoller son chiffre d'affaires. Pour ce faire il va se baser sur sa propre expérience : lors d'un voyage à Madagascar il développe des furoncles et expérimente une préparation à base d'iode et d'étain[66]. Les propriétés anti-staphylococciques de l'étain sont basées sur des postulats et de vagues études scientifiques : en 1917 R. Grégoire et A. Frouin constatant que les mineurs d'étain et les étameurs n'avaient pas de furonculose[67, 68] (« il est notoire en Beauce que les étameurs n'ont jamais de furoncles, à ce point que l'étain en poudre est un remède populaire contre cette affection ») décide d'expérimenter le traitement avec « succès » sur 50 cas.

En rentrant de Madagascar, il décide de modifier la formule d'un vieux produit dont l'exploitation est abandonnée : la Stannomaltine®. Par cet artifice il n'aura pas à demander un nouveau visa, mais juste une extension de visa. Ainsi naquit le Stalinon®⁵², association de 15 mg de dérivés iodés d'étain⁵³ connus pour leurs effets anti-staphylococciques et de 100 mg vitamine F⁵⁴ traditionnellement utilisée pour régénérer la barrière épidermique, le tout administrable sous forme de perles (cette forme n'est plus utilisée à ce jour, voir l'annexe p.188).[69] Normalement une réaction est sensée se produire entre les deux composés pour aboutir à la formation d'oxyde d'étain, produit insoluble inoffensif, or ce ne fut pas le cas... les sels d'étains toxiques restent en excès.

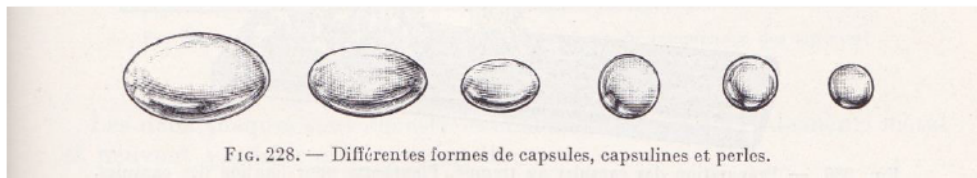


Figure 7 : « les perles sont de petits globules creux, de forme sphérique, dont la cavité est remplie d'une substance médicamenteuse et dont la paroi, en gélatine glycinée ou en gluten, est susceptible de se dissoudre dans le tube digestif. »[70]

Feuillet choisit les laboratoires Février-Decoisy-Champion comme façonniers, et transmet un échantillon de son produit au Laboratoire National de Contrôle des Médicaments (LNCM). Il demande à son ami le Pr Mougenot de faire un test dans son hôpital militaire Bégin et sur les huit patients traités aucun ne développa de manifestations significatives. Le dossier est donc prêt pour l'envoi à la Commission Technique des Spécialités⁵⁵, et un avis favorable sera donné suite à la réunion du 24 juin 1954.

Le Stalinon® est très vite apprécié, plus de 2000 exemplaires seront vendus en moins de six mois. Cependant rapidement certaines suspicions de toxicité vont apparaître : dans le village

⁵² Stalinon® est basé sur le préfixe *stan-* dérivé savant du latin tardif *stannum* « étain » et *-lino* fait référence à l'acide linoléique de la vitamine F. à noter que Stalinon est un personnage de *Casine*, pièce de théâtre écrite par Plaute.

⁵³ Il contenait du diiodure de diméthylétain, $(\text{CH}_3\text{-CH}_2)_2\text{SnI}_2$, du monoiodure de tréthylétain $(\text{CH}_3)_3\text{SnI}$, du monoiodure de triéthylétain $(\text{CH}_3\text{-CH}_2)_3\text{SnI}$

⁵⁴ Ce terme quelque peu désuet désigne en fait un ensemble d'acides gras poly-insaturés

⁵⁵ Organe dépendant du service central de la pharmacie.

algérien de Saint-Cyprien-des-Attafs, une mère a essayé de soigner les furoncles de son enfant et a donné préventivement Stalinon® à ses trois autres. Dans les jours qui suivirent, les quatre enfants, âgés de 7 à 14 ans, décédèrent[66]. Mais c'est de Niort[66, 71], où trois femmes traitées pour des abcès mammaires décéderont, que viendra la déclaration qui réveillera les autorités françaises, ces dernières vont ordonner aux 14 000 officines l'arrêt de la commercialisation du produit. Entre-temps, 102 personnes décéderont et 117 développeront une cécité ou une paralysie.

Les perles testées par l'hôpital militaire et le ministère étaient déjà en soi dangereuses, mais les quantités d'étain qu'elles contenaient n'étaient rien au regard de celles produites en masse : trois fois plus que les échantillons fournis pour la demande de visa.

Les techniques utilisées pour la fabrication étaient d'un autre âge : en réalité, pas une seule perle de Stalinon® ne contenait la même dose d'étain, sans compter les réactions de précipitation se formant à l'intérieur d'un certain nombre de perles. Feuillet, averti de ce phénomène, l'attribue, sans autre recherche, à une simple réaction thermique (en réalité ces précipités résulteraient plutôt de l'oxydation de l'étain ce qui accroîtrait la toxicité du produit) et décide alors de masquer le phénomène en teintant la gélatine des perles avec un carbonate de fer, ce qui devait les rendre opaques[66].

Malgré l'avertissement des autorités sur la non-conformité des perles à la formule déposée⁵⁶ (sans parler des précipités), malgré les nombreux signalements faits par les médecins et les pharmaciens, rien ne conduira à un contrôle du Stalinon®. Le visa fut seulement retiré le 24 Octobre.

Il a été jugé que le médicament procédait d'une conception chimiquement inacceptable et que le choix, sans études ni recherches approfondies et par surcroît sans justification valable d'ordre thérapeutique, d'un principe actif instable, difficile à obtenir à l'état pur, et même dans ce cas d'une application dangereuse, ainsi que l'adoption d'une forme pharmaceutique impropre à assurer un dosage rigoureux, témoignait à la charge de l'inventeur une « *négligence et une imprudence inacceptable* »⁵⁷. Cette négligence ou imprudence est

⁵⁶ Expertise de plusieurs perles réalisée à la demande du CTS dès février 1954 relevant des anomalies. Pour autant le produit ne sera pas retiré, il sera juste demandé à feuillet de fournir des preuves de la conformité de la spécialité avec sa formule.

⁵⁷ Tribunal civil de la Seine, 19 décembre 1957

assimilable, sur le terrain de la responsabilité civile, à une faute au sens de l'article 1383 du Code civil : « *Chacun est responsable du dommage qu'il a causé non seulement par son fait, mais encore par sa négligence ou par son imprudence* », dès lors l'article 1382 de ce même code peut s'appliquer. Sur le plan pénal, il sera condamné à deux ans de prison fermes et à une amende d'un million d'anciens francs⁵⁸. À noter que les articles L. 596, L. 599 et L. 600 alors en vigueur leur imposaient de surveiller directement les opérations de fabrication et la conformité du médicament à tous les stades de la fabrication.

Il faut noter que sur le terrain de la responsabilité civile, on pouvait retenir la faute de conception du médicament[65] : Il s'agit d'une erreur soit dans l'estimation des qualités intrinsèques du médicament, soit dans la détermination des techniques utilisées pour sa préparation, son contrôle et sa conservation[72]. La responsabilité du pharmacien responsable Feuillet fut alors retenue notamment à cause de lacunes dans la composition de la spécialité⁵⁹, et de l'absence d'études et recherches approfondies alors qu'il s'agit d'un principe actif instable⁶⁰. Feuillet sera condamné pour blessures et homicides involontaires.

Mais dans cette affaire, Feuillet ne sera pas le seul à être mise en cause, en effet, un reproche majeur est fait quant au contrôle de la mise sur le marché : comment un produit présentant une telle toxicité a-t-il pu obtenir un visa malgré la « sévère réglementation du commerce pharmaceutique »[73]. D'ailleurs Feuillet exerça un recours contre l'État ; le Conseil d'État reconnut la faute lourde de l'État, mais a rejeté la demande compte tenu des nombreuses fautes commises par le fabricant et le titulaire de l'AMM[72]. Mais la question se pose quand même : sur qui repose la responsabilité : sur le fabricant ayant fait une erreur de conception ou sur l'État qui a délivré le visa ? Il faut noter qu'aujourd'hui la question ne peut se poser dès lors que l'article L.5121-8 du Code de la santé publique dispose que l'obtention de l'AMM « *n'a pas pour effet d'exonérer le fabricant [...] de la responsabilité qu'[il] peut encourir dans les conditions du droit commun en raison de la fabrication ou de la mise sur le marché du médicament ou produit* ». Les tribunaux n'ont jamais encore été tentés de substituer la responsabilité de l'État à celle du laboratoire pharmaceutique.[65]

⁵⁸ Le directeur de Février Decoisy Champion sera condamné à une amende de 100000 anciens francs.

⁵⁹ CA Paris, 3 juin 1958 : D. 1958, jurispr. p. 336, note Bredin, aff. du Stalinon. – T. civ. Seine, 28 juin 1955 : D. 1955, jurispr. p. 640, note Gollety

⁶⁰ T. corr. Seine, 19 déc. 1957 : D. 1958, jurispr. p. 257 ; S. 1958, jurispr. p. 137, note Bredin, puis CA Paris, 3 juin 1958, aff. du Stalinon : D. 1958, jurispr. p. 336, note Bredin

Dès juillet 1954 le Parlement se pencha sur le « dossier » Stalinon®. Le premier aménagement mis en place sera un regroupement de différents laboratoires de contrôle sous la tutelle du ministère de la Santé (et non plus de l'agriculture)⁶¹ afin de doter le Service central de la pharmacie d'un puissant laboratoire indépendant, qui entre en activité en 1955.

La vraie réforme, très attendue, ne sera effective qu'en 1959⁶² : l'ordonnance 59-250 du 4 février 1959 relative à la réforme du régime de fabrication des produits pharmaceutiques et à diverses modifications du code de la Santé Publique. Cette ordonnance avait pour but de renforcer la protection de la santé publique en renforçant les procédures d'octroi des visas⁶³, en instaurant la fonction d'experts agréés pour l'expérimentation, et en diminuant le nombre de spécialités pharmaceutiques (et en encadrant mieux la propriété intellectuelle du médicament, cela sera notamment retrouvé dans le décret N° 60-507 instaurant un brevet du médicament). La liste d'experts est établie par le ministère de la Santé après avis d'une commission qui juge leur honorabilité (prémices de la déclaration de conflits d'intérêts ?) et leur compétence[74]. Ces experts vérifient les essais du dossier de demande de visa, dossier analysé par un rapporteur. Ce dernier vérifie le caractère inoffensif du produit, son intérêt thérapeutique, les méthodes de fabrication et de contrôle garantissant une fabrication en série de qualité.

⁶¹ Le Laboratoire national de la Santé Publique, le Laboratoire National de Contrôle des médicaments, le Laboratoire national du ministère de la Santé Publique et de la Population et de l'académie de médecine.

⁶² Des projets de lois existent cependant : en 1957 (proposition de loi modifiant le livre V de la première partie du code de la Santé Publique, relatif à la Pharmacie, présenté par M. Bourguès-Maunoury le 24 juillet 1957) et en 1958 (proposition de loi modifiant le livre V du code de la Santé Publique en ce qui concerne la production et la vente des médicaments spécialisés, présenté par J. Fourcade le 11 février 1958)

⁶³ La réforme du visa a pour finalité d'exiger du fabricant davantage de garanties sur la sécurité des médicaments tout en accélérant la procédure.

Prouver l'innocuité Prouver l'intérêt thérapeutique	Déjà acquis
Conformité de la formule <ul style="list-style-type: none"> • analyse quantitative • analyse qualitative • Analyse des matières premières • Analyse des produits finis 	Début du contrôle qualité
Contrôle des procédés et installations	Notion de référentiel
Diminution du nombre de spécialités Contrôle plus lourds <ul style="list-style-type: none"> ➔ Sélection naturelle des fabricants « sérieux » ➔ Élimination des laboratoires d'arrière-boutique 	Mesures d'ordre général

Figure 8 : Modifications législatives et réglementaires suite à « l'affaire Stalinon® » conduisant au visa « nouvelle législation »



Figure 9 : L'aurore du 4 juin 1958 : le Stalinon sur la une.

“STALINON”: A THERAPEUTIC DISASTER

In a Paris court last December a French pharmacist, the inventor and vendor of a remedy against boils called “stalinon,” was sentenced to two years’ imprisonment and fined 1 million francs (about £850). Stalinon, it was alleged, had killed 102 people and left at least 100 others permanently affected. Damages of 643 million francs (£514,000) were awarded to the victims and their families. They had been poisoned in 1954.* Our distinguished French contemporary “La Semaine des Hôpitaux” has devoted the whole of its latest therapy supplement† to an extended account (177 pages) of the stalinon trial. We are indebted to a medical correspondent in Paris for the following note on some of the toxicological and administrative implications of the case.

Figure 10 : extrait du British Medical journal du 1^{er} mars 1958.

En conclusion, si cette catastrophe contribue au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et à l'émergence du besoin d'expertise indépendante, elle n'organise pas encore la remontée d'informations que l'on octroie à ce jour à la pharmacovigilance.

Des épisodes simultanés

À peu près au même moment deux affaires de moindre importance viendront secouer le monde de l'industrie pharmaceutique. Ici ce ne sera pas l'erreur sur le produit, mais le défaut de renseignement ou la diffusion d'une information incomplète ou erronée qui se trouve à l'origine du dommage. [65]

Le Cryptargol Lumière®

Le premier cas est celui du Cryptargol Lumière®. Ce produit contenait des sels d'argent (argenthio glycéline sulfonate de sodium) et sa consommation prolongée avait occasionné une intoxication grave alors que la notice ne mentionnait pas un tel risque. Les intoxications à l'argent sont appelées argyrie. L'argyrie correspond à un tableau regroupant dyspnée, palpitations, œdème et surtout argyrie : une coloration anormale indélébile des téguments en gris ardoise avec reflets bleutés[30]. L'expression sous forme d'une coloration bleutée métallisée est surtout nette sur les parties découvertes et sur la lunule unguéale ; on pense que sous l'effet de l'exposition lumineuse les composés argentiques subiraient une conversion photochimique identique à celle apparaissant lors de l'exposition d'un film photographique[75].

La posologie était de deux comprimés par jour pendant un mois, mais le patient avait poursuivi de lui-même le traitement sur trois mois. Malgré ce mésusage, les magistrats ont retenu l'entière responsabilité du fabricant au motif qu'il n'avait pas suffisamment informé les consommateurs éventuels des dangers d'une éventuelle surconsommation[65]. Aujourd'hui les notions de surconsommation et de mésusages et les accidents qui en découlent sont gérés par la pharmacovigilance.

La Xylomucine®

Constituée de carboxyméthylcellulose et prescrite contre la constipation, la Xylomucine® était un médicament pouvant provoquer des occlusions intestinales graves. Ces occlusions résultaient de la formation de pharmacobézoards⁶⁴ intestinaux notamment en cas de pH faible[60]. Un pharmacobézoard est une agglomération de médicaments dans le tractus

⁶⁴ Le mot bézoard en issu de l'arabe bāzāhr ou du persan pād-zahr « chasse-poison ». Autrefois il s'agissait d'un alexipharmaque, une préparation pharmaceutique qui était considérée (notamment en Orient) comme un puissant antidote aux poisons et aux maladies infectieuses. Il s'agissait vraisemblablement d'une concrétion calcaire extraite de l'estomac de chèvres (notamment d'après Pomet).

digestif ou urinaire. Il peut engendrer des effets pharmacologiques par libération retardée, intermittente du médicament. Aujourd'hui ce sont surtout les carbamates qui sont susceptibles de les provoquer[76]. Certains malades atteints d'hyperchlorhydrie en furent victimes ; plusieurs dizaines d'entre eux décédèrent. Or, la notice d'emploi mentionnait l'hyperchlorhydrie dans les indications.

La cour d'appel condamna le fabricant en ce qu'il n'avait pas envisagé lors des essais tous les cas de figure pouvant vraisemblablement se présenter. De plus, averti d'accidents de même type survenus antérieurement, il n'avait pas alerté de façon suffisante sa clientèle contre les risques auxquels elle s'exposait et avait attendu trois mois pour arrêter les ventes[65] (c'est ici au fabricant qu'incombe la responsabilité de prendre les décisions de retrait). La Cour de cassation écarta la responsabilité de l'État : « on ne saurait sérieusement soutenir » qu'en imposant le visa aux fabricants de produits pharmaceutiques, le législateur avait entendu les dégager de toute responsabilité à l'égard des tiers et que « *pas davantage il n'apparaît que le texte ait entendu par la formalité du visa substituer la responsabilité de l'État à celle du pharmacien...* ».

À la suite de ces différentes catastrophes, le ministère de la Santé avait créé un système d'alerte en trois volets[77] :

- **L'Ordre des Pharmaciens était doté de 15 000 enveloppes préimprimées pour alerter en 24 h l'ensemble des officines françaises.**
- **Une alerte par télégraphe**
- **Une alerte par téléphone**

3. Les catastrophes : les fondations de la pharmacovigilance

Les « affaires » précédentes, bien que fort marquantes, ne feront que renforcer la sécurité sanitaire, mais la conscience d'un besoin autre, d'un besoin de vigilance, ne naîtra qu'avec des catastrophes autrement plus importantes.

a. Le scandale de la thalidomide⁶⁵

La naissance du produit

En 1953 le laboratoire Suisse CIBA synthétise un composé chimique de structure simple. Après plusieurs essais chez l'animal, aucun effet pharmacologique ne semble se manifester, la molécule sera alors abandonnée[78]. Un an plus tard, la petite société allemande Chemie Grünenthal⁶⁶ rachète la formule.

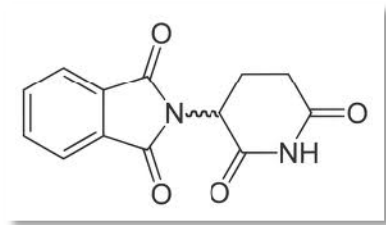


Figure 11 : molécule de thalidomide

Cette société est connue pour sa production de pénicilline, mais aussi malheureusement pour la production du Pulmo 500® (ester benzylique de pénicilline) et le paratebin respectivement toxique et inefficace, et dans les deux cas dénoncés par la communauté scientifique[77]. Chemie Grünenthal procède à nouveau à des tests sur la molécule de CIBA : anti-infectieux, antiépileptiques, antigrippaux. Aucune de ces propriétés ne fut établie, en revanche le pharmacologue Herbert Keller nota une grande somnolence, un sommeil profond et paisible, ainsi sa première indication sera l'insomnie (la thalidomide agirait probablement en activant le centre du sommeil dans le prosencéphale[79]).

Ce produit reçoit le nom de thalidomide en raison de la contraction du nom de nomenclature phthalimidoglutarimide : (ph)thal(im)ido(glutari)mide. Aucun effet secondaire ne sera observé, même à forte dose, chez les animaux de laboratoire[78], et même mieux, on ne

⁶⁵ Tel le sexe des anges, le genre du médicament thalidomide est discuté. L'INSERM ayant adopté le genre féminin, il en sera de même ici.

⁶⁶ Cette entreprise familiale fondée en 1946 à Stolberg a été le premier laboratoire d'Allemagne de l'Ouest à pouvoir fabriquer de la pénicilline

pourra pas déterminer de dose mortelle[77] or à l'époque les seuls hypnotiques disponibles sont les barbituriques, dont les effets indésirables sont redoutables⁶⁷. Il sera donc rapidement mis sur le marché en Allemagne, dès 1956, sous le nom de Contergan® ou de Grippex® dans la région d'Hambourg. Une deuxième indication sera découverte par la suite : le traitement des nausées matinales de la femme enceinte. (d'autres indications seront enregistrées : le traitement de l'irritabilité, le déficit d'attention⁶⁸, le trac, l'anxiété, la dépression et l'hypothyroïdie[79]).

Après une puissante campagne de publicité et de nombreux échantillons distribués, il sera exporté à l'international le 1^{er} octobre 1957⁶⁹. Il sera commercialisé au Royaume-Uni en avril 1958 par la Distiller Company⁷⁰ sous le nom de Distaval®, ainsi que dans bien d'autres pays européens sous d'autres noms : en Autriche, au Danemark, en Espagne, en Finlande, en Irlande, en Italie, en Norvège, aux Pays-Bas, au Portugal, en Suède, en Suisse, en Yougoslavie. Le produit se répandra à la surface du globe très rapidement, comme au Canada, en Australie, au Brésil, au Japon[77]. Cependant deux pays ne connaîtront pas ce produit⁷¹ : La France et les États-Unis, mais pour deux raisons différentes. La FDA refusera l'accord pour manque d'études sur le métabolisme de la molécule et le manque de données lors de son utilisation au cours de la grossesse⁷². Quant à la France, la demande de visa se fera en 1961, la procédure étant très longue, en raison des tests imposés par la législation de 1959, le visa ne sera accordé qu'au moment où quelques échos de tératogénicité arrivent. Ainsi le médicament ne sera jamais livré aux grossistes, de telle sorte qu'il ne se sera jamais mis sur le marché, de même qu'aucun échantillon ne sera distribué (contrairement aux États-Unis) [78].

La découverte de premiers effets indésirables

En Allemagne de l'Ouest, dans un premier temps, le médicament sera en prescription médicale facultative. En quelques mois d'utilisation, plusieurs centaines de cas de névrites graves et parfois irréversibles sont signalés, il s'agit de polynévrites axonales. Dès 1960, cette

⁶⁷ Entre autres : effets graves hépatiques, dermatologiques, dépendance, confusion, difficulté à articuler

⁶⁸ Aujourd'hui appelé TDA-H : trouble déficit de l'attention - hyperactivité

⁶⁹ La thalidomide sera commercialisée dans plus de 46 pays par 14 laboratoires différents

⁷⁰ Société de vente d'alcools et de produits pharmaceutiques.

⁷¹ Il semblerait qu'il n'y en ait pas eu en Chine ni en URSS, mais les documents manquent pour être sûr de cette absence.

⁷² Les Etats Unis avaient renforcé leur délivrance d'autorisation de vente à la suite de l'affaire de l'élixir Massengil grâce au Food, drug and cosmetic act de 1938

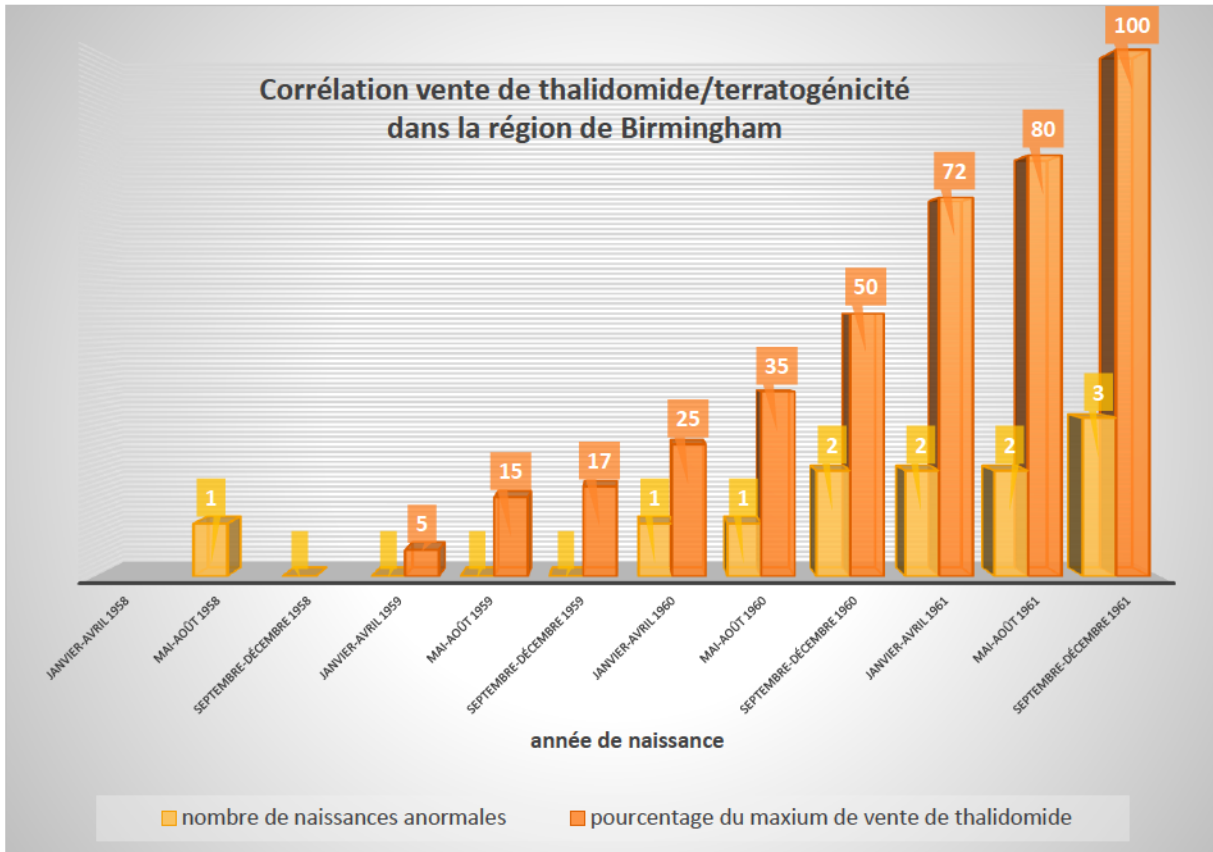
corrélation névrite-thalidomide fut soulevée dans le British Medical Journal[80]. Malgré d'autres signalements et publications [81, 82], Chemie Grünenthal nie tout lien de cause à effet et pire, va étouffer l'affaire en relançant une campagne de publicité (250 000 brochures vantant l'innocuité du produit furent distribuées[77]) et en influant sur certains comités de rédaction[78]. En 1961, devant ces cas de névrites et sous la pression des pharmaciens, médecins et des hôpitaux [77], les autorités sanitaires de de certains *Länder* (comme la Rhénanie Palatinat, la Nord-Westphalie, la Hesse, le Württemberg) décidèrent de rendre le produit uniquement délivrable sur ordonnance, mais il restera disponible sans ordonnance dans tout le reste de l'Allemagne.

La véritable crise : la tératogénicité⁷³

Dès 1959 des obstétriciens allemands constatent une recrudescence de nouveau-nés porteurs de malformations. L'état d'avancement de la médecine de l'époque permettait déjà de lister plusieurs causes probables de tératogénicité telles que le virus de la rubéole (relation découverte en 1941[83, 84]), les radiations ionisantes[85] (dès 1907 les recherches sur les malformations des mammifères après exposition à des rayonnements sont entreprises[86].) issus des essais nucléaires⁷⁴ et quelques rares médicaments ou substances chimiques (anticancéreux, corticoïdes, hormones, vitamines...)[87, 88]. D'autres hypothèses seront posées comme l'usage des insecticides, l'exposition aux postes de télévision, ou encore le port de montres phosphorescentes ! [77] Cependant malgré ces connaissances le placenta était considéré comme une barrière efficace au passage de tout produit (alors qu'il s'agit en réalité plus d'un tissu très perméable)[89]

⁷³ Est dit tératogène (tiré du grec *teras*, *teratos* « monstre » et -gène tiré du grec -genês, de *genos* «naissance, origine»,) tout médicament, substance chimique, virus ou polluant qui perturbe le développement normal de l'embryon et du foetus. La tératologie est l'étude des anomalies du développement foetal, que ce soit sur le plan structurel ou fonctionnel, avec ses manifestations typiques telles que le développement foetal insuffisant, l'avortement ou la mort in utero, la carcinogenèse et les malformations.

⁷⁴ Le philosophe anglais et prix Nobel de Littérature Bertrand Russel, militant pacifiste, soutenait cette thèse, y compris dans les journaux français.



**Figure 12 : Corrélation vente de thalidomide/teratogénicité
dans la région de Birmingham[90]**

Les principales malformations constatées sont des phocomélies⁷⁵ (malformations caractérisées par l'absence totale ou partielle des segments intermédiaires d'un ou de plusieurs membres, les mains ou les pieds s'insérant directement sur le tronc[10, 91]. Le premier cas sera observé à Stolberg, chez l'enfant d'un employé de Chemie Grünenthal qui avait eu des échantillons gratuits pour sa femme.

Plusieurs hypothèses seront proposées pour expliquer cet effet néfaste :

- une action inhibitrice de l'angiogenèse est désormais confirmée [92].
- Une interaction avec la protéine cereblon dont le rôle est indispensable dans la genèse des membres du corps humain [93].

Les cas se multiplient rapidement et aucun lien ne sera trouvé jusqu'à ce que le Dr Wiedemann soupçonne la thalidomide dans 27 cas de malformations congénitales. D'autres médecins vont

⁷⁵ Phocomélie vient du du grec phôkê « phoque », et mêlos « membre » (terme inventé par Geoffroy de Saint-Hillaire en 1836).

rapidement évoquer un possible lien tels que le Dr Lenz, chef de pédiatrie à Hambourg ou l'obstétricien McBride, à Hurtsville en Australie[94] (on voit bien ici l'intérêt de développer un vrai système de notification). Comme avec les névrites, le laboratoire distribuera plusieurs dizaines de milliers de brochures rappelant l'innocuité du produit. Deux publications paraîtront dans le Lancet et ne laisseront plus de place au doute[95, 96] pourtant elles resteront *vox clamentis in deserto*, il faudra attendre que la presse allemande diffuse l'information (en particulier *Die Welt am Sonntag* « *Mißgeburten durch Tabletten?* »⁷⁶ du 26 novembre 1961 qui décrit la thalidomide comme une bombe pharmacologique et parle du *Contergan-Skandal*[94]) pour le laboratoire Chemie Grünenthal et Distiller retire le médicament fin novembre 1961. On estime que plus de 24 000 embryons seront endommagés et que 5000, devenus adultes, sont toujours en vie.

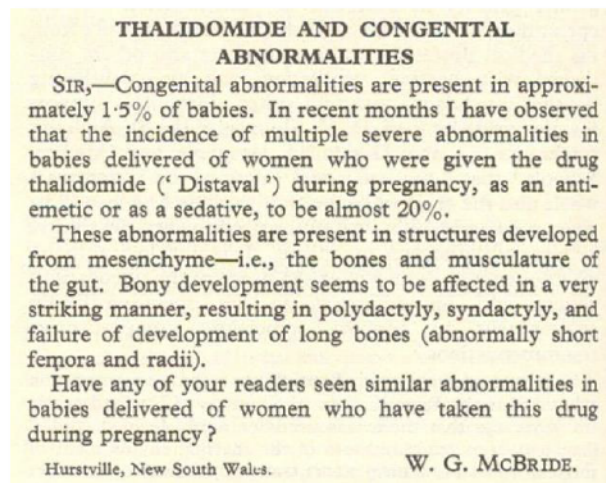


Figure 13 : la communication de McBride[95]

Une des leçons pharmacologiques de ce drame est la nécessité d'utiliser deux espèces animales différentes dans les tests de tolérance pendant la grossesse : en effet la thalidomide n'a pas eu d'effets tératogènes sur la rate gravide, mais en revanche il en a manifesté sur la lapine gravide⁷⁷. La Chemie Grünenthal avait semble-t-il suivi la réglementation de la RFA de l'époque, qui était bien moins contraignante que la réglementation française, en matière d'essais précliniques, mais qui était insuffisante dans tous les cas pour assurer la sécurité des

⁷⁶ On pourrait traduire cela par « malformation en comprimé »

⁷⁷ Il est à noter que le lapin est un lagomorphe et le rat un rongeur.

nouveaux nés[97]. Il faut reconnaître qu'à l'époque on ne pensait pas utile de faire des tests sur deux espèces différentes, d'autant plus que les associations anti-vivisections, dans les années soixante, avaient un très fort pouvoir de pression tant sur les politiques que sur les laboratoires[77]. Ce n'est qu'entre 1962 et 1965 que l'on comprendra l'intérêt d'utiliser plusieurs espèces animales pour tester la tératogenèse des médicaments [98-100]. **Après cette crise, la toxicologie prit une part quasi égale à la pharmacologie dans le développement du médicament, et les durées d'études toxicologiques passèrent en conséquence de quelques mois à plusieurs années [77, 101].**

Les procès

Une autre leçon est celle du manque de transparence et d'éthique du laboratoire exploitant la thalidomide, en effet à plusieurs reprises la Chemie Grünenthal publiera des brochures pour affirmer l'innocuité de la thalidomide et elle ira jusqu'à faire pression sur les lanceurs d'alerte ou les journaux qui souhaitaient publier leurs travaux. Ce comportement inadmissible ne sera, hélas, pas condamné.

En Allemagne, le nombre d'individus touchés est très élevé, le procès traîne en longueur, il faut dire qu'il sera juridiquement complexe de faire cohabiter la notion de causalité scientifique et de causalité juridique. Comme dans de nombreuses affaires l'imputabilité scientifique qui lie la prise d'un médicament avec l'apparition d'un effet indésirable n'est pas directement superposable avec les notions juridiques de fait générant un dommage.

À la voie assurantielle, les juges allemands préférèrent la voie de la solidarité nationale, qui garantit une indemnisation et évite les procès-fleuves. Il sera ainsi décidé de créer un fonds national d'indemnisation.[73]

Maintenant on connaît le vrai coupable. Il n'a pas de visage : c'est une formule chimique.[102]

Un impact sur la législation européenne

L'impact psychologique de la crise de la thalidomide, la surprise et l'effroi, tant auprès de la population que des gouvernements de la CEE, sera tel qu'une nouvelle législation européenne va naître[57], et les termes « bébés monstres », « bébés phoques » ou « monstres » utilisés dans la presse n'y sont certainement pas pour rien. Dès 1963, un profond sentiment de malaise dans la population européenne se fait sentir, les gouvernements freinent la vente des médicaments tandis que les prescripteurs sont tétanisés et que les femmes enceintes refusent la prise de tout traitement[77]. Un grand nombre de médicaments furent mis sous la loupe des scientifiques afin de préciser leur toxicité en particulier leur tératotoxicité. Ainsi l'oxygène, la vitamine A, le paracétamol, les tétracyclines, l'aspirine et tant d'autres subirent une batterie de tests. C'est dans ce climat que naquit la Directive 65/65/CEE du Conseil⁷⁸, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques et répondant à l'organisation du marché commun. Elle s'inspire grandement de la législation française de 1959⁷⁹ et de l'idée française de visa, terme qui sera remplacé par celui d'autorisation de mise sur le marché, la fameuse AMM : il est absolument nécessaire de contrôler la mise sur le marché européen de produits aussi sensibles que les médicaments.

En France un programme nommé PASCAL (Programme Appliqué à la Sélection et à la Compilation Automatique de la Littérature) scrutera toute la littérature scientifique et permettra l'émergence d'une facette de la pharmacovigilance[77, 103].

Aux États-Unis, cette affaire va largement contribuer à l'émergence des mouvements de défense des consommateurs et amorcer la réforme de la FDA : désormais toute AMM nécessitera une démonstration préalable d'efficacité par essais cliniques [73]. La FDA doit s'assurer que ces essais cliniques seront conduits par des chercheurs compétents, de plus le laboratoire devra l'informer de tout effet indésirable survenant en postcommercialisation : c'est le début de la pharmacovigilance américaine.

⁷⁸ Transposée en droit français par l'ordonnance du 23 septembre 1967

⁷⁹ Le visa « version 1959 » prévoyait déjà l'obligation pour la spécialité de présenter une innocuité dans des conditions normales d'utilisation, et une efficacité thérapeutique.

À cette réglementation américaine s'ajoute un célèbre amendement en 1962 : l'amendement Kefauver-Harris. Ce dernier va instaurer la vérification non seulement de l'innocuité, mais aussi de l'efficacité, il va également instaurer des contrôles réguliers de la publicité et de la promotion des médicaments. De plus, tout sujet, participant à des essais cliniques, doit donner au préalable son consentement éclairé. Ces documents forment le nouveau NDA (New drug Application). La FDA voit son pouvoir de contrôle fortement renforcé notamment en matière de contrôle d'essais cliniques. Les résultats des essais effectués chez l'animal et un protocole détaillé des essais prévus chez l'homme réunis dans un document appelé New drug investigational plan (IND) sont remis aux autorités. C'est avec cet amendement que vont naître les grandes phases régissant les essais cliniques (la phase I, II, III, IV). Dès 1965, la FDA va imposer des recherches de tératogénicité et de fœtotoxicité.⁸⁰ Les protocoles sont regroupés dans le « Guidelines for reproduction studies for safety evaluation of drugs for human uses » [74].

b. Le Distilbène® : à la recherche d'un lien de causalité

L'histoire du Distilbène® sera l'histoire d'un des premiers effets indésirables à déclenchement retardé : une véritable épreuve supplémentaire pour la pharmacovigilance.

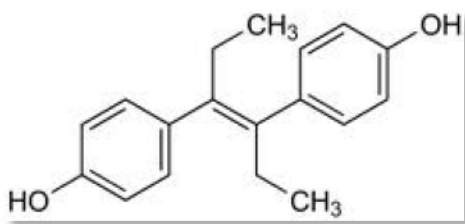


Figure 14 : molécule de diéthylstilbestrol, de structure semblable à un oestrogène

L'histoire de ce produit commence en 1938, quand Charles Dodds, un universitaire anglais, synthétise un œstrogène non stéroïdien actif per os : le diéthylstilbestrol ou DES (et pour lequel il ne déposa pas de brevet).[104] Très vite, la synthèse aisée des stilbestrols, alliée à un prix très bas incita de nombreux laboratoires à produire cette molécule et

les médecins à la tester sur plusieurs pathologies.[105]

En 1945 le premier Visa est accordé (transformé en AMM le 4 juin 1970)[106].

⁸⁰ il y aura désormais des études de la fécondité et de la performance générale de reproduction, des études de tératologie, des études péri- et postnatales.

En 1946 le couple Smith publie un article dans *the American Journal of Obstetrics and Gynecology*, où il suggère, selon l'hypothèse purement endocrinienne des complications de la grossesse, que l'administration de la substance diéthylstilbestrol diminuerait les avortements, les morts in utero, les accouchements prématurés et autres complications[107].

Cette hypothèse endocrinienne sera en vogue tout au long des années 1950 notamment en France (voir la Figure 15 ci-dessous) et sur la côte Est des États-Unis, pourtant elle sera infirmée par une étude avec un essai randomisé en double aveugle portant sur 840 femmes traitées et 806 témoins. Elle fut publiée par Dieckmann en 1953 dans le même *the American Journal of Obstetrics and Gynecology*[107].

Bien que son efficacité soit douteuse, il continue d'être prescrit de grande quantité de Distilbène® avec un pic de consommation allant de 1965 à 1975 (En France on estime que 200 000 femmes ont pris du DES) [108].

La toxicité à court et long terme

C'est en 1971 que l'on a commencé à suspecter une toxicité : Herbst, médecin américain, remarqua qu'en l'espace de 3 ans (de 1966 à 1969) 7 cas d'adénocarcinomes à cellules claires du vagin (pathologie rarissime avant l'utilisation du distilbène® puisque seuls 7 cas avaient été décrits à travers le monde)[107]. Il établit une relation très significative entre la prise de distilbène® pendant la grossesse et ces cancers atypiques [110, 111].

En 1977, Kauffman, toujours dans *the American Journal of Obstetrics and Gynecology*, décrit des malformations génitales chez des jeunes femmes exposées *in utero* au DES : utérus en forme de T⁸¹, des hypoplasies utérines⁸² et des diverticules divers [112]. Les garçons sont aussi touchés *in utero*, ils développent des

AVORTEMENT SPONTANÉ

Les oestrogènes de synthèse par voie orale sont la base du traitement. On préfère le diéthylstilboestrol, comme étant le corps dont les propriétés métaboliques sur la progestérone sont le mieux établies. Le médicament est en général bien supporté. Les intolérances digestives se manifestent surtout quand l'œuf est mort, ou quand l'avortement n'est pas endocrinien.

Tantôt les oestrogènes de synthèse sont prescrits à titre exclusif, tantôt, sur des indications précises, ils sont associés à la progestérone par voie intramusculaire. Cette thérapeutique nous paraît convenir à tous les cas :

- dans l'insuffisance folliculaire, le diéthylstilboestrol agit comme oestrogène de substitution ;
- dans l'insuffisance lutéale, par ses propriétés comparables à celles des oestrogènes oxydés, il intervient dans la synthèse de la progestérone ;
- dans l'insuffisance globale, les deux propriétés agissent simultanément ;
- dans l'hyperandrogénie, le diéthylstilboestrol à doses importantes rétablit l'équilibre oestrogéno-androgénique.

Les modifications dans un sens favorable de l'aspect des froits ne surviennent parfois qu'après un temps de latence de plusieurs jours. Sous cette réserve :

- le retour à la formule normale permet d'assurer un bon pronostic ;
- l'absence d'amélioration, à plus forte raison l'aggravation de l'aspect des froits en dépit du traitement comportent un pronostic défavorable.

Figure 15 : extrait du précis d'Obstétrique « Merger » de 1957[109]

⁸¹ Elargissement des trompes et rétrécissement de la cavité utérine.

⁸² Utérus inférieur à 2,5cm

kystes de l'épididyme, des hypospadias⁸³ et des anomalies testiculaires (hypotrophie, cryptorchidie⁸⁴...)[106].

Le plus dramatique est que le Distilbène® avait pour cible non pas une maladie, mais un risque, et qu'en plus d'être inefficace, il s'est révélé toxique[73] : toxique pour la femme à qui il a été administré, femme dite de la 1^{ère} génération, avec un risque de cancer du sein accru[113], toxique pour ses enfants dits de la 2^{ème} génération, que ce soit les fils avec des malformations génitales et une diminution de la fertilité [114] ou les filles[112, 115-120] avec des risques de malformations génitales précédemment cités et des risques de cancer du sein[121], enfin, toxique pour les petits enfants dits de la 3^{ème} génération[122, 123].

La FDA retira le distilbène® du marché dès 1971 et créa un registre des cancers du vagin, tandis que le produit ne sera retiré en France qu'en 1977 (en fait, aujourd'hui le produit existe toujours, mais est contre-indiqué en cas de grossesse⁸⁵, il est, en revanche, toujours utilisé à ce jour dans le traitement du cancer de la prostate)

Les conséquences

Les conséquences médicales du Distilbène® ont contribué à renforcer les conditions d'obtention de l'AMM et les précautions d'emploi recommandées chez la femme enceinte[106].

La médiatisation des « affaires » contribue aussi, pour une part, à renforcer l'évaluation des médicaments, notamment après leur mise sur le marché[124].

⁸³ Malformation de l'urètre caractérisée par son ouverture située à la face inférieure de la verge.

⁸⁴ État anormal où les testicules ne sont pas descendus dans les bourses, ce qui peut entraîner un risque de stérilité compte tenu de la température centrale.

⁸⁵ ce médicament est formellement contre-indiqué chez la femme enceinte, car il peut entraîner dans la descendance chez les garçons, des anomalies de l'appareil génital ; chez les filles en âge de procréer des adénoses et autres anomalies cervicovaginales, des adénocarcinomes à cellules claires du vagin et du col (fréquence 0,1%), des anomalies utérines (utérus hypoplasiques et/ou en T), responsables de stérilité primaire ou d'accidents de la grossesse (l'augmentation de la fréquence de grossesses extra-utérines et d'avortements au cours du 2^{ème} trimestre, par rapport à une population témoin, est en général révélatrice). Lorsque l'interrogatoire ou les antécédents personnels ou familiaux peuvent faire suspecter l'exposition in utero au diéthylstilbestrol, la conduite à tenir est la suivante : l'adénose ne doit surtout pas être traitée, en raison des conséquences délétères provoquées par les divers types de traitement ; elle évolue spontanément vers la régression, voire la guérison, entre 20 et 30 ans ; le dépistage du cancer du col fait appel à un frottis nécessitant, outre l'examen cervical classique, une étude cytologique des 4 faces vaginales ; la grossesse sera tout particulièrement suivie : vérification de la situation intra-utérine de l'oeuf, surveillance bimensuelle du col ; le repos et la réduction d'activité sont des facteurs essentiels dans la prévention des avortements tardifs et de la prématurité.

Plusieurs problèmes se posent dans les procès « Distilbène® » : il y a un problème de temps de développement des effets indésirables extrêmement long, le problème du lien de causalité, un problème de la preuve de l'administration de ce traitement : les ordonnances sont anciennes. Et enfin s'ajoute la pluralité des fabricants (UCB Pharma et Novartis).

La Cour de cassation dans une décision du 7 mars 2006, sur le préjudice lié aux pathologies des victimes, retient la responsabilité du laboratoire pharmaceutique aux motifs que ce dernier n'a pas retiré son produit du marché, alors que les risques étaient manifestement connus, et qu'il a contrevenu à son « obligation de vigilance » (ce sont là les faits générateurs de fautes)[125]. Pour contourner les problèmes de preuves de la prescription de la molécule à leur mère, la Cour de cassation a opéré un renversement de la charge de la preuve : Le raisonnement juridique de la cour se base sur l'« évidence » d'un lien entre le fait que le distilbène est la cause unique de la pathologie et le monopole des deux laboratoires. Il appartient aux deux laboratoires mis en cause de démontrer (à leur tour) que le produit commercialisé n'est pas à l'origine du dommage afin d'échapper à une responsabilité *in solidum*[126].

c. Une « épidémie » : les encéphalopathies au Bismuth

Depuis le XIXe siècle, le bismuth est un élément employé sous forme de sels pour lutter contre certaines pathologies intestinales : en 1836, dans *l'Encyclopédie des sciences médicales d'Alibert* le sous-azotate de Bismuth est « employé à l'intérieur comme astringent, pour combattre certaines diarrhées, ou pour arrêter certains vomissements chroniques »[127]. Le sous-nitrate de Bismuth ou blanc-de-fard est utilisé dans des indications semblables : « pour les digestions laborieuses qui s'accompagnent d'éructions nidoreuses⁸⁶ avec tendance à la diarrhée »[128], il est précisé qu'il faut « prévenir les praticiens que les garderobes, pendant l'administration, de ce sel, ont une teinte gris noirâtre... »[128]. Il fut aussi utilisé, mais de façon plus sporadique dans la blennorragie et la syphilis[129].

Différents sels seront très utilisés jusqu'en 1973 et à des doses illimitées (parfois jusqu'à 30g/jour) [128, 130] alors qu'Orfila dès 1852, dans son *traité de toxicologie* énonce : « l'azotate

⁸⁶ Qui a une odeur et un goût de pourri, de brûlé, d'oeufs couvés.

et le sous azoate de bismuth irritent et enflamment vivement les tissus [...] ils sont absorbés et portent leurs actions sur le système nerveux »[131].

Les premiers accidents sont signalés en Australie à la suite de déclarations spontanées et le 5 mai 1973 une étude sera publiée dans le *medical journal of Australia*[132]. La description de la clinique des cas est presque identique d'un patient à l'autre [133] :

- Une phase prodromique de durée variable, caractérisée par une asthénie et des céphalées ainsi que des troubles du comportement et de l'écriture.
- Une phase d'état, d'installation brutale, définie par quatre signes : un syndrome confusionnel sévère (pouvant aboutir au coma), des myoclonies brèves et brutales (parfois des crises pseudo-épileptiques), une astasie⁸⁷-abasie⁸⁸, des troubles du langage
- Une phase de rémission (arrêt des troubles dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement au bismuth), parfois le décès.

En 1975 « l'épidémie » touche la France, et le ministère chargé de la Santé demande une enquête à l'INSERM et durcit les règles de délivrance du produit (inscription au tableau A⁸⁹). Entre-temps la validité d'une ordonnance de bismuth sera limitée à 15 jours, ainsi de 1974 à 1978, la consommation du médicament passe de 1000 tonnes à moins de 100 tonnes et pourtant le nombre des cas de lésions cérébrales imputées au bismuth a augmenté et leur aire de dispersion s'est élargie dans la région parisienne, l'Ouest et le Sud-Ouest[134]. L'enquête de l'INSERM retrouve un premier cas dès 1964 et totalise 945 cas d'encéphalopathies dont 72 mortelles, au 15 septembre 1979 (avec un pic en 1975 avec 317 cas)[130], parallèlement les publications se succèdent[133, 135-137]. 22 cas d'ostéonécroses de la tête humérale furent également signalés.

En 1978, trois ans après, toutes les spécialités orales à base de Bismuth furent retirées du marché sur décision du Ministère après proposition du Comité Technique de Pharmacovigilance⁹⁰ (organe datant de 1976).

⁸⁷ Trouble se manifestant par une impossibilité pour le sujet de se tenir debout.

⁸⁸ Impossibilité de marcher en l'absence de trouble musculaire.

⁸⁹ Le Tableau A est l'ancêtre de l'actuelle Liste I.

⁹⁰ A noter : un nouveau médicament à base de bismuth, Pylera[®], contre le reflux gastro-œsophagien a été autorisé au niveau européen.



Figure 16 : chronologie de « l'épidémie » d'encéphalopathies au bismuth

Aucune explication tangible ne fut donnée pour expliquer cette intolérance à la bismuthérapie⁹¹. L'enquête de l'INSERM évoque cependant une [138] possible modification de la flore intestinale de la population pouvant conduire à transformer les sels de bismuth.

Cette « épidémie » a poussé les pouvoirs publics à réagir en créant la première enquête de pharmacovigilance.

4. La construction de la Pharmacovigilance

A la suite de ses grandes catastrophes qui auront marqué les hommes et l'Histoire, l'on aperçoit à l'horizon du chemin initial de la Sécurité Sanitaire, la naissance de la pharmacovigilance.

⁹¹ Un autre type d'intolérance à un médicament, alors qu'il existait depuis 35 ans, fut décelé dans les années 1960, au Japon : il s'agit d'une intolérance au Clioquinol® hydroxyquinoléine provoquant une neuropathie myélo-optique subaiguë (SMON).

a. La naissance des structures de Pharmacovigilance

Au niveau international

Dès janvier 1963 l'OMS exhorte ses États membres « à lui fournir, qui les diffusera rapidement parmi les États Membres, des renseignements sur toute mesure prise pour interdire ou limiter l'emploi d'un médicament qui a provoqué des réactions fâcheuses et sur les faits qui ont motivé une telle mesure. » Peu de temps après, en mai 1963, c'est un vibrant plaidoyer[138] en faveur de la pharmacovigilance que lance cette même organisation que l'on retrouve dans la Figure 17 ci-dessous.

WHA16.36 La Seizième Assemblée mondiale de la Santé,
Ayant noté la résolution du Conseil exécutif relative à l'évaluation clinique et pharmacologique des préparations pharmaceutiques;
Ayant examiné le rapport du Directeur général sur le même sujet;¹
Considérant qu'une coopération internationale est essentielle pour assurer au mieux la protection de l'homme contre les risques résultant de l'emploi des préparations pharmaceutiques;
Faisant sienne la définition donnée dans le rapport d'un groupe d'étude chargé d'examiner l'emploi de spécifications pour les préparations pharmaceutiques,² selon laquelle il faut entendre par « préparation pharmaceutique » toute substance ou tout mélange de substances pouvant être employé dans le diagnostic, le traitement, l'atténuation ou la prévention d'une maladie chez l'homme;
Consciente des difficultés techniques et administratives que comporte l'échange régulier de renseignements sur toutes les préparations pharmaceutiques,
1. RÉAFFIRME qu'il est nécessaire d'agir promptement en ce qui concerne la diffusion rapide d'informations sur les effets nocifs des préparations pharmaceutiques;
2. INVITE les États Membres:
a) à communiquer immédiatement à l'OMS
i) toute décision interdisant ou limitant l'emploi d'une préparation pharmaceutique déjà en usage;
ii) toute décision refusant l'approbation d'une nouvelle préparation pharmaceutique;
iii) toute décision approuvant avec réserves l'emploi général d'une nouvelle préparation pharmaceutique,
lorsque ces décisions sont motivées par des effets nocifs graves; et
b) à faire figurer autant que possible dans ces communications les motifs de la décision, la dénomination commune ou autre de la préparation en cause, ainsi que sa formule chimique ou sa définition;

3. a) RECONNAÎT l'importance d'une évaluation précise, sur le plan national, des effets toxiques des préparations pharmaceutiques; et
b) INVITE les États Membres à organiser le rassemblement systématique de renseignements sur les effets nocifs observés au cours de la mise au point d'une préparation pharmaceutique, et surtout après sa mise en usage général;
4. PRIE le Directeur général
a) de transmettre immédiatement aux États Membres les renseignements reçus en application du paragraphe 2 ci-dessus;
b) d'étudier l'intérêt et la possibilité, notamment sur le plan administratif et financier, de charger l'OMS d'obtenir auprès des États Membres et de leur communiquer
i) les dénominations communes ou autres, les formules chimiques et les définitions des nouvelles préparations pharmaceutiques mises en vente ou approuvées;
ii) les renseignements visés au paragraphe 3 b) ci-dessus;
c) de continuer à étudier la possibilité de formuler et de faire adopter sur le plan international des principes et des normes de base applicables à l'évaluation toxicologique, pharmacologique et clinique des préparations pharmaceutiques; et
d) de poursuivre son action en cette matière et de faire rapport au Conseil exécutif et à la Dix-Septième Assemblée mondiale de la Santé.
Mai 1963 127,18

Figure 17 : Extrait du résumé de la seizième Assemblée mondiale de la Santé du 23 mai 1963[138]

En 1965, l'OMS invite ses États membres à développer, en vue d'une collaboration internationale ultérieure, leur système de rassemblement et d'évaluation des renseignements sur les effets nocifs graves observés en pré et post AMM. Le premier projet expérimental d'un centre mondial de pharmacovigilance fut installé en 1968 à Washington D.C., puis il sera transféré en 1970 à Genève et enfin installé dans la ville d'Uppsala en Suède et où il coordonnera 12 centres nationaux prototypes (Allemagne, Australie, Canada, États-Unis, Irlande, Nouvelle-Zélande, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suède, Tchécoslovaquie, Danemark,

Norvège). On notera l'absence de la France, pourtant pionnière en matière de méthodologie en pharmacovigilance.

Ce centre a pour but[74] :

- De centraliser les rapports émanant des centres nationaux de pharmacovigilance.
- De recevoir les décisions officielles prises par les autorités nationales.
- D'encourager les États à créer leur programme de surveillance.
- De susciter des enquêtes et des études sur les effets indésirables.
- D'organiser des réunions d'experts notamment sur la méthodologie de la pharmacovigilance.

Les centres nationaux, selon les recommandations de l'OMS, devront :

- identifier dès que possible les effets indésirables graves ou importants.
- Chercher les relations de causalité entre un médicament et indésirable.
- Décider des enquêtes et études, les confier à des équipes de recherche.
- Fournir des données et des évaluations pour accroître la sécurité d'emploi des médicaments.

Ainsi, l'OMS contribue grandement à la création de structures expérimentales de pharmacovigilance.

Au niveau français

Après la crise de la thalidomide et des sels de bismuth, les prémices de la pharmacovigilance vont voir le jour en France⁹² et parce que la France n'accueille pas de centre prototype de l'OMS, le professeur Louis Roche, va créer en 1967, de sa propre initiative une cellule de pharmacovigilance au sein d'un service hospitalier de toxicologie. Par la suite seront créés, fin 1972, les six premiers « centres hospitaliers de pharmacovigilance » (CHP) à la demande de la DGS sur les recommandations de l'OMS.

⁹² Les effets des sels de bismuth seront à l'ordre du jour d'une table ronde des premières Journées Françaises de la pharmacovigilance les 24 et 25 novembre 1979.

En 1973 le « Centre National de Pharmacovigilance »[139] voit le jour sous l'impulsion conjointe de l'Ordre des Pharmaciens, de l'Ordre des Médecins, des centres antipoison et du Syndicat national de l'industrie pharmaceutique⁹³. Il s'agira d'un organisme privé régit par la loi 1901 relative aux associations et pendant 10 ans (jusqu'à sa disparition) le CNP enregistrera les notifications des médecins, pharmaciens et de l'industrie pharmaceutique.

Pendant le CNP eut un rôle limité : il assurait la réception des fiches d'effet indésirable et diffusait via les bulletins des deux Ordres précédemment cités, des recueils de ces mêmes effets indésirables[31]. Néanmoins l'industrie a très vite compris l'intérêt humanitaire et économique de la pharmacovigilance. Le recueil de la survenue d'effets indésirables graves permet de réagir vite, soit en contre-indiquant un médicament soit en le retirant du marché, cela permet ainsi d'éviter des pertes humaines, financières ou un déficit d'image. Les services internes de l'industrie (propre à chaque pays) devancent en termes de méthodologie et de puissance de recueil (grâce à son réseau de visiteurs médicaux) la structure créée par la DGS.

Ces structures pilotes seront officialisées par l'arrêté du 2 décembre 1976⁹⁴[140] du ministère de la Santé. Ce dernier place ces outils sous la tutelle de la Direction de la pharmacie et du médicament (DPHM⁹⁵), et crée une Commission technique de pharmacovigilance (CTPV), le CNP reste placé sous le régime de la loi 1901, ce qui ne lui confère pas autant de poids, et aurait même plutôt tendance à le marginaliser.

Art. 2. — Les centres de pharmacovigilance hospitalière sont organisés à la demande du ministre de la santé dans des centres hospitaliers régionaux faisant partie de centres hospitaliers et universitaires auprès d'un service de pharmacologie clinique ou de pharmacologie ou d'un centre antipoisons.

Il ont pour mission, notamment :

De recueillir systématiquement, dans le plus grand nombre possible de services hospitaliers, des informations sur tous les accidents graves apparemment liés à l'emploi de produits pharmaceutiques et sur tous les incidents et accidents dont on est en droit de soupçonner qu'ils peuvent être en relation avec l'emploi d'un produit pharmaceutique ;

De mettre en place et de suivre localement les enquêtes de pharmacovigilance décidées sur le plan national.

Figure 18 : Article 2 de l'arrêté du 2 décembre 1976 portant sur l'organisation de la pharmacovigilance

⁹³ Le SNIP est l'ancêtre du LEEM.

⁹⁴ Arrêté du 2 décembre 1976 du ministère de la Santé, organisation de la pharmacovigilance JORF du 19 décembre 1976 page 7319

⁹⁵ Il s'agit de l'ancêtre de l'agence du médicament et de l'Afssaps.

L'arrêté fixe les missions des différentes structures :

Les centres de pharmacovigilance hospitalière devront « *recueillir systématiquement, dans le plus grand nombre possible de services hospitaliers, des informations sur tous les accidents graves apparemment liés à l'emploi de produits pharmaceutiques et surtout les incidents et accidents dont on est en droit de soupçonner qu'ils peuvent être en relation avec l'emploi d'un produit pharmaceutique. Ils devront mettre en place et suivre localement les enquêtes de pharmacovigilance décidées sur le plan national* »[140].

Le centre national de pharmacovigilance a pour but de « *rassembler et centraliser les informations sur les effets adverses imprévus des médicaments qui lui sont communiqués par : Les autorités sanitaires, les ordres des médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes et sage-femmes, les centres antipoison, les fabricants de produits pharmaceutiques, les centres de pharmacovigilance hospitalière ainsi que toutes personnes physiques ou morales. Le centre national de pharmacovigilance transmet ces informations à la commission technique de pharmacovigilance* »[140].

La commission technique, instituée auprès du ministère de la Santé, a pour mission d'évaluer le degré de validité des informations reçues et transmises par le centre national, [...] et de procéder aux vérifications jugées nécessaires.

La structuration de la Pharmacovigilance française prend alors forme, et les grands principes de la pharmacovigilance naissent (sous l'impulsion des Professeurs Dangoumau, Evreux, Jouglard⁹⁶) [141, 142] :

- **La notification spontanée**
- **Les critères d'imputabilité (chronologiques, sémiologiques, bibliographiques)**

⁹⁶ Tous les trois sont des pharmacologues reconnus internationalement, ils sont les pionniers de la Pharmacovigilance en France. Jacques Dangoumau fut Professeur dans le département de pharmacologie de Bordeaux, puis directeur du Laboratoire National de la Santé (1989-1991), président du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, président du conseil d'administration de l'Agence du Médicament, membre du Comité Economique du Médicament. Jean Claude Evreux fut professeur de pharmacologie et Lyon puis Directeur du Centre Régional de Pharmacovigilance de cette ville. Jacqueline Jouglard, fut Professeur associée à l'Université de Marseille et Directeur P.O. du Centre Anti- Poisons de cette ville.

L'arrêté du 17 janvier 1979⁹⁷[143] fixe le nombre de centres hospitaliers de pharmacovigilance à 15.

LISTE DES CENTRES HOSPITALIERS RÉGIONAUX FAISANT PARTIE DE CENTRES HOSPITALIERS ET UNIVERSITAIRES DANS LESQUELS EST ORGANISÉ UN CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE HOSPITALIÈRE

Angers.	Marseille, hôpital Salvador, centre antipoisons.
Bordeaux.	Nancy.
Clermont-Ferrand.	Reims.
Grenoble.	Rouen.
Limoges.	
Lyon.	
	Paris.

1. Groupe hospitalier Saint-Antoine - Rothschild-Trousseau.
2. Groupe hospitalier Lariboisière - Saint-Louis - Fernand-Widal.
3. Groupe hospitalier Cochin - Port-Royal - Saint-Vincent-de-Paul.
4. Groupe hospitalier Pitié - Salpêtrière.
5. Groupe hospitalier Henri-Mondor - Albert-Chenevriér, à Créteil.

Figure 19 : Annexe de l'Arrêté du 17 janvier 1979 portant sur l'organisation des centres de pharmacovigilance hospitalière.

Sous l'impulsion du Ministère de la Santé, qui souhaite regrouper les textes en vigueur, paraît l'arrêté du 10 avril 1980 portant sur l'organisation de la pharmacovigilance et de la toxicovigilance⁹⁸[144]. De plus cet arrêté étend le champ d'action de la Pharmacovigilance aux intoxications médicamenteuses : « *tous les effets inattendus ou toxiques des médicaments ayant obtenu une AMM sur le territoire national* », il s'agit alors d'une spécificité française. Une Commission nationale de la Pharmacovigilance est alors créée. Peu de temps après sera créé le CPH de Dijon-Besançon et celui de Toulouse.

Il faudra attendre la loi du 7 juin 1980⁹⁹ dite « Loi Talon »¹⁰⁰ pour voir apparaître pour la première fois le terme de pharmacovigilance dans une loi en tant que tel. Les règles qui la régissent ne se feront plus par arrêtés successifs, mais sont fixées par décret en Conseil d'État. Par le décret du 30 juillet 1982¹⁰¹[145], sera créée la Commission Nationale de

⁹⁷ Arrêté du 17 janvier 1979 du ministère de la santé et de la famille portant sur l'organisation des centres de pharmacovigilance hospitalière JORF du 4 avril 1979 page 2955

⁹⁸ Arrêté du 10 avril 1980 du ministère de la santé et de la sécurité sociale portant sur l'organisation de la pharmacovigilance et de la toxicovigilance JORF du 10 mai 1980 numéro complémentaire page 4172

⁹⁹ Loi n°80-512 du 7 juillet 1980 complétant l'art. L605 et modifiant l'art. L626 du Code de la Santé Publique et relative à l'innocuité des médicaments et à l'usage des substances vénéneuses

¹⁰⁰ Cette loi, proposée au Sénat après les travaux de Bernard Talon au nom de la commission des Affaires sociales, est surtout connue pour ces restrictions de préparations magistrales précisées dans les Décret n° 82-200 du 25 février 1982 et n° 82-818 du 22 septembre 1982. « Sont interdites la prescription sous forme d'une préparation magistrale et l'incorporation dans une même préparation des substances appartenant à des groupes différents et figurants sur des listes » Les groupes étant constitués par les diurétiques, les psychotropes, les dérivés thyroïdiens. « Une spécialité pharmaceutique relevant de la réglementation des substances vénéneuses ne peut faire l'objet d'un déconditionnement en vue de son incorporation dans une préparation magistrale. Cette interdiction n'est pas applicable aux spécialités destinées à être appliquées sur la peau. »

¹⁰¹ Décret N°82-682 du 30 juillet 1982 relatif à l'organisation de la pharmacovigilance

Pharmacovigilance, et les Centres Hospitaliers de Pharmacovigilance disparaissent au profit des « Centres Régionaux de Pharmacovigilance ».

Art. 7. — Les centres régionaux sont chargés, pour le compte de la commission nationale de pharmacovigilance :

- De recueillir systématiquement les informations sur les effets inattendus ou toxiques des médicaments qui doivent leur être communiqués par les établissements publics d'hospitalisation ou les établissements participant à l'exécution du service public hospitalier ;
- De réunir les informations de même nature qui leur sont transmises par les autres établissements d'hospitalisation, ou, à titre individuel, notamment par des médecins, des pharmaciens, des chirurgiens-dentistes, des sages-femmes, des infirmières ou infirmiers ;
- De conduire les enquêtes et travaux demandés par le ministre chargé de la santé ;
- De contribuer au développement de l'information en matière de pharmacovigilance ;
- De contribuer au progrès scientifique concernant les méthodes de pharmacovigilance ainsi que la connaissance de la nature et des mécanismes des effets inattendus ou toxiques des médicaments.

Figure 20 : Article 7 du Décret du 30 juillet 1982 relatif à l'organisation de la pharmacovigilance

Le décret du 24 mai 1984¹⁰²[146] va rendre obligatoire tout signalement de pharmacovigilance : doivent faire une déclaration d'un effet inattendu ou toxique susceptible d'être dû à un médicament, les médecins, les chirurgiens-dentistes, les sages-femmes, le titulaire de l'AMM. Curieusement les pharmaciens sont oubliés alors qu'ils figuraient depuis les tout premiers textes (dès l'arrêté du 2 décembre 1976¹⁰³) aux côtés des médecins comme principaux acteurs de la pharmacovigilance. Cet oubli sera réparé par le décret n° 95-278 du 13 mars 1995¹⁰⁴[16].

Le décret de 1995 sus-cité a permis d'apporter nombre de détails à ce qu'est ou devrait être, la pharmacovigilance, mais aussi des définitions. Ce décret tient compte de l'ensemble des textes européens : directive 93/39/CEE et règlement CEE 2309/93. C'est la directive 93/39 qui, en Europe, consacra pour la première fois la pharmacovigilance.

¹⁰² Décret N°84-402 du 24 mai 1984 portant application de l'article L.605 du Code de la santé publique et relatif à la pharmacovigilance.

¹⁰³ Op. Cit. p. 55

¹⁰⁴ Op. cit. p.11

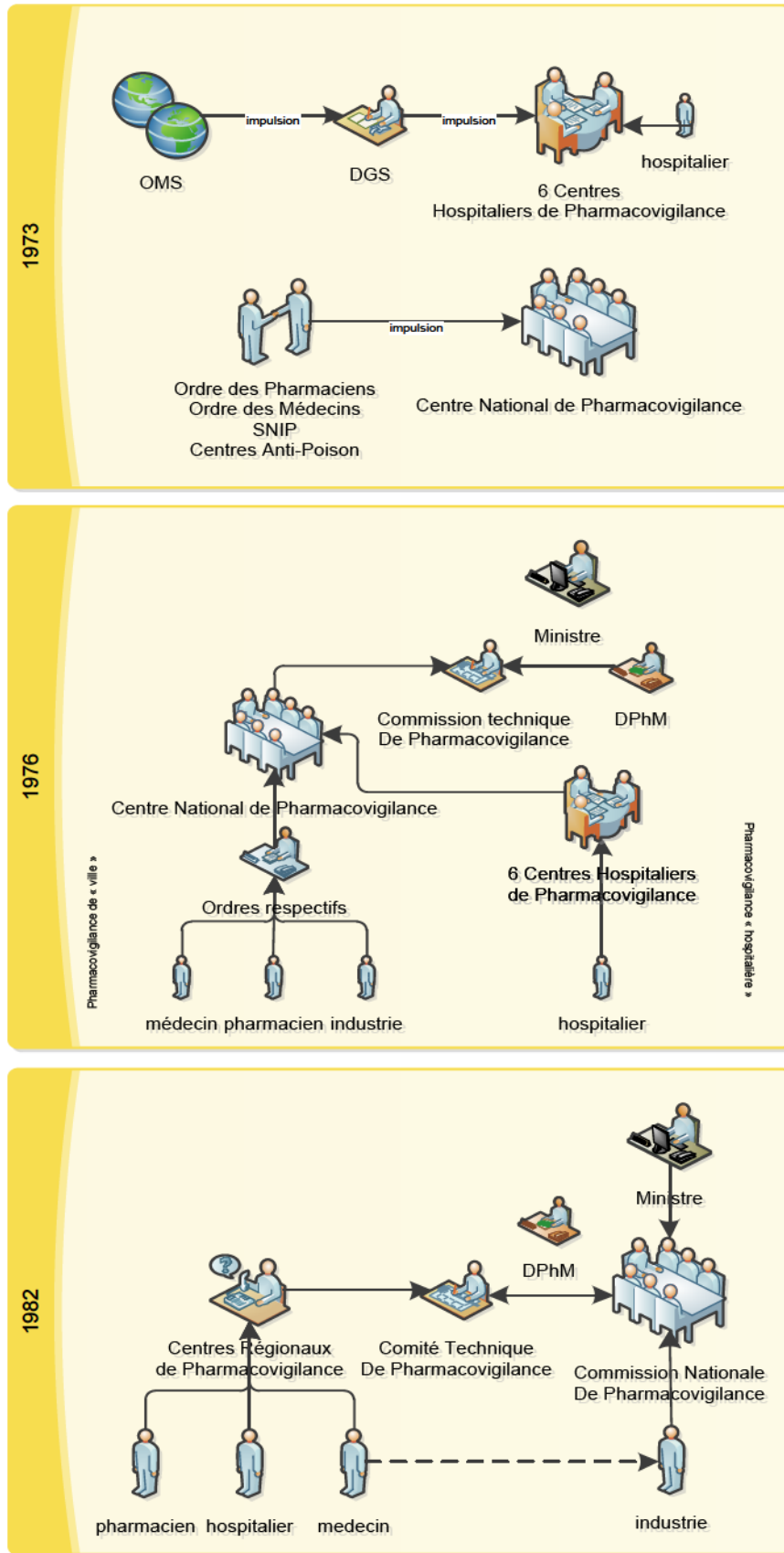


Figure 21 : évolution schématique de la construction de la pharmacovigilance. Mathieu Guerriaud©2011

b. L'histoire de la pharmacovigilance : vers un début d'approche pharmacoépidémiologique en pharmacovigilance

Pendant ce temps chez nos voisins anglais :

Le practolol, la nécessité d'études pharmacoépidémiologiques

Le practolol est un des premiers β -bloquants cardio-sélectifs, il sera commercialisé au Royaume-Uni en 1970, et dès 1973 des cas de lupus érythémateux induits seront décrits[147] puis ce des atteintes oculaires (Ces manifestations oculaires seront décrites sous le terme de syndrome oculo-muco-cutané) et enfin des fibroses du péritoine[148]. On note des élévations d'anticorps anti-nucléaires[149].

Ce n'est qu'après les publications scientifiques que les autorités agiront¹⁰⁵, ainsi le système de notification spontané n'a semble-t-il pas fonctionné (au Royaume-Uni, la notification sera introduite après l'affaire du thalidomide, sous la forme des *yellowcards*, des formulaires jaunes¹⁰⁶ de déclarations d'effets indésirables[150]). De plus cet exemple montrera que les essais précliniques et cliniques ne peuvent pas mettre en évidence tous les effets indésirables.

Pour pallier ces problèmes, des études de cohortes (modèle *Recorded Release*) viendront désormais compléter le système de notification[151].

Le benoxaprofène, un pas vers l'informatique

Cet AINS mit sur le marché en Europe en 1980 sous le nom de Opren® (et sous le nom de Oraflex aux USA), et deux ans plus tard de nombreux cas d'hépatotoxicité, notamment au Danemark et au Royaume-Uni, et de photosensibilité, conduisirent à un retrait mondial du médicament en août 1982 par Lilly. Ce médicament avait déjà été retiré d'en d'autres pays pour des atteintes portant sur d'autres organes et sur les phanères[46, 152]. Lilly a par ailleurs été accusé de ne pas avoir fourni toutes les données de pharmacovigilance à la FDA[153].

C'est à la suite de ce problème qu'un groupe de travail dit « Grahame-Smith » fut créé, il émit 29 recommandations sur la pharmacovigilance. L'une de ces recommandations était de faire la promotion du système de notification Yellow Card (voir Annexe IV p.344) [46].

¹⁰⁵ Le *Committee of Safety on Drugs (CSM)*

¹⁰⁶ Jaune car à l'époque il y avait un surplus de feuilles jaunes dans les services administratifs britanniques.

Cet accident a profondément marqué la population locale, et en conséquence a obligé la pharmacovigilance de ces pays à se réorganiser en introduisant les prémices d'une démarche proactive. **Cette démarche proactive impliquait un fin équilibrage de l'arsenal réglementaire et l'adoption de meilleures techniques épidémiologiques rendues possibles grâce à l'informatique[154, 155].**

La phenformine : vers la puissance statistique

Ce biguanide, proche de la metformine, a été retiré du marché en 1982 au Royaume-Uni après 50 décès par acidose lactique. A la suite de cet accident, groupe de travail « Grahame-Smith » fut reformé et recommanda de **renforcer la puissance statistique des essais cliniques**[46].

Les Traitements Hormonaux Substitutifs

Le traitement hormonal substitutif repose sur un postulat : lors de la ménopause, le stock de follicules s'épuise et donc, la production d'hormones sexuelles diminue drastiquement, dès lors il convient pour éviter les désagréments de la ménopause (ostéoporose, bouffées de chaleurs...) de pallier la carence d'hormones féminines en les administrant de manière continue¹⁰⁷. Ce postulat sera consacré par un livre des années 1960 : *feminine forever*[156], du Dr Wilson qui promettait par le biais du THS, de rester jeune, belle, sans rides... Dans les années 1980 et 1990 des dizaines de millions de femmes seront traitées dans les pays industrialisés[124].

En 2002 et 2003 seront publiées plusieurs études (WHI et MWS) [157-159], qui montreront une augmentation du risque de cancer du sein de plus de 25 % suite à l'administration de certains THS, et une augmentation du risque cardiovasculaire supérieur à 40 % (l'AFSSaPS reconnaît ce risque dès 2003[160]).

Aux USA, Wyeth™ a été condamné plusieurs fois en raison de cancers s'étant déclarés sous Prempro® le THS de la compagnie.

¹⁰⁷ Au début ce seront des oestrogènes isolées de l'urine de jument gravide (Premarin®) puis des hormones de synthèses (oestrogène et progestérone).

Comme souvent **c'est une banalisation de ce traitement, un manque d'encadrement**, une prescription trop facile, qui a conduit à des risques pour la santé, en effet, chez certaines patientes la prescription de THS est légitime, mais des contre-indications absolues existent chez d'autres.

L'Isoméride®/le Pondéral®... un avant-goût de Médiator®

La longue histoire

La fenfluramine (Pondéral®) ou la dexfenfluramine (Isoméride®) sont toutes deux des amphétamines. Les amphétamines sont des médicaments de synthèse. La classe des amphétamines va naître de la nécessité de trouver un substitut de synthèse à l'éphédrine, substance stimulante et bronchodilatatrice extraite du MaHuang, difficile à se procurer au début du XXe siècle. [161]

Ainsi le premier substitut découvert sera une amphétamine synthétisée sous forme d'une base volatile par le Roumain Lazar Edeleanu (1862-1941) à l'université de Berlin en 1887, elle tombera plus ou moins dans l'oubli, jusqu'à sa resynthèse en 1927 par Gordon Alles [162]. C'est ce dernier qui va également démontrer ses actions pharmacologiques et dès 1932 le laboratoire *Smith Kline and French* commercialise l'amphétamine sous le nom de Benzédrine®.

Cette dernière est tout d'abord vendue (sans ordonnance) sous la forme d'un inhalateur contenant un coton imprégné de 250 mg de substance active pour le traitement des rhinites et de l'asthme ; puis en 1937 apparaissent les comprimés de 5 et 10 mg pour le traitement de la narcolepsie et de la surcharge pondérale[163]. De 1932 à 1946, plus de 39 indications thérapeutiques[164] vont être déposées pour l'usage de la benzédrine®.

Avec la Seconde Guerre mondiale, les amphétamines seront popularisées au plus haut point, notamment la Pervitin® qui assure la réussite de la Blitzkrieg en augmentant la pression artérielle et en maintenant la vigilance pour contrebalancer les G subis par les pilotes des Stukas lors de descentes verticales qui atteignent les dix mille pieds¹⁰⁸.

¹⁰⁸ La presse anglaise de l'époque qualifia alors les troupes allemandes de « Fearless and Berserk » ce qui signifie « sans peur et fou furieux » et décrivait des hommes capables de marcher indéfiniment sur l'ennemi, au-delà même des limites humaines. Entre avril et juin 1940 (à l'apogée de la Blitzkrieg) ce sont plus de 35 millions de comprimés de Pervitin® qui seront consommés. Les alliés ne furent pas en restant, ils demandèrent au célèbre physiologiste Henry Dale de déterminer la composition des « stuka pills » les comprimés retrouvés sur les pilotes

L'usage civil des amphétamines aux États-Unis déjà réel avant la guerre, subit une explosion après cette dernière. On voit ainsi apparaître à la fin des années 1950 un très grand nombre de produits issus de la classe des amphétamines et sous un grand nombre de formes disponibles avec ordonnance, mais aussi sur le marché noir. En France, ces produits seront en vente libre jusqu'en juin 1955[165].

La classe ouvrière et les classes moyennes l'utilisent abondamment pour augmenter leurs performances dans un contexte de recherche du rendement maximum.

Les amphétamines deviennent alors de véritables « pilules miracles » servant aussi bien comme antidépresseurs que comme anorexigènes et coupe-faim.

Dès le 30 octobre 1958, le laboratoire Biofarma, filiale du groupe Servier, enregistre le nom de Pondéral®[166] et l'AMM est délivrée selon les critères de la directive de 1965, il s'agit d'une amphétamine fenfluraminique, i.e. qui a des propriétés anorexigènes, mais sans stimulation motrice. Par la suite sera décidé de produire l'isomère (d'où le nom Isoméride®) de la fenfluramine : on sépare la dextro-fenfluramine de la lévo-fenfluramine, cette dernière semblant être responsable de la majorité des effets indésirables imputables au Pondéral®. Le médicament obtiendra une AMM en 1985 ; de cette date jusqu'en 1997 il sera utilisé par plus de 7 millions de français[167].

Ainsi naît l'Isoméride® qui, dans la digne lignée des amphétamines, ressemble à une pilule miracle. Cependant quelques années après l'utilisation de ces molécules, de nombreux cas d'hypertension artérielle pulmonaire apparaissent notamment chez de jeunes femmes. Dès 1981 un cas d'HTAP sera décrit sous fenfluramine par Douglas[168], le 24 octobre 1991 la dexfenfluramine sera mise sous surveillance officielle de la pharmacovigilance puis le 14 mai 1992 ce sera le tour de la fenfluramine ; cette surveillance permet de recenser plusieurs cas d'HTAP associés à l'usage de ces deux médicaments. En 1992 les suspicions grandissant, une étude est lancée sous la direction de Lucien Abenhaim¹⁰⁹ : International Primary Hypertension Study IPPHS[169] qui sera publiée en 1996. Cette étude a montré que le risque de développer

allemands, il découvre qu'il s'agissait d'amphétamines. Les pilotes britanniques les utilisèrent dès lors et ainsi suite à l'abandon de « l'opération otarie », Evening News titrait « Méthédrine® Wins The Battle of London! ».

¹⁰⁹ Op. Cit. p.4

une HTAP était 10 à 20 fois plus élevé chez les personnes ayant pris des anorexigènes que dans la population générale[170].

En 1994 alors que la commission d'AMM aurait dû être saisie pour une réévaluation du rapport bénéfice-risque, elle ne le sera pas. Le rapport de l'IGAS sur le Médiator® rapporte, qu'à la place, c'est un groupe de travail *ad hoc* « Stratégie thérapeutique de l'obésité » dirigé par le Pr. Alexandre, ayant des liens avec le Laboratoire Servier[171], qui réalisera l'évaluation. Au lieu d'être retirés, les médicaments ne subiront que des restrictions d'indications.

En 1997 Connolly et al[172] ont publié une étude sur 24 femmes atteintes d'HTAP, sans antécédent cardiaque connu. Puis le 14 novembre 1997, la FDA publie un rapport portant sur 113 cas répertoriés[173], le médicament sera alors retiré par la FDA tout comme par l'Agence du Médicament (précurseur de l'ANSM) avant la publication officielle du document américain, le 15 septembre 1997, au vu de l'urgence[174].

Le Rapport de l'IGAS sur le médiator révèle que les laboratoires Servier savaient « depuis la fin des années 60 que la fenfluramine provoque expérimentalement des hypertensions artérielles pulmonaires chez l'animal »[171].

Le consensus actuel semble être qu'une forte posologie (30 mg/J et plus) associée à un traitement long (3 mois et plus) serait des facteurs favorisant l'apparition d'une HTAP. Les autres facteurs évoqués sont : un âge avancé ou une hypertension artérielle, l'association de la phentermine ou d'IMAO avec les fenfluramines, la prise conjointe d'IRSS[174].

Il faut noter que les autorisations de mise sur le marché (AMM) des anorexigènes amphétaminiques (fenproporex, méfénorex, clobenzorex et amfépramone) ont été suspendues en octobre 1999 puis retirées [175]. Cependant le benfluorex® Médiator, restât sur le marché...

Les actions en justice

Une plaignante s'est vue prescrire de l'Isoméride® par un médecin du travail en 1993 à la suite de sa maternité et déclare en 1994 une HTAP qui nécessite une transplantation pulmonaire totale. Dans un arrêt en date du 24 janvier 2006, la première chambre civile de la Cour de

cassation, s'appuie sur l'article 1353 du Code civil¹¹⁰ et relève des présomptions graves, précises et concordantes à travers ce qu'on appelle un faisceau d'indices de relation causale. La Cour relie, alors, l'apparition de l'HTAP à l'Isoméride® : il s'agit d'une cause directe, adéquate et partielle.

« Partielle » dans la mesure où probablement tout malade de cette affection rare présente une prédisposition. La cause est aussi qualifiée « d'adéquate », en l'absence d'autres motifs de nature à expliquer l'apparition de la pathologie[176].

De cet arrêt on pourra retenir tout d'abord qu'un produit peut être défectueux alors qu'il n'est pas la cause exclusive du dommage ; mais aussi que des prédispositions ne sont pas incompatibles avec la preuve de la défectuosité du produit dès lors que ce dernier apparaît comme un facteur déclenchant.[167].

L'affaire de l'Isoméride® et l'affaire du Pondéral® ne seront en fait que les prémices de l'Affaire du Médiateur®, qui sera le point de départ de la réforme de la sécurité sanitaire des années 2010.

c. Le tournant de la création des « agences »

Les agences sanitaires, telles qu'on les entend aujourd'hui ont été créées après les épisodes de l'hormone de croissance et du sang contaminé. Bien loin des simples structures administratives d'avant, ces nouvelles agences, d'après le sociologue Daniel Benamouzig, « constituent des dispositifs politiques originaux, cherchant à articuler une double exigence administrative et scientifique [...]. Dans un contexte de renouvellement des exigences démocratiques, la création d'agences s'inscrit dans un triple mouvement d'ouverture des espaces administratif, scientifique et médical » [177].

¹¹⁰ Art. 1353 du Code Civil : « Les présomptions qui ne sont point établies par la loi, sont abandonnées aux lumières et à la prudence du magistrat, qui ne doit admettre que des présomptions graves, précises et concordantes, et dans les cas seulement où la loi admet les preuves testimoniales, à moins que l'acte ne soit attaqué pour cause de fraude ou de dol. »

L'affaire de l'hormone de croissance : quelle imputabilité ?

Le premier grave évènement qui mènera vers l'idée de la création d' « agences » sera celui de l'hormone de croissance.

À partir de 1985, on a su que l'utilisation de l'hormone de croissance extraite pouvait entraîner des cas de maladie de Creutzfeld-Jakob. Cette maladie entraîne une détérioration du système nerveux central aboutissant au décès en quelques mois, ou années. En termes cliniques on retrouve un syndrome cérébelleux, une démence, un syndrome extrapyramidal, une diplopie et une ataxie[30]. Cette maladie est transmise par un agent non conventionnel : le prion. Le prion n'aurait pas pu être détruit par les moyens de purification utilisés jusqu'en 1985, et, en France, aurait contaminé vraisemblablement plusieurs lots avant le début de cette année-là[178]. Les premiers cas ont été décrits en 1985 aux États-Unis, par la suite d'autres cas seront décrits Royaume-Uni, en Nouvelle-Zélande et au Brésil[179].

Les premiers cas français seront signalés en 1989[180]. Il a été dénombré fin 2005 plus 194 cas dans le monde dont 107 uniquement en France. Les patients français ont vraisemblablement été contaminés pendant la période de production s'étendant de 1983 à mi-1985, date à laquelle un traitement à l'urée a été mis en place. Le risque a disparu avec l'arrivée de l'hormone recombinante en 1988[179].

L'affaire du sang contaminé : l'hémovigilance

Introduction

Cette affaire, bien qu'en principe ne relevant pas de la pharmacovigilance, mais de l'hémovigilance, a profondément marqué le traitement des risques en matière de santé publique. C'est cette affaire, au combien médiatique, qui poussera les pouvoirs publics à repenser la gestion des risques en santé.

Historiquement la France a toujours été en pointe en matière d'hématologie. En 1650 Robert Desgabets découvre la transfusion sanguine[181] et le 15 juin 1667, Jean Baptiste Denys réalisa la première transfusion thérapeutique sanguine de l'histoire (homme-animal)[182]. En raison de plusieurs échecs, le Parlement de Paris interdit la transfusion le 10 janvier 1670[183]. En 1917, Tzanck réalise de très nombreuses transfusions sur des blessés militaires et initie en 1923 la création d'un centre de transfusion sanguine à Saint-Antoine[181, 183].

En ce qui concerne l'affaire dite du sang contaminé, il s'agit de deux choses distinctes : d'une part des lots de poches de sang contaminé de façon isolés destinés à la transfusion (donc à l'urgence), d'autre part des pools de facteurs plaquettaires VIII tous contaminés destinés aux hémophiles (en principe non urgent). Cette affaire est très complexe du fait que l'élément générateur est dilué dans une multitude de responsabilités[184].

La genèse

En 1981 est découvert un syndrome d'étiologie inconnue qui frappe surtout les homosexuels et qui conduit à leur décès. Dès juin 1982 le virus dit du SIDA est identifié par le Professeur Montagnier. En janvier 1983 la contamination d'hémophiles du fait de l'administration de produits sanguins contaminés, est déclarée. En mars 1983, les USA appliquent la technique du chauffage des produits sanguins. Le 22 novembre 1984, à travers le rapport du docteur Brunet, il est reconnu que les produits chauffés limitent la contamination. En 1985, il est reconnu que tous les lots de facteurs VIII sont contaminés (comme nous l'avons dit ils sont issus de pools, donc de milliers de patients) et le 21 juin les tests ELISA de dépistage sont agréés, or le 26 juin 1985, dans une note interne il est mentionné que les produits non chauffés en stock devront être utilisés... [185]

Conséquences réglementaires

Par la loi du 4 janvier 1993¹¹¹: « Les produits stables préparés à partir du sang et de ses composants constituent des médicaments dérivés du sang »[186]. Et par cette même loi sera créée l'Hémovigilance¹¹², une structure dont le but est d'assurer la sécurité des produits sanguins par une surveillance accrue. Les modalités d'application de cette loi seront fixées dans le Décret du 24 janvier 1994¹¹³[187]. Ces dispositions seront précisées dans les décrets

¹¹¹ Op. cit. p62

¹¹² Définie à l'époque comme « l'ensemble des procédures de surveillance organisées depuis la collecte du sang et de ses composants jusqu'au suivi des receveurs, en vue de recueillir et d'évaluer les informations sur les effets inattendus ou indésirables résultant de l'utilisation thérapeutique des produits sanguins labiles et d'en prévenir l'apparition » aujourd'hui la définition est la suivante (Loi n° 2004-806 du 9 août) : « On entend par hémovigilance l'ensemble des procédures de surveillance organisées depuis la collecte du sang et de ses composants jusqu'au suivi des receveurs, en vue de recueillir et d'évaluer les informations sur les effets inattendus ou indésirables résultant de l'utilisation thérapeutique des produits sanguins labiles en vue d'en prévenir l'apparition, ainsi que les informations sur les incidents graves ou inattendus survenus chez les donneurs. L'hémovigilance comprend également le suivi épidémiologique des donneurs. »

¹¹³ Décret n° 94-68 du 24 janvier 1994 relatif aux règles d'hémovigilance pris pour application de l'article L. 666-12 du code de la santé publique et modifiant ce code

du 13 mars 1995¹¹⁴[16] et du 6 mai 1995¹¹⁵[188]. Par la suite ce système sera complété par la loi du 1^{er} juillet 1998¹¹⁶[189] dont les dispositions sont précisées dans le décret du 4 mars 1999¹¹⁷[190].

La naissance de ces agences « modernes »

Les scandales précédemment évoqués révèlent les défaillances de l'administration sanitaire, on parle même de « défaite de la santé publique » [191]. La Santé Publique était dévolue à des associations carencées techniquement et scientifiquement, quasi gestionnaires du système de santé [177].

De nouvelles instances sanitaires, personnes morales distinctes de l'État, mais soumises à sa tutelle sont créées : la maîtrise de la Santé Publique est devenue un enjeu de taille pour les pouvoirs publics. Cela va conduire à la naissance du principe de précaution, à la notion de sécurité sanitaire¹¹⁸[192], mais aussi à la création des premières agences[193]. L'agence française du Sang et l'Agence du médicament furent créées par la loi du 4 janvier 1993¹¹⁹[186].

Le statut de l'Agence du Médicament fut établi par le décret du 8 mars 1993¹²⁰[194], ses pouvoirs et son champ d'activité sont plus larges que la DPHM qu'elle remplace. La loi dans son premier article créa l'Article L567-1 du CSP : « Afin de garantir l'indépendance, la compétence scientifique et l'efficacité administrative des études et des contrôles relatifs à la fabrication, aux essais, aux propriétés thérapeutiques et à l'usage des médicaments, en vue d'assurer, au meilleur coût, la sante et la sécurité de la population et de contribuer au développement des activités industrielles et de recherche pharmaceutique, il est créé un établissement public de l'Etat dénommé "Agence du médicament" ». Cette Agence obtient les

¹¹⁴ Op. cit. p11

¹¹⁵ Décret n° 95-566 du 6 mai 1995 relatif à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang humain et modifiant le code de la santé publique

¹¹⁶ Loi n° 98-535 du 1 juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme.

¹¹⁷ Décret N° 99-150 du 4 mars 1999 Relatif à l'hémovigilance et modifiant le code de la santé publique.

¹¹⁸ Le terme apparaît officiellement le 16 décembre 1992, dans la discussion du projet de loi relatif à la sécurité en matière de transfusion sanguine qui donnera naissance à l'AFS. La sécurité sanitaire est définie comme : « la sécurité des personnes contre les risques thérapeutiques de toute nature, risques liés aux choix thérapeutiques, aux actes de prévention de diagnostic ou de soins, à l'usage des biens et produits de santé comme aux interventions et décisions des autorités sanitaires ».

¹¹⁹ Op. cit. p62

¹²⁰ Décret n° 93-295, du 8 mars 1993 relatif à l'Agence du médicament créée par l'article L. 567-1 du code de la santé publique.

compétences pour l'expertise scientifique dans l'octroi d'AMM. S'ensuit également la création de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES).

Après l'affaire de la vache folle (mais aussi la dioxine, la légionnelle, le xenopi¹²¹) la Commission sénatoriale des affaires sociales demande un renforcement de la sécurité sanitaire[195].

Un besoin de cohérence dans les structures est établi : les agences doivent se spécialiser.

L'agence du médicament mute alors en Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSaPS) par la Loi n° 98-535 du 1 juillet 1998¹²² [189]. L'Institut de veille sanitaire (InVS) voit le jour et récupère les missions du Réseau national de santé publique. Une Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) est par ailleurs spécifiquement créée. Une Agence française de sécurité sanitaire environnementale (AFSSE) est créée par la loi du 9 mai 2001¹²³[196]. Les agences sont coordonnées par un Comité national de sécurité sanitaire (CNSS)[177]. La loi de santé publique du 9 août 2004¹²⁴[197] crée une Agence de biomédecine et la loi du 13 août 2004¹²⁵[198] relative à la réforme de l'assurance maladie, une Haute Autorité de santé (HAS), qui reprend les missions et les moyens de l'ANAES et d'une partie de l'AFSSaPS.

¹²¹ *Mycobacterium xenopi* est une mycobactérie atypique isolée d'une ulcération superficielle chez le crapaud (*Xenopus laevis*) d'où son nom de *M.xenopi*. L'infection humaine à *M.xenopi* est connue depuis les années 1960 comme une infection opportuniste pulmonaire venant se greffer sur des lésions préexistantes, la bactérie comme la légionnelle se développe bien dans les canalisations où l'eau stagne. Cette bactérie sera tristement rendu célèbre en septembre 1997 avec l'affaire dite « de la clinique du sport » où une cinquantaine de patients seront infectés suite à une défaillance dans les protocoles de désinfections des matériels de chirurgie.

¹²² Op. cit. p. 67

¹²³ LOI n°2001-398 du 9 mai 2001 créant une Agence française de sécurité sanitaire environnementale

¹²⁴ LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique

¹²⁵ LOI n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie

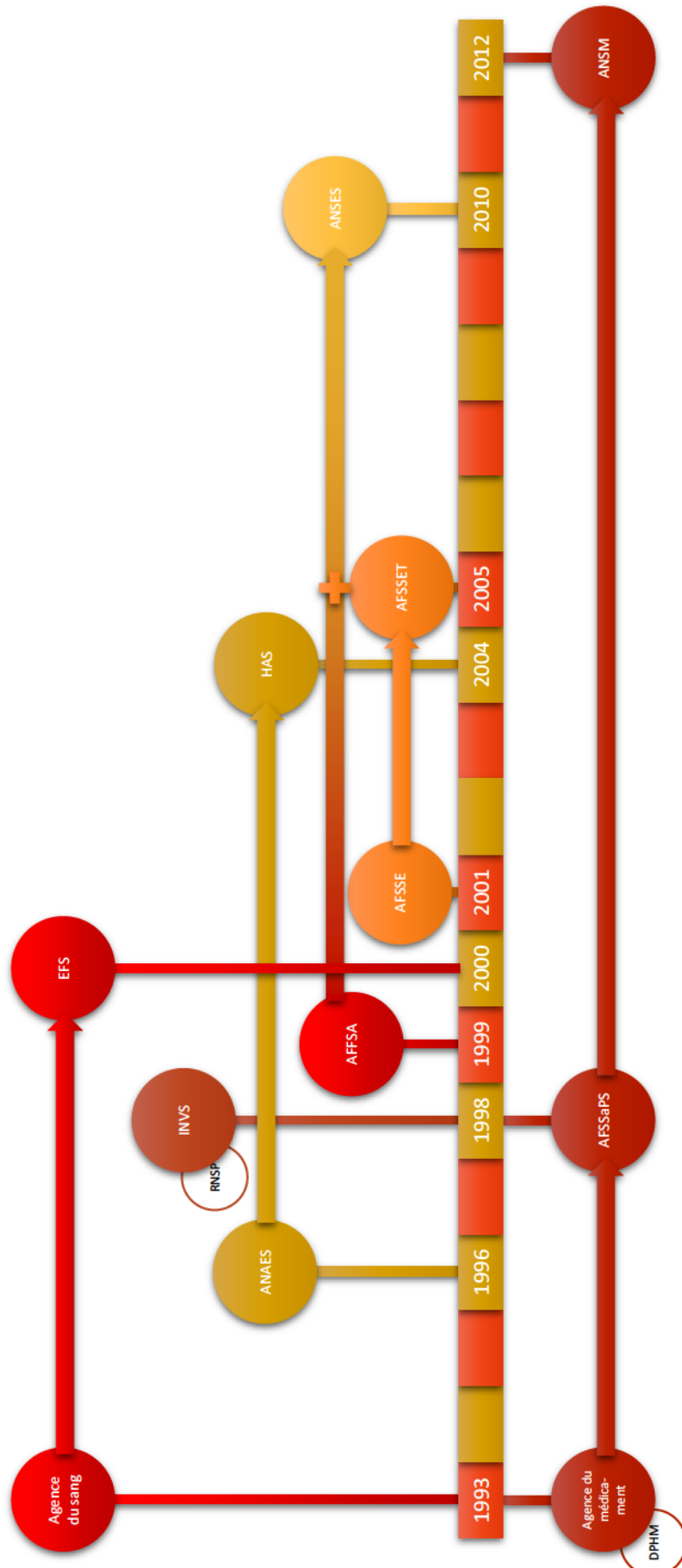


Figure 22 : La création et le remodelage des agences © 2014 Mathieu Guerriaud

Le vaccin contre l'hépatite B : les fondements scientifiques de la pharmacovigilance à l'épreuve de la jurisprudence

L'approche scientifique

Cette affaire est assez différente des autres dans la mesure où il y a confrontation entre les notions de causalité scientifique et de causalité juridique.

L'hépatite B est une maladie virale à transmission essentiellement sexuelle, sanguine dans le cadre de la toxicomanie (autrefois lors de transfusions sanguines). Ces conséquences peuvent être dramatiques : cirrhose, hypertension portale, insuffisance hépatique, carcinome hépatocellulaire. Le vaccin contre l'hépatite B est une véritable avancée thérapeutique dans le sens où il permet l'éviction d'une maladie virale, mais aussi pour la première fois un vaccin permettait de prévenir une lésion cancéreuse. Le vaccin sera découvert par le professeur Philippe Maupas en 1976 et commercialisé en 1981. Les vaccins produits seront Engerix B® Genhevac® Recombivax® HB vax pro® etc. Une campagne de vaccination est mise en place en 1994[199], cette dernière recommande une vaccination en médecine scolaire chez les préadolescents en classe de 6^{ième}, ce, jusqu'à la mesure suspensive d'octobre 1998 recommandant sa délocalisation en médecine de ville [200].

Plusieurs effets indésirables sont recensés (en dehors des douleurs au point d'injection ou des syndromes pseudo-grippaux qui sont, nous le savons, très fréquents pour tous les vaccins) dont des acrodermites papuleuses, des encéphalites ou encore des glomérulonéphrites.

Cependant ce sont les affections neurologiques qui vont retenir l'attention des professionnels de santé, mais encore plus, des médias. Les affections survenues sont à types de sclérose en plaque (SEP) ou d'épisode aigu de démyélinisation (EAD). **Une enquête de pharmacovigilance** est lancée dès 1994 par l'Agence du Médicament, les premières enquêtes cas-témoin ont montré l'absence d'un risque statistiquement plus élevé d'atteinte EAD chez les vaccinés *versus* les non-vaccinés. Les **notifications** seront parmi les plus nombreuses jamais recensées depuis la naissance officielle de la pharmacovigilance en 1974 : en 2003 on compte 1 211 notifications d'affections démyélinisantes du système nerveux central (895 cas de sclérose en plaque et 214 affections démyélinisantes du système nerveux central) ou périphérique (102 observations dont 49 cas de syndrome de Guillain-Barré) ont été faites[201]. En 2011, le chiffre a évolué et atteint les 1551 notifications[202].

Les études internationales ne montraient pas de lien significatif¹²⁶ (sauf l'étude dite de « d'Hernan et al »[203]) : La proportion des patients ayant développé une SEP dans les 12 mois après vaccination est comparable à celle des sujets témoins.

Le 24 septembre 2008, la commission nationale de Pharmacovigilance retient l'absence d'association entre la démyélinisation et le vaccin contre le VHB chez l'enfant et une absence de lien spécifique de causalité pour le reste, en conséquence la commission considérera que le rapport bénéfice-risque reste favorable.

Malgré ces preuves scientifiques, des actions en justice vont être lancées... et gagnées !

L'approche juridique

Cette affaire est tout en dualité, voire protéiforme¹²⁷, en effet, non seulement elle est étudiée par l'ordre judiciaire et par l'ordre administratif, mais en plus elle met en exergue les différences en causalité scientifique et causalité juridique.

Deux ordres ?

Pourquoi une telle affaire devrait-elle être jugée par l'ordre administratif et par l'ordre judiciaire ? C'est parce que deux cas de figure sont possibles et ont été soumis à la justice.

La vaccination contre le VHB peut être non obligatoire comme c'est le cas pour les adolescents et les nouveau-nés, et c'est alors la responsabilité sans fautes du fabricant (responsabilité du fait des produits défectueux) qui est mise en jeu si le produit est considéré comme défectueux et que le lien de causalité est établi entre vaccination et maladie. C'est donc ici l'ordre judiciaire qui est compétent. (Arrêt du 19 juillet 2009 de la Cour de cassation)

En revanche, si la vaccination est obligatoire, c'est le cas pour les professionnels de santé, c'est la responsabilité de l'État qui est en jeu (loi du 1er juillet 1964 modifiée par les lois du 26 mai 1975 et du 3 janvier 1985). L'indemnisation quant à elle, est à la charge de l'ONIAM selon les termes de l'article L3111-9 du CSP¹²⁸, et peut être demandée pour tous les accidents

¹²⁶ Par ailleurs, les adjuvants tel que l'aluminium ou le thiomersal, utilisés dans le vaccin, ne peuvent être mis en cause puisque ces composants sont aussi présents dans d'autres vaccins non associés à un risque de SEP.

¹²⁷ Qui peut prendre diverses formes. De protéé et -forme ; du nom propre Protée, 'nom d'une divinité de la mer' ; du nom propre Proteus, 'nom latin d'une divinité de la mer'.

¹²⁸ Art. L3111-9 du CSP « Sans préjudice des actions qui pourraient être exercées conformément au droit commun, la réparation intégrale des préjudices directement imputables à une vaccination obligatoire pratiquée dans les conditions mentionnées au présent chapitre, est assurée par l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales institué à l'article L. 1142-22, au

postérieurs à l'année 1964, les effets post-vaccinatoires pouvant se déclarer longtemps après l'injection. Il s'agit là d'une prise en compte, certes implicite, du risque de développement[125]. (Arrêt du 9 mars 2007 du Conseil d'État)

Après cet éclaircissement sur les compétences juridictionnelles il convient d'aborder un autre problème : celui de la distinction entre causalités scientifique et juridique. En effet ces deux notions peuvent ne pas être évaluées de la même façon selon que l'on se place dans l'Ordre administratif ou juridique.

La divergence des causalités scientifique et juridique

La Cour de cassation, dans son arrêt du 19 juillet 2009, donne la possibilité au juge du fond de retenir un lien de causalité entre le vaccin contre le VHB et l'apparition d'une SEP, et ce, malgré l'absence de preuve scientifique. La Cour fait prévaloir l'autonomie de la causalité juridique sur la causalité scientifique : si elle reconnaît que « *les données scientifiques n'ont pas permis de mettre en évidence une augmentation statistiquement significative du risque relatif de SEP* », elle ajoute qu'« *elles n'excluent pas pour autant un lien possible* » avec la maladie¹²⁹. Il apparaît clair que le doute tel qu'il est entendu par un scientifique n'a pas nécessairement la même signification que le doute entendu par le juriste : « *un certain écart entre le droit et la réalité qu'il entend encadrer est inévitable et sans doute même souhaitable.* »[204] Par la suite elle invoque l'article 1353 du Code civil qui en l'absence de preuve directe permet de recourir à des présomptions précises, graves et concordantes. À plusieurs reprises, la Cour de

titre de la solidarité nationale. L'office diligente une expertise et procède à toute investigation sans que puisse lui être opposé le secret professionnel. L'offre d'indemnisation adressée à la victime ou, en cas de décès, à ses ayants droit est présentée par le directeur de l'office. Un conseil d'orientation, composé notamment de représentants des associations concernées, est placé auprès du conseil d'administration de l'office. L'offre indique l'évaluation retenue pour chaque chef de préjudice, nonobstant l'absence de consolidation ainsi que le montant des indemnités qui reviennent à la victime ou à ses ayants droit, déduction faite des prestations énumérées à l'article 29 de la loi n° 85-677 du 5 juillet 1985 tendant à l'amélioration de la situation des victimes d'accidents de la circulation et à l'accélération des procédures d'indemnisation, et plus généralement des prestations et indemnités de toute nature reçues ou à recevoir d'autres débiteurs du chef du même préjudice. L'acceptation de l'offre de l'office par la victime vaut transaction au sens de l'article 2044 du code civil. Jusqu'à concurrence de l'indemnité qu'il a payée, l'office est, s'il y a lieu, subrogé dans les droits et actions de la victime contre les responsables du dommage. Un décret en Conseil d'Etat fixe les modalités d'application du présent article. »

¹²⁹ L'arrêt du Conseil d'Etat du 9 mars 2007 utilise un raisonnement identique : « dès lors que les rapports d'expertise s'ils ne l'ont pas affirmé n'ont pas exclu l'existence d'un tel lien de causalité, l'imputabilité au service de la SEP de Mme X (infirmière) doit être regardée comme établie ».

Cassation, notamment dans son arrêt rendu par la première chambre civile le 25 novembre 2010¹³⁰, rappelle que l'appréciation des présomptions graves, précises et concordantes a été laissée à l'appréciation souveraine des juges du fond, sans qu'aucune consigne *a minima* ne soit donnée[205].

La pharmacovigilance a agi et a fonctionné : elle a démontré l'absence statistique de lien de causalité entre le vaccin et la sclérose en plaque. La Justice a fait le choix de l'indemnisation des « victimes » et a fait prévaloir la causalité juridique. Ces décisions, nécessaires à l'indemnisation des victimes ont trop souvent été interprétées par les médias comme une reconnaissance officielle de la responsabilité du vaccin dans cette affection, car la société actuelle n'accepte pas ces risques.

La pharmacovigilance, un lent paquebot, difficile à entraîner

Dans les cas qui suivirent le système de pharmacovigilance a globalement fonctionné, cependant il n'a pas réagi assez vite : il souffre encore de lenteur et manque de poids dans les décisions.

Le mibefradil Posicor®

Le mibéfradil est un inhibiteur calcique unique quant à sa structure chimique (dérivé tétralol), son profil pharmacologique ou encore son mode d'action. En effet alors que jusqu'à sa commercialisation, les antagonistes calciques bloquaient les canaux L, le mibéfradil bloque lui les canaux T. Les canaux calciques de type L sont activés par une tension élevée et sont très lentement désactivés. À l'inverse, les canaux calciques de type T sont activés à basse tension et sont rapidement désactivés[206]. Mibefradil est sélectif du muscle lisse cardiaque et dilate sélectivement les coronaires, ainsi il était utilisé dans l'hypertension ou dans l'angine de poitrine[207]. Le Mibéfradil, lors de son utilisation concomitante avec d'autres médicaments, notamment de la sphère cardio-vasculaire, pouvait entraîner des interactions qui augmentaient la fréquence des effets secondaires de ces autres médicaments. Ces interactions étaient prévisibles : Mibéfradil est un inhibiteur des cytochromes P450 3A4 et 2D6[208]. Le risque était particulièrement élevé avec des médicaments possédant une fenêtre thérapeutique étroite[209].

¹³⁰ Cour de cassation 1ère chambre civile, 25 novembre 2010, 09-16556

Alors que le produit bénéficiait d'une AMM en France, il ne sera jamais distribué sur le marché du fait des informations de la pharmacovigilance américaine. Le 8 juin 1998, le laboratoire Roche décide de le retirer du marché américain et européen, un an, jour pour jour, après sa commercialisation Posicor®[209]. Le médicament pourrait être à l'origine de 143 décès, rien qu'aux USA[210].

La cérvastatine

Les statines représentent une des classes les plus efficaces dans la lutte contre le cholestérol. Le 8 août 2001, Bayer qui produit la cérvastatine décide un retrait mondial (sauf au Japon) de cette molécule. Ce médicament était commercialisé en France depuis 1998 par Bayer (Staltor® Baycol®) et par Fournier (Cholstat®). Les statines sont connues pour provoquer des rhabdomyolyses, **mais il s'est avéré que la cérvastatine provoquait dix fois plus de rhabdomyolyses que les autres statines du marché**[211]. Une vingtaine de cas graves, mais non mortels furent recensés en France[124]. Au niveau mondial, on recensa 52 décès et 1100 effets indésirables graves [124, 211].

Vioxx®

En 1994, Merck dépose un brevet pour le rofecoxib et en 1999, Le laboratoire obtient l'AMM pour Vioxx® premier représentant d'une nouvelle classe d'AINS : les coxibs. Ce médicament à la particularité d'inhiber que les cox2 responsables de la fabrication des prostaglandines pro-inflammatoires et de ne pas entraver la production des prostaglandines nécessaires à la muqueuse gastrique. Ainsi ce médicament est vendu comme un AINS ne provoquant pas ou peu de gastralgie et d'ulcère. Or les études indépendantes ont montré que non seulement des gastralgies existaient (2 % avec le rofécoxib contre 4,5 avec un AINS classique)[212-214], mais qu'en plus de très nombreux cas d'infarctus et d'AVC apparaissaient[215].

Le problème n'est pas tant qu'il y ait des effets indésirables, le problème c'est que Merck le savait depuis 2000 et que le retrait n'eut lieu qu'en 2004[216]. Davis Graham, directeur adjoint responsable des sciences et de la médecine au service de la FDA chargé d'évaluer l'innocuité des médicaments, a déclaré que Vioxx® constituait « *la plus grande catastrophe en matière de sécurité des médicaments de l'histoire des États-Unis et du monde* ».

Les glitazones

Les Thiazolidinediones ou glitazones sont des antidiabétiques oraux, la première de ces glitazones sera mise sur le marché par Parke-Davis en 1997 sous le nom de Troglitazone Rezulin® et sera vite retirée du marché, en mars 2000, en raison d'un nombre élevé d'hépatites[217]. Par la suite deux autres glitazones seront mises sur le marché : la pioglitazone Actos® de Takeda et rosiglitazone Avandia® de GSK. En mars 2007 la rosiglitazone et en mai 2007 la pioglitazone, sont suspectées d'augmenter le nombre des fractures chez les femmes traitées au long cours[218, 219]. En octobre 2007, l'EMA renforce la surveillance des glitazones en raison de risques pour la sécurité cardiovasculaire[220]. Et confirme cela en particulier pour la rosiglitazone le 25 janvier 2008 (mises en garde renforcées en cas de maladies cardiovasculaires ischémiques)[221]. Le 23 septembre 2010, l'EMA recommande aux États Membres de suspendre l'AMM des médicaments à base de rosiglitazone¹³¹[222], et le 3 novembre 2010 GSK en accord avec l'AFSSaPS décide de retirer ses médicaments du marché en raison d'une augmentation du risque cardiovasculaire, principalement la survenue d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral[223]. Le 9 juin 2011, l'AFSSaPS décide le retrait des médicaments à base de pioglitazone en raison d'une augmentation du risque de cancer de la vessie[224].

¹³¹ « les bénéfices de la rosiglitazone ne sont pas supérieurs aux risques et que les autorisations de mise sur le marché de tous les médicaments contenant de la rosiglitazone doivent être suspendues au sein de l'Union Européenne. »

L'affaire de trop : Le médiateur®

L'AFSSaPS estime que 1,5 à 2 millions de personnes ont été traitées par le Médiateur® en France, et sur ces chiffres on estime que 20 % des prescriptions furent hors AMM[225, 226]. On peut estimer le nombre de décès à 500[227] (peut être surévalué). L'ampleur de cette affaire va nécessairement entraîner un remaniement des structures en place.

La genèse du problème

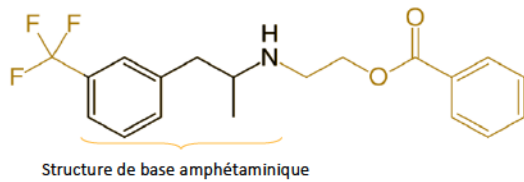


Figure 23 : Le Médiateur® benfluorex

Le Médiateur® est tout comme l'Isoméride® un dérivé amphétaminique fenfluraminique : le benfluorex (nom de code S992 ou SE78017) comme en témoigne la figure ci-dessus. Ce médicament, présenté sous la forme de comprimé dosé à 150 mg, obtient son AMM le 1^{er}

septembre 1976 et est inscrit au tableau C (l'équivalent de notre actuelle liste II)[171]. Pourtant alors que tous les amphétaminiques étaient censés retirés du marché (septembre 1999), le benfluorex avait encore une AMM. Cette dernière avait subsisté en raison de l'indication du médiateur® qui n'était pas celle d'un coupe faim mais celle du diabète de type II avec surpoids. Il faut noter que les indications du Médiateur® se sont réduites à peau de chagrin avec les années : en 1978 ce dernier avait pour indication : les hyperlipidémies, le diabète « patent » ou « asymptomatique »[228], l'athérosclérose alors qu'en 2009 au moment de son retrait il n'était qu'« adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale ». Le 29 octobre 1979 a lieu le premier renouvellement d'AMM, le produit est alors placé au « tableau A »¹³² (liste I) et l'indication concernant l'athérosclérose disparaît ; l'indication dans les hypertriglycéridémies a été retirée de l'AMM en 2007 en raison d'une balance bénéfices-risques défavorable[229]).

À la question de savoir si le benfluorex est un anorexigène, la réponse est claire, dès le début, au stade de la recherche, le benfluorex est « clearly a potent anorexic »[171]. Cela sera confirmé par plusieurs études successives[230]. De même le suffixe – orex de la DCI benfluorex est celui des anorexigènes dans la classification internationale de l'OMS[231]. (« le choix de

¹³² Le tableau C regroupe les substances dangereuses, telles que les barbituriques et les sulfamides ; l'ordonnance est éventuellement renouvelable.

nom benfluorex s'explique sans doute par la présence dans cette molécule d'un noyau **benzène**, portant un groupement **fluoré** et par les propriétés **anorexigènes** de la molécule »[171]). Le Laboratoire Servier tentera de faire changer cette DCI, sans succès[171]. Le rapport de l'IGAS fait très clairement ressortir la volonté du Laboratoire de prétendre que ce médicament « n'est pas un anorexigène ».

Lorsque les suspicions d'HTAP portant sur les amphétaminiques fenfluraminiques du marché (Pondéral® et Isoméride®) seront confirmées, le benfluorex sera « opportunément oublié » [171].

Pourtant, par un arrêté du 25 octobre 1995 émanant de la DGS, toutes les amphétamines seront interdites dans les préparations magistrales, benfluorex y compris, car toutes ces molécules sont désignées comme anorexigène. Dans le même temps, de façon très incohérente, le benfluorex commercialisé sous forme de spécialité pharmaceutique restera autorisé, car non considéré comme anorexigène...

D'une façon surprenante, entre juin et août 1997 l'indication du médiateur passe de traitement « adjuvant au régime du diabète » à « hypoglycémiant oral » et « traitement du diabète avec surcharge pondérale » sur la notice du médicament. Ce, alors même que le 22 septembre 1995, l'agence affirmait en réunion de concertation : « l'indication ne semble plus justifiée ni adaptée à la prise en charge du diabète ; elle ne repose que sur des études anciennes, non contrôlées pour la plupart et incluant un très petit effectif (67 au total dans les études en aveugle) »[171].

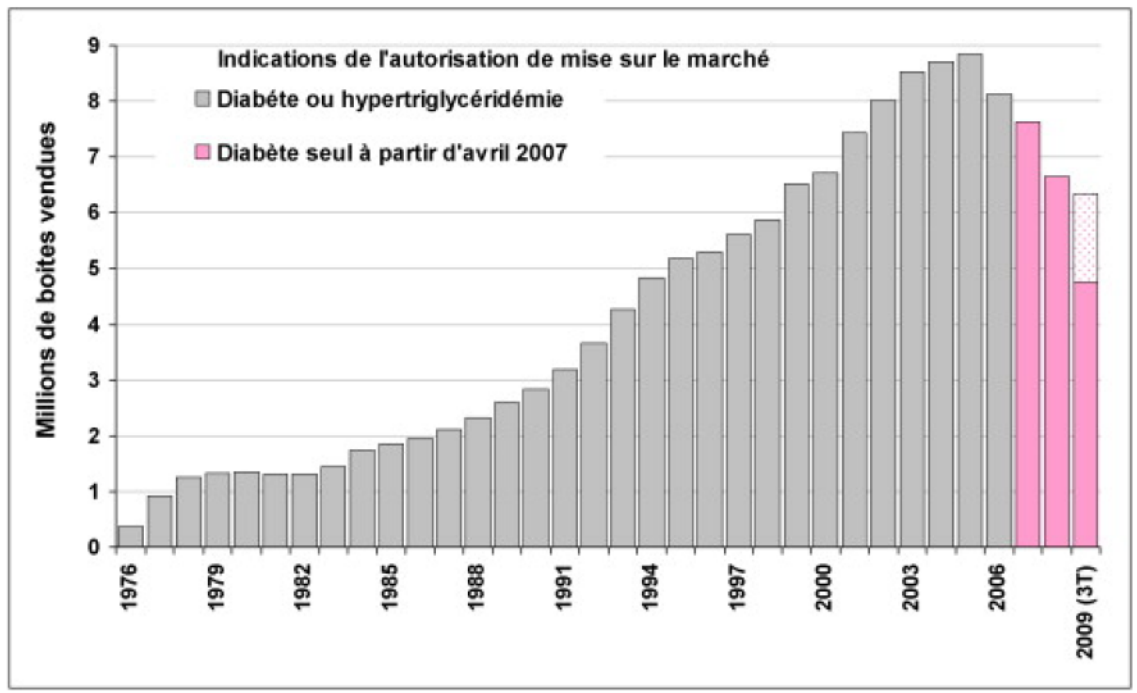


Figure 24 : Ventes annuelles de benfluorex entre 1976 et 2009 (au total 145 millions de boîtes)[227]

Entre 1998-2000 des doutes sérieux apparaissent quant à la méthodologie des essais cliniques employée par Servier, ainsi l'extension d'indication à « antidiabétique » est refusée [171].

De 1995 à 2005 les commissions de pharmacovigilance (CTPV, CNPV) se succèdent et se ressemblent, le médiateur® est souvent évoqué soit en raison du mésusage, des effets indésirables, des informations d'autres États Membres de l'UE, de la parenté avec la classe des fenfluramines. (voir la Figure 25 p. 93).

Dès 1995 le CTPV émet des doutes sur l'innocuité du Médiateur® et sa non-parenté avec les fenfluraminiques, il demande alors, le 18 mai 1995, une enquête au CRPV de Besançon. Ce dernier recueillera de nombreuses données notamment que les métabolites du Médiateur® sont identiques aux métabolites de la fenfluramine : « les concentrations sanguines de Norfenfluramine sont identiques pour des doses équivalentes de Fenfluramine et de Benfluorex (60ng/ml) »[171].

En septembre 1998, l'Italie pose le problème de l'analogie structurale entre le benfluorex et la fenfluramine à l'EMA. S'ensuit une intense correspondance entre les services français et italiens qui aboutira sur l'adoption de précautions en termes de surveillance et de

prévention. Il sera demandé un arbitrage au CPMP (ancêtre du CHMP¹³³). Le médicament fait l'objet d'une évaluation au niveau du groupe de travail européen de pharmacovigilance.

Entre temps le premier cas d'HTAP primitive a été rapporté avec le benfluorex utilisé sans association de médicament anorexigène (il y avait déjà 11 autres cas signalés, mais en association avec des anorexigènes) et en février 1999 le premier cas de valvulopathie sera décrit par le CRPV de Marseille. Le médecin ayant déclaré le cas aurait subi des pressions de la part des Laboratoires Servier et de la part d'un cardiologue adjoint au maire de Marseille[171].

En 1997, le 24 février, le service médical de l'Assurance Maladie de Saint Étienne s'inquiète auprès de l'AFSSaPS du fait que « benfluorex est utilisé dans la majorité des cas comme coupe-faim ou amaigrissant chez des patients n'ayant ni hypercholestérolémie ni DNID ». Peu de temps après, trois médecins-conseils nationaux des principales caisses d'assurance maladie (CNAMTS, CANAM et MSA) tire la sonnette d'alarme, puis c'est l'URCAM de Bourgogne qui signale un détournement d'utilisation du Médiator® : dans une enquête, elle a montré qu'un tiers des prescriptions se sont faites hors AMM[171].

À plusieurs reprises l'Unité de pharmacovigilance attire l'attention du Pr. Jean Michel Alexandre, directeur de l'évaluation du médicament (et directeur du CSP devenu CPMP), qui ne réagit pas[171]. C'est une sorte de principe de précaution à l'envers qui prévaut, un principe de doute en faveur du laboratoire et non pas en faveur des patients.

En 2003 le Médiator® est retiré en Espagne, en 2004 en Italie, c'est à partir de cette date que le nombre de signalements de valvulopathies et d'HTAP augmente et ceux-ci sont régulièrement évoqués en CPTV.

En 2007 la CNPV prend conscience du problème et sort de ses prérogatives en demandant une réévaluation du rapport bénéfice-risque. La commission d'AMM ne partagera pas ce point de vue. Ce type de désaccord étant rare, c'est le président de la CNPV, lui-même, qui va présenter la demande de réévaluation et le directeur général de l'AFSSaPS en sera informé.

¹³³LE CSP Comité des Spécialités Pharmaceutique est devenu le CPMP Committee for Proprietary Medicinal Products qui est lui-même remplacé par le CHMP Comity for Human Medecine Product. Il s'agit d'un organe de l'EMA qui, entre autre, reçoit les demandes d'arbitrages de pharmacovigilance des Etats Membres et propose des positions communes.

La mission de l'IGAS chargée du rapport sur le Médiateur® considère qu'il s'agit d'une occasion manquée, majeure, de retrait du médicament.

En 2009 au CHU de Brest, le Docteur Irène Frachon, présentait sa série de 15 cas (4 notifications spontanées et 11 par requête du PMSI¹³⁴) à la réunion du groupe de **PGR PEPI Plan de gestion des risques et études pharmacologiques**. Le PGR PEPI demandera une étude cas-témoin ce qui demanderait plus d'un an[232]. Pour pallier ce problème, le Docteur Frachon va utiliser une méthode assez innovante : prendre comme cas les insuffisances mitrales inexplicées et comme témoins les insuffisances mitrales expliquées. [171].

La CNPV va proposer d'attendre le résultat de nouvelles études, ce qui pour la mission de l'IGAS est incompréhensible, il y a un revirement de position entre 2007 et 2009 non explicable[171]. Le 29 septembre 2009 a lieu une nouvelle réunion de la CNPV, 11 nouveaux cas de valvulopathie associés au benfluorex sont rapportés, et le Docteur Frachon va présenter les résultats de son étude : entre 2003 et 2009 dans le département de cardiologie ou le service de chirurgie cardiaque au CHU de Brest, il y aura 27 insuffisances mitrales inexplicées (les cas) et 54 expliquées (les témoins). Sur les 27 cas, 19 avaient été exposés au Médiateur® contre 3 témoins sur les 54 ($p < 0.001$ avec un odds-ratio de = 40,4 [9,7 — 168,3 indice de confiance à 95 %]). cette étude montre que le benfluorex est significativement associé à un risque augmenté de valvulopathie sans cause identifiée (odds-ratio 17, intervalle de confiance à 95 % : 3,5 à 83,0 $p < 0,001$)[227]. Une autre étude, dite REGULATE va dans le même sens[171, 233].

¹³⁴ Programme de médicalisation des systèmes d'information. Ce programme né en 1982, relancé en 1996 a pour but de mesurer l'activité hospitalière et le coût de cette activité, Il est principalement destiné au calcul d'allocation budgétaire mais peut être utilisé en épidémiologie.

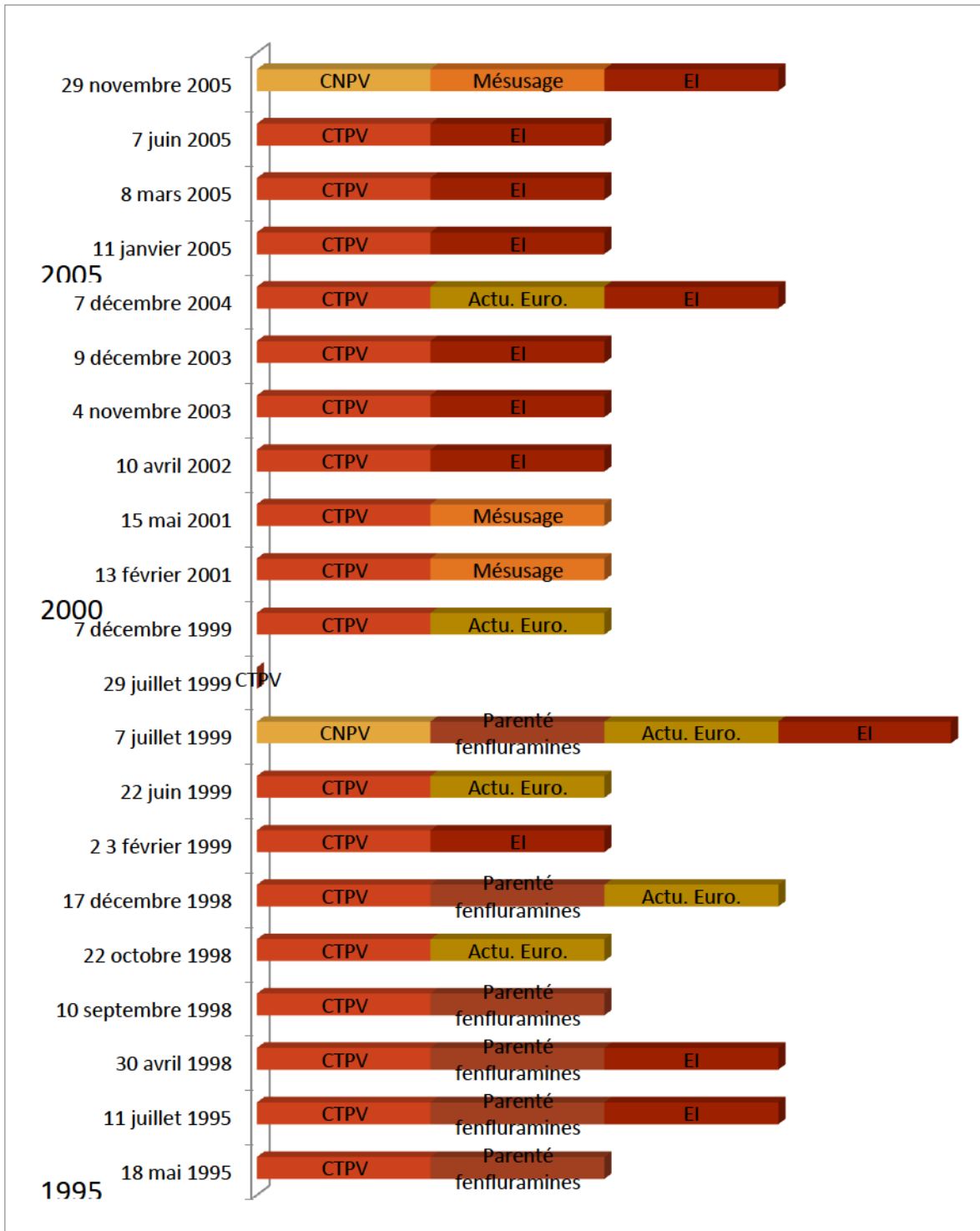


Figure 25 : dates des commissions où le cas du Médiator® a été évoqué. D'après [171]

Dans ce contexte, les membres de la CNPV considèrent (25 voix pour et 1 abstention) que le rapport bénéfice-risque est inacceptable[171].

La commission d'AMM le 12 novembre 2009 évalue le rapport bénéfice-risque défavorable avec 18 voix se prononçant pour la suspension, 1 contre, et 3 abstentions. Le directeur général de l'AFSSAPS prendra la décision de suspendre le produit le 24 novembre 2009 avec prise d'effet au 30 novembre 2009, le retrait définitif, quant à lui, sera prononcé le 20 juillet 2010.

L'EMA recommandera le retrait de toutes les spécialités à base de benfluorex le 18 décembre 2009[234].

À la suite de ce retrait, les médias vont se saisir du dossier « médicament / effets indésirables » et une polémique va naître. Des réformes seront alors engagées sur plusieurs fronts :

- **La gestion de cette affaire et la lenteur de réaction des pouvoirs publics, ce qui va conduire à une réforme profonde du système de pharmacovigilance.**
- **La promiscuité des industries pharmaceutiques avec certains experts soulignant ainsi de nombreux conflits d'intérêt, ce qui va conduire à une réforme sur la transparence.**
- **Un problème de prescription hors AMM, ce problème sera évoqué, mais, à notre sens, pas réellement traité dans la réforme.**

Alors que la pharmacovigilance se veut de plus en plus proactive, ce scandale nous ramène tristement à la réalité qui nous rappelle encore une fois que l'histoire de la sécurité du médicament s'est construite autour du couple crise/réforme[235].

Du passé, de l'Histoire est née la pharmacovigilance. Cette science n'a cessé d'évoluer en empruntant un sentier sinueux et chaotique pour venir jusqu'à nous.

L'Histoire a profondément modelé la façon d'aborder les problèmes inhérents au médicament, elle a également, subissant nombre de catastrophes, modelé les structures institutionnelles françaises, mais aussi la réglementation. Cette Histoire a permis l'émergence de méthodes et d'outils scientifiques qui ont révolutionné la façon de traiter et gérer les risques médicamenteux. Dans ce chapitre, nous avons donc parcouru une longue route qui nous amène vers le présent, dans le présent national, à la croisée des chemins.

Chapitre 2. Les structures actuelles

1. Les bases actuelles.

Il convient tout d'abord d'expliquer quel est l'actuel champ d'application de la pharmacovigilance, puisque celui-ci a évolué avec l'histoire. Bien évidemment s'ensuivra l'actuel schéma de coopération entre les différents acteurs de la pharmacovigilance qui eux aussi, ont évolué dans le temps.

a. Le champ d'application de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance, comme nous l'avons vu « *a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1* »¹³⁵. L'organisation de la pharmacovigilance est du ressort de l'ANSM comme le définit l'article L5121-23 du CSP : « *L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé assure la mise en œuvre du système de pharmacovigilance pour procéder à l'évaluation scientifique de toutes les informations, pour examiner les options permettant de prévenir les risques ou les réduire et, au besoin, pour prendre des mesures appropriées. Elle définit les orientations de la pharmacovigilance, anime et coordonne les actions des différents intervenants, veille au respect des procédures de surveillance et participe aux activités de l'Union européenne dans ce domaine.* »

Cette exposition est complétée par l'article R5121-151 du CSP où il est expliqué que la pharmacovigilance comporte :

- Le signalement des effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse tels que définis à l'article R. 5121-152, ainsi que la surveillance des effets indésirables liés à une exposition professionnelle et

¹³⁵ Article L5121-22 du CSP

le recueil des informations les concernant. Pour les médicaments faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché ou d'un enregistrement, cela s'entend dans les cas d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de cette autorisation ou de cet enregistrement ;

- Le recueil, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ou de réduction des risques et au besoin pour prendre des mesures appropriées. Ces informations sont analysées en prenant en compte les données disponibles relatives à la vente, à la délivrance et aux pratiques de consommation, de prescription et d'administration aux patients des médicaments et des produits mentionnés à l'article R. 5121-150
- La réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5121-150.

Il est intéressant de noter qu'avec le décret 2012-1244[19] certaines dispositions de cet article ont été modifiées, ainsi désormais on parle de signalement d'effets indésirables « suspectés d'être dus à un médicament », autrement dit le signalement doit être recueilli, mais si l'imputabilité n'est pas certaine. Le décret rajoute également la surveillance des « effets indésirables liés à une exposition professionnelle » ce qui est nouveau, et enfin et certainement il s'agit d'une précision des plus importantes, le recueil se fait que le médicament ait été utilisé dans ou hors du cadre de l'AMM.

Le décret dans son deuxième point vient rajouter, que l'analyse des signalements sera mise en relation avec les données relatives à la vente, à la délivrance et aux pratiques de consommation, de prescription et d'administration aux patients des médicaments. Autrement dit les données de pharmacovigilance seront mises en regard de données telles que celles de l'Assurance Maladie ou du GERS.

Ce même article précise que : « *L'exercice de la pharmacovigilance peut nécessiter la recherche et l'analyse des données contenues dans le dossier préclinique d'expérimentation animale ou dans le dossier des recherches biomédicales d'un médicament ou d'un produit mentionné à l'article R. 5121-150, ainsi que des informations relatives à sa fabrication et à sa conservation. Les dispositions de la présente section ne font pas obstacle à l'application des dispositions du présent code relatives à la pharmacodépendance et à la toxicovigilance..* »

L'article R5121-150 précise les produits sur lesquels s'exerce la pharmacovigilance, à savoir :

- Les médicaments et produits après la délivrance d'une AMM
- Les médicaments après la délivrance de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ;
- Les médicaments homéopathiques¹³⁶
- Les médicaments traditionnels à base de plantes¹³⁷
- Les autres produits mentionnés à l'article L. 5121-1 après leur délivrance, à savoir : les préparations magistrales¹³⁸, les préparations hospitalières¹³⁹, les préparations officinales¹⁴⁰, les produits officinaux divisés¹⁴¹, les spécialités génériques¹⁴², les médicaments immunologiques (vaccins sérums, toxines, allergènes non spécifiques), les produits radio-pharmaceutiques¹⁴³, les préparations de thérapies géniques¹⁴⁴,

¹³⁶ On entend par médicament homéopathique, tout médicament obtenu à partir de substances appelées souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne, la pharmacopée française ou, à défaut, par les pharmacopées utilisées de façon officielle dans un autre Etat membre de l'Union européenne. Un médicament homéopathique peut aussi contenir plusieurs principes.

¹³⁷ On entend par médicament à base de plantes, tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes.

¹³⁸ On entend par préparation magistrale tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé, soit extemporanément en pharmacie, soit dans les conditions prévues à l'article L. 5125-1 ou à l'article L. 5126-2.

¹³⁹ On entend par préparation hospitalière, tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée par une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L. 5124-9 ou dans les conditions prévues à l'article L. 5126-2. [...].

¹⁴⁰ On entend par préparation officinale, tout médicament préparé en pharmacie, inscrit à la pharmacopée ou au formulaire national et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie.

¹⁴¹ On entend par produit officinal divisé, toute drogue simple, tout produit chimique ou toute préparation stable décrite par la pharmacopée, préparés à l'avance par un établissement pharmaceutique et divisés soit par lui, soit par la pharmacie d'officine qui le met en vente, soit par une pharmacie à usage intérieur

¹⁴² On entend par spécialité générique d'une spécialité de référence, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. [...]

¹⁴³ Les produits radiopharmaceutiques englobent :

- le médicament radiopharmaceutique, tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales.
- Le générateur, tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique.
- La trousse, toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final.
- Le précurseur, tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration.

¹⁴⁴ On entend par Préparation de thérapie génique, tout médicament autre que les spécialités pharmaceutiques et les médicaments fabriqués industriellement mentionnés à l'article L. 5121-8, servant à transférer du matériel

préparation de thérapie cellulaire xénogénique¹⁴⁵, les médicaments biologiques¹⁴⁶ et médicaments biologiques similaires¹⁴⁷.

- Les allergènes préparés spécialement pour un seul individu

Le décret du 8 novembre 2012 a rajouté à ce champ :

- Pour les médicaments dérivés du sang et pour les autres médicaments d'origine humaine, sous réserve des règles particulières prévues pour ces médicaments par le 14° de l'article L. 5121-20 ;
- Pour les médicaments mentionnés à l'article L. 5121-9-1 après la délivrance de l'autorisation prévue à ce même article.

génétique et ne consistant pas en des cellules d'origine humaine ou animale. Ces préparations sont préparées à l'avance et dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients. [...].

¹⁴⁵ On entend par préparation de thérapie cellulaire xénogénique, tout médicament autre que les spécialités pharmaceutiques et les médicaments fabriqués industriellement mentionnés à l'article L. 5121-8, consistant en des cellules d'origine animale et leurs dérivés utilisés à des fins thérapeutiques, y compris les cellules servant à transférer du matériel génétique, quel que soit leur niveau de transformation. Ces préparations sont préparées à l'avance et dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients. [...].

¹⁴⁶ On entend par médicament biologique, tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle

¹⁴⁷ On entend par médicament biologique similaire, tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues [...] pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire

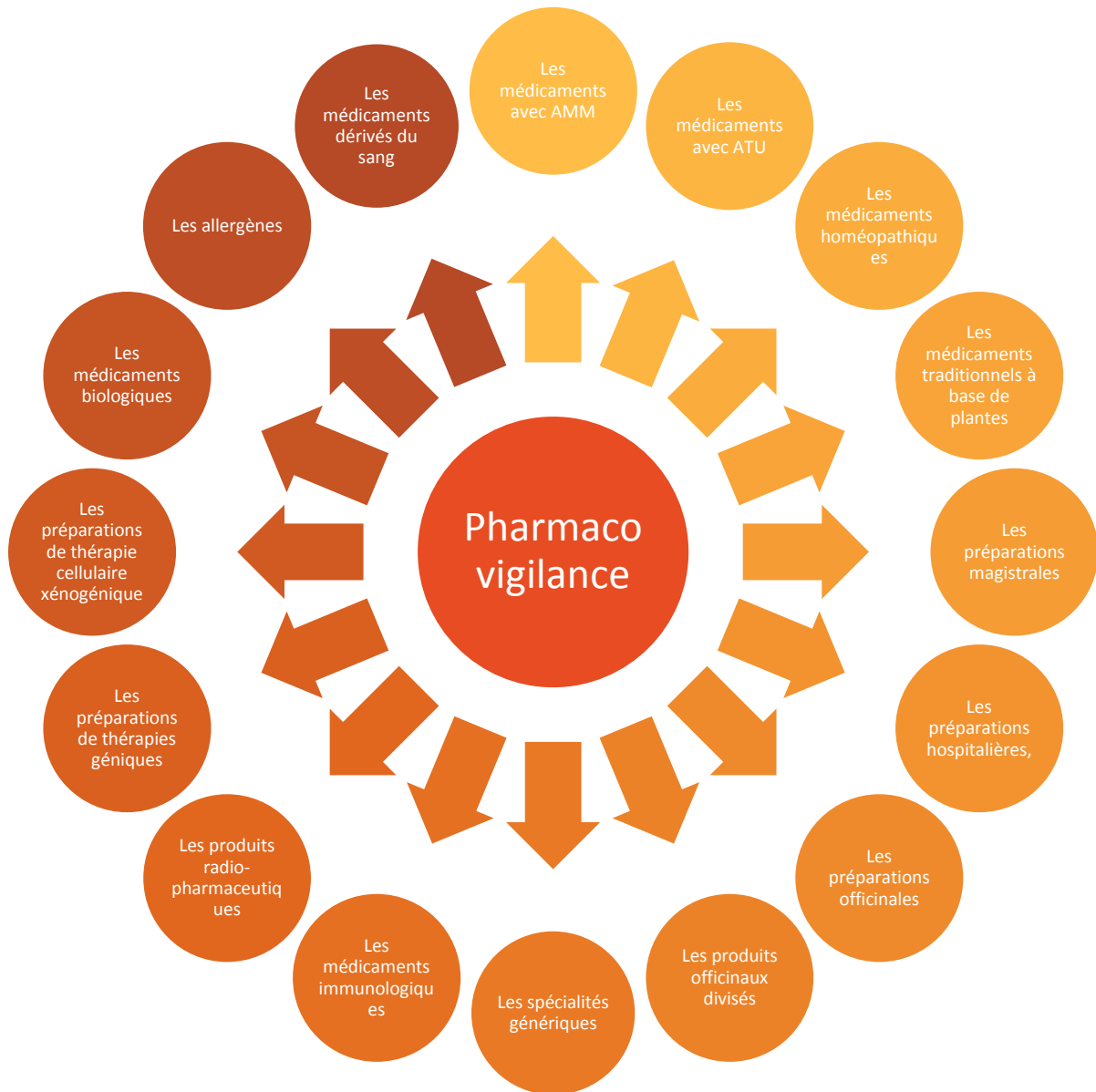


Figure 27 : Le champ d'application de la pharmacovigilance.
Mathieu Guerriaud© 2011

b. Les acteurs du système de pharmacovigilance

Au niveau national

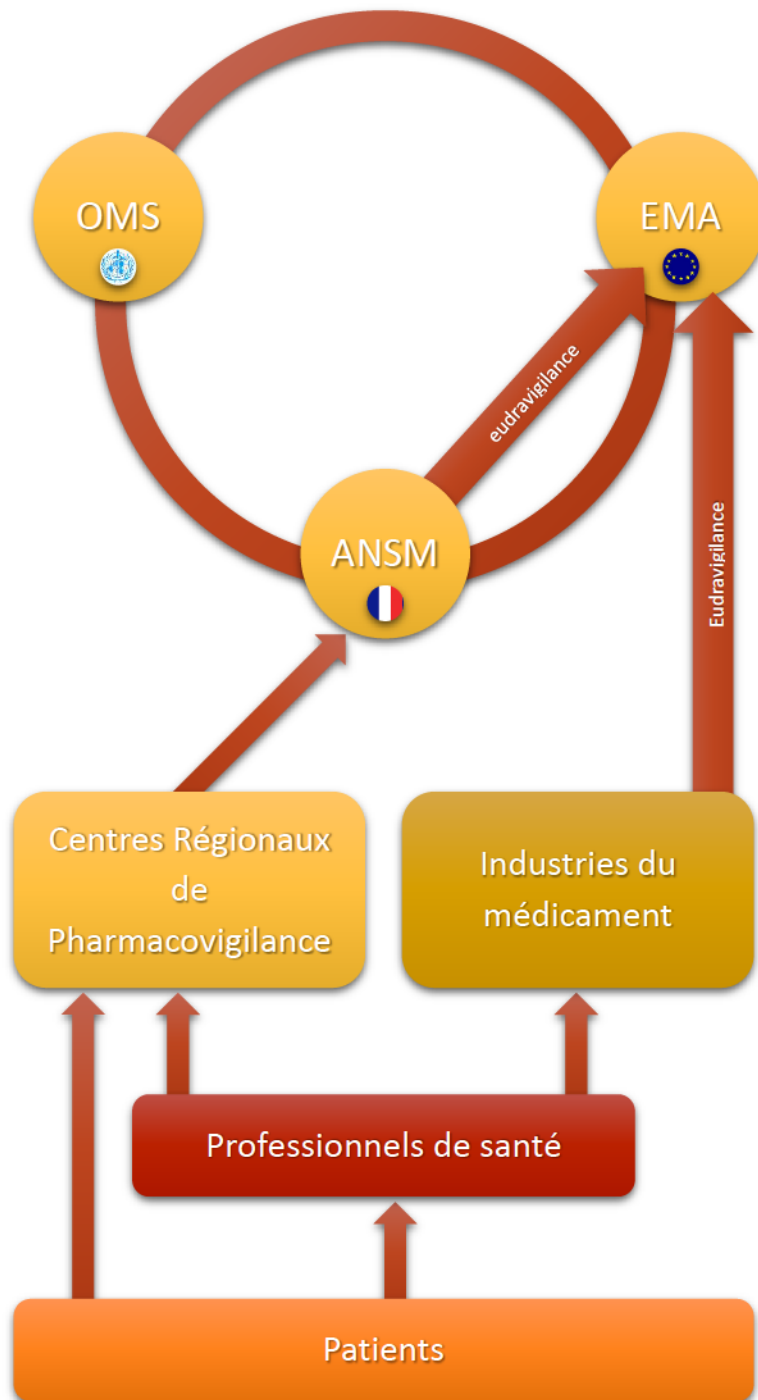


Figure 28 : Vue d'ensemble des acteurs de la chaîne de pharmacovigilance.
Mathieu Guerriaud© 2011

Après avoir vu le champ d'application de la pharmacovigilance, il convient de détailler ses acteurs. Ces derniers, en ce qui concerne la pharmacovigilance nationale sont répertoriés dans l'article R5121-153 du CSP :

- L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;
- Les centres régionaux de pharmacovigilance mentionnés à l'article R. 5121-167 ;
- Les professionnels de santé mentionnés à l'article R. 5121-161, les pharmacies à usage intérieur mentionnées à l'article L. 5126-1 ainsi que les titulaires de l'autorisation prévue à l'article L. 4211-6
- Les entreprises ou les organismes exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 et tout tiers effectuant tout ou partie des opérations constitutives de la pharmacovigilance mentionnées au quatrième alinéa de l'article R. 5124-47 pour le compte des entreprises et organismes mentionnés ci-dessus ;
- Les établissements pharmaceutiques, y compris ceux gérés par les établissements pharmaceutiques des établissements publics de santé mentionnés aux articles R. 5124-68 à R. 5124-73 pour leur activité de réalisation de préparation hospitalière et de préparation magistrale.
- Les patients et les associations de patients concourent à l'exercice de la pharmacovigilance. (ce dernier point nouveau a été instauré par la loi HPST de 2009).

(Auparavant, figurait la Commission nationale de pharmacovigilance, mentionnée et son comité technique, mais ceux-ci ont été supprimés de cette liste par le Décret n° 2012-597 du 27 avril 2012[236]¹⁴⁸)

Les responsabilités de l'État Membre sont évoquées dans les guidelines module 6 : Module VI Management and reporting of adverse reactions to medicinal products p.187

¹⁴⁸ Décret n° 2012-597 du 27 avril 2012 relatif à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

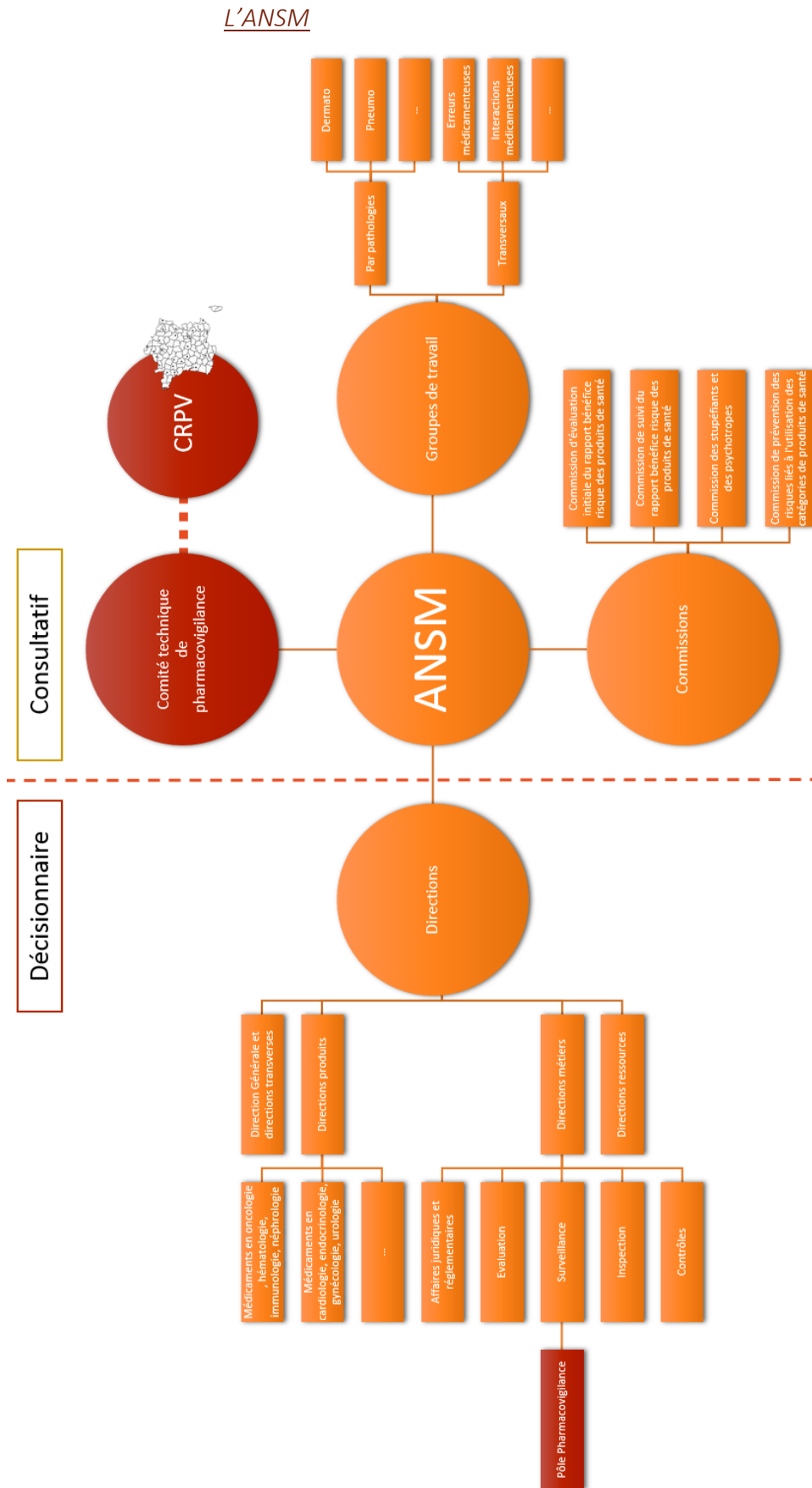


Figure 29 : nouvelle place de la pharmacovigilance au sein de l'ANSM © Mathieu Guerriaud

Structure générale

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé est un établissement public de l'État, placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé, créé par la loi du 29 décembre 2011. Elle succède à l'AFSSaPS créée par la loi du 1^{er} juillet 1998[189] qui elle-même hérita des compétences de l'Agence du médicament (qui fut créée par la loi du 4 janvier 1993¹⁴⁹[186]), mais reçut des missions élargies à l'ensemble des produits de santé en vue de garantir leur efficacité, leur innocuité et leur bon usage.

L'ANSM se veut : « portée par des valeurs fondatrices **d'indépendance** (déclarations publiques d'intérêts, service de déontologie de l'expertise...), de **transparence** (traçabilité des travaux qui précèdent une prise de décision, enregistrement des séances, publications des comptes rendus avec expression des opinions minoritaires) et de **partage** de l'information »[237].

L'ANSM dispose de prérogatives nouvelles en matière d'encadrement des prescriptions (limitation des prescriptions hors AMM via la mise en place de recommandations temporaires d'utilisation [RTU], réduction du nombre des autorisations temporaires d'utilisation [ATU] nominatives au profit d'ATU de cohorte), d'encadrement de la publicité (contrôle a priori des publicités destinées aux professionnels de santé pour les médicaments à usage humain, nouvelles dispositions pour les dispositifs médicaux), de police sanitaire (renforcement des sanctions financières à l'égard des industriels)[237].

Ses missions générales sont fixées à l'article L5311-1 du CSP (cinquième partie : produits de santé, livre III), parmi ces missions générales est cité son implication dans les vigilances : « *L'agence procède à l'évaluation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation de ces produits et objets à tout moment opportun et notamment lorsqu'un élément nouveau est susceptible de **remettre en cause l'évaluation initiale**. Elle assure la **mise en œuvre des systèmes de vigilance** et prépare la pharmacopée. Elle rend publics un rapport de synthèse de l'évaluation effectuée pour tout nouveau médicament dans des conditions déterminées par voie réglementaire, ainsi que les décisions d'octroi, de suspension et de retrait de l'autorisation de mise sur le marché mentionnées aux articles L. 5121-8 et L. 5121-9. Elle organise des*

¹⁴⁹ Op. cit. p62

réunions régulières d'information avec des associations agréées de personnes malades et d'usagers du système de santé mentionnées à l'article L. 1114-1 sur les problèmes de sécurité sanitaire des produits de santé. »

Elle dispose des moyens de faire appliquer ses décisions : « *Elle prend ou demande aux autorités compétentes de **prendre les mesures de police sanitaire** nécessaires lorsque la santé de la population est menacée, dans les conditions prévues au présent code ou par toute autre disposition législative ou réglementaire visant à préserver la santé humaine. »*

Alors qu'autrefois ses fonctions de pharmacovigilance n'étaient que très peu évoquées dans la partie législative, désormais avec la loi du 29 décembre 2011, sa compétence de pharmacovigilance est appuyée par l'article L5121-23 « L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé assure la **mise en œuvre du système de pharmacovigilance** pour procéder à **l'évaluation scientifique de toutes les informations**, pour **examiner les options permettant de prévenir les risques ou les réduire** et, au besoin, pour **prendre des mesures appropriées**. Elle définit les orientations de la pharmacovigilance, anime et coordonne les actions des différents intervenants, veille au respect des procédures de surveillance et participe aux activités de l'Union européenne dans ce domaine. »

Ses fonctions de pharmacovigilance sont encore précisées dans l'article L5311-2 : « ***elle recueille et évalue les informations sur les effets inattendus, indésirables ou néfastes des produits mentionnés à l'article L. 5311-1, ainsi que sur l'abus et sur la pharmacodépendance susceptibles d'être entraînés par des substances psychoactives, et prend, en la matière, dans son champ de compétence, toute mesure utile pour préserver la santé publique*** »

Ses missions de pharmacovigilances sont plus précisément décrites dans la partie réglementaire à l'article R5121-155 du CSP :

Tableau 3 : article R5121-154 du CSP

Missions spécifiques dans l'organisation de la Pharmacovigilance

- L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé assure la mise en œuvre au niveau national du système de pharmacovigilance pour s'acquitter des obligations qui lui incombent en matière de pharmacovigilance et de participation aux activités de l'Union européenne dans ce domaine. Une évaluation

périodique du système de pharmacovigilance est réalisée. Les résultats de cette évaluation sont transmis à la Commission européenne tous les deux ans à compter de la première transmission.

- L'agence est destinataire des documents suivants :
 - Les notifications, transmises par voie électronique par la base de données européenne " Eudravigilance ", d'effets indésirables survenus en France, déclarés dans cette base de données par les entreprises et organismes exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 ;
 - Les rapports transmis par les entreprises et les organismes exploitant des médicaments ou des produits mentionnés à l'article R. 5121-150 en application du II de l'article R. 5121-168 et de l'article R. 5121-170 ;
 - Les informations transmises par les centres régionaux de pharmacovigilance en application de l'article R. 5121-159 ;
 - Les rapports transmis en application de l'article R. 5121-175 par les établissements pharmaceutiques, y compris les établissements pharmaceutiques des établissements publics de santé mentionnés aux articles R. 5124-68 à R. 5124-73 pour leur activité de réalisation de préparation hospitalière et de préparation magistrale ;
 - Les rapports transmis en application de l'article R. 5121-176 par les pharmacies à usage intérieur mentionnées à l'article L. 5126-1 pour leur activité de réalisation ou de sous-traitance de préparation hospitalière et de préparation magistrale ;
 - Les rapports transmis en application de l'article R. 5121-174 par le titulaire de l'autorisation prévue à l'article L. 4211-6.

L'agence reçoit les signalements de doublons transmis par les entreprises et organismes exploitant des médicaments ou des produits mentionnés à l'article R. 5121-150, en application de l'article R. 5121-167.

Elle signale à l'Agence européenne des médicaments et à l'entreprise ou l'organisme exploitant un produit mentionné à l'article R. 5121-150 tout doublon qu'elle aurait détecté dans la notification des effets indésirables.

- L'agence évalue les rapports périodiques actualisés de sécurité qu'elle a reçus conformément à l'article R. 5121-170 et transmet ses rapports d'évaluation au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance mentionné à l'article 56 du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004.

En collaboration avec l'Agence européenne des médicaments, l'agence surveille les résultats des mesures de réduction des risques prévues dans les plans de gestion des risques, les résultats des obligations visées aux articles R. 5121-36-1, R. 5121-37-3 et R. 5121-43, évalue les mises à jour du système de gestion des risques et surveille les informations consignées dans la base de données européenne " Eudravigilance " en vue de déterminer si des risques nouveaux sont apparus, si les risques existants ont changé et, le cas échéant, s'ils ont une incidence sur le rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament.

Elle informe l'Agence européenne des médicaments et l'entreprise ou l'organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 lorsque des risques nouveaux, des changements de risques existants ou des modifications du rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament sont constatés en application de l'alinéa précédent.

Elle informe, vingt-quatre heures au plus tard avant la diffusion au grand public d'un avis portant sur des informations relatives à la pharmacovigilance, l'Agence européenne des médicaments, la Commission européenne et les Etats membres de l'Union européenne ou les Etats parties à l'accord sur l'Espace économique européen d'une telle communication, sauf en cas d'urgence. Toute information à caractère personnel ou présentant un caractère de confidentialité commerciale est supprimée, sauf si la divulgation d'une telle information est nécessaire à la protection de la santé publique.

Lorsque l'avis mentionné à l'alinéa précédent concerne des médicaments ou des produits qui contiennent la même substance active ou la même combinaison de substances actives et qui sont autorisés dans plusieurs Etats membres de l'Union européenne ou des Etats parties à l'accord sur l'Espace économique européen, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé élabore en

collaboration avec les autres Etats membres de l'Union européenne ou les Etats parties à l'accord sur l'Espace économique européen un message commun relatif à la sécurité du médicament ou du produit concerné. L'agence diffuse au grand public cet avis selon le calendrier prévu par l'Agence européenne des médicaments. Toute information à caractère personnel ou présentant un caractère de confidentialité commerciale est supprimée, sauf si la divulgation d'une telle information est nécessaire à la protection de la santé publique.

L'ANSM hérite du département de pharmacovigilance de l'AFSSaPS qui assure les missions suscitées. Le département de pharmacovigilance échange également avec des institutions internationales telles que l'OMS qui dispose d'un centre collaborateur de référence en pharmacovigilance (Uppsala Monitoring Center) ou avec d'autres autorités de santé [aux États-Unis, au Japon][238].

L'ANSM possède un triple rôle en matière de pharmacovigilance :

- **Un rôle technique** dans lequel elle coordonne les CRPV et les finance afin qu'ils puissent remplir leurs missions[31]. Elle recueille les signalements, les analyse et les corrige, elle a en charge la gestion du réseau informatique permettant la remontée de ces derniers. Par ailleurs, le nombre de signalements croît chaque année comme en témoigne la Figure 34 p. 135).
- **Un rôle de décision** dans lequel l'agence prend des mesures de police sanitaire afin d'assurer à la population la sécurité du médicament : émettre des alertes, retirer ou suspendre des lots ou un médicament.
- **Un rôle de communication** dans lequel l'agence diffuse les décisions et avis pris, soit par le biais de lettre aux professionnels de santé et aux industriels, soit au public via des communiqués ou des conférences de presse

Au regard de ces articles l'ANSM est non seulement l'autorité compétente, mais aussi le pilier central du système pharmacovigilance en France.

Le comité technique de Pharmacovigilance

Le Comité technique de pharmacovigilance a pour missions[239] :

- de rendre un avis sur les risques des médicaments
- de coordonner les enquêtes officielles, suivis nationaux et travaux demandés aux CRPV et d'évaluer les résultats de ces expertises ;
- de colliger les cas marquants d'effets indésirables notifiés aux CRPV et de proposer, le cas échéant, des mesures d'investigations complémentaires et de suivi si un signal est évoqué ;
- d'assurer une veille bibliographique sur les publications nationales et internationales sur les données de pharmacovigilance ;
- de proposer au Directeur général de l'ANSM les enquêtes officielles, suivis nationaux et travaux qu'il estime utiles à l'exercice de la pharmacovigilance ;
- de donner un avis au Directeur général de l'ANSM sur les mesures à prendre pour prévenir, réduire ou faire cesser les risques liés à l'utilisation de ces médicaments et produits.

Le pôle de Pharmacovigilance

Le pôle de pharmacovigilance appartient à la direction métier « surveillance ».

Les missions de la direction métier « surveillance » sont :

- surveiller les signaux/alertes pour tous les produits de santé via les vigilances et des systèmes de surveillance active
- assurer l'animation, la structuration et la coordination des réseaux régionaux ou locaux de vigilance
- organiser l'évaluation des signaux/alertes et la gestion du risque
- développer l'épidémiologie des produits de santé et participer au GIP études en santé publique
- mobiliser l'expertise interne et externe pour apporter aux directions métiers une aide à la décision dans le domaine de la sécurité

- organiser les autorisations et le contrôle de la publicité pour les médicaments et dispositifs médicaux
- assurer le contrôle de la qualité et sécuriser l'approvisionnement des médicaments
- analyser le marché du médicament du point de vue médico-économique à des fins de sécurité sanitaire
- représenter l'Agence dans les instances européennes et internationales pour ce qui concerne la sécurité des produits de santé.

Les CRPV

La mission des Centres Régionaux de PharmacoVigilance est définie à l'article R5121-158 du CSP :

Tableau 4: article R5121-158 du CSP

Missions : les CRPV sont chargés

- De **recueillir les déclarations que leur adressent les professionnels de santé** en application de l'article R. 5121-170 ainsi que les signalements que peuvent leur adresser les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients ;
- De **recueillir les informations relatives aux effets indésirables** des médicaments ou produits mentionnés à l'article R. 5121-150 qui doivent leur être **communiqués par les établissements publics de santé, par les centres antipoison et par les établissements de santé privés** qui assurent une ou plusieurs des missions de service public mentionnées à l'article L. 6112-1 ou sont associés à son fonctionnement ;
- De réunir les informations de même nature qui leur sont transmises par les autres établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les groupements de coopération sanitaire autorisés en vertu des articles L. 6132-2, dans sa rédaction antérieure à la publication de la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 HPST, et L. 6133-7 à assurer les missions de ces établissements ou, à titre individuel, par les membres de professions de santé ;

- De **transmettre au directeur général de l'ANSM les informations recueillies** en application des 1°, 2° et 3°, celles qui concernent des effets indésirables graves devant lui être transmises sans délai ;
- De remplir auprès du ministre chargé de la santé et du directeur général de l'agence une **mission d'expertise**, en conduisant les études et travaux qui leur sont demandés par ces autorités et en procédant à l'évaluation des informations relatives aux effets indésirables ;
- De **contribuer au développement des connaissances sur les méthodes de la pharmacovigilance** et sur la nature et les mécanismes des effets indésirables des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5121-150.

Ces dispositions sont complétées par l'article R5121-159 du CSP :

Tableau 5 : article R5121-159 du CSP

Missions complémentaires

Les centres, en outre, sur leur territoire géographique d'intervention :

- Contribuent au développement de **l'information** en matière de pharmacovigilance, notamment **en renseignant les membres des professions de santé** et en participant à leur **formation** ;
- Remplissent une **mission d'expertise et de conseil** en matière de pharmacovigilance auprès des établissements mentionnés aux 2° et 3° de l'article R. 5121-167, en collaboration avec les pharmacies à usage intérieur dont disposent ces établissements ;
- Portent à la connaissance des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance les cas de pharmacodépendance ou d'abus tels qu'ils sont définis à l'article R. 5132-92.
- Au sein de l'établissement dans lequel ils sont implantés, ils **donnent avis et conseils en matière de pharmacovigilance** aux membres des professions de santé et aux patients, participent aux activités de pharmacologie clinique et de pharmaco-épidémiologie et remplissent une mission d'expertise et de conseil auprès des instances consultatives spécialisées de l'établissement.

Les centres, pour être opérationnels, doivent être agréés par arrêté du ministre chargé de la Santé. Cet agrément ne peut être obtenu que si « sont constitués au sein d'une structure de pharmacologie, de pharmacologie clinique ou de toxicologie clinique d'un établissement public de santé » (Article R5121-160 du CSP).

En l'état actuel, les CRPV ne peuvent être dirigés que par un médecin pharmacologue clinicien ou toxicologue clinicien ou justifiant d'une expérience pratique d'au moins trois ans en matière de pharmacovigilance (Article R5121-160 du CSP).

Au niveau du laboratoire

Cas général

Selon l'article R5121-162 du CSP, chaque entreprise (ou organisme) qui exploite un médicament doit avoir mis en place un système de pharmacovigilance. Il prévoit aussi la tenue d'un dossier permanent de pharmacovigilance (voir en ce sens Module II – Pharmacovigilance system master file p.183).

Le laboratoire met en place un système de gestion des risques selon l'article R5121-163¹⁵⁰.

Le décret du 8 novembre 2012[19] met en place une collaboration entre une « personne qualifiée »¹⁵¹ au sens entendue par l'Union Européenne, qui est en permanence disponible,

¹⁵⁰ Dans le cadre du système de pharmacovigilance, toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 :

- Met en œuvre un système de gestion des risques pour chaque médicament ou chaque produit dont l'autorisation de mise sur le marché a été délivrée après le 21 juillet 2012 ;
- Surveille les résultats des mesures de réduction des risques décrites dans le plan de gestion des risques ou prises en application des articles R. 5121-36-1, R. 5121-37-3 et R. 5121-43 ;
- Tient à jour le système de gestion des risques et surveille les données de pharmacovigilance afin de repérer des risques nouveaux, des changements de risques existants ou une modification du rapport entre les bénéfices et les risques liés aux médicaments ou aux produits ;
- Veille à ce que les notifications d'effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 survenus dans un Etat membre de l'Union européenne ou un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen ou un pays tiers soient accessibles dans la base " Eudravigilance "

¹⁵¹ Selon l'article 49 de la directive 2001/83/CE, La personne qualifiée doit être en possession d'un diplôme, certificat ou autre titre sanctionnant un cycle de formation universitaire, ou un cycle de formation reconnu équivalent par l'Etat membre intéressé, s'étendant sur une durée minimale de quatre années d'enseignement théorique et pratique dans l'une des disciplines scientifiques suivantes: pharmacie, médecine, médecine vétérinaire, chimie, chimie et technologie pharmaceutiques, biologie.

Toutefois, la durée minimale du cycle de formation universitaire peut être de trois ans et demi lorsque le cycle de formation est suivi d'une période de formation théorique et pratique d'une durée minimale d'un an et

et une « personne référence » qui est soit un médecin soit un pharmacien. Ces deux types de personnes résident dans l'UE ou l'EEE.

Ces personnes collaborent en vue de :

« Rassembler, traiter et rendre accessibles à toute personne habilitée les informations portées à la connaissance de l'entreprise [...] »

Mettre en place et gérer le système de pharmacovigilance [...] et le système de gestion des risques [...] ;

Préparer et soumettre les déclarations [...]

comportant un stage d'au moins six mois dans une officine ouverte au public, sanctionnée par un examen de niveau universitaire.

Lorsque, dans un État membre, coexistent deux cycles de formation universitaire ou reconnus équivalents par cet État dont l'un s'étend sur quatre années et l'autre sur trois années, le diplôme, certificat ou autre titre sanctionnant le cycle de formation universitaire, ou reconnu équivalent, de trois ans est considéré comme remplissant la condition de durée visée au deuxième alinéa pour autant que les diplômes, certificats ou autres titres sanctionnant les deux cycles de formation soient reconnus équivalents par cet État.

Le cycle de formation comporte un enseignement théorique et pratique portant au moins sur les matières de base suivantes:

- physique expérimentale,
- chimie générale et inorganique,
- chimie organique,
- chimie analytique,
- chimie pharmaceutique, y compris l'analyse des médicaments,
- biochimie générale et appliquée (médicale),
- physiologie,
- microbiologie,
- pharmacologie,
- technologie pharmaceutique,
- toxicologie,
- pharmacognosie (étude de la composition et des effets des substances actives naturelles d'origine végétale ou animale).

L'enseignement de ces matières doit être dosé de façon à permettre à l'intéressé d'assumer les obligations spécifiées à l'article 51.

Dans la mesure où certains diplômes, certificats ou autres titres énumérés au premier alinéa ne respectent pas les critères fixés au présent paragraphe, l'autorité compétente de l'État membre s'assure que l'intéressé fait la preuve de connaissances satisfaisantes dans les matières en cause.

3. La personne qualifiée doit avoir exercé pendant au moins deux ans, dans une ou plusieurs entreprises ayant obtenu une autorisation de fabrication, des activités d'analyse qualitative des médicaments, d'analyse quantitative des substances actives ainsi que d'essais et vérifications nécessaires pour assurer la qualité des médicaments.

La durée de l'expérience pratique peut être diminuée d'une année lorsque le cycle de formation universitaire s'étend sur une durée d'au moins cinq ans et d'un an et demi lorsque ce cycle de formation s'étend sur une durée d'au moins six ans.

Assurer la mise en œuvre et le suivi des études de sécurité post-autorisation ainsi que le suivi spécifique du risque, de ses complications et de sa prise en charge médico-sociale [...]

Assurer la mise en place des procédures et le recueil des informations [...] et en envoyer les éléments nouveaux à la base de données européenne "Eudravigilance" ;

Veiller à ce qu'il soit répondu, de manière complète et rapide, aux demandes du [DG ANSM] et aux demandes des [CRPV] [...]

Fournir au [DG ANSM] tout autres informations présentant un intérêt pour l'évaluation des risques et des bénéfices liés à un médicament ou à un produit, notamment les résultats tant positifs que négatifs des recherches biomédicales et des études de sécurité et d'efficacité pour toutes les indications et populations, qu'elles soient mentionnées ou non dans l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que les données concernant toute utilisation du médicament non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché et toute information relative au volume des ventes et à la prescription pour le médicament ou le produit concerné. »

La personne qualifiée se retrouve dans une position ambiguë en matière d'éthique, en effet cette dernière est à la fois salariée de l'entreprise, mais aussi investie d'une mission de Santé Publique qui peut parfois être en conflit avec les intérêts commerciaux[240].

Le laboratoire a un certain nombre de responsabilités détaillées dans les guidelines (module 6) voir en ce sens Module VI Management and reporting of adverse reactions to medicinal products p.187

Cas particuliers

Il existe un certain nombre de cas particuliers pour lesquels la notion de responsabilité et de personne qualifiée peut poser problème.

Le premier cas est celui où une entreprise titulaire de l'AMM souhaite sous-traiter tout ou partie de ses obligations de pharmacovigilance. Dans ce cas la fonction de personne qualifiée sera transférée à l'entreprise sous-traitante. Cependant l'entreprise titulaire de l'AMM reste la responsable de la qualité et de la véracité des opérations de pharmacovigilance, charge à elle de s'assurer que l'entreprise sous-traitante répond à ces exigences.[240]

Après avoir vu l'ensemble du champ d'application de la pharmacovigilance et des acteurs entrant dans ce champ, il convient d'aborder le cœur de cible de la pharmacovigilance, c'est-à-dire les effets indésirables. Il conviendra d'expliquer comment ils sont classés et comment l'on calcule l'imputabilité, méthode fondamentale en vigilance. Nous aborderons alors la détection des signaux et la nécessaire déclaration par notification spontanée.

2. Les effets indésirables et leur déclaration

Maintenant que l'on a identifié le champ de la pharmacovigilance et les personnes y concourant, il convient de mieux préciser comment l'identification et le recueil des incidents ou risques d'effets indésirables constituent une étape essentielle qui s'appuie sur la notification spontanée.

a. Des classifications

La classification des effets indésirables est complexe, elle peut se faire sur un plan réglementaire, en suivant les différentes classes du CSP (EIG Effet indésirable grave, EII Effet indésirable inattendu, mésusage, abus) (en ce sens voir Notions d'effets indésirables p.21).

En plus de la classification réglementaire, les pharmacovigilants distinguent les effets indésirables en fonction de la « pharmacodynamie indésirable » ou du mécanisme de survenu de ces effets non voulus, on classe les effets indésirables selon les lettres A, B, C, D, E et F (historiquement il s'agissait uniquement de A et B[241]).

Le type A ou *Augmented*, correspond à une majoration de l'effet pharmacodynamique du médicament. Ce sont donc des effets indésirables prédictibles, communs et rarement létaux. Par exemple l'apparition d'une hypoglycémie après injection d'insuline, ou l'apparition d'une bradycardie après prise de bêtabloquants[242]. La gestion de l'effet indésirable consiste le plus souvent en une réduction de la posologie. Le type A est de loin le plus fréquent[243]

Certains effets de type A ne sont pas dus au mécanisme pharmacologique principal, mais à un mécanisme pharmacologique secondaire au premier voire parallèle. C'est le cas pour un bêtabloquant non cardiosélectif qui se fixe sur les bronches et empêche la bronchodilatation ou encore un IEC qui en plus de son inhibition de la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II, inhibe la dégradation de la bradykinine et ainsi provoque une augmentation la perméabilité vasculaire et donc un angioedème.

L'effet « augmenté » peut bien sûr être du à une dose trop importante de médicament, mais aussi à une hypersensibilité individuelle à la molécule. (Défiance génétique en enzyme de métabolisation par exemple.)

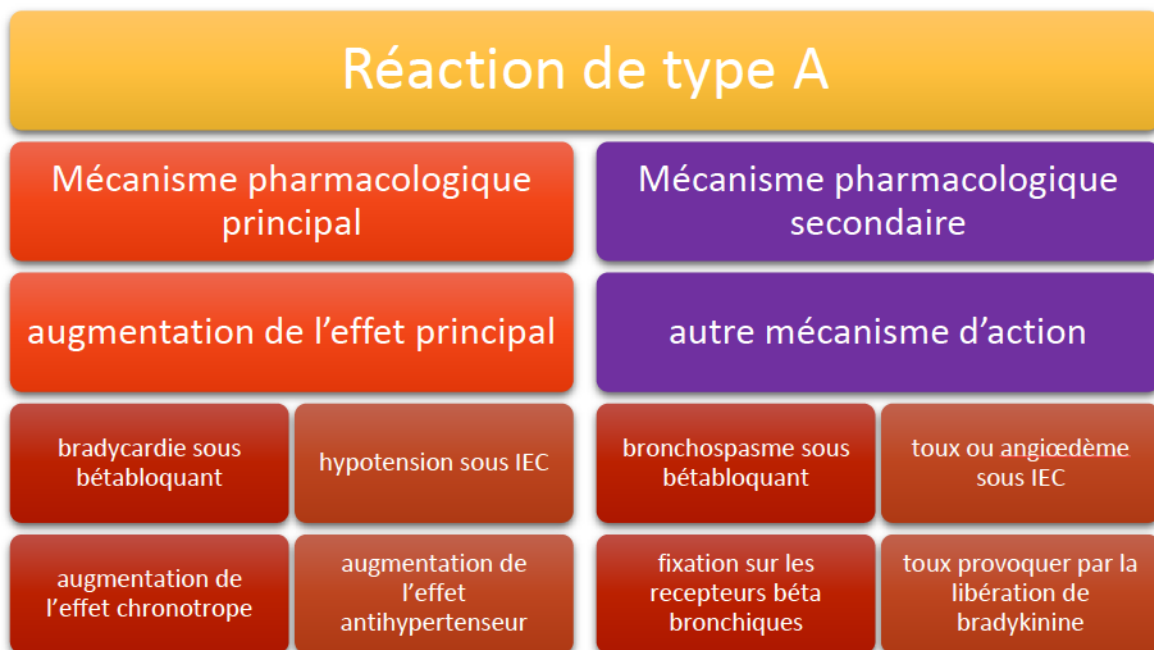


Figure 30 : réaction de type A par mécanisme principal ou secondaire

Le type B ou *Bizarre*, correspond à un effet non expliqué par les propriétés pharmacodynamiques connues du médicament. Ces réactions sont souvent rares, non dose-dépendante et graves (haut taux de mortalité). C'est typiquement le cas des réactions allergiques survenant lors de la prise de médicaments, telles les syndromes de Lyell ou Stevens-Johnson avec les AINS ou la carbamazépine ou encore les agranulocytoses sous clozapine[242]. Il peut s'agir aussi d'effets idiosyncrasiques comme le syndrome malin des neuroleptiques. Dans tous les cas l'arrêt immédiat du médicament mise en cause est

indispensable[244]. C'est en particulier sur ces effets indésirables que se focalise la pharmacovigilance, des surveillances accrues voire des plans de gestion des risques peuvent être prévus, par exemple sous clozapine des NFS seront obligatoirement pratiquées et reportées sur un carnet de surveillance du patient (une NFS préalablement puis hebdomadaire pendant 18 semaines puis mensuelle). Pour l'utilisation de la carbamazépine, certains pays recommandent de faire un test génétique de l'allèle HLA-B* 1502 qui signe un risque majeur de développer une réaction cutanée au traitement [242, 245, 246].

Le type C ou *Continuous* est utilisé pour définir les effets apparaissant à long terme comme la dépendance ou une atteinte rénale après la prise régulière d'AINS[244] ou encore des neuropathies périphériques survenant en 2 à 6 mois après l'utilisation d'inhibiteurs de transcriptase inverse (INTI)[247].

Le type D ou *Delayed* correspond aux effets retardés comme les cancers ou encore l'atteinte des valves cardiaques avec les amphétamines[244].

Le type E ou *End of use* correspondant à un effet indésirable survenant après l'arrêt brutal d'une thérapeutique[244]. C'est le cas lors des syndromes d'effet rebond, par exemple lors de l'arrêt des bêtabloquants ou des corticoïdes. Pour éviter cela, il est nécessaire d'arrêter le traitement de façon très progressive.

Le type F ou *unexpected Failure of Therapy*. Il s'agit souvent d'un effet indésirable résultant de l'échec du traitement souvent dû à une interaction médicamenteuse. Par exemple l'inefficacité d'un contraceptif lors de la prise concomitante de millepertuis, entraînant ainsi une grossesse non désirée[247, 248].

Il faut noter qu'une autre classification moins fréquemment utilisée existe, proposée par Wills et Brown elle aussi basée sur des lettres. Cependant elles n'ont pas la même signification : A pour Augmented, B pour Bugs, C pour Chemical, D pour Delivery, E pour Exit, F pour Familial, G pour Genotoxicity, H pour Hypersensitivity et U pour Unclassified[249-251].

Tableau 6 : Classification Pharmacologique des Effets indésirables[244]

Type d'Effet	Signification	caractéristiques
A	Augmented dose-dépendant	Commun Lié à l'effet pharmacologique Prédictible Faible mortalité
B	Bizarre Non dose- dépendant	Rare Non lié à l'effet pharmacologique Imprédictible Haute mortalité
C	Continuous Dose dépendant et temps- dépendant	Rare Lié à une dose cumulative
D	Delayed Temps- dépendant	Rare Souvent dose dépendant Apparaît à distance de la prise
E	End of use Par arrêt	Rare Apparaît en cas d'arrêt brutal du traitement
F	Failure Par échec	Courant Dose dépendant Souvent la résultante d'une interaction

b. La notion d'imputabilité

Une des problématiques de cette dernière est de prouver le lien de causalité entre un médicament et un effet indésirable. C'est une question particulièrement complexe tant dans le domaine médical que dans le domaine juridique surtout quand on sait que la causalité juridique n'est pas toujours superposable avec la causalité scientifique.

Pour répondre au besoin scientifique, a été établi un processus permettant d'affirmer ou d'infirmer la responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un effet indésirable, on appelle ce processus « imputabilité ».

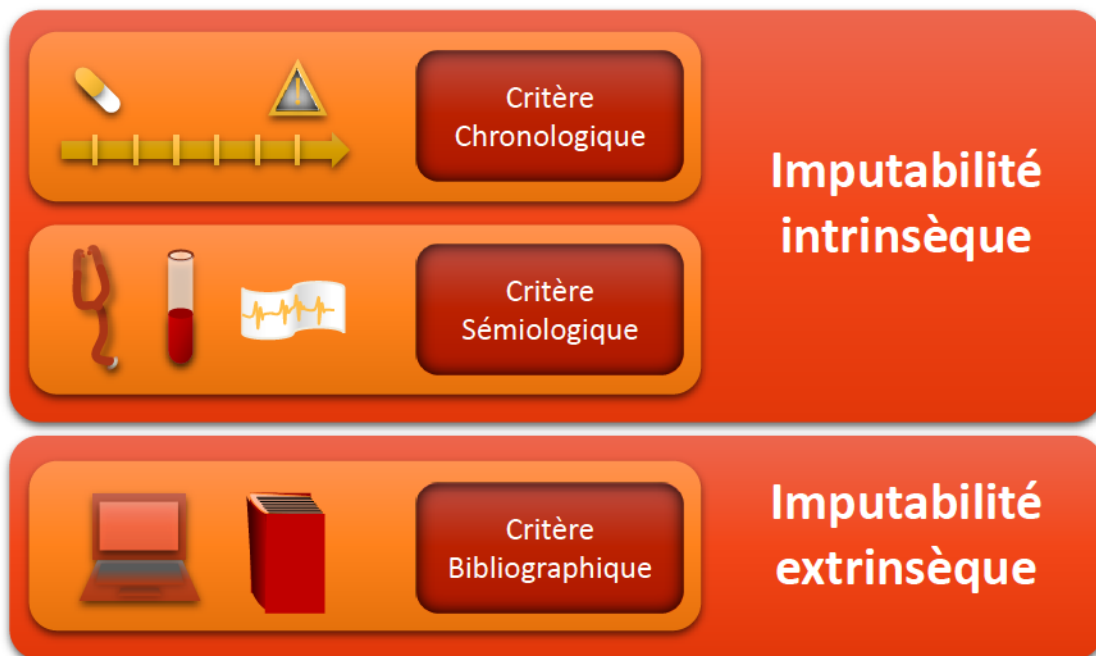


Figure 31 : Les 3 critères d'imputabilité © 2013 Mathieu Guerriaud

La notion d'imputabilité se segmente en deux grandes catégories, l'imputabilité intrinsèque et l'imputabilité extrinsèque (*Figure 31*).

L'imputabilité intrinsèque considère les données du cas clinique auquel est confronté le professionnel de santé. Elle regroupe le critère chronologique et le critère sémiologique, elle implique une grande connaissance des symptômes et de la pharmacologie.

L'imputabilité extrinsèque considère les données qui sont extérieures au cas clinique. Elle regroupe le critère bibliographique.

Critère chronologique

Le critère chronologique (*Figure 32*) fait partie de l'imputabilité intrinsèque, il prend en compte le différentiel de temps qu'il y a entre la prise d'un médicament et l'apparition de l'effet indésirable.

Pour que ce critère soit valable, il faut bien connaître les délais d'apparition des pathologies et les délais d'action des médicaments.

Le délai d'apparition d'un effet indésirable peut ainsi être très bref : apparition d'une urticaire après la prise d'une bétalactamine, ou au contraire très long : il faudra plusieurs mois pour voir apparaître une ostéoporose cortico-induite. En conséquence il ne faut tirer de conclusion hâtive : la prise de nitrofurantoïne ne va pas provoquer une cirrhose en une semaine, puisqu'il faut plusieurs semaines, voire mois pour qu'une telle pathologie s'instaure.

Ce critère est particulièrement pertinent pour des symptômes d'installation rapide.

En outre le critère chronologique tient compte de deux paramètres supplémentaires : la réaction du patient à l'arrêt du traitement et la réadministration du médicament.

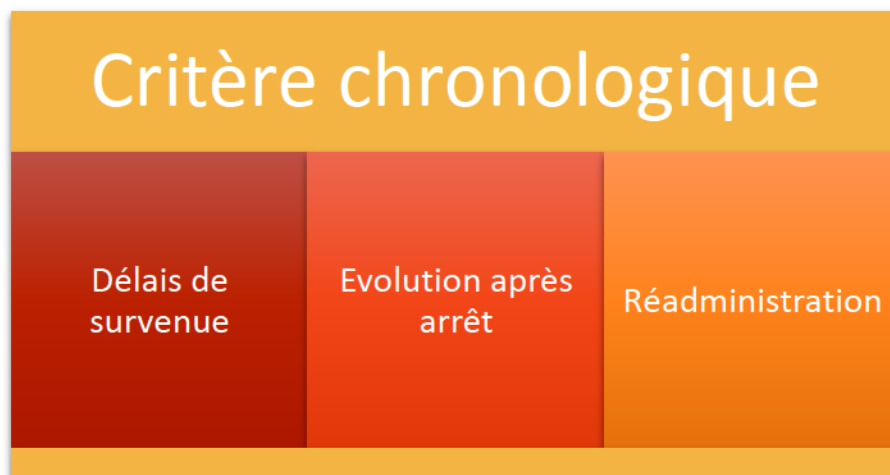


Figure 32 : critère chronologique © 2013 Mathieu Guerriaud

Critère sémiologique

Il s'agit là encore d'un critère intrinsèque. Le critère sémiologique (*Figure 33*) consiste à rechercher les étiologies autres que médicamenteuses, autrement dit cela revient à faire un diagnostic différentiel. Il faut également rechercher si les symptômes observés sont évocateurs par rapport au médicament, et si des facteurs favorisants existent. Enfin, il faut regarder si un examen complémentaire peut renforcer le lien causal, comme la mesure de l'INR en cas d'accident avec des AVK, des anticorps anti-médicaments...

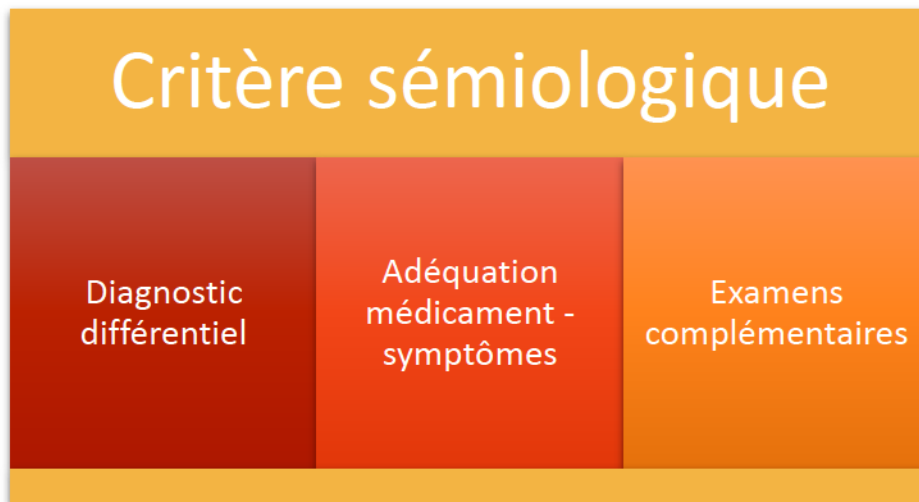


Figure 33 : critère sémiologique © 2013 Mathieu Guerriaud

Critère bibliographique

Il s'agit d'un critère extrinsèque consistant en une recherche dans des dictionnaires de médicament (Vidal®, Martindale®, Meyler's side effects of drugs®), recueil de RCP, ouvrages de référence, des publications scientifiques, la littérature scientifique, des bases de données informatiques.

Ce critère sert à noter le degré de nouveauté de l'effet indésirable : a-t-il été déjà recensé dans la littérature ou est-il inédit ?

Calcul d'imputabilité

Il existe plusieurs méthodes de calcul d'imputabilité :

- Les méthodes globales, comme celles de l'OMS
- Les méthodes par algorithme, comme la méthode de Bégau (France) ou de Naranjo

Ce sont ces deux dernières méthodes qui s'avèrent les plus intéressantes et les plus utilisées.

La méthode de Bégau, méthode française

Cette méthode a été élaborée par Dangoumau, Evreux et Jouglard en 1978[141] puis réactualisée par Bégau en 1985[252]. Dans cette méthode on calcule un score chronologique et un score sémiologique qui combinés donneront un score d'imputabilité intrinsèque. Le score d'imputabilité extrinsèque sera calculé par le score bibliographique. Ces scores doivent être calculés pour tous les médicaments pris par le patient.

Imputabilité intrinsèque

Tableau 7 : grille permettant de déterminer le score chronologique

Score chronologique		Administration du médicament						Délai incompatible
		Délai très suggestif			Délai compatible			
Réadministration du médicament		R+	R0	R-	R+	R0	R-	C0
Evolution	Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	
	Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	
	Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	

Administration du médicament

- délai très suggestif : par exemple un choc anaphylactique survenant immédiatement après une injection ou dans les 30 minutes suivant une administration per os
- délai compatible : l'événement survient après le début du traitement, mais le laps de temps n'est pas vraiment évocateur.
- Délai incompatible : par exemple un cancer ou une cirrhose diagnostiqués dans les jours suivant l'administration du médicament.

Réadministration du médicament

- R+ : réadministration entraînant de nouveau l'effet indésirable
- R0 : non interprétable, non disponible ou non faisable
- R — : réadministration ne reproduisant pas l'effet

Évolution à l'arrêt du traitement

- Évolution suggestive :
 - lorsqu'il y a régression de l'événement à l'arrêt du traitement.
- Évolution non concluante :
 - lorsqu'il n'est pas établi de relation entre la régression de l'événement et l'arrêt du traitement.
 - concerne aussi les régressions provoquées par la prise d'un traitement symptomatique (prise d'antihistaminique en cas d'urticaire).
 - lorsque les lésions sont irréversibles ou en cas de décès
 - si le médicament ne peut pas être arrêté.
- Évolution non suggestive
 - en l'absence de régression d'un événement à l'arrêt du traitement.
 - En présence d'une régression de l'évènement alors que le traitement ininterrompu.

Lecture du score chronologique

- C3 : Chronologie vraisemblable
- C2 : Chronologie plausible
- C1 : Chronologie douteuse
- C0 : Chronologie incompatible

Tableau 8 : grille permettant de déterminer le score sémiologique

Score Sémiologique	Sémiologie Evocatrice du rôle du médicament			Sémiologie non évocatrice / autre		
	L+	L0	L-	L+	L0	L-
Examen complémentaire spécifique	L+	L0	L-	L+	L0	L-
Absence d'explication non médicamenteuse	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Explication non médicamenteuse possible	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Examen complémentaire spécifique :

- L+ : examen positif
- L0 : pas d'examen possible ou non interprétable
- L- : examen négatif

Lecture des critères sémiologiques définissant le score sémiologique S

- S3 : sémiologie vraisemblable
- S2 : sémiologie plausible
- S1 : sémiologie douteuse.

Tableau 9 : grille combinant score chronologique et sémiologique pour déterminer l'imputabilité intrinsèque

Imputabilité intrinsèque	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

Lecture de l'imputabilité intrinsèque

- I4 : imputabilité intrinsèque très vraisemblable
- I3 : imputabilité intrinsèque vraisemblable
- I2 : imputabilité intrinsèque plausible
- I1 : imputabilité intrinsèque douteuse
- I0 : imputabilité intrinsèque paraissant exclue

Imputabilité extrinsèque

- B3 : effet notoire du médicament, décrit dans un ouvrage de référence ;
- B2 : effet non notoire du médicament ; une ou deux publications seulement
- B1 : effet non décrit dans les ouvrages ne correspondant pas à B3 ou B2
- B0 : effet paraissant tout à fait nouveau et jamais publié

La méthode de Naranjo

Cette méthode (Tableau 10) très utilisée par les Anglo-saxons, semble moins pertinente que la méthode française, car moins reproductible : Cette méthode est moins objective dans le sens où pour un même cas le score varie facilement d'un pharmacovigilant à l'autre[253, 254].

Tableau 10 : méthode de Naranjo

Questions	Oui	Non	Incer tain
Effet indésirable avéré pour le médicament suspect ?	+1	0	0
Événement apparu après l'introduction du médicament suspect ?	+2	-1	0
Amélioration après l'arrêt du médicament ou l'administration d'un antagoniste spécifique ?	+1	0	0
Récidive après la réintroduction du médicament suspect ?	+2	-1	0
Autres causes potentielles ?	-1	+2	0
Récidive après l'administration d'un placebo ?	-1	+1	0
Médicament suspect décelé dans le sang (ou autre milieu) à une concentration réputée toxique ?	+1	0	0
Gravité de l'événement fonction de la posologie du médicament ?	+1	0	0
Réaction analogue après une exposition antérieure au même médicament ou un médicament apparenté ?	+1	0	0
Événement avéré (preuve objective) ?	+1	0	0

L'imputabilité se lit en fonction du score :

- certaine (score ≥ 9) ;
- probable (score : 5 à 8) ;
- possible (score : 1 à 4)
- douteuse (score ≤ 0).

c. La détection des signaux

Aujourd'hui grâce aux notifications, grâce aux études pharmacoépidémiologiques, grâce à la littérature, des milliers d'informations arrivent en permanence dans les bases de données. Ce flux d'informations est complexe et nécessite beaucoup de temps quant à son traitement, et ce, même dans les systèmes décentralisés où un gros travail d'amont a été effectué en terme d'analyse des cas.

Un des défis actuels et futurs consiste en la « détection de signal ». Il s'agit d'être capable au milieu de ces informations de détecter les signaux d'alerte qui permettront aux pharmacovigilants soient de s'interroger et d'enquêter si le signal est faible, soit d'agir si le signal est fort.

À l'instar de la réception radio, il peut exister un bruit de fond. Ce bruit de fond doit être diminué, voire éliminé grâce aux outils statistico-informatiques et ce, afin d'éviter que le bruit de fond soit pris pour un signal (ce qui donnerait un faux positif) ou qu'un signal se fonde dans le bruit (ce qui donnerait un faux négatif)[154, 255].

Définition d'un signal

L'OMS, en 2000, définissait un signal comme « *une information notifiée concernant une possible relation de cause à effet entre la survenue d'un évènement et la prise d'un médicament, la relation étant inconnue jusqu'alors ou bien incomplètement documentée.* »[256]

Si tout était *pour le mieux dans le meilleur des mondes possibles*, chaque déclaration faite à un CRPV serait un signal. Dans la pratique ceci est impossible, c'est pourquoi la plupart des signaux sont définis à partir d'un seuil de cas (souvent 3 à 5[257]) ayant des caractéristiques très similaires. Cependant le seuil à lui seul ne saurait suffire, il est nécessaire de rapporter ce nombre de cas à la population exposée- afin d'estimer une incidence. Il convient alors de choisir comment déterminer la population exposée. La méthode la plus simple est de

déterminer le nombre de délivrances via le remboursement¹⁵² de prescription médicale obligatoire ou le nombre de ventes pour un produit de prescription médicale facultative.

$$\text{signal} = \frac{\text{nombre de cas}}{\text{nombre de délivrance}}$$

Le problème réside toujours dans le fait que les notifications sont souvent biaisées (déclaration uniquement de cas graves ou qui concernent de nouveaux médicaments) et qu'il y a malheureusement trop peu de cas déclarés. C'est pourquoi des méthodes statistiques plus performantes ont été développées.

Aperçu des différentes méthodes de détection de signal

Il ne s'agit pas, ici, de détailler ces techniques extrêmement spécialisées et complexes, mais de donner un aperçu.

La méthode *proportional reporting ratios*

La méthode dite du *proportional reporting ratios*, est une méthode qui consiste en la comparaison d'un nombre de notifications d'un effet indésirable spécifique pour un médicament spécifique avec le nombre de notifications du même effet indésirable pour tous les autres médicaments[257].

Calcul d'un PPR :

Tableau 11: calcul d'un PPR

	Médicament étudié X	Tous les médicaments de la base
Effet indésirable étudié Y	a	b
Tous les effets indésirables de la base	c	d

$$PPR = \frac{\left(\frac{a}{a+c}\right)}{\left(\frac{b}{b+d}\right)}$$

¹⁵² Il ne s'agit alors pas du nombre de boîtes, mais du nombre de délivrances renouvelées

Ce qui donne par exemple[257] :

Tableau 12: exemple de calcul d'un PPR

	Médicament étudié : rifabutine	Tous les médicaments de la base
Effet indésirable étudié : Uvéite	41	754
Tous les effets indésirables de la base	14	591 958

$$PPR = \frac{\left(\frac{41}{41 + 14}\right)}{\left(\frac{754}{754 + 591\,958}\right)} = 586$$

En théorie dès que le PPR est égal à deux, on peut considérer cela comme un signal. En réalité ce que l'on peut retenir est que plus un PPR est élevé, plus le signal est fort, ainsi dans le cas des uvéites sous rifabutine, le signal est extrêmement élevé.

Tableau 13: avantages et inconvénients des PPRs [257]

Avantages des PPR	Inconvénients des PPR
Très bien adapté à la notification spontanée	Interférence entre les signaux d'un même médicament ¹⁵³
Simple à calculer et à interpréter	Les effets indésirables de classe thérapeutique posent problèmes ¹⁵⁴ .

¹⁵³ Un PPR très élevé pour un médicament réduit les autres PPR pour ce même médicament.

¹⁵⁴ Cela réduit la valeur des PPRs des médicaments de la classe. C'est le cas pour l'effet indésirable « gastralgie » dans la classe des AINS.

La méthode du reporting odds ratio (ROR)

Cette méthode, proche du PPR, est considérée par certains comme meilleure [258, 259] au PPR dans le sens où ce dernier n'évalue pas le risque relatif et de plus le ROR permet l'éviction des biais inhérents au PPR[258]. Dans le cas où l'on considérerait la base de données comme un bras de contrôle alors le *reporting odds ratio* peut évaluer le risque relatif. Il faut, alors, exclure du bras de contrôle les catégories d'effets indésirables pour lesquelles on étudie la relation médicament – effet indésirable.

Tableau 14: avantages et inconvénients des ROR [154, 260]

Avantages des ROR	Inconvénients des ROR
Facilement applicable	Le dénominateur ne peut pas être zéro
Ajustement possible pour les régressions	Difficile d'interprétation
Analyse des interactions médicamenteuses et des syndromes	

Les approches bayésiennes de type réseau neuronal

Une méthode bayésienne se dit d'une méthode de décision qui utilise le calcul des probabilités conditionnelles et notamment le théorème de Bayes¹⁵⁵[261], c'est-à-dire qu'on étudie la vraisemblance d'une hypothèse en fonction de la quantité de preuves qui l'a sert.

Ces méthodes ont été appliquées au monde de l'intelligence artificielle et aux structures informatiques dites neuronales sous la forme de réseaux bayésiens. Ces réseaux sont des modèles probabilistes graphiques à base de nœuds et d'arcs attachés à des probabilités conditionnelles.

L'OMS et la FDA utilisent ces techniques bayésiennes pour analyser les données de pharmacovigilance et pour permettre de générer un signal.

¹⁵⁵ Thomas Bayes (1702-1761) est un mathématicien britannique, pionnier de la statistique. Son théorème fut publié à titre posthume : $P(A/B) = \frac{P(B/A) \times P(A)}{P(B)}$. Le terme P(A) est la probabilité a priori de A. Elle précède toute information sur B.

L'OMS à Uppsala a choisi de mettre en place le *Bayesian Confidence Propagation Neural Network*. Il s'agit d'un réseau neuronal statistique constitué d'une matrice de nœuds interconnectés, ce réseau étant capable d'apprendre par lui-même.

Ce réseau permet de calculer un IC (*Information Component*), qui s'il est élevé signifie une importante corrélation entre un médicament et un effet indésirable.

$$IC = \log_2 \frac{P_{xy}}{P_x P_y}$$

x étant un médicament donné et y un effet indésirable donné. P_x étant la probabilité pour un médicament x d'être dans une notification. P_y étant la probabilité pour un effet indésirable y d'être dans une notification. P_{xy} étant la probabilité que le médicament x et effet indésirable y soient dans la même notification

D'autres réseaux Bayésiens utilisés en pharmacovigilance permettent de calculer un autre indice : l'*empirical Bayes geometric mean* (EBGM)[262].

Tableau 15: avantages et inconvénients du réseau Bayésien / IC [154, 260]

Avantages du réseau Bayésien / IC	Inconvénients du réseau Bayésien / IC
Toujours utilisable	Difficile à appréhender pour les personnes non familières aux méthodes bayésiennes.
Calculs possibles pour de très grands nombres de cas	Pas adapté pour de petites structures

d. Déclaration par notification spontanée

« La qualité de la vigilance dépend largement du réseau de notification et d'information »[193].

La notification spontanée est le fait qu'un événement indésirable soit rapporté par un observateur à un système de surveillance (on emploie aussi le terme de signalement ou de déclaration)[263]. L'OMS dans son « Guide pour la création et le fonctionnement d'un centre de pharmacovigilance », définit la notification spontanée (ou déclaration en

pharmacovigilance) comme une notification relative à un patient présentant un événement indésirable (ou une anomalie de laboratoire) suspecté d'être induit par un médicament[256].

C'est la pierre angulaire de la pharmacovigilance, à l'origine en 1984-1985, il n'y avait ni méthodologie de recueil ni suivi de la population et la notification reposait sur un observateur dont la motivation est extrêmement variable (cette dernière remarque reste d'actualité)[264].

Aujourd'hui, nous l'avons mentionné, cette déclaration est obligatoire, cependant aucune sanction n'est prévue par le législateur pour les professionnels de santé qui ne rempliraient pas leur devoir. La notification spontanée est souvent décriée et présentée comme archaïque et inefficace, pourtant elle présente des avantages non négligeables : elle permet une surveillance des nouveaux médicaments et des anciens. Ainsi elle permet de mettre en évidence des effets indésirables rares non visibles lors d'études pharmacoépidémiologiques en raison du nombre de patients limités (comme les Lyell). Elle permet également de mettre en évidence rapidement des effets indésirables comme ceux vus autrefois avec les sels de bismuth et qui apparurent subitement et qui ne dépendirent pas de la nature intrinsèque du médicament, mais d'une évolution de la population. La notification spontanée permet, en outre, l'identification d'interaction non prévue entre anciens et nouveaux médicaments.

Les effets indésirables les plus souvent déclarés sont soit graves soit inattendus voire les deux, ce qui donne une force importante au signal que représente la déclaration. Un autre argument en sa faveur est son faible coût[265].

Son principal point faible est que le nombre de cas déclaré est trop faible, il s'agit de la sous-notification. Ce problème et ses éventuelles solutions seront évoqués p.215 dans « La sous-notification ».

Cas français

Une notification doit comprendre :

- Un notificateur identifiable
- Un patient identifiable
- Le nom du/des produits soupçonnés
- La nature du/des effets.

La particularité française est qu'il existe un double circuit de notification : soit par l'intermédiaire d'un CRPV soit par l'intermédiaire d'un industriel.

Le CRPV

Les déclarations faites aux CRPV sont moins nombreuses que les déclarations faites aux industriels, mais sont souvent plus qualitatives. Le CRPV ne se contente pas d'enregistrer une notification, mais cherche en priorité à répondre à la situation clinique d'un patient. Par ailleurs les CRPV cherchent à avoir des dossiers complets, ce qui n'est pas forcément le cas pour certains industriels, qui se contentent des quatre points minimum précédemment cités.

L'industrie

Lorsqu'il s'agit d'une déclaration faite à un industriel, l'article R5121-166 du CSP prévoit que celui-ci a **l'obligation** :

- D'enregistrer tous les effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, survenus dans un État Membre de l'Union européenne ou un État signataire de l'accord sur l'Espace économique européen ou un pays tiers, dont il a connaissance, que ces effets aient été signalés de façon spontanée ou sollicités par des professionnels de santé ou des patients, ou observés lors d'une étude post-autorisation ;
- De déclarer, par voie électronique, à la base de données européenne « Eudravigilance » :
 - Tout effet indésirable grave suspecté, survenu dans un État membre de l'Union européenne ou un État signataire de l'accord sur l'Espace économique européen ou un pays tiers, dont il a connaissance, sans délai et au plus tard dans les quinze jours suivant la réception de l'information ;
 - Tout effet indésirable non grave suspecté, survenu dans un État membre de l'Union européenne ou un État parti à l'accord sur l'Espace économique européen, dont il a connaissance, et ce dans les quatre-vingt-dix jours suivant la réception de l'information.

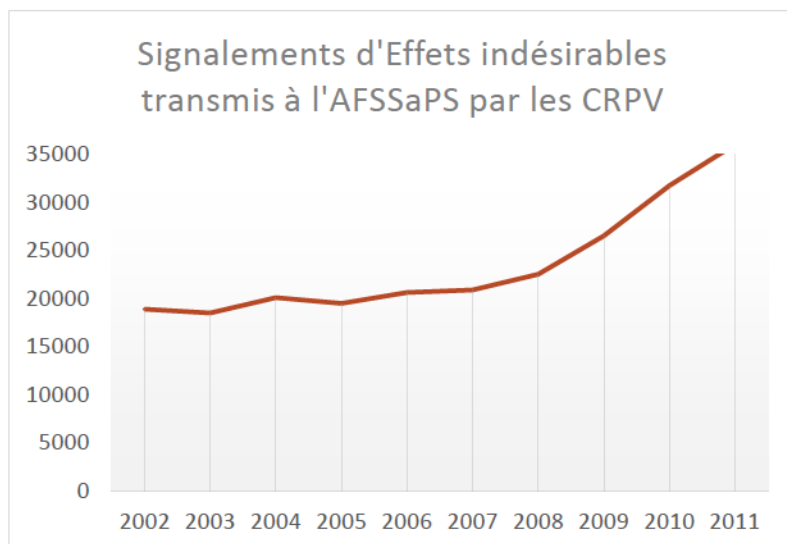
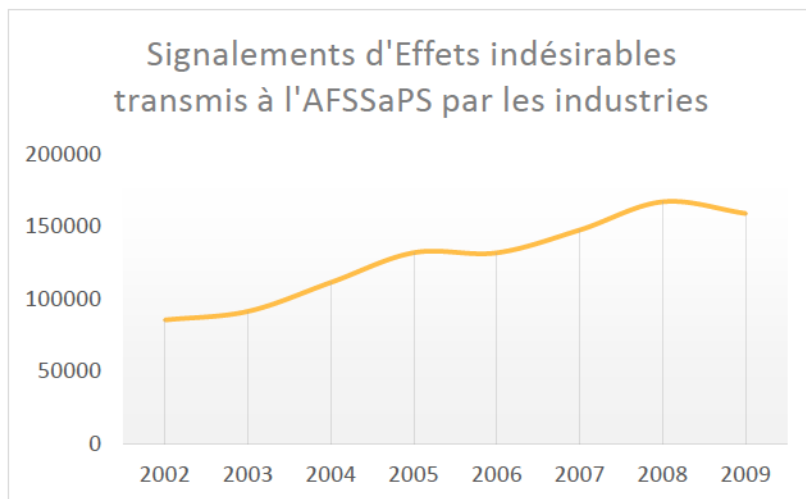
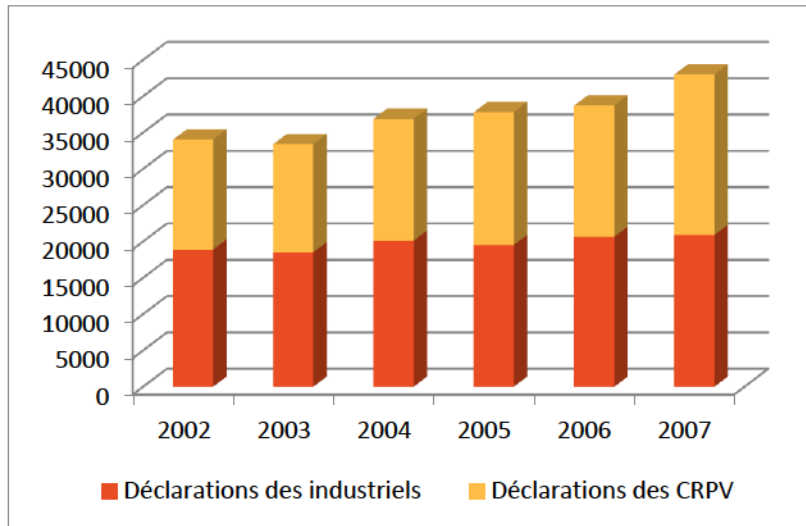


Figure 34 : Les signalements.
 Mathieu Guerriaud©2011 d'après l'AFSSaPS/ANSM

Cas étranger

Les entreprises ou les organismes qui exploitent un médicament ont l'obligation de déclarer un effet indésirable grave survenu en France sous quinze jours, mais ils doivent aussi déclarer sous quinze jours « Tout effet indésirable grave et inattendu ainsi que toute transmission d'agents infectieux, **survenus dans un pays tiers** et susceptibles d'être dus à ce médicament ou produit, ayant été portés à sa connaissance » au Directeur de l'ANSM.

Il en va de même avec les effets indésirables graves susceptibles d'être dus à un médicament survenus dans un autre État Membre de l'Union Européenne, si la France est désignée comme État membre de référence pour la mise en œuvre de la procédure décentralisée ou de la procédure de reconnaissance mutuelle. (article R5121-166 du CSP)

e. Déclaration des Cas de la littérature

Les industriels ont l'obligation de déclarer les cas issus de la littérature, comme cela est mentionné dans l'article 55121-171 du CSP : « Tous les autres effets indésirables graves survenus en France et susceptibles d'être dus à ce médicament ou produit, dont il peut prendre connaissance, compte tenu **notamment de l'existence de publications** en faisant état ou de leur enregistrement dans des bases de données accessibles, ou qui ont fait l'objet d'une déclaration répondant aux critères fixés par les bonnes pratiques de pharmacovigilance définies en application de l'article R. 5121-179 ».

Les bonnes pratiques de pharmacovigilance fixent une recherche des cas qui doit être hebdomadaire : « Réaliser une surveillance de la littérature scientifique et des bases de données accessibles **au moins une fois par semaine** dans le but d'identifier et enregistrer les observations relatives aux effets indésirables associés à l'utilisation du ou des principe(s) actif(s) de ces médicaments »[266]

En pratique les recherches s'effectuent du samedi au samedi et sont pour la plupart des recherches effectuées sur Pubmed/Medline et sur Toxline. Ces moteurs de recherches permettent une recherche automatisée : il suffit d'enregistrer dans son compte un certain nombre de mots clefs, pour recevoir sur sa boîte mail les abstracts. De plus en plus la recherche dans la littérature est sous-traitée à des sociétés spécialisées

Les USA suivent les recommandations des ICH : « *MAHs should search the literature according to local regulation or at least once a month.* » autrement dit, la FDA se contente du fait que les titulaires d'AMM effectuent une simple recherche mensuelle[267].

f. Les PSUR - PBRER

La réglementation française dans son article R5121-168 du CSP impose aux entreprises ou organismes qui exploitent un médicament, de : « *transmettre par voie électronique à l'Agence européenne des médicaments un rapport périodique actualisé de sécurité contenant :*

- *Toutes les informations relatives aux bénéfices et aux risques liés à ce médicament ou ce produit, y compris les résultats des études qui sont susceptibles d'avoir une incidence sur l'autorisation de mise sur le marché ;*
- *Une évaluation scientifique du rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament ou au produit effectué sur la base de toutes les informations disponibles, y compris celles résultant de recherches biomédicales pour des indications et des populations non autorisées par l'autorisation de mise sur le marché ;*
- *Toutes les informations concernant la vente, la prescription et la population exposée au médicament ou au produit.*

La fréquence de transmission du rapport mentionné au premier alinéa est déterminée dans l'autorisation de mise sur le marché. »

Pour les médicaments ayant obtenu leur AMM avant le 21 juillet 2012, ce rapport est transmis :

- Immédiatement, sur demande ;
- Semestriellement :
 - Pendant la période comprise entre la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché et la mise sur le marché effective du médicament ou du produit ;
 - Pendant les deux premières années suivant la première mise sur le marché ;
- Annuellement, pendant les deux années suivantes ;
- Tous les trois ans pour les années suivantes ; »

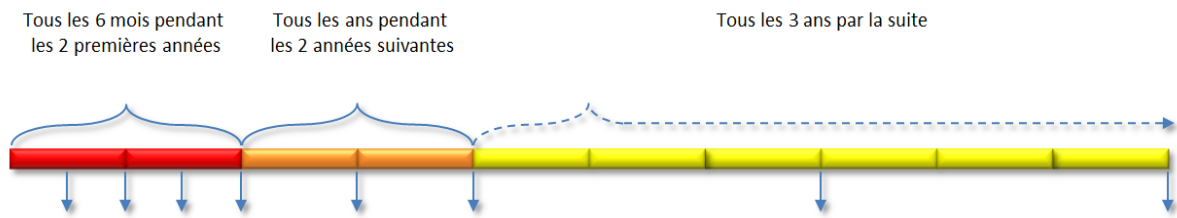


Figure 35 : Répartition des PSUR dans le temps.
Mathieu Guerriaud© 2011

Avec l'harmonisation des normes faite par l'ICH, entre en vigueur une nouvelle version du PSUR, qui est désormais rebaptisé au niveau international (mais pas européen) PBRER : *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report*.

Les détails de mise en place des PSUR sont explicités au Module VII p.190

g. Déclaration des cas issus des études cliniques

La pharmacovigilance des essais cliniques est régie par la loi du 9 août 2004¹⁵⁶, le décret 2006-477 du 26 avril 2006¹⁵⁷ et les arrêtés du 24 mai 2006¹⁵⁸, 270] modifié par l'Arrêté du 22 septembre 2011¹⁵⁸[271] qui transposent la directive européenne 2001/20/CE¹⁵⁹. Désormais un autre arrêté du 22 septembre 2011¹⁶⁰[273] renvoie directement à une communication de la Commission Européenne¹⁶¹ dite communication CT1[274]. Les

¹⁵⁶ Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique

¹⁵⁷ Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires)

¹⁵⁸ Arrêté portant modification de l'arrêté du 24 mai 2006 modifié fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain, 22 septembre 2011, JORF n°0244 du 20 octobre 2011 page 17768 texte n° 25

¹⁵⁹ directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 modifiée concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain

¹⁶⁰ Arrêté fixant les modalités de présentation et le contenu de la demande de modification substantielle d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et du comité de protection des personnes 22 septembre 2011, JORF n°0231 du 5 octobre 2011 page 16841 texte n° 19

¹⁶¹ indications détaillées de la Commission européenne portant sur la demande présentée aux autorités compétentes en vue d'obtenir l'autorisation de procéder à l'essai clinique d'un médicament à usage humain, sur la notification de modifications substantielles et sur la déclaration de fin de l'essai clinique (« CT-1 »)

indications détaillées concernant la pharmacovigilance des essais cliniques sont détaillées dans la communication CT3[275]¹⁶².

Le décret de 2006 va apporter des définitions spécifiques aux essais cliniques :

- **Événement indésirable** : toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche ;
- **Effet indésirable d'une recherche ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1** : tout événement indésirable dû à la recherche ;
- **Effet indésirable d'un médicament expérimental** : toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental **quelle que soit la dose administrée**. Cette définition est également applicable aux préparations de thérapie cellulaire définies à l'article L. 1243-1 ;
- **Événement ou effet indésirable grave** : tout événement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et s'agissant du médicament, **quelle que soit la dose administrée**. Cette définition ne s'applique pas aux produits mentionnés à l'article R. 1211-29 et aux produits sanguins labiles ;

La principale différence avec les définitions « classiques » est que les effets indésirables dans les essais cliniques sont détectés : « quelle que soit la dose administrée ». Autrement dit que ce soit une dose infra-thérapeutique ou supra-thérapeutique. (ces définitions sont codifiées sous l'article R1123-39 du CSP)

La déclaration

L'investigateur doit immédiatement déclarer au promoteur : « *tous les événements indésirables graves, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole ou dans la*

¹⁶² Communication de la Commission — Indications détaillées concernant l'établissement, la vérification et la présentation des rapports sur les événements/effets indésirables fondés sur des essais cliniques de médicaments à usage humain (« CT-3 »)

brochure pour l'investigateur comme ne nécessitant pas une notification immédiate » (article R1123-54 du CSP). Par notification immédiate il faut entendre selon la communication CT3 [275]: « *un délai très court qui ne doit en aucun cas dépasser 24h* ». Ces déclarations doivent permettre au promoteur d'évaluer en permanence la balance bénéfice-risque et de prendre les décisions en conséquence. Toutes les notifications devraient être conforme à l'ICH E2B afin de faciliter leur entrée dans l'EVCTM[275].

Le promoteur doit déclarer au CPP toutes les suspicions d'effets indésirables graves inattendus pour les recherches biomédicales portant sur les médicaments ainsi que tout fait nouveau susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche ou à la conduite de cette recherche[276] (respectivement Article R1123-42 et Article L1123-10 du CSP). Il doit également déclarer à l'ANSM les SUSARs survenues en France et en dehors du territoire national et au CPP dans les délais suivants :

En cas de SUSAR ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger, sans délai et au plus tard dans un délai de sept jours à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance. Et en cas des autres SUSARs, au plus tard dans un délai de quinze jours à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance. (Article R1123-47 du CSP). Le décret de 2006 prévoit que toutes les suspicions d'effet indésirable grave inattendu (SUSAR en anglais) doivent être rentrées dans la base Eudravigilance : dans l'Eudravigilance clinical trials module EVCTM (article R1123-41 du CSP).

Le promoteur doit en outre tenir des registres détaillés de tous les événements indésirables qui lui sont notifiés par le ou les investigateurs. L'ANSM sur simple demande peut consulter ces registres. (Article R1123-44 du CSP)

Par ailleurs tous les suspicions d'effets, événements ou incidents survenus dans un autre essai que soit en France ou hors de France, doivent être déclarer tous les 6 mois à l'ANSM et tous les ans au CPP (Article R1123-43 du CSP).

Rapport annuel de sécurité au cours des essais cliniques

Une fois par an pendant toute la durée de la recherche ou sur demande, le promoteur transmet à l'ANSM et au CPP un rapport de sécurité tenant compte de toutes les informations de sécurité disponibles. Ce rapport comprend notamment la liste de toutes les suspicions

d'effets indésirables graves et une analyse des informations au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche. (Article R1123-53 du CSP).

Anciennement appelé ASR (Annual Safety report) il a été renommé DSUR (Development Safety Update Report) à la suite de l'entrée en vigueur de l'ICH E2F¹⁶³.

Le DSUR vise à fournir une analyse périodique globale et concise de l'évolution du profil d'innocuité d'un médicament expérimental, et les actions proposées ou prises pour répondre aux préoccupations concernant sécurité des personnes participant à l'essai clinique.

Certains auteurs, comme le groupe de travail CIOMS VII expriment le souhait de voir tous les rapports de sécurité fusionner au cours du cycle de vie d'un médicament, autrement dit que le DSUR et le PBRER soient non pas deux rapports distincts mais une vraie suite[277].

Rapport final d'étude

Le promoteur doit informer l'ANSM ainsi que le CPP concerné de la date de fin de l'essai dans les quatre-vingt-dix jours qui suivent cette dernière¹⁶⁴. Si l'arrêt de la recherche biomédicale est anticipé, le promoteur procède à cette information dans un délai de quinze jours et communique les motifs (Article R1123-59 du CSP).

À compter de la date de la fin de recherche, le promoteur a un an pour transmettre à l'ANSM le résumé du rapport final (Article R1123-60 du CSP). Les informations du rapport final d'étude sont énumérées dans l'ICH E3.

Il faut noter que la vigilance ne doit pas s'arrêter à la fin de la recherche : *« Après la fin de la recherche, si le promoteur a connaissance d'un fait nouveau susceptible d'avoir un impact significatif sur la sécurité des personnes qui se sont prêtées à la recherche, il en informe sans délai l'autorité compétente et précise les mesures appropriées qu'il envisage de mettre en place. Si l'autorité compétente estime les mesures envisagées insuffisantes, elle peut prescrire au promoteur les mesures appropriées »* (Article R1123-60 du CSP).

¹⁶³ Cette harmonisation était nécessaire pour faire correspondre l'IND annual report des USA avec l'ASR européen.

¹⁶⁴ la fin de l'essai correspondant au terme de la participation de la dernière personne qui se prête à la recherche ou, le cas échéant, au terme défini dans le protocole.

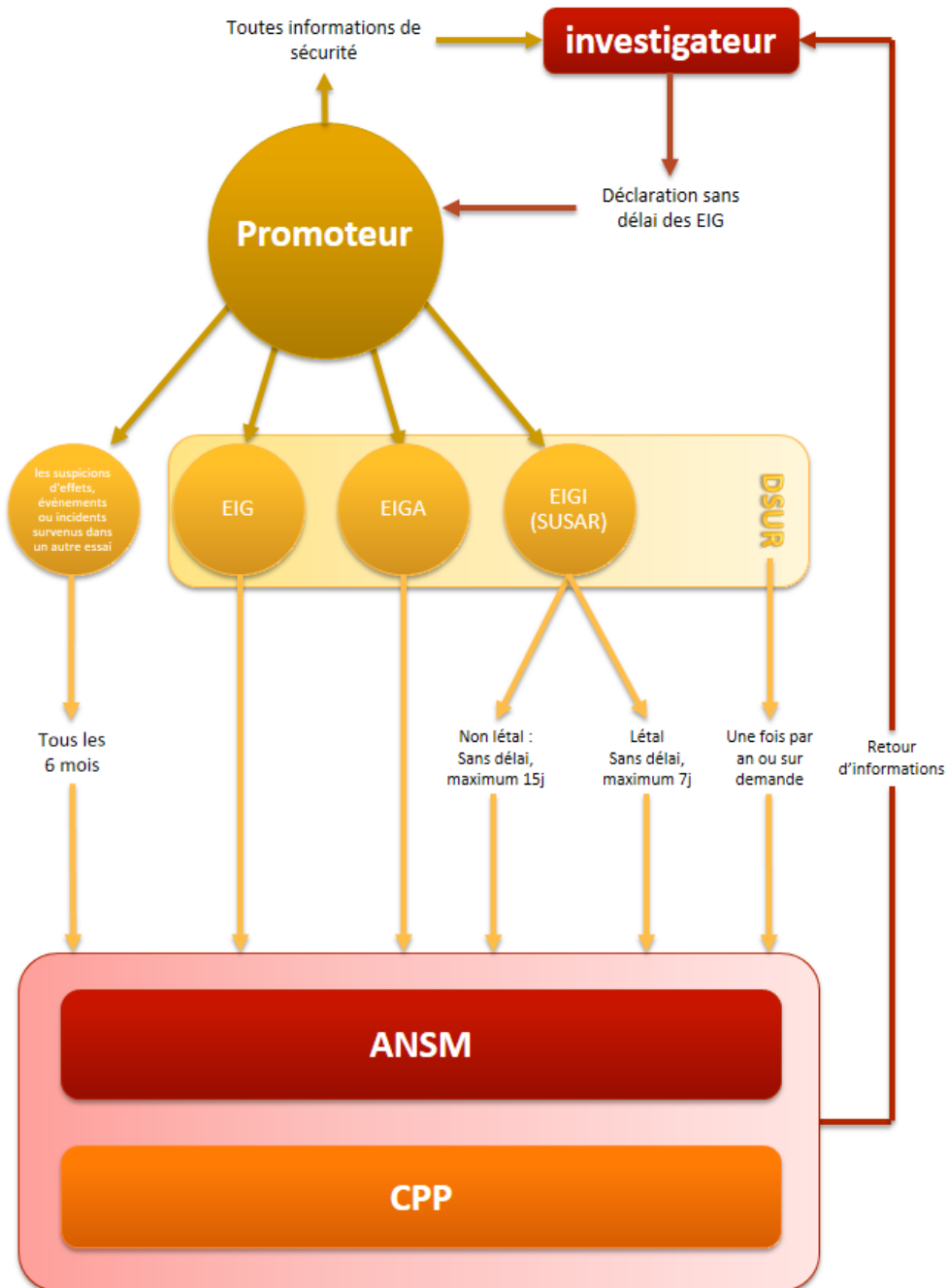


Figure 36 : Schéma de déclaration des cas dans le cadre des essais cliniques.
Mathieu Guerriaud©2012

Nous venons d'étudier la façon de classer, de repérer et de déclarer les effets indésirables, il est cependant nécessaire d'aborder un autre moyen de les recueillir. Ce moyen est essentiel et prend de plus en plus d'importance actuellement, il s'agit de la pharmacopidémiologie post AMM.

3. La pharmacoépidémiologie en pharmacovigilance

La pharmacoépidémiologie est née dans les années quatre-vingt, quand dans certains pays comme les USA, la quantité de notifications individuelles était trop élevée pour être correctement traitée[278]. Ce changement de méthode a aussi permis d'entrevoir un changement de point de vue. Du point de vue de l'épidémiologie, les notifications spontanées sont des informations peu significatives voire « pauvres » pour établir un lien significatif entre un médicament et l'effet indésirable supposé. Les USA ont massivement emprunté la voie de la pharmacoépidémiologie, au point que les notifications sont peu exploitées[278]. Comparativement la France a fait le pari de tenir compte et de traiter ces notifications grâce à ces CRPV qui font l'évaluation des notifications avant de les transmettre au système centralisé.

L'idéal est bien évidemment de faire cohabiter les deux systèmes, ce qui signifie que la France même si elle a amorcé la démarche, doit renforcer ses études pharmacoépidémiologiques comme le prévoit la loi du 29 décembre 2011[18]. Un des problèmes de la pharmacoépidémiologie c'est qu'en dehors des recherches académiques, qui souffrent d'un manque de moyens, la plupart des études sont réalisées par les laboratoires eux-mêmes[278]. Avec la loi du 29 décembre 2011[18] a lieu la création du GIP qui commande via des appels d'offres des études de pharmacoépidémiologie post-AMM.

En pharmacoépidémiologie, on distingue les études dites « *hypothesis-testing* » des études dites « *hypothesis-generating* ». Dans le cadre d'une étude post-AMM, une enquête *hypothesis-generating* aurait pour but de détecter des effets indésirables inattendus, tandis qu'une enquête *hypothesis-testing* aurait pour objectif de prouver que les suspicions d'effets indésirables préalablement formulées sont fondées[154].

Tableau 16 : avantages et inconvénients des principaux types d'études pharmaco-épidémiologiques[154, 279]

	Avantages	Inconvénient
Cohortes	Idéale pour étudier le risque médicamenteux Quantifie le risque absolu et le risque relatif	Impossible de voir les effets indésirables d'incidence inférieure à 1/10 000
Registres	Détection de cas supérieure à la notification spontanée Cas bien documenté	Problème d'estimation de l'étendue de la population
Cas-Témoins	Méthode la plus efficace pour les cas rares	Coût élevé, biais potentiel dans la sélection des témoins
Croisement de fichiers	Taille de population élevée Coût modérée	Problème de confidentialité



Figure 37 : l'épidémiologie dans le schéma de la preuve

a. hypothesis-generating

Typiquement les notifications spontanées font partie de la classe *hypothesis-generating* mais ne sont pourtant pas des études au sens où l'on l'entend couramment.

Prescription Event Monitoring

Des études mixtes entre la notification spontanée et la véritable étude pharmacoépidémiologique existent : les *Prescription Event Monitoring*. Les PEM sont des études de cohorte observationnelle généralement orientée sur les médicaments nouvellement mis sur le marché (elles ne sont pas interventionnelles dans le sens où rien n'affecte le choix du médecin dans la prescription). L'avantage par rapport au contexte des essais cliniques, c'est que le PEM étudie la médication « de tous les jours ».

Ces PEM ont été mis en place notamment au Royaume-Uni et en Nouvelle-Zélande. Les PEM sont nés de la confrontation des travaux du statisticien DJ Finney de 1965 [280] avec les observations d'Inman sur le practolol [281] (voir en ce sens Le practolol p.61). Inman va alors établir en 1980-1981 à Southampton le centre qui gèrera les PEM : la *Drug Safety Research Unit* (DSRU). La DSRU est interconnectée avec la base de remboursement du Royaume-Uni, elle sait donc quand un médicament est prescrit pour la première fois chez un patient. Dans ce cas précis elle envoie après 6 mois de traitement environ, un formulaire (le *green form*, voir en ce sens l'annexe p.216) au prescripteur qui recense tous les événements¹⁶⁵ qui ont eu lieu pendant ce laps de temps. Le remplissage du formulaire se fait sur la base du volontariat et n'est pas sujet à rémunération.

En moyenne 58 % des *green forms* sont renvoyés complétés et les cohortes sont d'environ 10 000 patients.

La base de données calcule ensuite une densité d'incidence notée ID_t .

$$ID_t = \frac{\text{nombre d'évènements durant la période } t}{\text{nombre de patient par mois sous traitement pendant la période } t} \times 1000$$

¹⁶⁵ Un évènement est alors défini comme tout nouveau diagnostic, la visite chez un spécialiste ou à l'hôpital, une détérioration de l'état général ou une amélioration, une réaction à un médicament etc.

Un ID anormalement élevé est alors un signal d'alerte pouvant suggérer une surveillance ou un arrêt de traitement. Ces signaux automatiques ont mis en évidence des problèmes tels que le rétrécissement du champ visuel sous vigabatrine, des intolérances gastro-intestinales sous acarbose, des ulcères œsophagiens sous alendronate, des diarrhées sous lansoprazole chez la personne âgées[154, 282].

Tableau 17: avantages et inconvénients des PEM [282]

Avantages du PEM	Inconvénient du PEM
<ul style="list-style-type: none">• Méthode non interventionnelle• Pratique de tous les jours• Pas de critères d'inclusion/exclusion• A l'échelle d'un état• Etudes sur les produits réellement dispensés à l'officine et pas sur la prescription• Tout événement est enregistré (et pas seulement les évènements que l'on pense imputable)• Une moyenne de 10000 patients permet de voir des effets rares• Permet de faire des comparaisons de profil de sécurité au sein d'une classe	<ul style="list-style-type: none">• Possible biais de sélection en raison d'un non-retour d'environ 40%• Se repose uniquement sur le médecin généraliste, et pas sur le pharmacien• Hétérogénéité de remplissage• Pas appliqué dans les hôpitaux• Les effets indésirables très rares ne sont pas forcément vus.

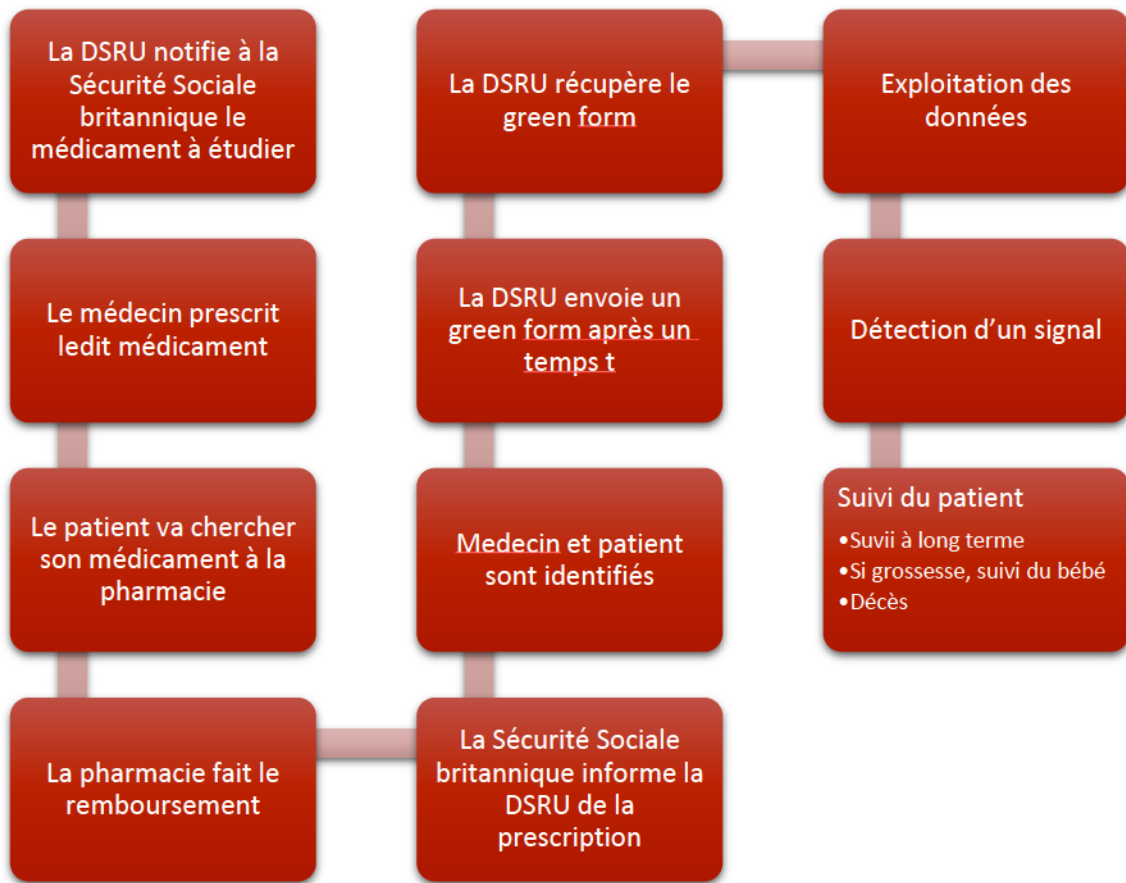


Figure 38 : schéma de fonctionnement d'un PEM (d'après [154])

b. hypothesis-testing

Etudes cas témoins

Elle consiste à comparer l'exposition à un facteur de risque suspecté dans une population de patients atteints par un effet indésirable étudié avec une population de témoins qui n'ont pas l'effet, mais pourrait être susceptible de l'avoir [154, 279]. L'on étudie ainsi le taux d'exposition des cas avec le taux d'exposition des témoins. Le but est la recherche d'un ou des facteurs d'exposition antérieurs à la maladie susceptibles de pouvoir l'expliquer.

Le plan d'étude croisé ou étude crossover

Ce type d'étude est utile dans la détection des effets indésirables survenant très rapidement après l'administration du médicament. Dans ce type d'étude, les cas sont identifiés, mais pas les témoins.

Dans cette étude c'est l'association de deux médicaments que l'on évalue à travers la comparaison de la fréquence d'exposition à un temps donné d'un événement, avec un autre temps donné, mais pour le même individu. De façon plus claire si l'on dispose d'un traitement A et d'un traitement B, une moitié des sujets reçoivent A puis B et une autre B puis A.

Ce système est critiqué du fait que le premier traitement administré peut, pharmacocinétiquement, être toujours présent dans l'organisme. Cependant ce type d'étude peut être intéressant dans certains cas.

Les cohortes

Elles incluent un large nombre de patients et sur une longue durée ce qui permet de voir la plupart des effets indésirables et en fonction de la durée, ceux qui apparaissent à distance de la prise du traitement. En principe les cohortes étudient un groupe exposé et un non-exposé, mais dans certain cas il n'y a qu'un bras. L'étude de cohorte à l'avantage de quantifier aussi bien le risque absolu que le risque relatif. Les cohortes a deux bras permettent de voir les effets indésirables rares (<1/1000) et ainsi de générer un signal de sécurité.

Après avoir détaillé les Effets indésirables et leur déclaration selon les cas de figure puis la pharmacoépidémiologie, nous aborderons la prolongation et la mise à profit de la pharmacovigilance à travers la gestion de risque et ses outils.

4. La gestion des risques et ses outils

La gestion des risques est un système qui s'entend comme *a priori* : il a pour objectif d'identifier, de caractériser et d'essayer de prévenir ou de stopper les risques inhérents aux produits de santé. Le but étant d'assurer que les bénéfices restent toujours supérieurs aux risques. Ce système peut être développé à de nombreux endroits et moments dans le cycle de vie du médicament. Nous l'avons déjà dit, l'on entrevoit l'étude de la vigilance dès le process de recherche et développement grâce notamment aux modèles *in silico* qui permettent (permettrons) de prédire dès la découverte d'une molécule de possibles problèmes de tolérance. Ces outils de design moléculaire et conformationnel existent déjà et permettent des comparaisons structurelles très rapides grâce aux bases de données. Ces techniques commencent, à peine, à passer des laboratoires de recherche et découverte de molécules aux laboratoires de prédiction de risques[278].

a. La notion de risque

La problématique du risque est complexe et évolutive, si Descartes et Bacon pensaient que l'on pourrait dominer les risques (primaires) de la nature pour améliorer nos vies, ils n'avaient pas envisagé les risques (secondaires) nés de l'activité de l'Homme[283]. Selon les disciplines, le risque ne s'entend pas de la même façon, ainsi en droit on entend le risque comme un « évènement dommageable dont la survenue est incertaine, quant à sa réalisation ou sa date de réalisation »[20]. En science, selon Bernoulli, on considère le risque comme « la valeur moyenne des conséquences d'événements affectés de leur probabilité ».

En matière de santé, le risque est présent en permanence, la médecine se complexifiant, l'évaluation du rapport bénéfice-risque est devenue incontournable est primordiale. Nous l'avons déjà dit, tout traitement présente un risque.

Par ailleurs on accepte en matière de Santé l'existence de deux types de risques : les risques identifiés (on a confirmation du lien de cause à effet) qui peuvent être acceptables ou non, et les risques potentiels dont la causalité est juste suspectée.

D'autres distinctions, en particulier d'échelle, sont aussi à prendre en compte[284] :

- le risque "moyen" (probabilité moyenne d'un risque) ;
- le risque individuel : même si, par exemple, un seul individu sur 1 000 est concerné par le risque, ce dernier le subit individuellement ;
- le risque collectif.

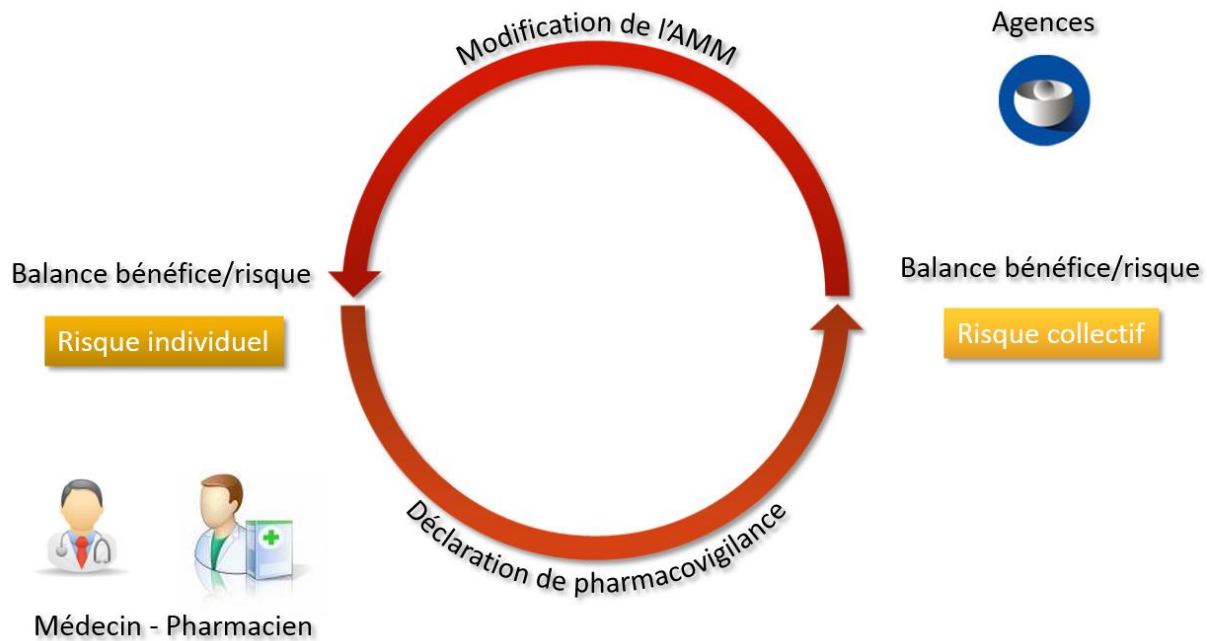


Figure 39 : interaction entre risque individuel et risque collectif dans le cadre de la pharmacovigilance.
Mathieu Guerriaud©2012

Il faut noter que les sciences de la Santé sont confrontées bien sûr à la définition scientifique, mais aussi à la définition juridique : ainsi à plusieurs reprises, notamment dans le domaine de l'information au patient, la notion de risque a été discutée. (arrêt de la Cour de Cassation du 21 février 1961, arrêt n°426 du 25 février 1997 de la Cour de cassation, loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 insiste sur la nécessité d'informer l'utilisateur sur le risque)

b. Vers une nécessité des plans de gestion de risques

Plusieurs crises à travers le monde (Posicor®, Rezulin®, Baycol® et enfin et surtout Vioxx®) ont conduit les autorités européennes à mettre en place les plans de gestion de risques (*Risk Management Plan*). Ainsi le principe de plan de gestion de risque est apparu en 2001 lors de la « vague » de réformes de la législation européenne et dès 2002 l'EMA met en place un

groupe de travail *ad hoc* pour la mise en place des PGR. Ce groupe *European Risk Management Strategy Facilitation Group (ERMS)* sera composé de la France, du Danemark, de l'Allemagne, de l'Espagne, du Royaume-Uni, de la Suède et de la direction de l'EMA[285].

Finalement ce principe sera consacré au cours de l'année 2004 avec la directive 2004/27/CE « description détaillée du système de pharmacovigilance et, le cas échéant, de gestion du risque que le demandeur mettra en place » mais la réalité des plans de gestion de risque ne sera détaillée qu'avec les guidelines européennes *European Guideline on Risk Management for Medicinal Products for Human Use* publiée en novembre 2005 EMEA/CHMP/96268/2005 et intégrée au chapitre I.3 du Eudralex Volume 9A¹⁶⁶.

Les guidelines précédemment citées furent modifiées en 2012, avec l'arrivée des nouvelles guidelines concernant la pharmacovigilance. Les nouvelles guidelines dans leur module V[286] apportèrent un certain nombre d'ajustements très à propos. (Voir en ce sens Module V Risk management systems p.187)

c. Mise en place d'un plan de gestion de risques

Un plan de gestion de risque peut théoriquement être lancé aussi bien en pré-marketing qu'en post-marketing, et concerne obligatoirement :

- Les AMM de nouvelles substances actives
- Les AMM de Bio-similaires
- Les Produits médicaux hybrides nécessitant des actions de minimisation de risque
- Les AMM de médicament à usage pédiatrique (*Paediatric Use Marketing Autorisation PUMA*)
- En cas de changement important dans les caractéristiques de l'AMM (nouvelle voie d'administration, nouveau dosage, nouveau process biotechnologique, nouvelles indications, indication pédiatrique)

¹⁶⁶ Eudralex Volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union / Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use

Cette procédure s'applique particulièrement pour les AMM délivrées en procédure centralisée, mais il est possible de les appliquer en procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée. C'est l'autorité compétente de l'État Membre ou de l'État Membre de référence qui doit alors être contacté. Le PGR peut être demandé à tout moment par les autorités sanitaires et peut être mis en place aussi à l'initiative du titulaire d'AMM en cas d'évolution du profil de sécurité du médicament[287].

Avec l'arrivée des nouvelles BPPV, d'autres situations, de modification, réclament un PGR[286] :

- Un nouveau dosage
- Une nouvelle voie d'administration
- Une nouvelle technique de fabrication
- Un changement important d'indication

Dans les guidelines est rappelé que le management d'un risque se déroule en 5 étapes :

- Collecte de données
- Identification et analyse
 - Quantification du risque
 - Evaluation du bénéfice
- Evaluation
 - Balance bénéfice-risque
 - Comment augmenter le ratio
- Planification
 - Caractérisation du risque, diminution de celui-ci
 - Outils d'amélioration du bénéfice
- Mise en œuvre du Plan

Cependant si de multiples risques sont détectés, il est évident que la gestion en est complexifiée.

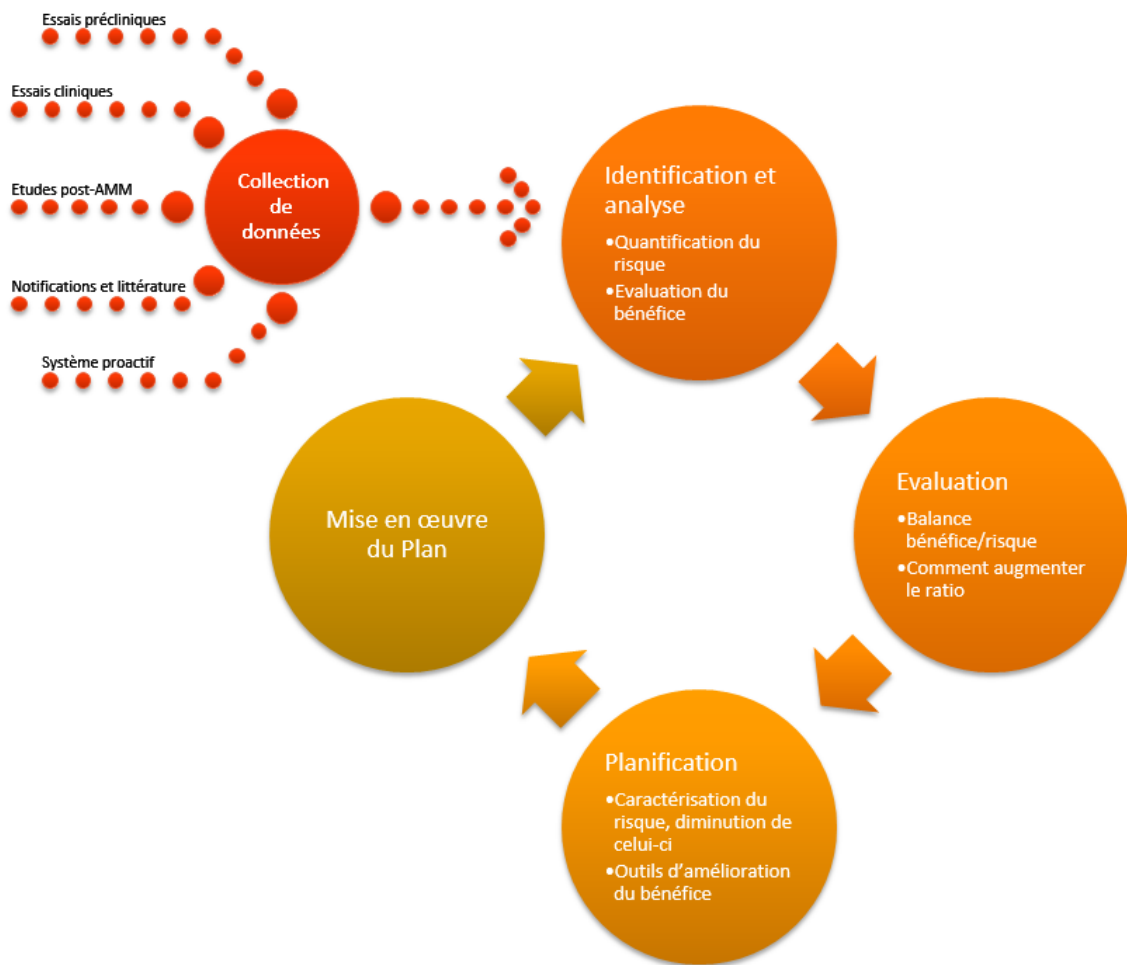


Figure 40 : Composition d'un Plan de Gestion de Risque.
Mathieu Guerriaud©2012

Le PGR en Union Européenne

Le PGR Européen remplace la gestion du risque dans le cadre de la balance bénéfice-risque. Ce PGR prend mieux en compte les disparités démographiques, de systèmes de santé, de population cibles ou encore d'épidémiologie géographique dépendante. Ces plans de gestion de risque, en comparaison avec ceux décrits dans le volume 9, se veulent donc plus modulaires.

Des devoirs

Les titulaires d'AMM doivent s'assurer de contrôler en permanence les risques de leurs produits, et ce en conformité avec la législation, et rapporter les résultats de ces monitorings aux autorités. Ils doivent minimiser les risques et maximiser les bénéfices (cette notion est

nouvelle, elle apparaît en 2012) ce qui inclut la validation de toutes les informations fournies et une bonne et rapide communication de ces dernières quand elles sont disponibles

Les autorités ont pour rôle de contrôler les ratios bénéfiques-risques des médicaments et valider les rapports des titulaires d'AMM, mais aussi ceux des professionnels de santé voire des patients. Elles doivent également prendre les mesures réglementaires permettant de minimiser les risques et de maximiser les bénéfices.

Par ailleurs elles ont l'obligation de s'assurer de la mise en place du PGR et que la communication a bien lieu entre les différents intéressés. Elles doivent également s'assurer que si un générique ou un biosimilaire existent, les titulaires d'AMM de ces derniers soient au courant des modifications du PGR du princeps.

Des objectifs

Les objectifs obligatoires des PGR européens sont d'une part définis par les GVP[286] mais aussi par le règlement d'exécution (UE) n ° 520/2012[288] :

- Indiquer comment caractériser les profils de sécurité des médicaments
- Documenter les mesures qui préviennent ou minimisent les risques et évaluer leur efficacité
- Documenter les obligations post-AMM qui ont été imposées en cas d'AMM conditionnelles
- Décrire ce qui est connu ou non à propos du profil de sécurité
- Indiquez le niveau de certitude d'efficacité sur de larges populations et documentez le besoin d'études sur l'efficacité dans la phase de post-autorisation.
- Indiquer comment l'on peut mesurer l'efficacité de l'application du PGR

Composition du PGR européen

Le nouveau PGR européen se décompose en 7 chapitres (autrefois deux parties) :

(1) Aperçu du produit (product overview)

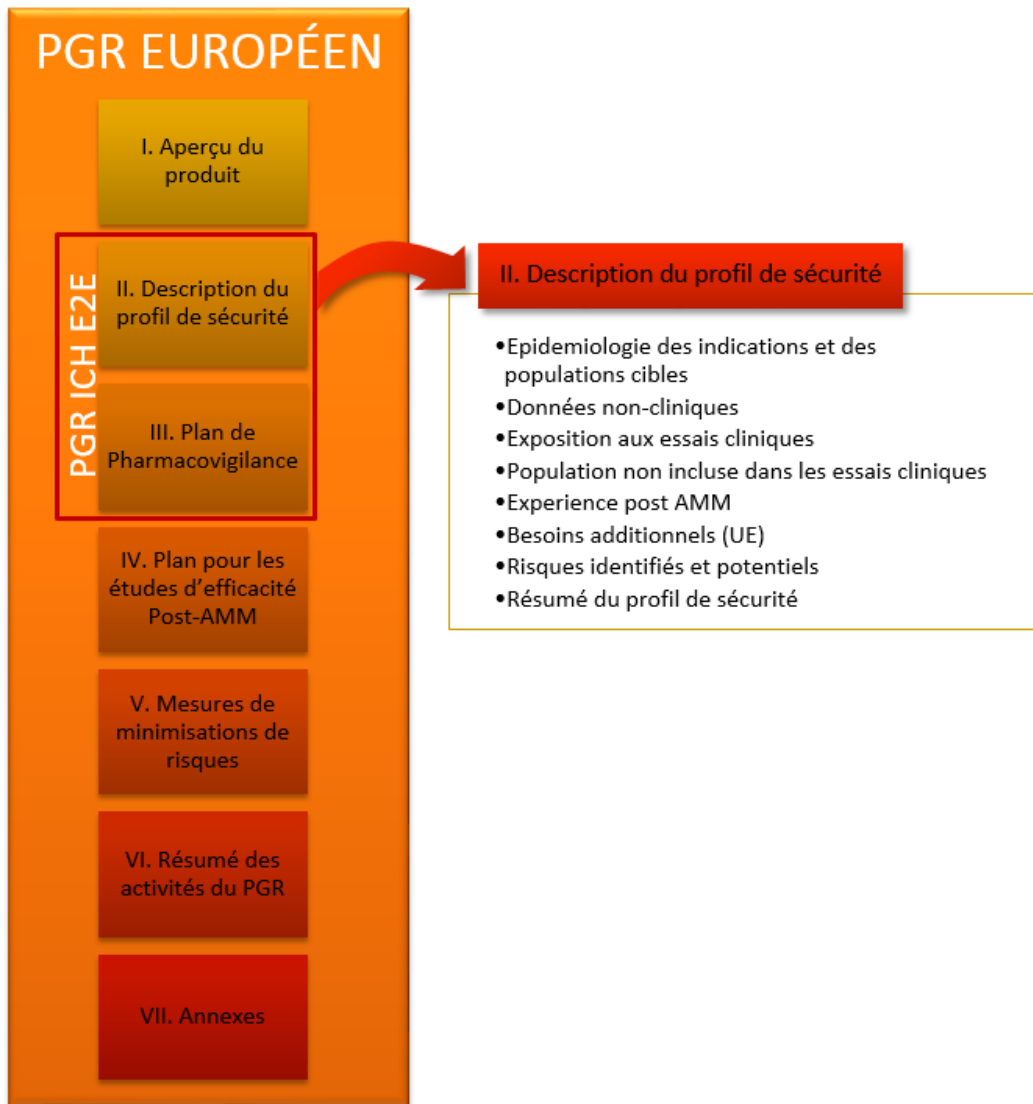


Figure 41 : composition du PGR Européen version 2012 Mathieu Guerriaud © 2012

Il s'agit d'un ensemble de données administratives élémentaires concernant le médicament comme le nom de la substance active, la classe, le nom du titulaire de l'AMM.

(2) Description du profil de sécurité (safety specification)

La description du profil de sécurité est décomposée en plusieurs parties :

- Epidémiologie des indications et des populations-cibles
 - Il s'agit ici de décrire les informations sur la prévalence, l'incidence, la morbidité... le tout dans un esprit de population cible.

- Données non-cliniques
 - Il s'agit ici de décrire les toxicités, les interactions, la pharmacologie.
- Exposition aux essais cliniques
 - Cette partie permet de voir quelles sont les limites de l'essai clinique en matière de données de sécurité, notamment au regard des critères d'inclusion ou d'exclusion. Doivent être mentionné : âge, genre, origine raciale, pathologie préexistante, mais aussi quand cela est possible et important le type génétique. En effet certains sous population porteuse d'allèles spécifiques sont des métaboliseurs lents ou sont déficients en enzymes
- Population non incluse dans les essais cliniques
 - Il s'agit ici de décrire les populations non ou peu étudiées telles que la population pédiatrique, gériatrique, les insuffisants rénaux ou hépatiques, les femmes enceintes ou allaitantes.
- Expérience post AMM
 - Il s'agit ici d'évaluer le nombre de patients traités en post autorisation, d'évaluer les pratiques médicales qu'elles soient recommandées ou hors AMM. Seront aussi mentionnées ici les études post-AMM, en particulier si les populations de ces études n'étaient pas des cibles des essais cliniques
 - Cette partie référence toutes les actions prises par les autorités ou le titulaire d'AMM pour des raisons de sécurité.
- Besoins additionnels (UE)
 - Seront décrits ici les risques d'overdose, de transmission d'agents infectieux, les détournements, les potentielles erreurs de médication, les potentielles utilisations hors AMM pédiatriques et les risques s'y afférents
- Risques identifiés et potentiels
 - Il s'agit ici de décrire les nouveaux problèmes identifiés, les nouvelles études rapportant de tels problèmes, les détails sur les risques identifiés en pré et post AMM
- Résumé du profil de sécurité

(3) Plan de Pharmacovigilance (Pharmacovigilance plan)

Le plan de pharmacovigilance est la suite logique de la partie de description du profil de sécurité, dans le sens où ce plan a pour but d'identifier et caractériser les problèmes de sécurité qui y auront été décrits ou découverts. Ce plan, dans le cadre du PGR, a un but uniquement analytique, en effet il ne décrit pas comment réduire ou prévenir les risques qui y sont identifiés.

Le plan de pharmacovigilance regroupe des activités dites de routines et des activités dites additionnelles.

Pour les activités de routine, il s'agit de celles classiques et obligatoires (décrites dans la directive 2001/83/CE et dans le règlement 726/2004) qui sont décrites dans le PSMF.

Pour les activités additionnelles, elles englobent les essais non cliniques et cliniques, les études interventionnelles ; ces études peuvent être nécessaires quand l'on a seulement une vision à court terme des effets d'un médicament, ou si l'on a détecté des effets carcinogènes par exemple. D'autres études comme des études de pharmacocinétique ou des études pharmacoépidémiologiques peuvent également être nécessaires. Si des activités additionnelles sont nécessaires, elles doivent être présentées sous forme de plan d'action et sous forme de tableaux

De très nombreux types d'étude épidémiologique peuvent être utilisés pour la réalisation du plan de pharmacovigilance :

- Sites sentinelles
- Projet de monitoring intensif
- Prescription Event Monitoring PEM
- Registres
- Etudes comparatives Observationnelles
- Etudes croisées
- Cohorte
- Cas-témoins
- Essais cliniques
- Occurrences de maladies

(4) Plans pour les études d'efficacité post-AMM (Plans for post-authorisation efficacy studies)

Des études post-AMM d'efficacité peuvent apparaître nécessaires pour attester de l'action du médicament, notamment en cas de médicament pédiatrique ou de médicament innovant. Dans une même logique est demandé un résumé de données d'efficacité post-AMM et un tableau, quand cela est nécessaire, de toutes les études post-AMM, menées.

(5) Mesures de minimisation du risque (Risk minimisation measures)

Les titulaires d'AMM doivent prendre en charge les problèmes évoqués dans le chapitre « description du profil de sécurité du médicament », à travers un plan de pharmacovigilance, mais il arrive fréquemment que ce seul plan ne puisse suffire, à un tel point qu'il est désormais développé en routine.

Ainsi, si le RCP, la notice et les indications du médicament ne sont pas considérés comme suffisamment adéquats pour fournir les garanties de sécurité, la minimisation des risques est requise et nécessite alors la mise en place du plan.

Les plans de minimisations de risques, pour les produits à population cible ou indications spécifiques, doivent être déclinés pour chaque spécificité :

Ainsi seront créés des plans de routine pour : par exemple si une molécule est à la fois PMO dans certains pays et PMF dans d'autres, un plan pour chaque statut sera nécessaire. Outre le statut légal, ces plans peuvent porter sur le nombre d'unités de prises par boîtes et le nombre de renouvellements, afin de « contrôler » artificiellement les visites chez le prescripteur pour contrôle.

Dans d'autres cas, des plans additionnels seront nécessaires, cela sera le cas avec certains produits à effet indésirable spécifique, comme un allongement du QT, nécessite un plan spécifique pour les cardiologues. Souvent ces plans sont menés par le biais de *dear doctor letter*, qui à notre avis ne semble pas être un moyen très efficace, car ces lettres sont souvent filtrer par le secrétariat ou jeter sans lecture, par le praticien, parfois en raison d'une confusion

avec le matériel marketing. Des plans de formation obligatoire avant usage seraient sûrement plus intéressants (de tels plans ont été mis en place pour des médicaments comme le Zypadhéra®, en raison des effets indésirables et des possibles syndromes post-injection : « Elles consistent en l'information des professionnels de santé [médecins prescripteurs, pharmaciens, infirmiers] concernant les risques liés à l'administration de Zypadhera® et la remise d'un carnet de suivi du patient. Ces mesures seront mises en place par le laboratoire dans chaque établissement avant la mise à disposition du médicament. »[289]).

Tableau 18: exemple de plan de minimisation de risque tel que proposé dans le Volume 9A Eudralex [287].

Médicament tératogène	
Activités de Routine	Activités supplémentaires
<ul style="list-style-type: none"> • Informer et contraindre à la prise d'une contraception efficace • Vérifier par un test β-HcG négatif. 	<ul style="list-style-type: none"> • Développer un plan d'éducation thérapeutique se reposant sur le dialogue avec le pharmacien, ses conseils le tout à l'aide d'un carnet de suivi. • Limiter le conditionnement à 1 mois de prise

En ce qui concerne le matériel pédagogique visant à minimiser les risques, celui-ci est visé dans les grandes lignes par le CHMP, puis le matériel définitif est vérifié et autorisé par les autorités nationales.

Il est impératif de mesurer et valider la minimisation des risques et ceci à chaque endroit dans le cycle de vie d'un produit pour assurer que le taux de réactions défavorables est réduit au minimum et que le profil bénéfice-risque global est optimisé.

(i) *Réduction des erreurs médicamenteuses*

Le plan de minimisation de risque doit tenir compte de la prévention des erreurs médicamenteuses. Cette étape de prévention des erreurs médicamenteuses doit être faite préalablement à toute étape marketing :

- le choix du nom de fantaisie ne doit pas ressembler à un autre, ne doit pas conduire à une confusion thérapeutique, ou faire référence à la composition du produit pour cela il convient pour le titulaire de l'AMM de se référer à la *Guideline on the Acceptability of Invented Names for Human Medicinal Products Processed through the Centralised Procedure* [290]. L'utilisation de nombre et d'abréviation est possible, mais doit être utilisée de façon raisonnable (c'est généralement le cas pour les vaccins) et logique afin de faciliter l'identification du produit par les professionnels de santé ou les patients. Ce même nom ne doit pas avoir une connotation négative, en ce sens il convient de faire attention aux différentes langues de l'UE.
- La présentation ne doit pas ressembler à une autre :
 - la forme galénique ne doit pas ressembler à certaines formes spécifiques de certains médicaments, il est généralement préférable de faire varier les formes, tailles couleur et d'inscrire sur un comprimé ou une gélule un signe propre[290].
 - Le packaging ne doit pas ressembler à un autre packaging déjà existant afin de ne pas entraîner de confusion chez les patients. Entre deux dosages d'un même médicament, le packaging doit être suffisamment clair pour ne pas induire d'erreur[290]
- Les instructions d'utilisation doivent être très claires afin par exemple que l'on ne se trompe pas de voie d'administration ou de calcul de posologie. Il est parfois nécessaire de prévoir un plan de formation des professionnels de santé ou *a minima* une notice spécifique pour les produits particulièrement complexes à manipuler[290]. (Dans le cas où une erreur de voie ou de dose peut potentiellement être létale)
- La prévention de l'ingestion/utilisation par les enfants doit être toujours pensée[290].

(ii) *Plan de communication*

La communication sur le risque est un point primordial des plans de minimisation et de gestion de risque. Les patients tout comme les professionnels de santé ont besoin d'informations précises, claires et bien pensées. En ce sens, la notice est le premier support de communication reconnu en matière de médicament, mais un matériel éducatif supplémentaire peut être mis à disposition[287]. (attention il ne faut pas confondre les plans de communication sur le risque, et les plans de communication de crises)

Ce matériel éducatif peut avoir plusieurs buts :

- Améliorer la compréhension d'un risque spécifique
- Améliorer la compréhension des mesures visant à réduire la fréquence et la sévérité du risque.
- Améliorer la détection afin qu'elle soit plus précoce pour traiter le plus vite possible l'effet indésirable.

Ce matériel peut se présenter sous différentes formes :

- Une lettre (*dear doctor letter*)
- Un guide de prescription (médecin)
- Un guide de dispensation (pharmacien)
- Un guide d'administration
- Une checklist de question de compréhension pour le patient, et une checklist des actions pré-prescription et pré-dispensation.
- Des brochures d'information-patient
- Des programmes de formations (papier, internet, mobile, serious game...)

Il est recommandé d'avoir recours à des experts pour gérer la communication sur les risques.

(iii) *Le dossier d'AMM*

L'autorisation d'AMM en elle-même concourt au plan de gestion de risque dans le sens où elle impose souvent des conditions ou des restrictions à l'utilisation des produits. Afin de prévenir certains risques des restrictions de prescription (prescription hospitalière, par un spécialiste par exemple) ou de délivrance (délivrance pour 7 jours, pas de renouvellement autorisé par exemple) sont mises en place. Ces conditions sont inscrites dans le RCP dans la partie dite « statut » ou « statut légal ».

Un des problèmes que posent ces restrictions est la notion de spécialistes, en effet cette notion n'est pas uniforme au sein des États Membres de l'Union Européenne. L'Union Européenne dans la directive 2005/36/CE du 7 septembre 2005, relative à la reconnaissance des qualifications professionnelles, permet la reconnaissance des diplômes de spécialistes au sein de l'UE, mais n'uniformise pas ces derniers et ne définit pas ce qu'est un médecin

spécialiste. C'est pourquoi souvent le RCP fait figurer que le médicament doit être administré par un médecin « expérimenté ayant l'habitude de traiter la maladie donnée » [287].

Il est également possible de créer une obligation d'enregistrement du patient sur un registre, c'est le cas en France avec les produits dérivés du sang.

Tableau 19 : éléments clefs des plans de minimisation des risques

Plan de minimisation des risques :

Objectifs des activités de minimisation des risques :

- activités de routine
- activités additionnelles et justification de leur besoin
- évaluation de l'efficacité des activités de minimisation des risques
- cibles des activités de minimisation des risques
- dates butoir de l'évaluation

(6) Résumé du PGR (Summary of activities in the risk management plan by medicinal product)

Ce résumé du PGR est un document public qui suit un format prédéfini par les GVP :

Pour chaque indication :

- Aperçu de l'épidémiologie de la pathologie
- Résumé des données d'efficacité existantes

Pour le produit :

- Résumé des problèmes de sécurité
- Résumé des activités de minimisation de risque
- Plan de développement post AMM
- Etudes dans le cas d'AMM conditionnelles
- Changement majeur du PGR dans le temps

d. Le PGR selon le modèle français

En droit français, le plan de gestion de risque est apparu avec le décret n° 2008-435 du 6 mai 2008¹⁶⁷[291] qui transpose le droit européen (directive 2004/27/CE). Il crée un article R5121-25 du CSP qui stipule que le dossier d'AMM est complété par « La description du système de pharmacovigilance prévu par le futur titulaire de l'autorisation ou par l'entreprise exploitant la spécialité pharmaceutique et, le cas échéant, du plan de gestion de risque ». Ce décret était complété par la décision du 7 mai 2008¹⁶⁸ qui ne fait que reprendre les caractéristiques du PGR décrites dans le Eudralex Volume 9A.

C'est le Décret n° 2012-1562 du 31 décembre 2012 qui vient transposer la directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés.

Tableau 20 : modèle type de plan de gestion de risque prévu à l'article r. 5121-25 du code de la santé publique

<p style="text-align: center;">MODÈLE TYPE DE PLAN DE GESTION DE RISQUE PRÉVU À L'ARTICLE R. 5121-25 DU CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE</p> <p>A la demande prévue par l'article R. 5121-21 est joint un dossier comprenant les renseignements et documents suivants, mis à jour en tant que de besoin, présentés conformément à l'arrêté mentionné à l'article R. 5121-11 :</p> <p>1° Les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques ;</p> <p>2° Les résultats des essais précliniques et des essais cliniques ;</p> <p>3° Un résumé décrivant le système de pharmacovigilance du futur titulaire de l'autorisation ou de l'entreprise exploitant la spécialité pharmaceutique et comprenant les éléments suivants :</p>

¹⁶⁷ Décret n°2008-435 du 6 mai 2008 relatif à la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques à usage humain

¹⁶⁸ Décision du 7 mai 2008 relative au modèle type de plan de gestion de risque et prise en application de l'article R. 5121-25 du code de la santé publique

- a) Une déclaration signée par le demandeur par laquelle il atteste que le futur titulaire de l'autorisation ou l'entreprise exploitant la spécialité pharmaceutique dispose d'une personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance dans un Etat membre de l'Union européenne ou un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen ;
- b) L'Etat membre dans lequel la personne qualifiée réside et exerce ses activités ;
- c) Les coordonnées de la personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance;
- d) Une déclaration signée par le demandeur par laquelle il atteste que le futur titulaire de l'autorisation ou l'entreprise exploitant la spécialité pharmaceutique dispose des moyens nécessaires pour s'acquitter des tâches et des responsabilités qui lui incombent en matière de pharmacovigilance ;
- e) L'adresse du lieu de conservation du dossier permanent du système de pharmacovigilance correspondant au médicament concerné ;

3° bis Le plan de gestion des risques décrivant le système de gestion des risques dont le modèle est fixé par la Commission européenne, à mettre en place par le futur titulaire de l'autorisation ou l'entreprise exploitant la spécialité pharmaceutique pour le médicament concerné, accompagné de son résumé ;

4° Les indications thérapeutiques, les contre-indications et les effets indésirables ;

5° La posologie, la forme pharmaceutique, les mode et voie d'administration et la durée présumée de stabilité ;

6° Des explications sur les mesures de précaution et de sécurité à prendre lors du stockage du médicament, de son administration au patient et de l'élimination des déchets ;

7° Une déclaration du demandeur attestant que les essais cliniques réalisés en dehors de l'Union européenne ou de l'Espace économique européen répondent à des exigences éthiques équivalentes à celles de la directive 2001/20/ CE du 4 avril 2001 ;

8° Une déclaration attestant que le fabricant de la spécialité pharmaceutique a vérifié que le fabricant de la substance active a respecté les bonnes pratiques de fabrication en effectuant des audits.

Cette déclaration mentionne la date de l'audit et atteste que les résultats obtenus permettent d'affirmer que la fabrication est conforme aux bonnes pratiques de fabrication.

9° Une ou plusieurs maquettes ou échantillons du conditionnement extérieur et du conditionnement primaire et, s'il y a lieu, le projet de notice accompagné des résultats de l'évaluation portant sur la lisibilité, la clarté et la facilité d'utilisation de cette dernière, réalisée en coopération avec des groupes cibles de patients ;

10° Une copie des décisions autorisant la fabrication de la spécialité concernée et délivrées, selon le cas, soit en vertu de la législation nationale du fabricant, soit en application des articles R. 5124-6, R. 5124-7 et R. 5124-10 ou, le cas échéant, copie des récépissés des demandes d'autorisation si lesdites demandes n'ont pas encore donné lieu à décision ;

11° Une copie des autorisations de mise sur le marché obtenues pour ce médicament, soit dans un autre Etat membre de l'Union européenne ou Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen, soit dans un pays tiers, accompagnées des résumés des informations de sécurité comprenant les données qui figurent dans les rapports périodiques actualisés de sécurité, lorsqu'ils sont disponibles, et les notifications d'effets indésirables suspectés, des résumés des caractéristiques du produit et des notices lorsque les autorisations ont été obtenues dans un autre Etat membre de la Communauté européenne ou Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen ;

12° La liste des Etats membres de l'Union européenne ou Etats parties à l'accord sur l'Espace économique européen dans lesquels des demandes d'autorisation de mise sur le marché pour le même médicament ont été déposées et sont à l'examen, accompagnée des résumés des caractéristiques du produit et des notices proposés ;

13° Une copie des décisions de refus d'autorisation de mise sur le marché de ce médicament intervenues dans un Etat membre de l'Union européenne ou Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen ou dans un pays tiers, accompagnée de leurs motifs ;

14° L'évaluation et l'indication des risques que le médicament est susceptible de présenter pour l'environnement ; cet impact est étudié et, au cas par cas, des dispositions particulières visant à le limiter sont envisagées.

Trois situations peuvent justifier la mise en place d'un PGR national selon la « Liste des critères et des situations à prendre en compte pour analyser le besoin d'un PGR national »[292] :

- 1) Situations liées à l'organisation du système de soins & Pratique médicale (prescription/délivrance/administration/surveillance du patient)
 - Conditions d'accès au produit (ex. stupéfiants)
 - Pratiques de prescription spécifiques à la situation française (ex. prescription des hypnotiques, anxiolytiques, antibiotiques,...)
 - Recommandations de prescription définies par les autorités françaises (ex campagne de vaccination nationale notamment contre l'hépatite B)
 - Risque d'utilisation non conforme à l'AMM (mésusage au sens large)
 - Risques potentiels liés aux conditions d'utilisation du produit
- 2) Situations relatives au produit
 - Offre thérapeutique différente/profil d'interactions médicamenteuses
 - Risque de pharmacodépendance (usage abusif ou mésusage)
 - Perception locale du risque ; Classe de produit pour laquelle il y a déjà eu des problèmes en France
- 3) Situations relatives à la pathologie
 - Épidémiologie particulière (ex pneumocoque)

Précédemment nous avons parcouru le chemin de l'Histoire, désormais nous venons d'arpenter le chemin actuel de la pharmacovigilance : nous avons découvert le panorama de son champ d'application, mais aussi les différents acteurs qui concourent au fonctionnement du système et surtout nous avons abordé la raison d'être de la pharmacovigilance : les effets indésirables et leur traitement. Nous avons pu également découvrir deux outils récents et complémentaires de la traditionnelle déclaration spontanée, à savoir, les études de pharmaco épidémiologie et la gestion de risque.

Ces nouveaux outils sont l'illustration que la pharmacovigilance est une structure qui s'érige et change de façon exponentielle. Une structure qui s'intègre dans un réseau européen et mondial, mais qui pour autant nécessite encore de nombreux perfectionnements et améliorations.

B. Analyse d'une structure qui se construit

Chapitre 1. Quel degré d'harmonisation pour la Pharmacovigilance en Union Européenne ?

Il semble particulièrement complexe de définir quel serait le niveau suffisant d'harmonisation dans le domaine de la santé et en particulier dans le domaine de la pharmacovigilance. De prime abord, la santé peut prétendre à l'application du droit de subsidiarité, et ainsi rester de la compétence propre des États Membres. Cependant dans les faits cela est plus complexe, car depuis de nombreuses années la CEE puis l'UE a légiféré dans le domaine de la santé. Il a été créé, dès 1965, une définition européenne du médicament puis en 2001 un code communautaire du médicament. En parallèle, progressivement, les demandes d'AMM sont réalisées de façon centralisée.

Ainsi l'Union Européenne prend aujourd'hui une place prépondérante dans le domaine de la santé. La pharmacovigilance n'est pas en reste puisqu'avec les nouvelles législations de 2010, de nombreuses améliorations de la pharmacovigilance européenne ont été opérées. Tous ces renforcements et ces transferts de compétence des États Membres vers l'Union, semblent assez logiques puisque cette dernière tend de plus en plus, à passer d'une confédération

d'États¹⁶⁹ à une fédération. Reste à savoir comment l'uniformisation des mesures va pouvoir tenir compte des spécificités de chaque État Membre.

1. Le fonctionnement de la pharmacovigilance au niveau central européen

a. La réglementation européenne

Des traités, des directives et des règlements qui encadrent et mettent en œuvre la pharmacovigilance européenne

Les principaux textes fondateurs en matière de Santé et de Pharmacovigilance

Pour pouvoir édicter des Règles normatives en matière de Santé et donc de Pharmacovigilance, le droit matériel européen repose sur plusieurs éléments distincts :

- Le droit primaire : il se compose des traités européens. Le traité fondateur fut le traité de Rome en 1958, il sera remanié à plusieurs reprises, dont la dernière fois par le traité de Lisbonne en 2009. On donne désormais à ce traité de Rome modifié, le nom de : Traité de fonctionnement de l'Union Européenne (TFUE).
- Le droit dérivé : c'est une série d'actes dont la liste figure aujourd'hui à l'article 288 du TFUE : Règlement, Directive, Décision, Recommandation, Avis.

Le règlement, la directive et la décision sont des actes législatifs dits décisifs.

Les règlements sont des actes contraignants, qui doivent être mis en œuvre dans leur intégralité, dans toute l'Union européenne, alors que les directives, bien qu'elles aussi contraignantes, fixent des objectifs à tous les pays de l'UE, mais laissent à chacun le choix des moyens pour les atteindre.

¹⁶⁹ Le confédéralisme européen, s'il n'est pas affiché sous ce terme, existe bel et bien dans les faits puisque certains attributs majeurs étatiques tel que le contrôle de la monnaie sont d'ores et déjà partagés.

La première directive marquant l'entrée du médicament dans le champ de compétence de la communauté européenne fut la directive 65/65/CEE[293]. La Pharmacovigilance n'est pas encore évoquée dans cette directive puisque cette organisation n'existe pas de façon officielle, il est encore trop tôt. Pour autant, la directive dans son chapitre III prévoit les mesures de « Suspension et retrait de l'autorisation de mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques ».

La directive 2001/83/CE est une pierre d'étape en matière de santé au sein de l'Union européenne, elle a institué un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Dans son titre IX est évoquée la pharmacovigilance, de l'article 101 à l'article 108[21]. Cette directive sera modifiée à de nombreuses reprises, notamment par la directive 2004/27/CE, qui évoque pour la première fois les plans de gestion de risques et qui avec le règlement 726/2004[294] va instaurer des mesures de transparence, de communication et de centralisation des données. Ce dernier règlement a été notamment créé pour renforcer les procédures de contrôles [295].

Ces textes à peine entérinés, il sera décidé une étude indépendante à la demande de la Commission Européenne ainsi qu'une consultation publique[296, 297] dans le cadre d'une démarche qualité et dans le but de faire un audit en vue d'une amélioration continue de la législation. Ces deux procédures et des analyses poussées vont permettre la rédaction de projets de textes[298] qui conduiront à la directive et au règlement de 2010.

La directive 2010/84/UE[22] et le règlement UE N° 1235/2010 [299]viennent compléter et refondre la législation concernant la pharmacovigilance, on appellera l'ensemble de ces deux textes : « le paquet pharmacovigilance ». La notion de « paquet législatif » est désormais une pratique courante de l'Union européenne : associer plusieurs textes portant sur un même sujet pour les discuter et les publier de concert afin d'assurer une bonne péréquation des mesures.

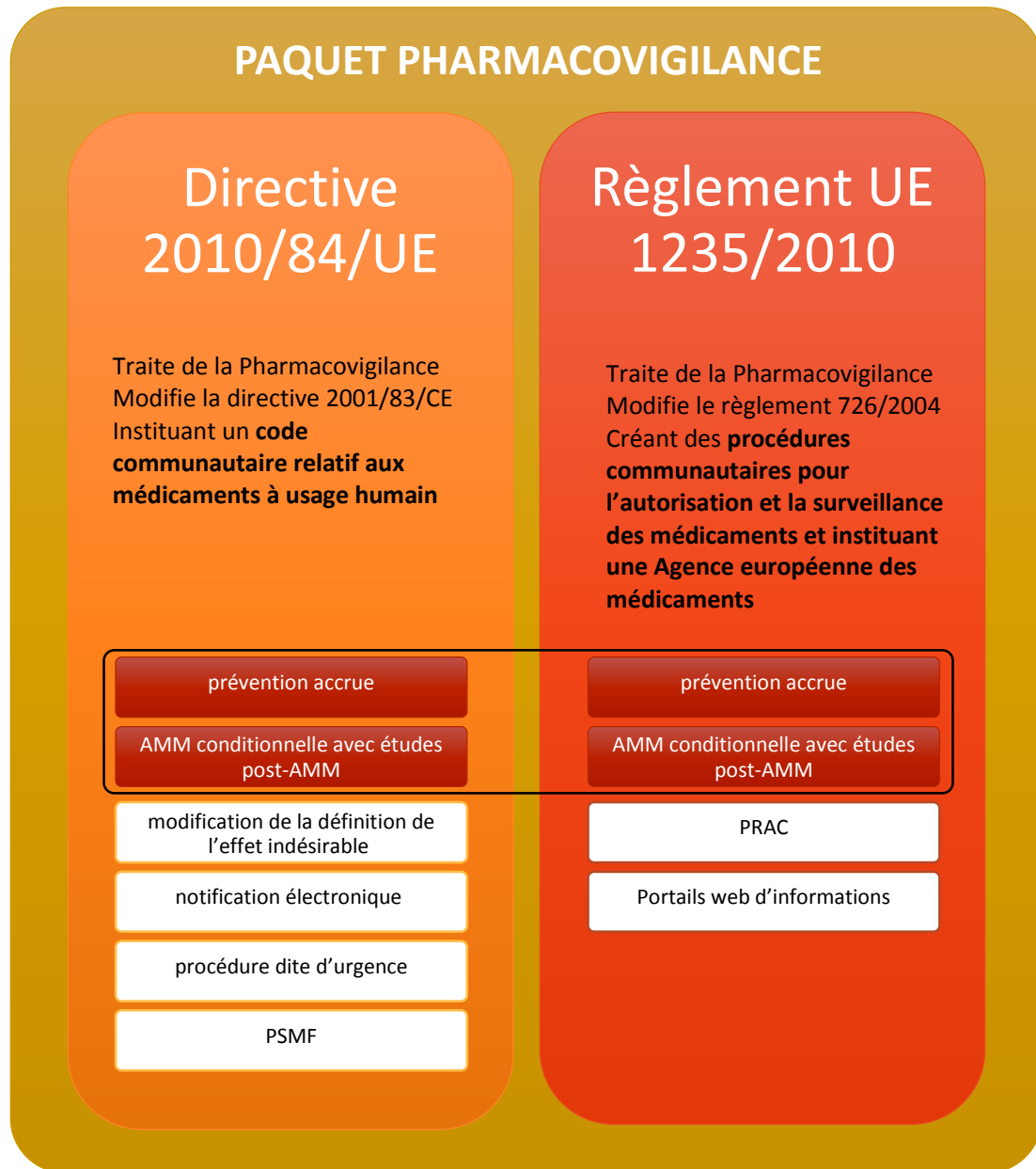


Figure 42 : le paquet pharmacovigilance : apports respectifs de la directive et du règlement

Plusieurs avancées seront apportées comme :

- Une prévention accrue pour certains produits avec la mention « *Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire* » et un symbole noir (Directive et Règlement).
- La création d'AMM conditionnelle dans lesquels des études post-AMM seront obligatoires au vue du profil de sécurité de la molécule donnée. Ainsi l'article 21 bis de la directive énonce qu'une : « *autorisation de mise sur le marché d'un médicament peut être assortie [...] (de) la réalisation d'études de sécurité postautorisation* » (dites

études PASS) et l'article 22 de la directive va encore plus loin en instaurant pour certains cas des réévaluations annuelles: « *Dans des circonstances exceptionnelles [...], l'autorisation de mise sur le marché peut être octroyée sous réserve de certaines conditions, [...] Le maintien de l'autorisation de mise sur le marché est lié à la réévaluation annuelle de ces conditions.* » (Directive et Règlement)

- La modification de la définition de l'effet indésirable : il s'agit de toute « réaction nocive et non voulue à un médicament », le texte ne spécifie plus « dans les conditions normales d'utilisation » : ainsi l'erreur de médication et les effets issus d'un usage hors AMM peuvent rentrer dans ce champ. (Directive)
- La directive renforce et complète la procédure dite d'urgence de l'union. Cette dernière permet aux Etats membres de mettre en place des mesures de sauvegardes, de façon rapide, afin de protéger les patients, et ce dans l'attente que la situation soit examinée de plus près par le PRAC. (directive)
- Elle crée le Dossier permanent de Pharmacovigilance PSMF où sont renseignées toutes les données de ce système. (voir Module II – Pharmacovigilance system master filep.183) (directive)
- La notification électronique : « *Différents modes de notification, dont la notification par voie électronique, sont rendus accessibles* » (Directive)
- Le règlement institue un comité européen chargé de la pharmacovigilance (dénommé « comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance » ou « PRAC ». (Règlement)

Ainsi l'on voit que tandis que le règlement instaure notamment le PRAC et des portails web, notions sans besoin d'adaptation, la directive, elle, instaure des modifications nécessitant des adaptations par les Etats Membres, notamment la notification électronique.

La relation entre le droit national et le droit européen : la pharmacovigilance, entrave à la libre circulation

Le droit européen s'impose au droit national, selon le principe de primauté du droit de l'union sur le droit national. C'est un principe qui découle d'un fondement jurisprudentiel : la CJCE a déterminé ce principe dans l'arrêt Costa/Eneil du 15 juillet 1964.

Ce principe n'est pourtant pas inscrit dans les traités. En effet, même le traité de Lisbonne n'en parle pas. Cependant on peut retrouver dans son annexe 17 : « les traités et le droit adopté par l'union prime le droit des Etats Membres dans les conditions définies par la jurisprudence de la CJCE ». Est annexé un avis du service juridique du conseil : « le fait que le principe de primauté ne soit pas inscrit dans le futur traité ne modifiera en rien l'existence de ce principe ni la jurisprudence en vigueur de la CJCE ».

Pour autant l'Union Européenne n'est pas qualifiée pour légiférer dans tous les domaines, et s'il est bien un domaine complexe, c'est celui de la Santé. En effet, depuis le traité de Lisbonne de 2009 on distingue trois types de compétence avec une liste, non exhaustive, des domaines concernés[300, 301]:

- les compétences exclusives (article 3 du TFUE): l'UE est la seule à pouvoir légiférer et adopter des actes contraignants dans ces domaines. Le rôle des États membres se limite donc seulement à appliquer ces actes, sauf si l'Union les autorise à adopter eux-mêmes certains actes;
- les compétences partagées (article 4 du TFUE): l'UE et les États membres sont habilités à adopter des actes contraignants dans ces domaines. Cependant, les États membres ne peuvent exercer leur compétence que dans la mesure où l'UE n'a pas ou a décidé de ne pas exercer la sienne;
- les compétences d'appui (article 6 du TFUE): l'UE ne peut intervenir que pour soutenir, coordonner ou compléter l'action des États membres. Elle ne dispose donc pas de pouvoir législatif dans ces domaines et ne peut pas interférer dans l'exercice de ces compétences réservées aux États membres.

Ainsi en fonction des compétences fixées, l'Union Européenne a plus ou moins de marges de manœuvre. Et en matière de Santé cela est particulièrement difficile puisque la Santé relève

à la fois des compétences partagées au titre des : « les enjeux communs de sécurité en matière de santé publique » et à la fois des compétences d'appui au titre de : « la protection et l'amélioration de la santé humaine »[300]. Or dans le cas qui nous intéresse, la pharmacovigilance, sa mission relève aussi bien de la sécurité en matière de santé publique que de la protection de la santé humaine. Traditionnellement, on considère la santé comme relevant du droit de subsidiarité, donc des compétences d'appui, dans les faits, nous verrons que l'Union Européenne, très tôt, n'a pas hésité à légiférer dans le domaine de la Santé puis de la pharmacovigilance.

En conséquence, nous comprenons dès maintenant que certains problèmes vont se poser, notamment lorsque **le droit de la santé publique entre en conflit avec la clef de voûte du marché commun qu'est la liberté de circulation des marchandises**. En effet le marché européen suppose la disparition progressive de toutes les entraves susceptibles de freiner les échanges commerciaux entre les Etats Membres ? Cette problématique est évoquée dans le considérant 3 de la directive 2001/83/CE : « *la sauvegarde de la santé publique [...] doit être atteinte par des moyens qui ne puissent pas freiner [...] les échanges de médicaments au sein de la Communauté.* » Le considérant 4 de la directive 2010/84/UE précise la chose en ce qui concerne spécifiquement la pharmacovigilance : « *S'il est vrai que l'objectif fondamental de la réglementation relative aux médicaments est de préserver la santé publique, cet objectif doit cependant être réalisé par des moyens qui n'entravent pas la libre circulation des médicaments sûrs à l'intérieur de l'Union. L'évaluation du système de pharmacovigilance de l'Union a permis de constater que les actions divergentes des États membres relatives à des problèmes liés à la sécurité des médicaments sont sources d'obstacles à la libre circulation de ces produits. Afin de prévenir ou d'éliminer ces obstacles, il y a lieu de renforcer et de rationaliser les dispositions en vigueur au niveau de l'Union en matière de pharmacovigilance.* »

En effet il arrive que certaines dispositions de protection de la santé publique ayant trait à la pharmacovigilance soient peu compatibles avec la liberté de circulation des marchandises. On peut alors considérer qu'il y a une distorsion et une atteinte à la libre concurrence puisqu'un produit est interdit sur un territoire donné et pas sur d'autres.

Dans les cas litigieux, où l'on hésite, souvent à juste titre, car le partage de compétence est complexe, entre la compétence nationale et la compétence européenne, à il faut revenir aux

sources du droit européen et à la dualité des articles 34 (ex 28 TCE) et 36 (ex 30 TCE) du TFUE[300].

(1) Protection de la liberté de circulation

L'article 34 énonce : « *Les restrictions quantitatives à l'importation ainsi que toutes mesures d'effet équivalent, sont interdites entre les États membres* », on parle fréquemment de MEERQ : Mesure d'Effet Equivalent à des Restrictions Quantitatives¹⁷⁰. Cet article est un des outils qui garantit une libre concurrence et circulation non faussée, il a pour but d'éviter le néoprotectionnisme tant vis-à-vis des marchandises des Etats membres que des marchandises des Etats tiers. La restriction quantitatives sera définie par la jurisprudence le 12 juillet 1973 avec l'Arrêt CJCE Geddo¹⁷¹ : « *des mesures ayant le caractère de prohibition totale ou partielle, d'importation, d'exportation ou de transit* »[302] et les MEERQ ne le seront qu'en 1974 avec l'arrêt Dassonville : « *Toute réglementation¹⁷² commerciale des Etats-membres susceptible d'entraver directement ou indirectement, actuellement ou potentiellement le commerce communautaire est à considérer comme des mesures équivalentes à des restrictions quantitatives.*»[303].

Le terme de réglementation doit être entendu avec prudence, en effet si en droit français une réglementation est formalisée avec un auteur, une forme, en droit européen il n'en est rien. Au sens européen, une simple pratique tout à fait informelle est une réglementation, par exemple : une campagne de publicité en faveur d'un produit national (décision du 24 novembre 1982 « buy irish ! » [304]). Ainsi au sens européen cette réglementation n'émane pas forcément d'une structure étatique, i.e. la réglementation peut venir d'un établissement public, d'une collectivité, d'un ordre professionnel.

Pour autant l'interprétation de cet article et de la notion de MEERQ sont particulièrement complexes, et sont sujettes à des revirements de jurisprudence. (Voir en ce sens le célèbre arrêt de principe « cassis de Dijon » du 20 février 1979 dont découle le principe dit du « cassis

¹⁷⁰ Cette notion est en parallèle des Taxe d'Effets Equivalents

¹⁷¹ Arrêt de la Cour du 12 juillet 1973, Riseria Luigi Geddo contre Ente Nazionale Risi. Demande de décision préjudicielle: Pretura di Milano - Italie. Affaire 2-73.

¹⁷² Le terme de réglementation doit être entendu avec prudence, en effet si en droit français une réglementation est formalisée avec un auteur, une forme, en droit européen il n'en est rien. En effet une pratique tel que la diffusion d'une publicité vantant un produit national (« buy irish ») est considérée comme une réglementation

de Dijon »[305] et le revirement de jurisprudence sur les MEERQ opéré avec l'arrêt Keck-Mitouard [306].)

(2) Protection de la Santé

Toujours dans le TFUE a été prévu un article qui vient nuancer l'article 34 en prévoyant des mesures de protection pour certains domaines « sensibles », ainsi l'article 36 énonce : « *Les dispositions des articles 34 et 35 ne font pas obstacle aux interdictions ou restrictions d'importation, d'exportation ou de transit, justifiées par des raisons de moralité publique, d'ordre public, de sécurité publique, de protection de la santé et de la vie des personnes [...]. Toutefois, ces interdictions ou restrictions ne doivent constituer ni un moyen de discrimination arbitraire ni une restriction déguisée dans le commerce entre les États membres* ».

Ainsi chaque Etat Membre a la possibilité, sous certaines conditions strictes, de réglementer certains produits pour des raisons inhérentes à la Santé Publique. Mais les entraves faites à la libre circulation doivent être proportionnées aux objectifs de santé publique poursuivis.

En aucun cas un Etat Membre a la possibilité d'invoquer l'article 36 pour des prétextes de difficultés économiques occasionnées par l'élimination d'entraves au commerce intracommunautaire, l'article 30 TFUE « vise à sauvegarder des intérêts de nature non économique »(Arrêt CJCE *Campus oil* 10 juillet 1984)[307]. L'utilisation de l'article 36 a produit une jurisprudence très fournie.

(3) Protection de la Santé publique par rapport à la liberté de circulation

Il existe trois cas de figure lorsque l'on souhaite prendre des mesures de protection de la santé publique :

(i) Il n'y a pas de législation harmonisée sur le problème rencontré

Il n'y a pas de législation harmonisée sur le problème rencontré, l'Etat Membre peut dès lors invoquer l'article 36 TFUE. **Cet article est exhaustif, seules les raisons mentionnées peuvent être invoquées, en l'occurrence pour ce qui nous concerne, la protection de la Santé Publique qu'est la pharmacovigilance.** Cependant la Jurisprudence a souvent montré que la CJUE demande un encadrement très strict de l'application de l'article 36, la plupart du temps les moyens mis en place par les Etats Membres sont jugés excessifs, régulièrement des

solutions alternatives protectrices mais moins restrictives sont proposées. Cependant l'utilisation de cet article pour des mesures de protection de la Santé Publique se fait de moins en moins puisque les procédures de sécurité sanitaire sont de plus en plus harmonisées (dans le cadre de cette harmonisation, « *un Etat Membre ne peut introduire dans sa législation nationale des conditions plus restrictives que celles prévues par la directive en cause* »[308]) Il y a quelques cas, qui pourtant vont dans le sens de la législation nationale[309], mais pour l'heure **aucun cas relevant de la pharmacovigilance ne s'est présenté.**

(ii) *Il n'y a pas de législation harmonisée sur le problème rencontré mais l'invocation de l'article 36 est impossible ou délicate*

Il n'y a pas de législation harmonisée sur le problème rencontré mais l'invocation de l'article 36 est impossible ou délicate, l'Etat Membre peut dès lors invoquer une « exigence impérative ». L'« exigence impérative » est issue d'une théorie juridique, il s'agit d'une construction quasi prétorienne émanant de l'arrêt de principe « *cassis de Dijon* » précédemment cité. Dans cet arrêt la cour énonce : « *les obstacles à la libre circulation intra-communautaire résultant des disparités des législations nationales relatives à la commercialisation des produits [...] doivent être acceptés dans la mesure où **ces prescriptions peuvent être reconnues comme étant nécessaires pour satisfaire à des exigences impératives, tenant notamment [...] à la protection de la santé publique [...]*** ». Mais pour pouvoir invoqué l'exigence impérativement, il ne faut certes pas de règles harmonisées, mais il ne faut pas non plus qu'il y ait distinction de mesure entre les produits importés et les produits nationaux : « *elle s'applique à tous les opérateurs concernés exerçant leur activité sur le territoire national* » (Arrêt Mars CJCE du 6 juillet 1995[310]).

(iii) *Il existe une harmonisation des législations*

Il existe une harmonisation des législations, (c'est par ce biais que se construit le marché intérieur et cette dernière est un outil pour faire disparaître les MEERQ), l'Etat Membre ne peut plus prétendre ni à invoquer l'article 36 ni à utiliser la qualification d'exigence impérative, cependant il lui reste un dernier recours qui se base sur les articles :

- 114§4 TFUE : « *Si, après l'adoption d'une mesure d'harmonisation par le Parlement européen et le Conseil, par le Conseil ou par la Commission, un État membre estime*

nécessaire de maintenir des dispositions nationales justifiées par des exigences importantes visées à l'article 36 [...], il les notifie à la Commission, en indiquant les raisons de leur maintien »[300]. Cela signifie que le traité laisse une porte de sortie à l'Etat Membre afin d'expliquer les raisons justifiant la mesures qui potentiellement entrave la libre circulation.

- 114§5 TFUE : « *En outre, sans préjudice du paragraphe 4, si, après l'adoption d'une mesure d'harmonisation par le Parlement européen et le Conseil, par le Conseil ou par la Commission, un État membre estime nécessaire d'introduire des dispositions nationales basées sur des preuves scientifiques nouvelles relatives à la protection de l'environnement ou du milieu de travail en raison d'un problème spécifique de cet État membre, qui surgit après l'adoption de la mesure d'harmonisation, il notifie à la Commission les mesures envisagées ainsi que les raisons de leur adoption »*[300]. **Cet article, très intéressant du point de vue de la pharmacovigilance, permet à un Etat Membre de prendre des mesures entravant la libre circulation au vue d'un nouvel élément impactant la santé publique, typiquement cet article permet à un Etat Membre, au vue de données de pharmacovigilance, de suspendre une AMM.**
- 114§8 TFUE : « *Lorsqu'un État membre soulève un problème particulier de santé publique dans un domaine qui a fait préalablement l'objet de mesures d'harmonisation, il en informe la Commission, qui examine immédiatement s'il y a lieu de proposer des mesures appropriées au Conseil »*[300]. Cet article établie que la commission doit immédiatement statuer sur le problème de santé Publique soulevé par l'Etat Membre, alors que la procédure normale (114§6) prévoit un délai maximal de 6 mois, ainsi dans ce cas les impératifs de Santé Publique justifie un examen en urgence.

En appliquant les règles que nous venons de voir, on peut analyser quelles actions, conséquences de données de Pharmacovigilance, pourraient contrevenir à la libre circulation des médicaments.

Les cas concrets d'interaction entre le droit national et le droit européen en matière de Pharmacovigilance

Cas en faveur de la libre circulation

- Il y a entrave à la libre circulation lorsque le retrait d'une AMM d'un médicament de référence entraîne la cessation automatique des importations parallèles. Cela n'est pas autorisé par la jurisprudence, sauf en cas de coexistence de deux versions d'un même médicament sur le marché d'un État membre. (Arrêt Ferring du 10 septembre 2002[311])

Cas en Faveur de la pharmacovigilance

- Dans le cas où un Etat Membre suspend une AMM purement nationale, la commission n'est pas compétente pour s'opposer à cela ni prétendre vouloir rétablir la libre circulation des marchandises. (Arrêt Merck Sharp TPICE, 31 janv. 2006, aff. T-273/03 : *« en définitive, se trouvent conciliés l'objectif du code, qui est la sauvegarde de la santé publique par des moyens ne freinant pas le développement de l'industrie et les échanges de médicaments au sein de la Communauté, et le maintien en l'absence de dispositions explicites contraires, d'une compétence résiduelle exclusive des États membres pour l'octroi des AMM purement nationales »*[312, 313] et arrêt Artegodan TPICE du 26 novembre 2002[314])
- Dans le cas où un Etat Membre suspend une AMM après apport de nouvelles données scientifiques remettant en cause le rapport bénéfice-risque, la commission n'est pas compétente pour s'opposer à cela ni prétendre vouloir rétablir la libre circulation des marchandises (Arrêt TPICE du 28 janvier 2003[315]).
- Pour les AMM de procédures harmonisées, un Etat Membre ne peut suspendre une AMM qu'en cas, et uniquement en cas d'urgence. Ceci a été précisé par le conseil d'Etat lors de l'Arrêt Ketum® CE 7 juill. 2010[316]. De plus le Conseil d'Etat, conformément au point précédent, a estimé qu'il n'y avait pas de nouvelles données scientifiques justifiant la suspension de Ketum®.
- En cas d'urgence, la suspension d'AMM est possible par les autorités nationales : Cette disposition a été réaffirmée dans la directive pharmacovigilance 2010/84/UE à l'article 107 decies 2: *« lorsqu'une action d'urgence est nécessaire pour protéger la santé publique, un État membre peut suspendre l'autorisation de mise sur le marché et*

interdire l'utilisation du médicament concerné sur son territoire jusqu'à ce qu'une décision définitive soit prise. Il informe la Commission, l'Agence et les autres États membres, au plus tard le jour ouvrable suivant, des raisons d'une telle mesure. » Cette disposition a été transposée dans l'article Article R5121-51-9 du CSP. Cependant, à la suite de cette suspension, la commission rend un avis et les autorités nationales doivent s'y conformer comme prévu dans l'article R5121-51-11 : « *A l'issue de la procédure d'arbitrage communautaire mise en œuvre conformément aux dispositions des articles R. 5121-51-8 à R. 5121-51-10, le directeur général de l' Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé délivre, modifie, suspend ou retire l'autorisation de mise sur le marché dans un délai de trente jours, conformément à la décision prise par la Commission européenne à l'issue de cette procédure »*

D'autres cas pourraient être envisagés, même s'ils ne se sont pas encore présentés :

- Dans le cas où un Etat Membre estime que, après analyse des données de pharmacovigilance un médicament doit être de Prescription Médicale Obligatoire alors qu'un autre Etat Membre l'a classé en Prescription Médicale Facultative, cela peut poser un problème d'harmonisation : la distribution du produit de PMO est plus restreinte et par exemple, elle ne peut faire l'objet d'une vente à distance (électronique). Bien que la réglementation européenne reconnaisse le classement PMF/PMO, aucune liste européenne n'existe quant au classement des médicaments entre les deux catégories. Le classement d'un médicament en catégorie PMO, pourrait être considéré comme une disposition entravant la libre circulation, bien que le classement PMO/PMF semble appartenir aux Etats Membres. (La jurisprudence actuelle admet que le classement de produit en médicament ou en complément alimentaire relève de la compétence nationale (Arrêt HLH Warenvertriebs GmbH et Orthica BV du 9 juin 2005[317]), in extenso, on peut supposer que le classement d'un produit entre PMF et PMO, relèvera de la même compétence.)

Nous venons de voir que le domaine de la sécurité du médicament qu'est la pharmacovigilance, pouvait, souvent à juste titre, être un motif de non-respect des règles fondamentales de l'Union Européenne. Nous avons également vu que pour éviter un maximum de contentieux, le législateur européen avait tout intérêt à avoir le plus haut degré d'harmonisation possible entre les Etats Membres, ainsi dans le domaine de la pharmacovigilance, a été créé les bonnes pratiques de pharmacovigilance, applicables sur tout le territoire de l'Union.

Un exemple d'harmonisation pour éviter les contentieux : Les Bonnes pratiques de pharmacovigilance

Les bonnes pratiques de pharmacovigilances sont des textes rédigés au niveau de l'Union Européenne par l'EMA en concertation avec les autorités compétentes des Etats Membres. Cette concertation est indispensable à l'adhésion et à la mise en place de toutes les démarches de qualité. Jusqu'alors, c'était le Volume 9A du « Règlement sur les médicaments dans l'Union européenne » qui était appliqué, mais depuis juillet 2012, sont mis en place les nouvelles (BPPV) ou Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Ces nouvelles GVP découlent de la mise en place du paquet pharmacovigilance de 2010 et témoigne du haut degré d'harmonisation voulu par l'Union.

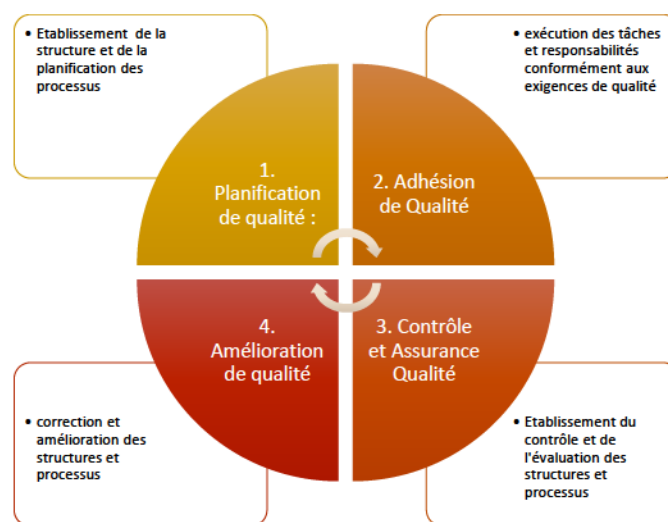


Figure 43 : Mise en place planifiée des GVP selon le IB3 Quality Cycle des GVP Mathieu Guerriaud © d'après[23]

(1) Module 1 – Pharmacovigilance systems and their quality systems[23]

Dans ce chapitre, est répertorié, l'ensemble des mesures qui doivent permettre d'assurer une bonne qualité au système de pharmacovigilance. Ces procédures s'adressent aussi bien à l'agence européenne, aux agences nationales, qu'aux titulaires des AMM.

La bonne qualité de ce système y est définie de façon assez sibylline comme étant : « toutes les caractéristiques du système, en terme de probabilités évaluées, qui produisent des résultats pertinents au regard des objectifs de pharmacovigilance »¹⁷³.

Les GPV décrivent alors un cycle à mettre en place, c'est un schéma classique de la mise en place de procédure de qualité telle qu'on peut le voir dans n'importe quelle entreprise de Santé par exemple. Par ailleurs les GPV définissent les objectifs de qualité système de pharmacovigilance :

- Se soumettre aux exigences légales de pharmacovigilance
- Prévenir les dangers des effets indésirables résultant de l'utilisation de médicaments autorisés; y compris utilisation hors AMM
- Promouvoir l'utilisation sûre et efficace de médicaments, en particulier par fourniture d'informations sur la sécurité de médicaments aux patients, professionnels de la santé et au public
- Participer à la protection des patients et de la Santé Publique.

On peut noter que ces objectifs sont assez traditionnels et se placent dans le cadre global des besoins de la pharmacovigilance actuelle et le dernier objectif reprend assez bien l'idée que la pharmacovigilance doit agir sur le tableau de la santé individuelle et de la santé collective.

¹⁷³ Traduction personnelle de "the quality of a pharmacovigilance system can be defined as all the characteristics of the system which are considered to produce, according to estimated likelihoods, outcomes relevant to the objectives of pharmacovigilance."

Afin de mettre en œuvre ces objectifs et ces procédures, les guidelines imposent la présence de personnes dûment qualifiées et formées pour le maintien de la performance du système. Les besoins de formations tant initiale que continue sont alors mentionnés. Parmi ces personnes sera désignée une Personne Qualifiée Responsable de Pharmacovigilance (QPPV), ses coordonnées mais aussi ses permanences doivent être communiquées à l'EMA et aux EM (Il est recommandé que cette personne ait des compétences en médecine, en pharmacie, en épidémiologie, en biostatistiques). Les Guidelines réclament que cette personne jouisse de suffisamment d'autorité pour assurer la qualité du système, elles décrivent par la suite l'ensemble de ses droits et de ses devoirs vis-à-vis de sa hiérarchie ou des autorités. Il y est décrit, par exemple, que la QPPV est à disposition du titulaire de l'AMM de façon continue et permanente.

Les guidelines décrivent également les rôles, droits et devoirs respectifs de l'EMA, des Etats Membres et de la commission dans le management de la qualité du système global de pharmacovigilance.

(2) Module II – Pharmacovigilance system master file[318]

Le *pharmacovigilance system master file PSMF* ou dossier permanent du système de pharmacovigilance est une sorte de document unique imposé par la directive 2010/84/CE. Il est défini à l'article 1 28^e sexies de la directive susmentionnée comme : « une description détaillée du système de pharmacovigilance employé par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concernant un ou plusieurs médicaments autorisés ». La localisation de ce dossier est communiquée aux autorités.

Le PSMF remplace l'ancienne description détaillée du système de pharmacovigilance (DDPS). Il se présente sous la forme d'un document en anglais pouvant être électronique. Il regroupera tous les documents relatifs aux activités de vigilance, les audits et les données clés du médicament :

Données :

- sur la QPPV (responsabilités, CV,...)
- sur l'organisation structurelle du titulaire d'AMM (fonctions, organigrammes,...)

- concernant les sources de données de sécurité (notifications spontanées, registres, études...)
- sur les systèmes informatiques employés
- sur les types de processus employés (PSUR, PGR,...)
- sur les performances du système (monitoring, audit,...)
- sur la qualité du système (document de procédures, de contrôles...)



Figure 44 : informations du PSMF Mathieu Guerriaud © d'après [318]

Il devra être actualisé, disponible en permanence en particulier pour les inspections et un résumé de ce PSMF devra être intégré dans chaque dossier d'AMM.

Ce dossier se veut ainsi être une photographie du système de surveillance du médicament. Si ce système est sous-traité, ce qui est possible, il devra être en permanence à disposition des autorités de Santé. Sa mise en place n'est pas sans contrainte pour le titulaire de l'AMM qui doit le maintenir à jour et le mettre à disposition en permanence.

(3) Module III - Pharmacovigilance inspections[319]

Dans ce chapitre est détaillé l'ensemble des bonnes pratiques concernant l'inspection en matière de pharmacovigilance. Ces inspections servent à montrer que les titulaires d'AMM ou leurs sous-traitants sont en conformité avec la réglementation en vigueur. Les inspections sont diligentées par les autorités compétentes des Etats Membres (en relation avec l'EMA).

D'une façon générale ces inspections portent sur les locaux, les notifications et autres enregistrements, et enfin sur le PSMF. Elles ont pour but de :

- vérifier que le détenteur de l'AMM a le personnel, les systèmes et installations nécessaires pour le respect des obligations de pharmacovigilance;
- identifier, pour enregistrer et sanctionner, les irrégularités pouvant porter préjudice à la santé publique;
- utiliser les données recueillies pendant l'inspection comme preuve en vue d'une action coercitive (si cela est nécessaire).

Dans le cas des AMM centralisées, c'est l'Etat Membre où est localisé le PSMF qui est tenu de mener l'inspection ou l'Etat Membre où sont localisées les activités principales de pharmacovigilance ou encore l'Etat Membre où la QPPV opère. Des inspections hors UE sont prévues dans le cas où les activités principales de pharmacovigilance sont localisées en dehors de l'Union.

Ces inspections sont menées en routine et leur fréquence est proportionnelle au risque, mais des inspections inopinées dites « pour-cause » peuvent être engagées en cas de suspicion de non-respect de la législation ou en cas de risques accru. Au total on distingue ainsi un certain nombre d'inspections différentes. Les inspections :

- du système de pharmacovigilance
- produits-dépendantes
- de routine
- inopinées dites « pour-cause » (sur demande du CHMP/PRAC)
- pré-AMM
- post-AMM
- à distance

Dans tous les cas les mesures pédagogiques facilitantes et de dialogue sont préférées pour régler les problèmes de non-conformité, mais dans les cas le justifiant, les autorités peuvent prendre toute une série de mesures de rétorsion pour contraindre les titulaires d'AMM à se plier à la réglementation. Par exemple :

- La mise en place d'une « mesure de restriction urgente pour des raisons de sécurité » (*USR : Urgent Safety Restriction* voir en ce sens Le CHMPp.194)
- La modification de l'AMM
- La suspension ou le retrait de l'AMM
- La non-acceptation de nouvelles AMM

Les inspections, comme nous l'avons dit, servent à vérifier la bonne application de la réglementation, avec pour but *in fine*, que le système de pharmacovigilance soit efficient et qu'à tout moment les autorités puissent vérifier les données nécessaires à la prise de décision ou à la détection d'un potentiel risque sanitaire. **Le fait que les procédures de ces inspections soient coordonnées mais surtout harmonisées par l'Union, permet de leur donner une valeur juridique équivalente quel que soit l'Etat Membre les ayant conduites, ainsi les décisions ou mesures de rétorsions prises ne peuvent souffrir de contestation au titre d'une éventuelle disparité de législation ou de discrimination.**

(4) *Module IV Pharmacovigilance system audits*[320]

L'audit des systèmes de pharmacovigilance, qu'ils soient étatiques ou industriels est désormais une obligation prévu aux articles 101-2 et 104-2 de la directive 2010/84/UE[22] et à l'article 28f du règlement 1235/2010 [299]. L'audit a pour but de vérifier la pertinence et l'efficacité de la mise en œuvre et le fonctionnement d'un système de pharmacovigilance, y compris de son système de qualité.

En ce sens le module IV va définir quelles sont les obligations légales et réglementaires auxquelles sont tenues les Etats Membres et les industriels.

Il est conseillé d'utiliser une approche fondée sur le risque (*risk-based approach*) afin de déterminer quelles sont les zones à haut potentiel de risque dans le système. Elle se

décompose en une étude du niveau stratégique (validée par l'équipe dirigeante), du niveau tactique (sorte de plan de travail), du niveau opérationnel (vérification de terrain).

(5) Module V Risk management systems [286]

Si les précédentes guidelines étaient uniquement basées sur le management du risque, les nouvelles repositionne ce risque dans le cadre de la balance bénéfico-risque. Par ailleurs ces dernières prennent mieux en compte les disparités démographiques, de systèmes de santé, de population cibles ou encore d'épidémiologie géographique dépendante. Ainsi ces GVP reconnaissent enfin qu'un « bénéfico peut varier en fonction des régions », c'est là un grand apport, et une preuve d'une meilleure compréhension de l'hétérogénéité de l'UE. Les nouveaux plans de gestion de risque se veulent donc plus modulaires.

En outre ces nouveaux PGR, prennent mieux en compte les spécificités galéniques dans la mesure du risque (par exemple avec les dispositifs transdermiques).

(6) Module VI Management and reporting of adverse reactions to medicinal products[321]

Tous les participants au système de pharmacovigilance amenés à collecter des notifications, doivent s'assurer que les rapports rassemblés sont authentiques, lisibles, précis, cohérents, vérifiables et aussi complets que possibles pour leur évaluation clinique.

Les guidelines distinguent les rapports non sollicités des rapports sollicités.

Les rapports non sollicités comprennent :

- les notifications spontanées,
- les études de la littérature
Elles sont faites au moins une fois par semaine par le titulaire de l'AMM, chaque patient identifiable dans la littérature représente un cas
- les rapports non médicaux
émanant par exemple de la presse grand public
- l'analyse des médias numériques
comprenant notamment : site web, page web, blog, videoblog, réseaux sociaux, forum, chat, portail de Santé.

L'étude de ses médias doit être suffisamment fréquente pour relever les cas potentiels qui seront comptabilisés en notifications spontanées.

Les rapports dits sollicités regroupent par exemple :

les essais cliniques, les études post-AMM, les études non interventionnelles, les registres... Ces rapports seront classés en notification d'étude.

Pour valider chaque notification il est nécessaire d'avoir :

- un notificateur identifiable, appelé source primaire qui est caractérisé par sa qualification (pharmacien, médecin, autre professionnels de santé, patient voire un avocat, notamment dans le cas des class action lawsuits).
- un patient identifiable, avec ses initiales, un numéro d'identification national (dans certains pays il s'agit du numéro de sécurité sociale[322] mais en France il s'agit d'un numéro arbitraire en pré-marketing et il n'y en a pas en post-marketing), sa date de naissance, son âge et son genre.
- au moins un effet indésirable suspect
- au moins un médicament suspect

quand tous ces critères sont respectés, le cas est valide est rentre dans la catégorie des ICSR : *Individual Case Safety Report*.

La collection des rapports, leur suivi et archivage est bien entendu soumis à un système de management de la qualité.

En principe la notification est sans délai, elle ne peut excéder 15 jours calendaires¹⁷⁴ dans le cas des EIG ou 90 jours dans les autres cas. Le compte à rebours du temps imparti pour la déclaration commence dès que le titulaire d'AMM ou le CRPV a connaissance « d'un minimum d'informations notifiées », cette horloge est remise à zéro en cas d'apport « d'informations significatives additionnelles ».

¹⁷⁴ Les jours calendaires comprennent tous les jours du calendrier, du lundi au dimanche compris, y compris les jours fériés

Le codage des cas ICSR, se fait selon les normes établies par l'ICH, en particulier en utilisant le dictionnaire MedDRA : *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

Dans le cas où une notification serait due à un médicament falsifié ou de qualité inférieure, il doit être enregistré comme ICSR. Le titulaire de l'AMM doit avoir mis en place des mesures de rappels et surveillance de lot, en outre chaque entreprise devrait avoir un système particulier de notification pour les médicaments falsifiés ou de qualité inférieure afin de pouvoir immédiatement diligenter une enquête. Dans un registre similaire, la transmission d'agents infectieux par le biais d'un médicament est un événement indésirable grave, et des mesures particulières doivent être prises.

En plus des règles de management des Effets indésirables, et fait un rappel des responsabilités des acteurs du système :

(i) Rappel de quelques responsabilités d'un Etat Membre

Chaque Etat Membre :

- doit avoir un système de collecte des notifications
- doit encourager et faciliter la notification
- doit informer l'EMA via Eudravigilance de ces notifications

(ii) Rappel de quelques responsabilités d'un titulaire d'AMM

Chaque titulaire d'AMM :

- doit avoir un système de collecte des notifications et ne doit pas refuser d'enregistrer une notification
- assurer la traçabilité et le suivi des notifications
- doit s'assurer que l'information des notifications circule en et hors UE, notamment par la maison mère.

(7) Module VII Periodic safety update report[323]

Les PSUR suivent entièrement le modèle décrit dans l'ICH-E2C, à savoir le PBRER, pour autant l'appellation européenne reste PSUR.

Les PSUR sont des recueils formalisés qui contiennent un résumé des informations, des validations scientifiques de sécurité, l'évaluation du bénéfice-risque mais aussi une liste de toutes les notifications individuelles. Ces documents ont ainsi pour but de présenter une analyse critique et compréhensible du rapport bénéfice-risque du médicament étudié, il permet de recueillir les nouveaux effets indésirables et sert ainsi à l'évaluation post-autorisation. Dans ce dernier cas il est par exemple possible d'étendre la surveillance à de nouvelles populations spécifiques qui n'auraient pas pu être incluses dans les essais cliniques.

Il se compose obligatoirement selon le schéma suivant :

Tableau 21

Part I: Title page including signature ⁴
Part II: Executive Summary
Part III: Table of Contents
1. Introduction
2. Worldwide marketing authorisation status
3. Actions taken in the reporting interval for safety reasons
4. Changes to reference safety information
5. Estimated exposure and use patterns
5.1. Cumulative subject exposure in clinical trials
5.2. Cumulative and interval patient exposure from marketing experience
6. Data in summary tabulations
6.1. Reference information
6.2. Cumulative summary tabulations of serious adverse events from clinical trials
6.3. Cumulative and interval summary tabulations from post-marketing data sources
7. Summaries of significant findings from clinical trials during the reporting interval
7.1. Completed clinical trials
7.2. Ongoing clinical trials

- 7.3. Long-term follow-up
- 7.4. Other therapeutic use of medicinal product
- 7.5. New safety data related to fixed combination therapies
8. Findings from non-interventional studies
9. Information from other clinical trials and sources
10. Non-clinical Data
11. Literature
12. Other periodic reports
13. Lack of efficacy in controlled clinical trials
14. Late-breaking information
15. Overview of signals: new, ongoing or closed
16. Signal and risk evaluation
 - 16.1. Summaries of safety concerns
 - 16.2. Signal evaluation
 - 16.3. Evaluation of risks and new information
 - 16.4. Characterisation of risks
 - 16.5. Effectiveness of risk minimisation (if applicable)
17. Benefit evaluation
 - 17.1. Important baseline efficacy and effectiveness information
 - 17.2. Newly identified information on efficacy and effectiveness
 - 17.3. Characterisation of benefits
18. Integrated benefit-risk analysis for authorised indications
 - 18.1. Benefit-risk context – Medical need and important alternatives
 - 18.2. Benefit-risk analysis evaluation
19. Conclusions and actions
20. Appendices to the PSUR

Le PSUR est étroitement lié au plan de gestion et de minimisation des risques et sa fréquence d'édition peut être renforcée selon certains critères.

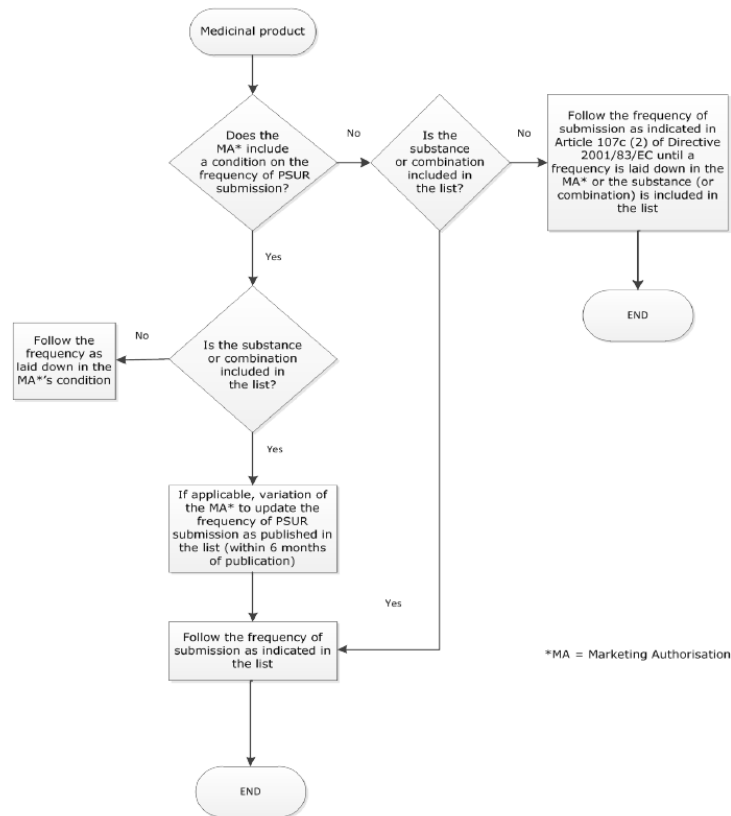


Figure 45 : Fréquence des PSUR selon les cas

(8) Module VIII post-authorisation safety study (PASS)[324]

Les études de sécurité post-AMM sont une des clefs de la loi Bertrand mais ces dernières existaient déjà en théorie dans les textes européens, ces guidelines décrivent de nouvelles règles régissant les PASS.

Ces PASS peuvent être à l'initiative d'un titulaire d'AMM comme elles peuvent être imposées par une autorité compétente. Elles peuvent également faire partie des conditions de délivrance d'une AMM comme faire partie intégrante du plan de Gestion et de minimisation des risques.

(9) Module IX Signal management

Les bonnes pratiques de pharmacovigilance incluent désormais un module sur le management des signaux. Le management et la détection des signaux, sont aujourd'hui des points clefs en matière de pharmacovigilance.

La détection de signal doit permettre, la découverte de nouveaux effets indésirables ou de nouveaux éléments concernant un effet indésirable connu. Le management du signal doit être

entendu comme une opération ayant un champ d'action plus large que la notification spontanée et le recueil dans Eudravigilance. A cet effet les titulaires d'AMM doivent scrutés les médias électroniques et internet pour recueillir des données. Le management est décrit dans ce module comme un ensemble d'opération recouvrant la détection du signal, sa validation, son analyse et sa priorisation, son évaluation, les recommandations d'actions correctrices et enfin l'échange d'informations.

(10) Module X additional monitoring

Ce module, très court, ne fait que réaffirmer le besoin d'études complémentaires réalisées après la mise sur le marché (PASS : Post-Autorisation Safety Study) et le besoin d'informer tant les professionnels de santé que les patients :

- Sur le fait que ces produits sont suivis de près et sont sous surveillance renforcée, cette communication devrait être plus visible puisque le conditionnement externe des médicaments mentionnera le *black triangle* et la notice expliquera les raisons de la surveillance.
- sur les conclusions de ces études.

Nous venons donc de voir dans cette sous-partie « a. » que le droit européen s'est approprié et a conquis le champ de la santé, ce qui n'était de prime abord pas évident, mais qui peut être compris si l'on considère le médicament comme une marchandise. Nonobstant le législateur européen, a tenu compte du caractère particulier de la santé et des biens de santé, ainsi l'on remarque que, tant les traités que leur interprétation par la jurisprudence, se prononcent en faveur du respect de la sécurité du médicament et donc de la Pharmacovigilance. Ayant bien compris que, ce bien de santé qu'est le médicament et sa sécurité, assurée par la pharmacovigilance, pouvait être une source importante de contentieux, le législateur n'hésite pas à harmoniser au maximum la réglementation en matière de Santé, comme cela est illustré par la rédaction de bonnes pratiques européennes de pharmacovigilance. Afin d'assurer la coordination de cette harmonisation et l'application d'une vraie pharmacovigilance européenne, l'Agence Européenne de Médicament a été doté de pouvoirs conséquents en matière de pharmacovigilance.

b. L'agence du médicament européenne : l'EMA

Au niveau Européen, les premiers échanges, informels, de pharmacovigilance datent des années 1980 et 1990, avec des retraits communs de médicaments[325]. En 1993 est décidée la création d'une agence européenne du médicament par le règlement du Conseil (CEE) du 22 juillet 1993[326] et par la directive 93/39/CEE pour la première fois l'Union Européenne se lance sur le terrain de la pharmacovigilance. L'agence deviendra opérationnelle le 1^{er} janvier 1995 et sera basée à Londres. A l'heure actuelle l'Agence a été renommée EMA : *European Medicines Agency* en 2009.

La structure de l'agence est similaire à l'organisation nationale, puisqu'elle fonctionne sur un système décentralisé : les Etats Membres recueillent les notifications et les valident, notifient ensuite au niveau central qui fait les évaluations et prend les décisions. Les deux organes de l'EMA aux manœuvres sont le comité des médicaments à usage humain (CHMP) et le groupe de travail sur la pharmacovigilance (PRAC).

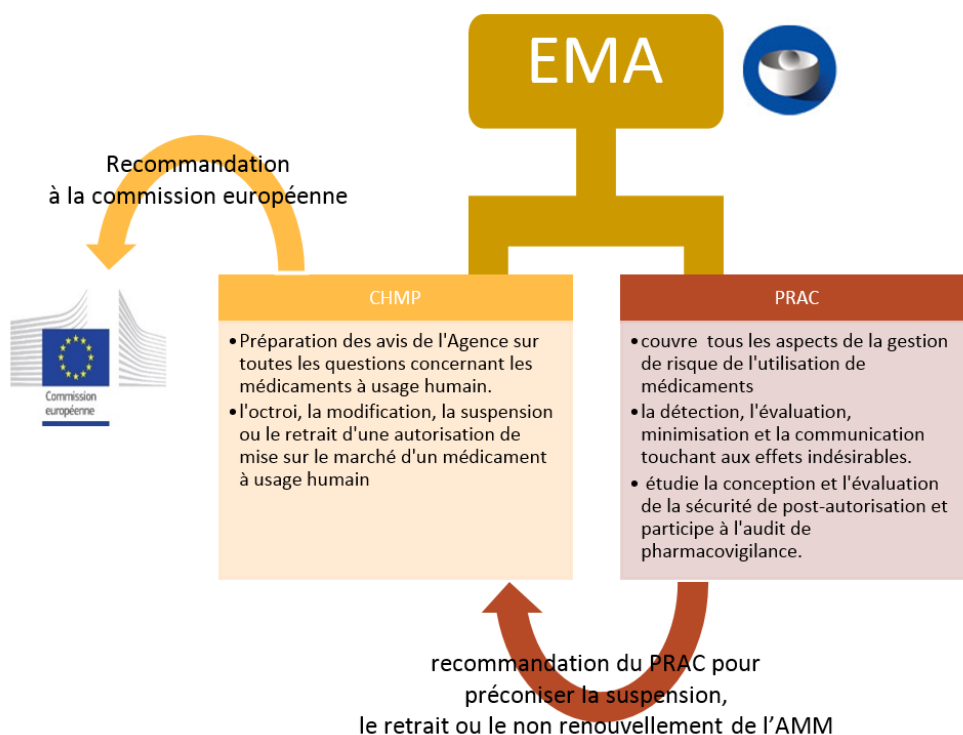


Figure 46 : fonctionnement de l'EMA en matière de pharmacovigilance © Mathieu Guerriaud

L'agence a un rôle de centralisation des notifications et de toutes les informations concernant les médicaments. Elle interagit régulièrement avec la commission européenne car c'est cette dernière qui prend les décisions de suspension d'AMM ou de retrait du produit, en effet, c'est la commission qui dispose du pouvoir exécutif au sein de l'Union Européenne.

i. Le CHMP[294, 327]

Le comité des médicaments à usage humain est responsable de la préparation des avis de l'Agence sur toutes les questions concernant les médicaments à usage humain et donc en particulier la pharmacovigilance.

Il a été instauré par le règlement (CE) n°726/2004 et remplace l'ancien Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Le comité des médicaments à usage humain est chargé de formuler l'avis de l'Agence sur toute question concernant la recevabilité des dossiers présentés en suivant la procédure centralisée, l'octroi et la modification des AMM¹⁷⁵, mais surtout la suspension ou le retrait d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain en raison de données de pharmacovigilance modifiant la balance bénéfice-risque.

Le suivi de la sécurité des médicaments autorisés est mené à travers le réseau des Agences du médicament de l'Union européenne, en coopération étroite avec les professionnels de la santé et les compagnies pharmaceutiques elles-mêmes. Le CHMP joue un rôle important en matière de pharmacovigilance en surveillant de près les PSUR. Lorsque cela est nécessaire, il émet des recommandations à destination de la Commission européenne en ce qui concerne les modifications AMM, les suspensions ou retraits du marché.

¹⁷⁵ Le CHMP joue un rôle essentiel dans les procédures de commercialisation des médicaments dans l'Union européenne:

- Dans la procédure «centralisée» ou «communautaire», le CHMP est chargé de mener l'évaluation initiale des médicaments pour lesquels une autorisation de commercialisation à l'échelle européenne est demandée. Le CHMP est également responsable des activités post-autorisation, notamment l'évaluation de toutes les modifications ou extensions à une autorisation de commercialisation existant.
- Dans les procédures de «reconnaissance mutuelle» et «décentralisée», le CHMP arbitre dans les cas où il y a un désaccord, entre les États membres, relatifs à l'autorisation de commercialisation d'un médicament en particulier.

Dans les cas où il existe un besoin urgent de modifier l'autorisation d'un médicament en raison de problèmes de sécurité, le CHMP peut émettre une « mesure de restriction urgente pour des raisons de sécurité » (*USR : Urgent Safety Restriction*) pour les cas nécessitant une action et une prise de décision immédiate. Cette procédure, prévue par le règlement CE/1234/2008¹⁷⁶, permet aussi bien aux autorités qu'au laboratoire de modifier en 24h une information de sécurité majeure. Elle permet également aux autorités de retirer immédiatement un produit (suspension ou retrait d'AMM)[328].

Les membres et suppléants du CHMP sont désignés par les États Membres. Ils sont choisis en fonction de leurs qualifications et leurs compétences en ce qui concerne l'évaluation des médicaments. Ils siègent au Comité pour une période de trois ans renouvelable.

ii. *Le Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human CMDh*

Le Groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées a été mis en place dans la législation pharmaceutique révisée (directive 2004/27/CE[329]¹⁷⁷) pour l'examen de toute question relative à l'autorisation d'un médicament dans deux ou plusieurs États membres, conformément à la procédure de reconnaissance mutuelle ou la procédure décentralisée.

¹⁷⁶ Mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité

1. Lorsque, dans l'éventualité d'un risque pour la santé publique, dans le cas des médicaments à usage humain, ou d'un risque pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement, dans le cas des médicaments vétérinaires, le titulaire prend des mesures de restriction urgentes de sa propre initiative, il en informe l'ensemble des autorités compétentes et, dans le cas d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, la Commission.

Si aucune objection n'est soulevée par les autorités compétentes ou, dans le cas d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, par la Commission, dans les vingt-quatre heures qui suivent la réception de ces renseignements, les mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité sont réputées acceptées.

2. Dans l'éventualité d'un risque pour la santé publique, dans le cas des médicaments à usage humain, ou d'un risque pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement, dans le cas des médicaments vétérinaires, les autorités compétentes, ou la Commission en cas d'autorisation centralisée de mise sur le marché, peuvent imposer au titulaire des mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité.

3. Lorsqu'une restriction urgente pour des raisons de sécurité est prise par le titulaire ou imposée par une autorité compétente ou la Commission, le titulaire soumet la demande de modification correspondante dans un délai de quinze jours à compter de la date d'introduction de ladite restriction.

¹⁷⁷ Directive 2004/27/CE modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, Parlement européen et Conseil, Editor 31 mars 2004, JO L 136 du 30.4.2004, p. 34–57.

Il se réunit en cas de désaccord entre les Etats membres entre eux ou avec l'autorité européenne au sujet de modifications concernant un «risque potentiel grave pour la santé publique ». à ce titre il intervient dans la pharmacovigilance européenne et travaille en collaboration avec le PRAC.

iii. Le Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Ce comité est une des nouveautés de la législation européenne de 2010, il est institué par l'article 61 bis du règlement 1235/2010[299] et il remplace l'ancien Pharmacovigilance Working Party.

Le comité pour la pharmacovigilance et l'évaluation des risques a un mandat qui couvre tous les aspects de la gestion de risque de l'utilisation de médicaments incluant la détection, l'évaluation, minimisation et la communication touchant aux effets indésirables. Il étudie la conception et l'évaluation de la sécurité de post-autorisation et participe à l'audit de pharmacovigilance au sein des entreprises et des institutions.

Il émet des recommandations au CHMP sur toutes les questions relatives à la pharmacovigilance. Il a la responsabilité de la surveillance du bon fonctionnement de tous les systèmes de gestion de risque et c'est ce comité qui validera les plans de gestion de risque soumis par les laboratoires à l'EMA et qui suivra leur bonne tenue.

La recommandation du PRAC peut préconiser la suspension, le retrait ou le non renouvellement de l'AMM. Cependant, il est précisé dans le règlement européen que *«la responsabilité finale d'émettre un avis sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments à usage humain devrait continuer d'incomber au comité des médicaments à usage humain et aux autorités responsables de l'octroi des AMM»*.

Le PRAC a un rôle tout particulier dans la procédure d'urgence de l'Union : « Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance procède à l'examen de la situation ». Si l'urgence de la situation le permet, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance peut organiser des auditions publiques pour entendre les différents acteurs concernés.

Le PRAC doit délibérer dans un délai maximum de 60 jours. Il émet alors une recommandation mentionnant les positions divergentes, avec leurs motifs.

Le CHMP doit dès lors délibérer dans les trente jours à compter de la réception de la recommandation et se prononcer sur une position tendant « *au maintien, à la modification, à la suspension, au retrait ou au refus de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché* ».

Si l'AMM concernée n'a pas été obtenue par voie centralisée :

- Les États membres du groupe de coordination, parviennent à un accord par consensus sur les mesures à prendre, les États membres adoptent les mesures nécessaires pour maintenir, modifier, suspendre ou refuser le renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché concernée.
- Si un accord ne peut être atteint par consensus, la position de la majorité des États membres représentés au sein du groupe de coordination est communiquée à la Commission.

Si l'AMM concernée a été obtenue par voie centralisée :

- La Commission adopte une décision adressée aux États membres, exposant les mesures à prendre.
- Si l'avis rendu indique qu'une mesure réglementaire est nécessaire, la Commission adopte une décision modifiant, suspendant, retirant ou refusant de renouveler les autorisations de mise sur le marché délivrées en application du règlement (CE) no 726/2004 et soumises à la procédure prévue à la présente section.

Procédure d'urgence de l'Union : Directive 2010/84/UE

Section 4

Article 107 decies

1. Un État membre ou la Commission, selon le cas, initie la procédure prévue à la présente section en informant les autres États membres, l'Agence et la Commission lorsqu'une mesure d'urgence est jugée nécessaire à la suite de l'évaluation des données résultant des

activités de pharmacovigilance, dans l'une des situations suivantes où l'État membre ou la Commission:

- a) envisage de suspendre ou de retirer une autorisation de mise sur le marché;
- b) envisage d'interdire la délivrance d'un médicament;
- c) envisage de refuser le renouvellement d'une autorisation de mise sur le marché;
- d) est informé(e) par le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché qu'en raison d'inquiétudes concernant la sécurité d'un médicament, ledit titulaire a interrompu la mise sur le marché du médicament ou a pris des mesures pour faire retirer l'autorisation de mise sur le marché, ou qu'il envisage de le faire;
- e) estime nécessaire de signaler une nouvelle contre-indication, de réduire le dosage recommandé ou de restreindre les indications.

L'Agence vérifie si le problème de sécurité porte sur des médicaments autres que celui qui fait l'objet de l'information ou s'il est commun à tous les médicaments appartenant à la même gamme de médicaments ou à la même classe thérapeutique.

Si le médicament concerné est autorisé dans plusieurs États membres, l'Agence informe sans retard l'initiateur de la procédure des résultats de cette vérification et les procédures visées aux articles 107 undecies et 107 duodecies s'appliquent. Sinon, le problème de sécurité est traité par l'État membre concerné. L'Agence ou l'État membre, selon le cas, informe les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché que la procédure a été engagée.

2. Sans préjudice des dispositions du paragraphe 1 du présent article, des articles 107 undecies et 107 duodecies, lorsqu'une action d'urgence est nécessaire pour protéger la santé publique, un État membre peut suspendre l'autorisation de mise sur le marché et interdire l'utilisation du médicament concerné sur son territoire jusqu'à ce qu'une décision définitive soit prise. Il informe la Commission, l'Agence et les autres États membres, au plus tard le jour ouvrable suivant, des raisons d'une telle mesure.

3. À tout moment de la procédure prévue aux articles 107 undecies et 107 duodecies, la Commission peut demander aux États membres où le médicament est autorisé de prendre immédiatement des mesures provisoires.

Si l'objet de la procédure, déterminé conformément au paragraphe 1, comprend des médicaments autorisés en application du règlement (CE) no 726/2004, la Commission peut,

à tout moment de la procédure engagée au titre de la présente section, prendre des mesures temporaires immédiates concernant les autorisations de mise sur le marché en question.

4. Les informations visées au présent article peuvent concerner des médicaments individuels, une gamme de médicaments ou une classe thérapeutique.

Si l'Agence détermine que le problème de sécurité concerne également d'autres médicaments que ceux mentionnés dans les informations en question ou est commun à l'ensemble des médicaments appartenant à la même gamme ou de la même classe thérapeutique, elle élargit l'objet de la procédure en conséquence.

Si la procédure engagée en vertu du présent article a pour objet une gamme de médicaments ou une classe thérapeutique, les médicaments autorisés en application du règlement (CE) no 726/2004 qui appartiennent à ladite gamme ou classe thérapeutique sont également couverts par la procédure.

5. Parallèlement à la communication des informations visées au paragraphe 1, l'État membre met à la disposition de l'Agence toute information scientifique pertinente qu'il détient, ainsi que toute évaluation réalisée par ses soins.

iv. European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP)

Le Réseau européen des centres de pharmaco-épidémiologie est coordonné par l'EMA et en collaboration avec des experts européens dans les domaines de la pharmaco-épidémiologie et la pharmacovigilance. Son objectif est de renforcer la surveillance des médicaments en Europe en facilitant la conduite des études post-AMM multicentriques indépendantes, portant sur la sécurité et le rapport bénéfice/risque. Ce réseau comprend des centres de recherche concernés, des établissements de Santé, des bases de données médicales, des registres électroniques et une connexion avec les réseaux européens existants couvrant certaines maladies rares, les champs thérapeutiques et les événements indésirables.

v. *Eudravigilance*

Eudravigilance a été créée par le règlement du conseil N° 2309/93/CEE¹⁷⁸, et mis en place par l'EMA en 2001, cette base est un système informatique qui permet la centralisation des données de pharmacovigilance au niveau européen le tout dans un format standardisé. Elle offre ainsi la possibilité d'être consultée par toutes les autorités compétentes de l'UE ou des Etats Membres ou encore par les titulaires d'AMM. Depuis 2004 elle inclut les données des essais cliniques grâce au module EVCTM. Bien évidemment toutes les données et la structures de la base correspondent aux critères définis par l'ICH[154].

Malgré ces avancées significatives, Eudravigilance comporte encore des manques : elle ne recueille ni les erreurs médicamenteuses, ni les usages hors AMM[330]. Un autre problème, cette base n'est pas accessible aux professionnels de santé, ce qui est préjudiciable dans le cas où ils s'interrogeraient sur la pertinence d'attribution d'un symptôme à un médicament.

Le domaine de la Pharmacovigilance est donc un domaine qui bénéficie apparemment d'une harmonisation plus poussée au niveau européen. Aussi ceci pourrait expliquer le peu de contentieux enregistrés, notamment grâce à des mesures d'harmonisation de haut degré déjà en place à l'instar des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance. Néanmoins, la mise en place du système de pharmacovigilance diffère grandement d'un Etat Membre à l'autre.

¹⁷⁸ amendé par le règlement 726/2004 in November 2005

2. Les systèmes des autres Etats Membres

De nombreux États ont imité le système décentralisé français : L'Espagne dispose de 17 centres de pharmacovigilance, l'Italie 20, et le Royaume uni.

Chose assez surprenante, le Luxembourg n'a pas de système de pharmacovigilance, il sous-traite sa pharmacovigilance au CRPV de Nancy[331].

a. Des systèmes de pharmacovigilance au combien différents, dans les principaux pays de l'Union Européenne

L'Italie

Le système italien de pharmacovigilance a subi une refonte en novembre 2001[332] après l'affaire de la cévistatine. À la suite de cet événement qui a mis en lumière de problèmes de gestion des accidents médicamenteux, L'agence Italienne du médicament l'AIFA a créé le *Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)* soit le Réseau National de Pharmacovigilance. Le RNF centralise à Rome la collecte et l'analyse des données envoyées par les quelque 350 structures secondaires disséminées dans le pays que sont les 204 unités sanitaires locales, 112 hôpitaux, 38 instituts de recherche et de soins. Ainsi les professionnels de santé déclarent au correspondant local de pharmacovigilance¹⁷⁹ de la structure de laquelle ils dépendent.

Depuis 2006 le système est renforcé et connecté à la base Eudravigilance par « *Décret Législatif n° 219 du 24 avril 2006* », transposition de la Directive Européenne n° 83 de 2001 et de ses modifications introduites par la Directive n° 94 de 2003. À partir de cette date, le RNF est passé d'environ 6000 notifications par an à environ 10 000 par an[333].

En Italie, selon la *circolare 24 settembre 1997 n. 12* la déclaration est obligatoires pour les professionnels de santé. Pour les médecins et pharmaciens l'effet indésirable grave doit être notifié dans les jours et l'effet non grave dans les six jours. Il en va de même pour les industries pharmaceutiques pour les SUSARs. Pour les hôpitaux et autres structures de soins, l'effet

¹⁷⁹ responsabile del servizio di farmacovigilanza

indésirable grave doit être notifié dans les trois jours et l'effet non grave dans les cinq jours[334].

Le Royaume-Uni



Figure 47 : les 5 centres délocalisés © Mathieu Guerriaud

Le Royaume-Uni fut l'un des pays pionnier en matière de pharmacovigilance puisque le système national de pharmacovigilance a été fondé en 1964. C'est à ce moment que Sir Derrick Dunlop, alors président du Committee on Safety of Drugs (ancêtre de l'actuelle Commission on Human Medicines), lança un message aux professionnels de santé le 4 mai 1964 : « to report promptly details of any untoward condition in a patient which might be the result of drug treatment ». Fut alors mis en place le yellowcard scheme par Bill Inman[335], il sera amélioré par son créateur en 1970 quand il eut l'idée de renforcer la surveillance des nouveaux médicaments : les nouveaux médicaments sous

surveillance seraient marqués d'un triangle noir : the black triangle.

Le Yellowcard scheme est un système de notification spontanée, très simple à remplir, pourtant comme en France, il souffre de sous notification. Pour pallier cette sous-notification, plusieurs initiatives ont été mises en place. En effet dès les années 1980, des Yellowcard seront incluses dans le BNF, l'équivalent de notre Vidal, afin que le professionnel de santé n'ait pas à chercher le formulaire ou à le réclamer. Dès 1995, les autorités britanniques permettront la déclaration électronique (système ADROIT) alors que cela ne devint obligatoire qu'en novembre 2005 suite à la directive européenne 2004/27/CE[329].

Aujourd'hui le système de vigilance dépend du MHRA (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) (autrefois le MCA : *Medicines Control Agency*) et au sein du MHRA c'est plus particulièrement la CHM (*Commission on Human Medicines*) qui est chargée des problèmes de sécurité du médicament. Le système de pharmacovigilance porté par le CHM,

peut compter sur quatre centres de monitoring régionaux (*Regional Monitoring Centre RMC*) créés dans les années 1980 (Merseyside, the Northern region, Pays de Galle, West midlands) puis en 2002 un cinquième ouvrit en Écosse (voir la Figure 47 p. 203).

Le pharmacien de ville comme hospitalier a une place très importante dans le système de pharmacovigilance britannique, en effet, il déclare plus que le médecin et a qualité de déclaration égale.[154, 155] De plus les pharmaciens déclarent les effets indésirables de produits de phytothérapie, ce que ne font pas les médecins. Les déclarations des pharmaciens représentent 20 % du total des déclarations.

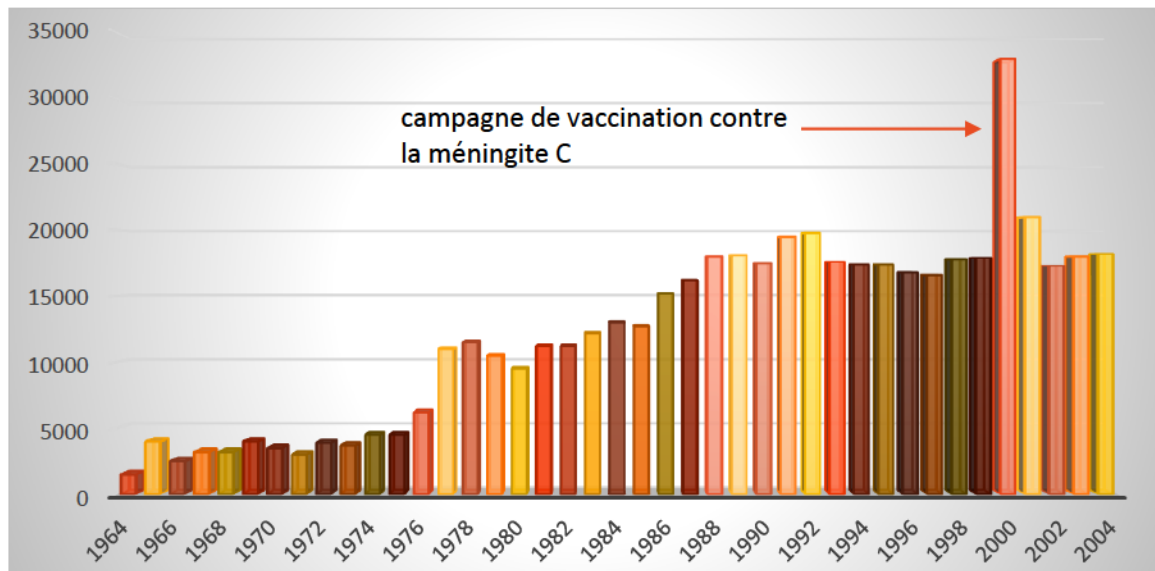


Figure 48 : notifications spontanées par année au Royaume-Uni[154]

L'Allemagne

Selon l'*Arzneimittelgesetz*, loi de transposition de la directive 2001/20/CE, en Allemagne, la pharmacovigilance est de la compétence de deux agences[8] :

- la BfArM pour ce qui est du médicament de synthèse ou de phytothérapie
- Le Paul Erlich Institute pour ce qui est des médicaments dérivés du sang, les vaccins et les biotechnologies

Les voies de déclarations, elles, dépendent de l'histoire particulière de la pharmacovigilance allemande (thalidomide), mais aussi de la réunification.

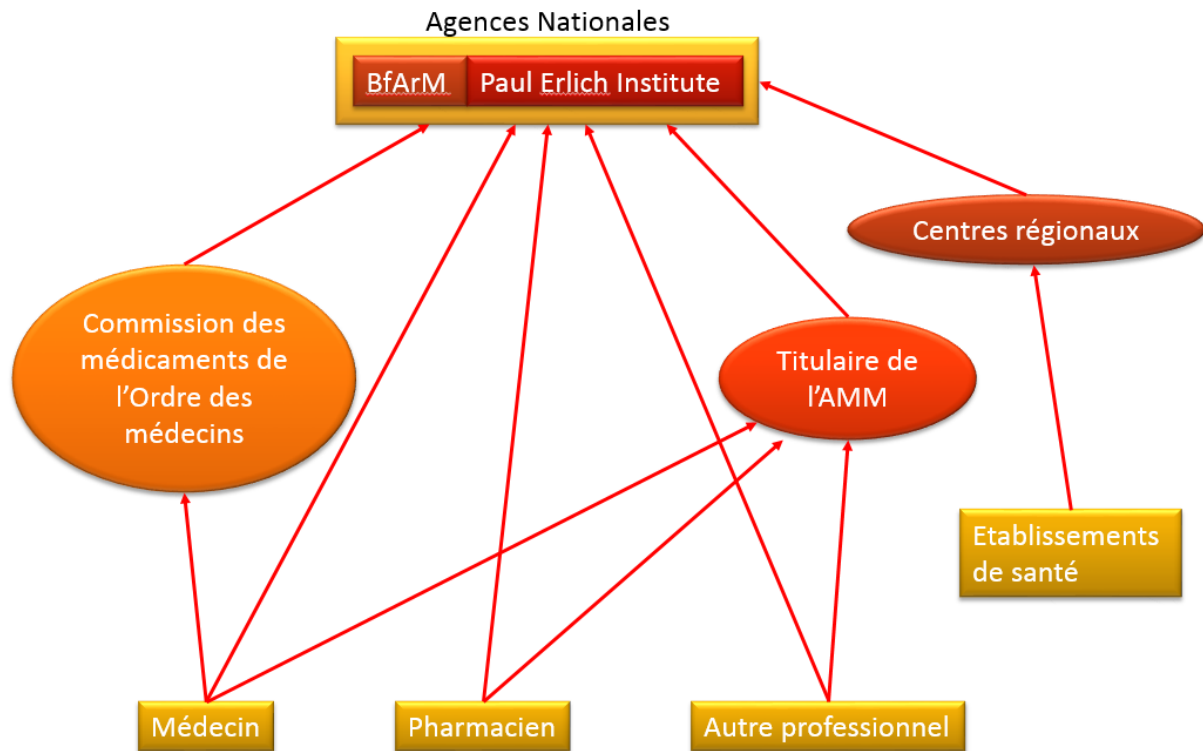


Figure 49 : voies de déclaration des effets indésirables en Allemagne © Mathieu Guerriaud

En Allemagne, en réponse à la crise de la thalidomide, est organisé en 1963 le recueil des effets indésirables par la commission des médicaments¹⁸⁰ de la *BundesÄrzteKammer*, l'équivalent allemand de l'Ordre des médecins français. À l'époque seuls les médecins déclaraient des effets indésirables, ainsi cette commission avait l'exclusivité du recueil de ces derniers.

En 1978 la responsabilité du recueil fut transférée à l'institut national de santé (*Bundesgesundheitsamt*) qui fut remanié en 1993 dans une nouvelle agence fédérale de contrôle des médicaments et des produits de santé, équivalent de l'ANSM (*BfArM Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*)[8]. Cependant la commission des médicaments existe toujours et reçoit les notifications des médecins, elle a signé une

¹⁸⁰ Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft AkdÄ

convention avec le *BfArM* et lui transmet les données reçues. Certaines missions de la commission sont celles de nos CRPV, à savoir l'analyse des cas et l'évaluation de l'imputabilité.

Depuis les années 2000, l'Allemagne cherche à installer des centres régionaux de Pharmacovigilance sur le modèle Français[154]. Ces centres ne viendraient cependant pas remplacer le travail des agences nationales : le système centralisé de récupération des effets indésirables reste national. Ils seraient plus des centres d'investigation et de statistiques et des centres de gestions des cas graves ou hospitaliers.

À ce jour l'Allemagne recueille 25 000 notifications par an[154]. **La particularité du système allemand est que celui-ci reçoit très peu de cas provenant des professionnels de santé, 85 % des cas sont ceux transmis par les titulaires d'AMM.** Ce constat peut, peut-être, être expliqué du fait que la déclaration n'est pas légalement obligatoire en Allemagne, seules les déclarations d'effets indésirables graves de vaccination ou d'essais cliniques, sont obligatoires, en revanche la déclaration à l'*AkdÄ* est obligatoire dans le code de déontologie du médecin allemand, mais cette disposition ne semble pas accompagnée de mesure coercitive en cas de non-respect [336].

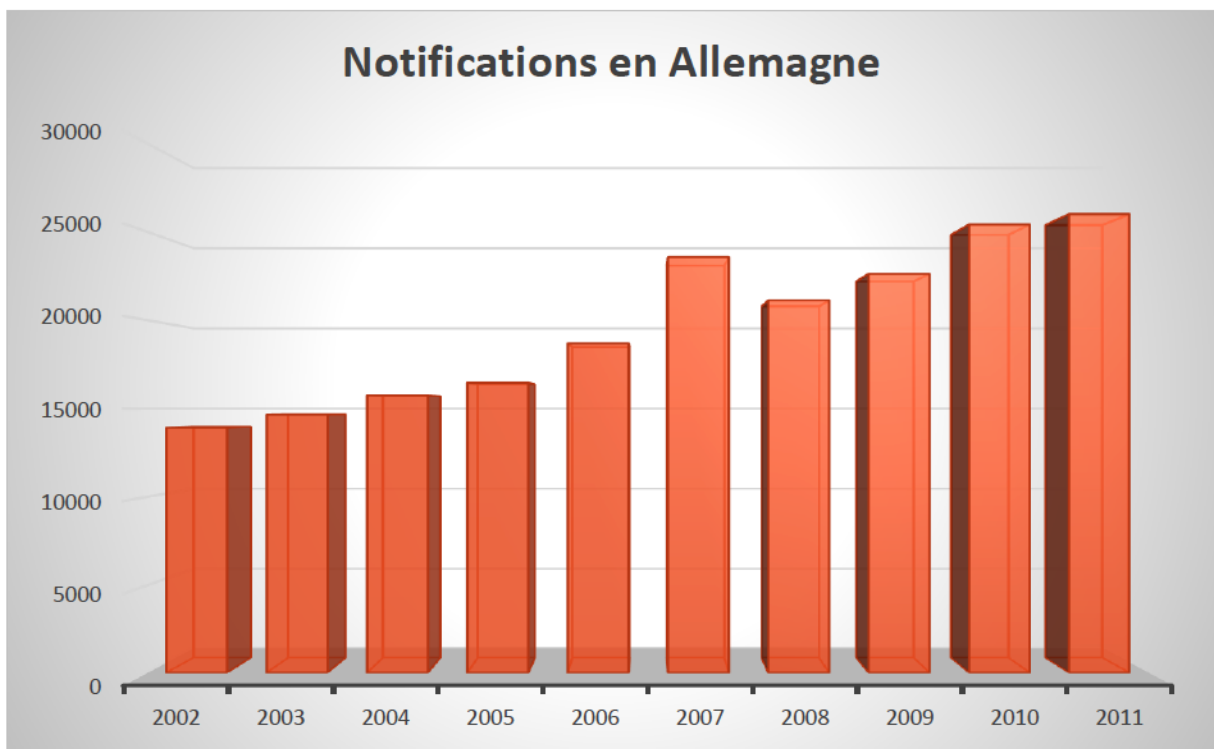


Figure 50 notifications faites en Allemagne et recueillies par la BfArM[337]

Les Pays-Bas



Figure 51 : Le quartier général du Lareb et le centre délocalisé

Bien que certains spécialistes aient pris conscience de la problématique des effets indésirables dès 1951, aux Pays-Bas, ce n'est qu'en 1963 que fut créé le *College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBGMEB)*, le Collège pour l'Évaluation des Médicaments. Ce collège fut inspiré du modèle américain de la FDA afin de vérifier l'efficacité et l'innocuité des médicaments avant leur mise sur le marché, mais il n'avait pas encore la fonction de gestion de la pharmacovigilance. Cette gestion apparaîtra en 1965 et sera confiée au

Centre National de Pharmacovigilance qui sera remplacé en 1991 par le *Lareb*¹⁸¹, **un nouveau centre de pharmacovigilance créé à l'initiative d'un ensemble de pharmaciens très motivés**, et reconnu en 1995 par le gouvernement néerlandais comme le seul organisme de gestion de la pharmacovigilance[338, 339]. Les Pays-Bas ont ainsi fait le choix de confier la tâche du recueil des notifications à un **organisme indépendant, non gouvernemental, mais financé sur deniers publics**.

Le Lareb disposait de 5 unités régionales, mais aujourd'hui il ne reste qu'un quartier général à Den Bosch (Bois-le-Duc) et un centre régional à Groningen, ce qui en fait un système décentralisé [340].

La déclaration de pharmacovigilance se fait via le médecin ou le pharmacien qui la transmettra soit au *Lareb* soit au titulaire de l'AMM (le patient peut aussi déclarer directement au *Lareb* depuis 2003). Ces deux entités devront ensuite transmettre la notification au département de pharmacovigilance du Collège pour l'Évaluation des Médicaments sous 15 jours.

¹⁸¹ Landelijke Registratie en Evaluatie van Bijwerkingen

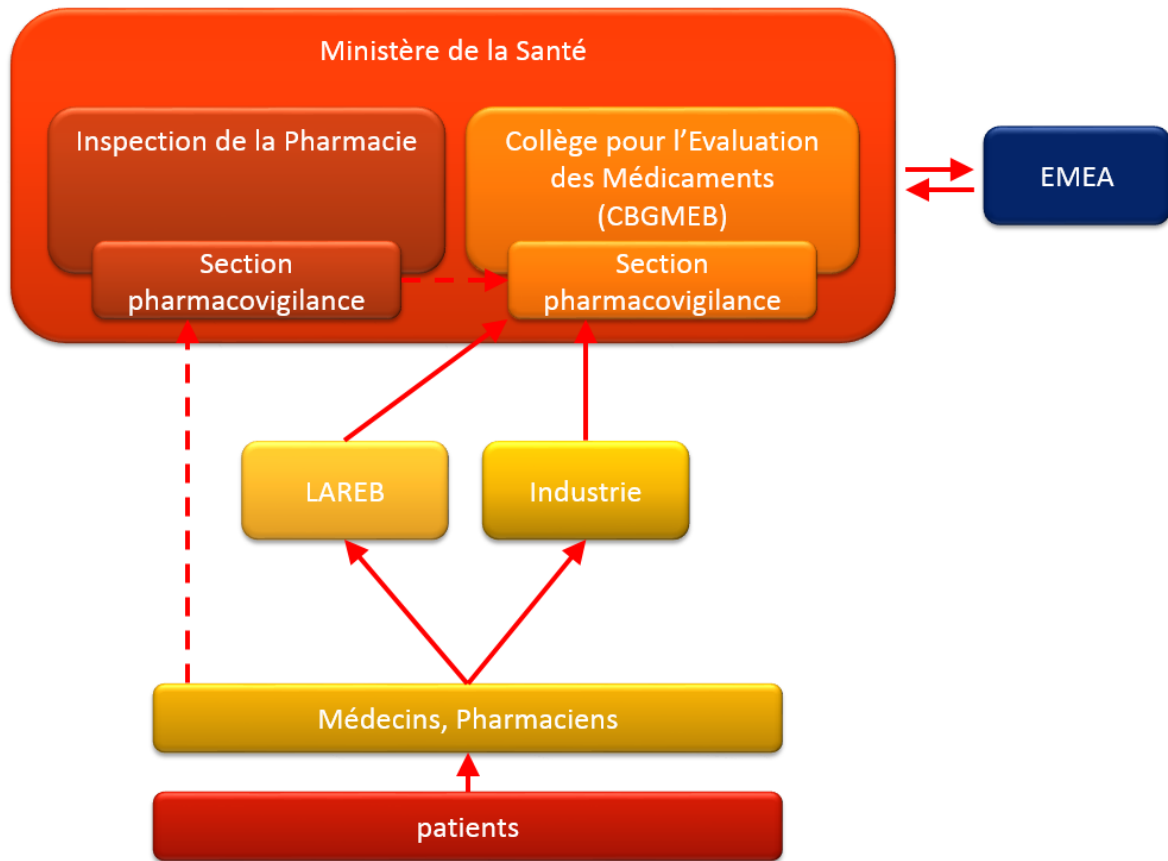


Figure 52 : voies de déclaration des effets indésirables aux Pays-Bas [338]

D'autre part, l'inspection de la pharmacie, qui est responsable de la surveillance de la qualité, de la sécurité et de l'usage des produits médicaux peut décider de conduire des inspections et des enquêtes à sa propre initiative. Elle peut également suspendre la vente d'un médicament si la Santé Publique est menacée[338].

En matière de notifications, ce sont les pharmaciens qui notifient le plus avec 40 % des déclarations, les généralistes, en deuxième position ne représentent que 20 % des déclarations[154, 341].

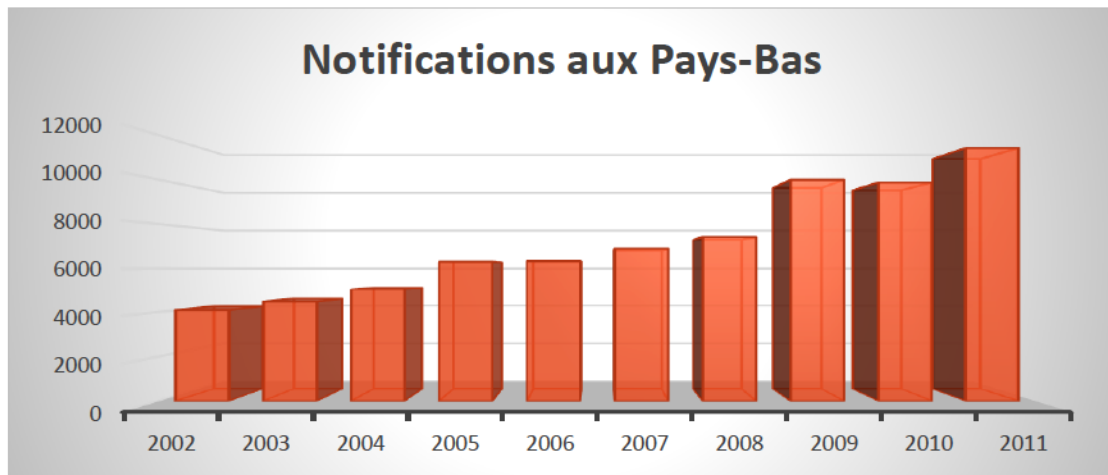


Figure 53 : notifications aux Pays-Bas recueillies par le Lareb (n'inclus pas de fait les déclarations des industriels)[340]

À partir de ces notifications, le Lareb essaye de générer des signaux d'alerte selon la méthode ROR, ces signaux sont ensuite retransmis à la Caisse d'Assurance Maladie des Pays-Bas.

Le Lareb a mis en place pendant l'été 2006, conjointement avec le CBGMEB et la Société Pharmaceutique Royale des Pays-Bas (KNMP), un nouveau type de formulaire qui vient en complément du système de notification spontanée (Lareb Intensive Monitoring. Son principe s'apparente au PEM britannique que nous avons déjà évoqué auparavant [voir en ce sens p.120] dans le sens où il s'agit d'une surveillance des effets indésirables des nouveaux médicaments¹⁸². A cet effet, un petit nombre de questionnaires est envoyé par mail avec comme champs à remplir : les caractéristiques du patient, ses co-médications et les effets indésirables éventuels constatés.

¹⁸² On déjà été surveillés : Bydureon®, Byetta®, Eucreas®, Galvus®, Janumet®, Januvia®, Onglyza®, Trajenta®, Victoza®, Valdoxan®.

b. Analyses de rapprochements et/ou des disparités entre les pays

La déclaration spontanée repose-t-elle sur une obligation ou non ?

En Europe la déclaration spontanée est très majoritairement obligatoire, seul un petit groupe d'États Membres n'a pas rendu la déclaration obligatoire pour les professionnels de Santé.

Le fait qu'un système soit volontaire ou non n'a que peu d'impact et dépend beaucoup du point de vue culturel du pays, ainsi un pays comme le Royaume-Uni, bien que fonctionnant



Figure 54 : Différences sur le caractère obligatoire ou non de la notification spontanée.

Mathieu Guerriaud© 2012 d'après [154]

sur un mode volontaire, demeure un État Membre pilier et très actif de la pharmacovigilance européenne[154].

Le système est-il centralisé ou décentralisé ?

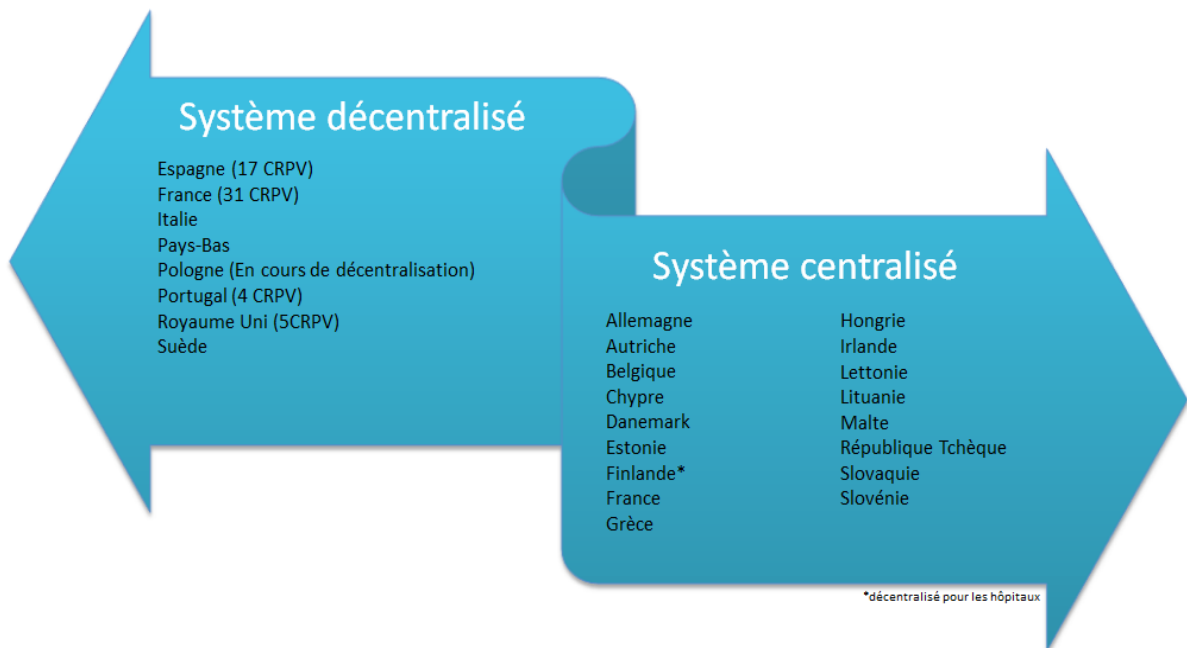


Figure 55 : classement des pays en fonction de leur système centralisé ou décentralisé
 Mathieu Guerriaud© 2012 d'après [154]

Les systèmes décentralisés présentent l'avantage de créer et/ou maintenir un lien entre l'équipe locale de pharmacovigilance et le déclarant. Cette proximité géographique est rassurante et permet d'éviter la dépersonnalisation et l'indifférence résultant des systèmes centralisés. Cette proximité permet également de remplir des missions épidémiologiques et d'études sur le terrain. Cependant ces centres sont gourmands en personnels et en ressources et à moins que l'enregistrement de la notification se fasse directement dans une banque de données nationales, ils peuvent conduire à des retards ou à une trop grande sélection des cas dans la transmission des données.[8]

Peut-on comparer ces systèmes ?

Il est extrêmement complexe de comparer les différents pays européens, tant les systèmes, les notificateurs, les institutions de tutelle sont différents. Nous avons cependant essayé de comparer 4 grands pays européens quant à leur taux de notifications. Pour pouvoir rendre cette comparaison possible, les quantités de notification annuelles ont été divisées par les

populations respectives des États de chaque année, il s'agit donc d'un graphique en valeurs relatives.

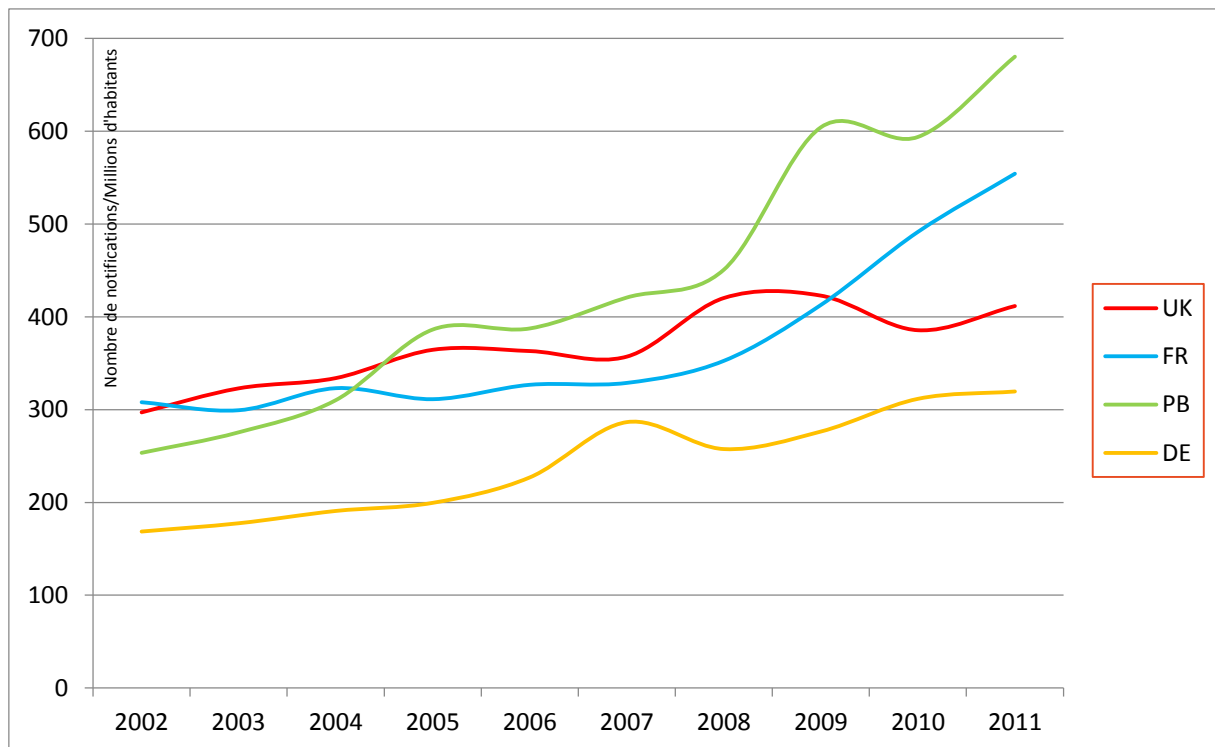


Figure 56 : Taux relatifs de notifications en fonction de la population de quatre États Membres de l'Union Européenne © Mathieu Guerriaud

Ce graphique permet de voir que globalement le taux de notifications augmentent plus que l'accroissement de la population, et ce, pour tous les pays. Il met en évidence la forte progression des notifications dans deux pays : les Pays-Bas et la France.

En revanche aucune conclusion ne doit être tirée de ce graphique quant à la performance de tel ou tel système : il semble que le caractère obligatoire n'ait pas d'impact, par rapport au caractère facultatif, sur le nombre de la déclaration. Cela s'illustre par le fait que les deux pays en tête ont des régimes différents : aux Pays-Bas cela est facultatif alors qu'en France cela est obligatoire.

Parmi les 4 pays étudiés, seule l'Allemagne a un système centralisé et elle semble en deçà des autres pays, il serait tentant de dire que le manque de pharmacovigilance de terrain en est responsable, pour autant il serait un peu rapide d'imputer son plus faible taux de notifications à ce système centralisé.

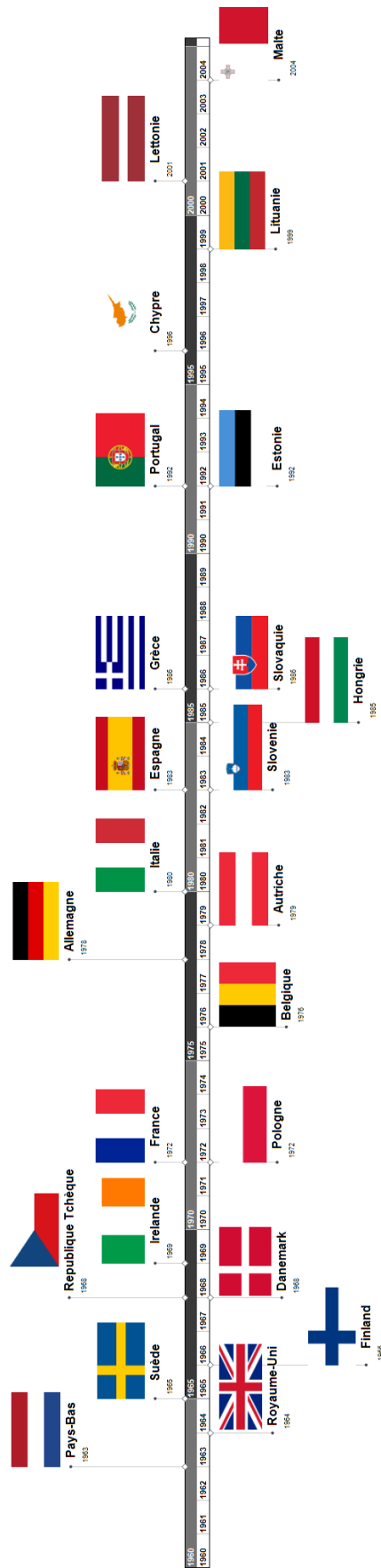


Figure 57 : Création des systèmes nationaux de Pharmacovigilance en Europe
 Mathieu Guerriard© 2012 d'après [154]

Il apparaît clairement qu'il existe une véritable ambivalence, deux visages de la pharmacovigilance européenne. D'un côté nous observons un système centralisé de plus en plus performant, sophistiqué, avec de plus en plus de pouvoir et d'un autre côté nous observons des systèmes nationaux, qui bien que compatibles avec le système européen, restent extrêmement différents tant sur le plan de leur structure, de leur fonctionnement que de leurs pouvoirs.

Cette ambivalence, comme le dieu Janus, a bien deux visages, un visage organisé de façon centrale et un visage étatique différent d'un pays à l'autre. On pourrait se poser la question de savoir s'il faut dès lors garder les systèmes nationaux ? Il semble que cela soit indispensable notamment en ce qui concerne le fait d'avoir des équipes de pharmacovigilance proches des professionnels. Mais d'autres raisons peuvent justifier l'existence de systèmes nationaux, en particulier le fait que les populations des États Membres sont très différentes tant du point de vue de leurs habitudes de consommation que du point de vue génétique. Ainsi assurer une proximité et respecter les particularités des différents citoyens européens est une nécessité qui ne peut qu'être garantie que par des systèmes locaux.

Nous avons également vu **que l'obligation ou la non-obligation de déclaration** n'avait pas d'impact sur le taux de notification, et que nous ne pouvions rien affirmer quant à **la centralisation**, en conséquence, ce **ne sont pas de bons leviers pour améliorer la pharmacovigilance. Il est donc nécessaire de proposer d'autres voies, d'autres sources d'amélioration.**

Chapitre 2. Apporter des pierres à la Pharmacovigilance

La sous-notification est un des principaux problèmes de la pharmacovigilance et les solutions à apporter sont des enjeux de santé publique. En effet, on estime que moins de 5 % des effets indésirables, même graves sont notifiés [342, 343]. En France, les accidents bénins sont déclarés dans moins de 1 cas sur 1000 et pour ceux graves dans moins d'un cas sur 2[279]. Devant ce constat, il est nécessaire de réduire le problème de la sous-notification et de proposer des alternatives à la notification en matière de recueil de données, mais aussi apporter d'autres solutions innovantes pour le succès de la pharmacovigilance.

1. Comment réduire la sous-notification

Il est bon de rappeler qu'en France, il existe une obligation de déclaration : les professions médicales (médecins, chirurgien-dentiste, sage-femme) et la profession pharmaceutique ont l'obligation de déclarer les effets indésirables. Cette obligation a été renforcée par la loi de décembre 2011 : auparavant, seuls « les effets indésirables graves ou inattendus susceptibles d'être dû à un médicament » devaient être obligatoirement déclarés, désormais « [...] tout effet indésirable suspecté »[18].

Le décret du 8 novembre 2012[19] vient quant à lui rajouter le terme « immédiatement » : « *Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme ou le pharmacien déclare immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, dont il a connaissance, au centre régional de pharmacovigilance.*

Mais avant de d'analyser la notion d'obligation peut-être serait-il nécessaire de faire preuve de pédagogie, en expliquant pourquoi il est important de déclarer. En effet, l'intérêt de notifier un effet indésirable n'est pas forcément bien compris par les professionnels de santé. Leur but premier est de soigner et si possible guérir leur patient. Lorsqu'un médecin ou un pharmacien arrête un traitement en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable, d'un

danger pour le patient, il estime avoir fait leur travail. De plus, notifier revient souvent pour le médecin à reconnaître une erreur ou un échec, et peut engendrer la peur d'être jugé. Ce sentiment peut s'expliquer par le fait qu'il ne se positionne qu'au niveau de la santé de leur patient et pas au niveau de la Santé Publique : la pharmacovigilance a ce double objectif d'aider la santé des individus pris isolément et dans leur ensemble. Or les acteurs de santé peuvent ne pas avoir conscience de la deuxième mission, c'est pourquoi la sous-notification est en contradiction avec l'étonnement de ces derniers dans le retard de la prise de décision par les autorités de santé[344].

Il faut expliquer aux professionnels, comme aux patients, que notifier permet de faire remonter les informations et d'enrayer une catastrophe en puissance, à l'échelle nationale, européenne, voire mondiale, et ce grâce à eux.

Recommandation n° 1 : Expliquer et réexpliquer le double rôle de la pharmacovigilance

De même, il faut être conscient qu'un symptôme d'un patient puisse être lié à un médicament. Si généralement le pharmacien est sensibilisé à ceci, il en est autrement pour les autres professionnels de santé. Les médicaments peuvent entraîner des effets indésirables se manifestant sous des formes très diverses se confondant aisément avec des symptômes de pathologies : diarrhée, somnolence, nausées...

En plus de cette « conscience » que des symptômes peuvent être imputables à des médicaments, il faut connaître précisément la symptomatologie de l'iatrogénie.

Si l'on prend l'exemple d'un patient présentant une toux résistante à un antitussif, le professionnel de santé pensera souvent à vérifier la présence ou l'absence de maladies infectieuses comme la coqueluche ou la tuberculose, ou la présence d'un asthme ou d'un RGO. Mais beaucoup plus rarement, il pensera à une cause iatrogène. Ainsi il doit immédiatement vérifier la prise ou non d'un IEC car ceux-ci sont générateurs de toux. Or pour pouvoir intervenir dans ce cas, il faut savoir que les IEC sont pourvoyeurs de toux.

Recommandation n° 2 : Développer des enseignements spécifiques au dépistage des effets indésirables et des interactions, afin de maintenir un niveau de connaissances de vigilance.

Désormais tous les effets indésirables doivent faire l'objet d'une notification ; cela semble utopique en l'état actuel, pourtant notifier tous les effets a un intérêt : la plupart des retraits de médicament du marché sont dus à des effets indésirables graves, mais rares (par exemple une agranulocytose) alors qu'il y a peu de retrait pour des évènements plus fréquents (par exemple vertige et donc chute avec fractures). Ceci est dû selon toute vraisemblance à une sous notification sélective des effets indésirables les plus fréquents[345].

Cette notification systématique de tous les effets indésirables ne sera pas possible tant que des systèmes de notification via les logiciels de prescription ou de dispensation ne seront pas mis en place. De tels systèmes ne seraient pourtant pas plus difficiles à mettre en place que le DP : une interface de dialogue serveur-logiciel, pourrait être imposée au niveau national, puis appliquée par les éditeurs. Ainsi l'on pourrait déclarer un effet indésirable suspecté en le choisissant dans une liste déroulante (avec un pré tri par organe), et accompagner cette déclaration d'un extrait de l'historique médicamenteux.

Recommandation n° 3 : Améliorer l'automatisation en intégrant la déclaration d'effets indésirables dans les logiciels de prescription et de dispensation.

En l'état actuel et en attendant que de telles modifications de logiciels soient faites, il est nécessaire d'améliorer les moyens actuels de notification ; trop souvent, la notification est perçue par les professionnels de santé comme une corvée : des formulaires complexes, des dossiers, le tout à envoyer par la Poste... Cette vision est relayée jusque dans les rapports de l'IGAS. En réalité, il n'en est rien il est tout à fait possible de notifier à un CRPV un effet indésirable par téléphone. Ce même CRPV remplira le formulaire et demandera uniquement les renseignements dont il a besoin et gèrera les relations entre les différents professionnels impliqués.

Cette complexité du formulaire de déclaration (voir l'Annexe II et l'Annexe III) et la « perte de temps » due au remplissage de tous les champs sont de nature à rebuter les professionnels de santé. Dans les pays anglo-saxons, les professionnels bénéficient de plus de flexibilité et surtout le formulaire est extrêmement clair : il s'agit de la Yellowcard. Ce système (Yellowcard sheme) a été mis en place en 1964 par le professeur Bill Inman¹⁸³ (qui avait été profondément marqué par le scandale de la thalidomide en Allemagne) [335]. De plus aujourd'hui le système bénéficie d'un site web dédié uniquement à la notification : <http://www.yellowcard.gov.uk>. Ce système, d'une simplicité d'utilisation étonnante, permet une notification très efficace. Il serait intéressant que les pouvoirs publics français mettent en place un tel site dédié.



Figure 58 : le système yellowcard

Le développement de ce site web avec une URL simple à retenir et avec un système de déclaration « pas à pas » guidé, permettrait une déclaration simple tant pour un patient que pour un professionnel de santé, l'adresse d'un tel site pourrait être mentionnée sur le conditionnement des médicaments. L'Ordre des pharmaciens souhaite développer pour ses adhérents un tel système, et dans cette optique a développé le site pharmavigilance.fr. Son objectif est de « promouvoir le rôle du pharmacien dans la gestion des risques sanitaires, mobiliser les pharmaciens à exercer pleinement leur rôle de "prescripteur de vigilance", faciliter leurs actions dans ce domaine sont les objectifs de ce site dédié, [...] ». Ce site qui devrait permettre une aide à la rédaction des déclarations et à l'envoi. Dans la directive 2010/84/UE, la notification électronique est prévue à l'article 11 : « *Différents modes de notification, dont la notification par voie électronique, sont rendus accessibles* »[22].

¹⁸³ William Howard Wallace Inman, était un médecin anglais, pionnier de la pharmacovigilance britannique et professeur de pharmacoépidémiologie à la Southampton University



Figure 59 : Pharmavigilance, site du conseil de l'Ordre national des pharmaciens

Recommandation n° 4 : Mettre en place une vraie déclaration en ligne

Le Yellowcard Scheme a été amélioré par son créateur en 1970 quand il jugea utile de renforcer la surveillance des nouveaux médicaments : les nouveaux médicaments sous surveillance seraient marqués d'un triangle noir : **the black triangle (▼)** dans le British National Formulary (*BNF*), l'équivalent de notre Vidal®. Grâce à ce système ingénieux, plus de 20 000 yellowcard sont envoyées chaque année[346]. Aujourd'hui le black triangle indique les médicaments nouvellement mis sur le marché, les médicaments bénéficiant d'une nouvelle indication ou d'une nouvelle voie d'administration. En principe, le triangle reste sur le *BNF* pour une durée de 2 ans pour les nouveaux médicaments, si le médicament est toujours considéré à risque, le logo perdure[347].

Un système semblable, existe aux USA, il s'agit du **Blackbox Warning**, il correspond à une information entourée d'un filet noir sur le packaging du médicament. Il n'a cependant pas la même fonction : le black triangle indique un produit dont on ne connaît pas encore tous les effets indésirables, donc à surveiller, alors que la blackbox informe les patients d'effets indésirables importants connus.

Ainsi les Etats Unis ont choisi de privilégier l'information connue, tandis que le Royaume Unis a donné la préférence à un système de vigilance.

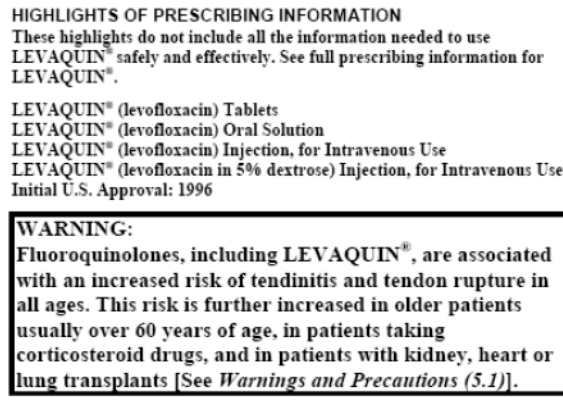


Figure 60 : le black box warning de la FDA.

Des spots publicitaires encouragent régulièrement les patients et les professionnels de santé à déclarer tous les effets indésirables « pour rendre la médecine plus sûre ». Ce type d'encouragement est très pédagogique : il montre l'intérêt qu'il y a à déclarer un effet indésirable. Il serait souhaitable que ce type de pédagogie soit appliqué aux professionnels de santé et aux patients en France, tout en évitant de créer une psychose.



Figure 61 : un spot vidéo expliquant l'intérêt de la notification.

Pour ces produits à risques, il peut être intéressant de lancer des études s'appuyant sur des professionnels de santé de terrain ou des associations de patients. Ainsi aux Pays-Bas les pharmaciens distribuent des questionnaires aux patients souhaitant entrer dans ce type de suivi renforcé. Presque 60 % des pharmacies néerlandaises participent à ce type d'études[13].

Sur ce remarquable exemple, la directive européenne du 15 décembre 2010¹⁸⁴ dans son considérant 10 préconise et prévoit la mise en place d'un système analogue : « *Les médicaments soumis à une surveillance supplémentaire devraient être identifiés comme tels par un symbole noir et une phrase explicative standard appropriée dans le résumé des caractéristiques du produit et dans la notice* »[22]. Dans son article 1 est énoncé : « *Dans le cas de médicaments figurant sur la liste prévue à l'article 23 du règlement (CE) no 726/2004, le résumé des caractéristiques du produit inclut la mention suivante : "Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire". Ladite mention est précédée du symbole noir visé à l'article 23 du règlement (CE) no 726/2004 et suivie d'une phrase explicative standard appropriée.* » (▼)

Le commissaire européen à la santé et à la politique des consommateurs, M. Tonio Borg, a déclaré : « *Le symbole est facilement reconnaissable par les patients et les professionnels de la santé. Il permettra d'obtenir de leur part des informations plus nombreuses et plus précises sur les éventuels effets secondaires d'un médicament, qui pourront ainsi faire l'objet d'une analyse approfondie. Le renforcement du rôle des patients dans la notification des effets indésirables fait partie intégrante du système de pharmacovigilance européen et, une fois en place, le nouveau symbole contribuera au perfectionnement de ce qui constitue déjà l'un des systèmes les plus avancés au monde.* »[348]

On peut dès lors s'interroger sur l'absence de ce dispositif dans la transposition partielle effectuée par la loi du 29 décembre 2011[18], ce dispositif n'apparaissant que fin 2013.

Recommandation n° 5 : Promouvoir la surveillance renforcée et y sensibiliser par de l'information grand public.

Mais cet apport pédagogique pourrait être renforcé par une valorisation des déclarations, car aujourd'hui la valorisation d'une notification ne se fait que par la satisfaction pour le professionnel de Santé d'avoir aidé voire sauvé son patient et d'avoir apporté une pierre à l'édifice de la Sécurité Sanitaire. Mais le temps passé par le professionnel ainsi que l'argent économisé par la sécurité sociale mériteraient certainement d'être valorisés financièrement.

¹⁸⁴ Ibid. p.100

On pourrait imaginer une prise en charge contractuelle à l'instar des CAPI (Contrat d'Amélioration des Pratiques Individuelles) avec des objectifs de notifications à l'année ou selon le type de population : on pourrait envisager un suivi très particulier des patients cancéreux ou VIH positif par exemple. L'instauration de consultation d'observance pourrait alors prendre tout son sens : épouser le double objectif de la pharmacovigilance, aider le patient et la Santé Publique. Un autre argument souvent oublié est que sur 20 000 décès dus au médicament chaque année, près de la moitié sont évitables[278], ce qui signifie que l'on pourrait réaliser, en plus de la survie des patients, but premier, des économies substantielles sur les hospitalisations pour l'Assurance Maladie. Cet argent économisé plutôt que de servir à gérer des accidents pourrait servir à une meilleure prise en charge des patients et à valoriser l'action des professionnels.

Recommandation n° 6 : Valoriser financièrement la déclaration sous forme d'un contrat

L'encouragement des déclarations avait été prévu dans un considérant 20 bis par le parlement européen dans son projet de résolutions législatives : « Il convient notamment **d'encourager les notifications** effectuées par l'intermédiaire des professionnels de la santé lorsque leur contribution est essentielle pour comprendre le sens de l'effet indésirable, notamment des effets indésirables résultant d'erreurs de médication. Afin de faciliter ce type de notification et afin de protéger le citoyen, il convient de garantir l'accès aux données contenues dans les dossiers médicaux des patients de la part des professionnels de la santé. » Ce considérant était alors justifié comme suit : « Il convient de souligner le rôle actif du professionnel de la santé dans les notifications de pharmacovigilance. En outre, afin de permettre une identification plus exacte des erreurs de médication potentielles donnant lieu à des effets indésirables présumés, **il est essentiel que les médecins et les pharmaciens partagent l'accès aux dossiers médicaux des patients**, dans le plein respect de la loi sur la vie privée et de la protection des données dans un climat de collaboration réciproque qui a déjà débouché sur des résultats satisfaisants. »[28]

Jusqu'à la loi du 29 décembre 2011[18] seuls les professionnels mentionnés ci-dessus avaient l'obligation de déclarer des effets indésirables à l'Agence. Pour les autres professionnels, il ne s'agit que d'une possibilité. La déclaration faite par les patients et associations de patients

existait déjà grâce à la loi HPST¹⁸⁵[3] et ses décrets[349] et arrêtés[350]¹⁸⁶, mais cette disposition a été réaffirmée¹⁸⁷[18]. Il s'agit là de la transposition de l'article 102 de la directive européenne 2010/84/CE [22] : « *Les États membres prennent toutes les mesures appropriées pour encourager les **patients**, les médecins, les pharmaciens et les autres professionnels de la santé à signaler les effets indésirables suspectés à l'autorité nationale compétente ; pour mener à bien ces tâches, les associations de consommateurs, de patients et de professionnels de la santé peuvent être associées, selon le cas ; **facilitent la notification de ces effets par les patients en mettant à leur disposition, en plus des moyens de déclaration en ligne, d'autres modes de déclaration** »*

Si cette initiative paraît intéressante, la pratique risque d'être beaucoup plus complexe : le formulaire déjà disponible est indigeste, il n'existe pas de site de déclaration et de plus les patients Français ne sont pas ou peu éduqués à la Santé contrairement à des pays comme la Finlande où elle est enseignée à l'École. Pour que cette mesure soit efficace, il serait nécessaire de la faire connaître et de sensibiliser les patients, de leur faire comprendre l'intérêt et les enjeux de cette mesure. D'autre part cette mesure a été initiée pour « libérer » du temps aux professionnels de santé, or il y a fort à parier que ces professionnels seront de toute façon mis à contribution pour transmettre le dossier clinique ou l'historique médicamenteux. Ainsi si l'on pourrait saluer la possibilité de notifier offerte aux patients on peut en revanche regretter les modalités de notifications, modalités critiquées ci-dessous, en décalage avec la réalité.

Recommandation n° 7 : Instaurer des cours de Santé Publique dans les programmes de primaire et secondaire.

Recommandation n° 8 : Informer les citoyens sur comment déclarer des effets indésirables.

¹⁸⁵ LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires

¹⁸⁶ Décret n° 2011-655 du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement par les patients ou les associations agréées de patients d'effets indésirables susceptibles d'être liés aux médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique.

Arrêté du 10 juin 2011 pris pour l'application des articles R. 5121-154, R 5121-167 et R. 5121-179 du code de la santé publique et relatif aux modalités de signalement des effets indésirables par les patients et les associations agréées de patients

¹⁸⁷ Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent signaler tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit mentionnés au même article L. 5121-1 dont ils ont connaissance.

Pour exercer leur métier dans les meilleures conditions qui soient, les professionnels de santé ont besoin d'avoir un accès transparent (indépendant des laboratoires) aux données de santé (état actuel de la science), en particulier les données de pharmacovigilance, or bien souvent c'est par les médias que ces derniers apprennent une catastrophe sanitaire. Il est nécessaire de revoir la communication des informations de santé.

Dans une idée de transparence, l'Union européenne rend public tous les rapports de sécurité des médicaments ayant obtenu une autorisation centralisée via le site adrreports.eu.

Ce site permet d'avoir un tableau de bord synthétique, mais complet sur le profil de sécurité d'un médicament.

Le site permet de voir par médicament ou par DCI, le nombre d'effets indésirables en fonction du sexe, de l'âge, de la région et de préciser de quel type d'effet indésirable il s'agit. Cet outil est très bien conçu et permet d'avoir une vue rapide du profil de sécurité du médicament par accidents puis de les affiner par catégories, le seul point limitatif et le très faible nombre de molécules étudiées du fait de la procédure centralisée...

Recommandation n° 9 : permettre un accès rapide, actualisé et fiable, aux données de pharmacovigilance aux professionnels de santé.

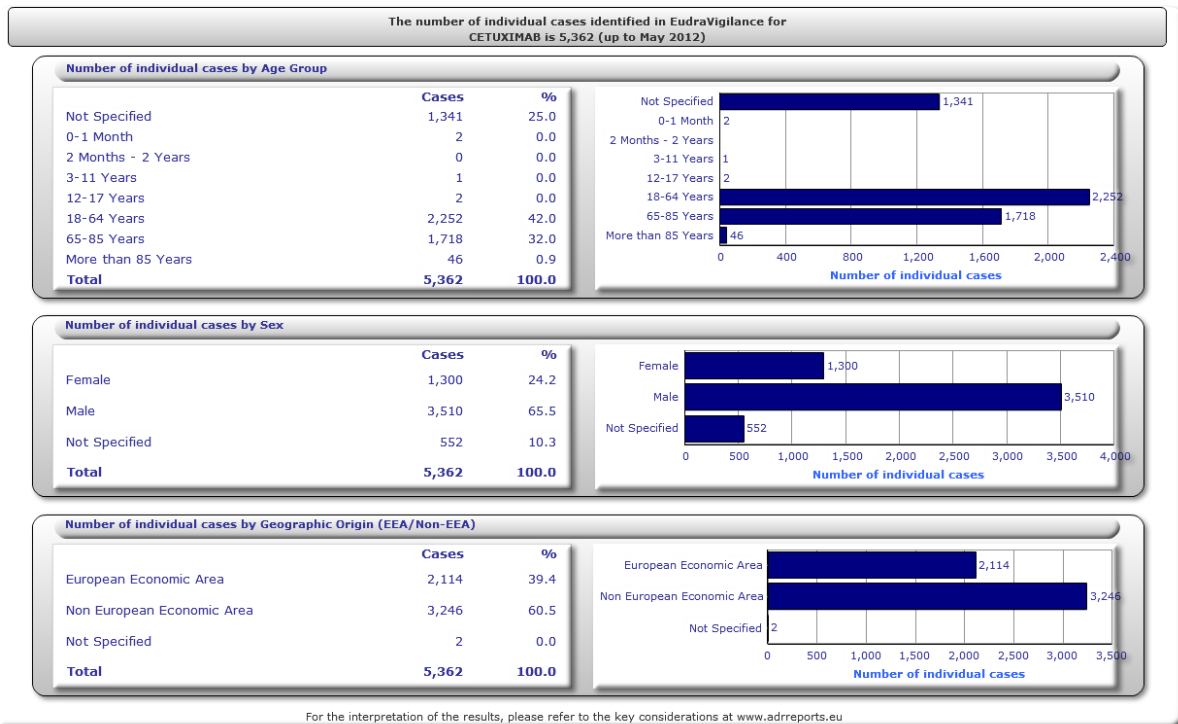


Figure 62 : nombre de cas identifiés pour des effets indésirables au Cetuximab, sur le site adrreports.eu

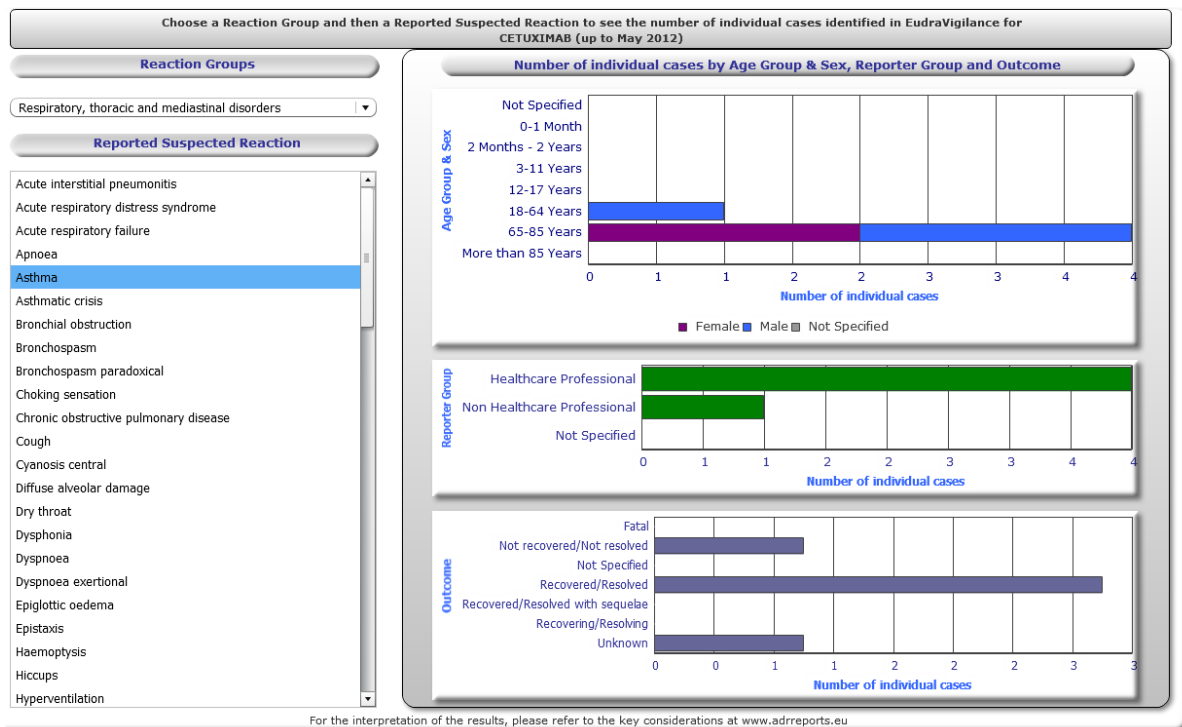


Figure 63 cas identifiés, par catégories, pour des effets indésirables au Cetuximab, sur le site adrreports.eu

Les organes de la pharmacovigilance, tant à un niveau local qu'à un niveau national, utilisent trop peu les outils et la puissance des systèmes d'informations.

La première base de données de Pharmacovigilance a été créée aux Hospices civils de Lyon en 1985 puis transférée en 1993 à l'Agence du médicament. L'actuelle base date de 2007, mais elle est obsolète : en plus d'être d'une lenteur extrême (la faute à des serveurs insuffisamment puissants) elle n'a pas de codage d'uniformisation. Elle n'est pas connectée au réseau de Pharmacovigilance de l'OMS à Uppsala. Par ailleurs l'agence n'utilise pas assez les bases préexistantes comme celle du PMSI ou celle de l'Assurance Maladie SNIIRAM, car les protocoles d'accès étaient complexes. Les données du SNIIRAM sont peu exploitées alors qu'elles constituent « *une mine d'informations qui pourraient être utiles, par exemple, pour repérer certains effets indésirables rares, que seule par conséquent une observation sur une large échelle permet de déceler* »[343]. La loi du 29 décembre 2011[18] dans son article 33 va favoriser l'accès à ces données[13] notamment par la création d'un GIP¹⁸⁸ qui gèrera les accès aux données de la SNIIRAM. Il pourra aussi conduire la réalisation directe d'études de pharmaco-épidémiologie ou de pharmacovigilance ainsi que lancer des appels d'offres pour la réalisation des études non financées par l'industrie des produits de santé.[343]

En outre il n'y a pas de système automatisé de détection de signaux comme dans les autres pays. Chez nos voisins européens ces systèmes permettent d'émettre un signal d'alarme dès qu'un certain seuil d'effets indésirables est détecté. De puissantes bases de données ont été construites aux Pays-Bas (Pharmo®) et au Royaume-Uni (UK GPRD). Il existe des algorithmes puissants permettant de préfiltrer ces effets indésirables, d'éliminer les bruits, de les trier automatiquement. L'OMS utilise depuis 1998 le Bayesian confidence propagation neural network, la FDA depuis 1999 utilise Multi Gamma Poisson Shrinker et l'EMA depuis 2001 le Proportional reporting ratio[351].

¹⁸⁸ Art. L. 5121-28. - Lorsque la réalisation d'études de vigilance et d'épidémiologie impliquant notamment les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 rend nécessaire un accès au système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie mentionné à l'article L. 161-28-1 du code de la sécurité sociale ou une extraction de ses données, l'accès ou l'extraction peuvent être autorisés par un groupement d'intérêt public constitué à cette fin entre l'Etat, la Haute Autorité de santé, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, l'Institut de veille sanitaire et la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. Ce groupement d'intérêt public est régi par la loi n° 2011-525 du 17 mai 2011 de simplification et d'amélioration de la qualité du droit

En France des recherches sont menées dans le cadre du projet Vigiterme à Rennes. L'AFSSaPS avait également entrepris une étude de 2009 à 2011 pour mettre ne place un tel système, mais il faudra pour cela mettre à plat la base de données (nettoyage du dictionnaire des médicaments, redéfinition de la catégorisation des couples, choix des experts pour l'évaluation des couples ; création d'une base de données permettant de mémoriser l'évaluation des couples au cours du temps...)[351].

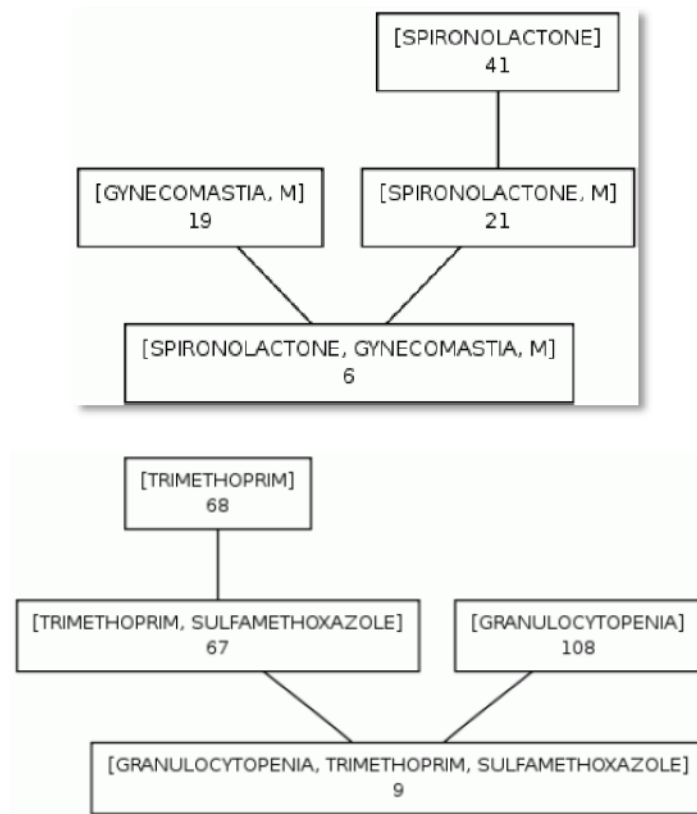


Figure 64 : exemples d'algorithmes et de schémas[352] : association d'une molécule à un effet indésirable

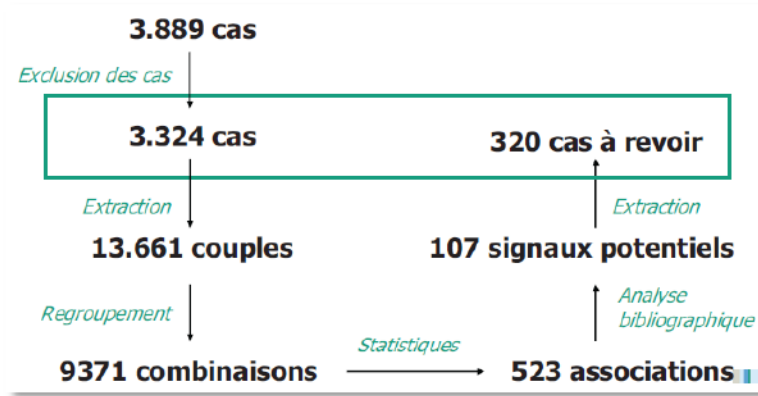


Figure 65 : étude réalisée à l'HEGP[353]

Au niveau local, les CRPV sont très mal dotés en informatique. Il serait nécessaire que l'HAS ou l'ANSM demande l'édition d'un logiciel unique pour tous les CRPV qui permettrait de gérer les notifications. On pourrait aisément imaginer un logiciel permettant de codifier et d'uniformiser les données patients et les effets indésirables selon le dictionnaire MedDra. Il n'existe pour l'heure pas de codage international des spécialités, mais ceci devrait être corrigé par l'application du standard IDMP[13].

Ce logiciel pourrait aussi bénéficier d'un outil d'import des données du dossier pharmaceutique des patients avec l'aide des pharmaciens, avoir une interface de connexion et d'import des bases de données bibliographiques. En outre, il pourrait gérer l'édition des frises chronologiques de prise de médicament avec mise en parallèle de la survenue des effets indésirables suspectés.

Tant au niveau national que local, l'informatisation permet une augmentation de la puissance des études, une plus grande fiabilité, un gain de temps et de personnels, c'est donc un axe à privilégier pour améliorer notre système de vigilance.

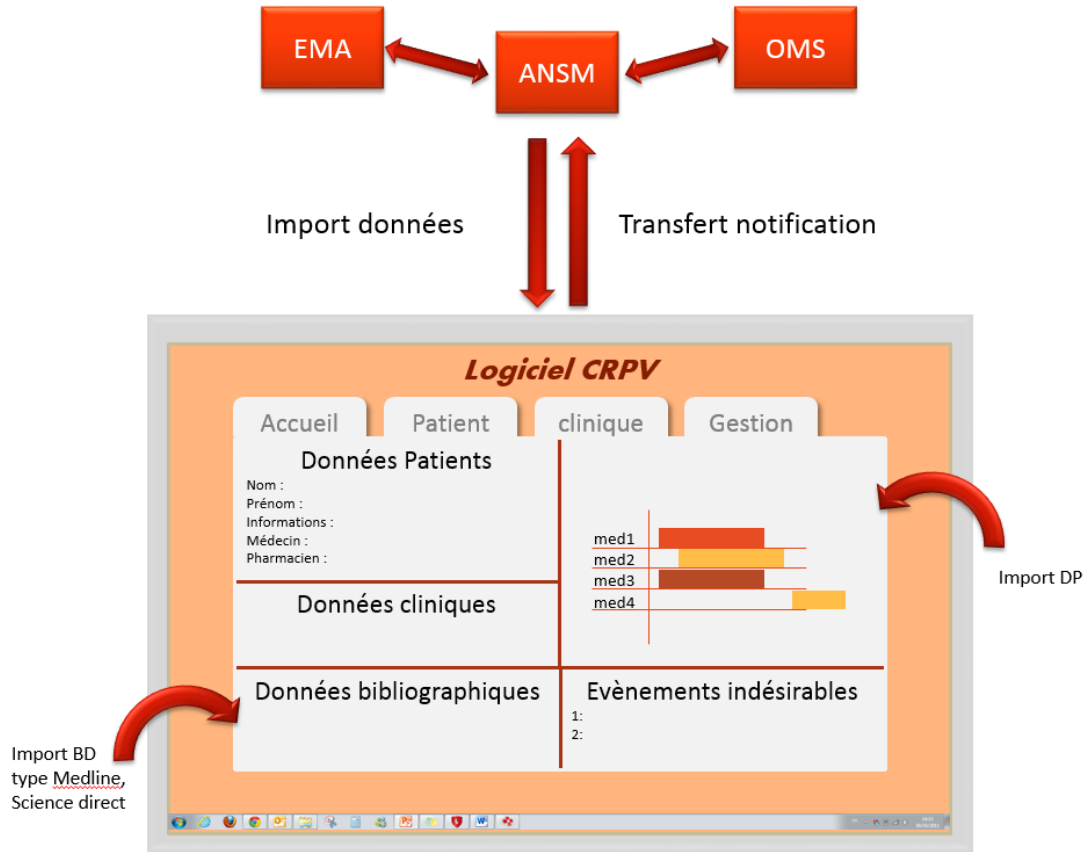


Figure 66 : vue d'esprit du logiciel optimum © Mathieu Guerriaud

Recommandation n° 10 : Renforcer le système informatique et éditer un logiciel national de pharmacovigilance.

2. Outils d'anticipation du risque et changements de méthodes : une nécessité pour un meilleur fonctionnement de la pharmacovigilance

Alors que l'actuelle pharmacovigilance est régie par une culture de vérité établie et de certitude, il serait nécessaire de passer sur une culture de prévention et donc de repérage des risques. En effet, le fait de vérifier à outrance la validité d'une déclaration conduit à retarder la diffusion d'un cas voire à l'écarter à tort. Cette logique pourrait conduire à servir plus les titulaires d'AMM que les patients. Avec le point de vue actuel, il faut prouver de façon certaine la nocivité d'un médicament pour pouvoir agir alors qu'il faudrait pouvoir agir dès qu'un doute, certes sérieux, se fasse sentir. Ce problème est illustré de deux façons au sein de l'agence :

Premièrement par une culture du juridisme qui conduit à une trop grande crainte d'attaques judiciaires après une décision de retrait ou suspension, alors que dans les faits cela est quasi inexistant puisque le seul exemple marquant est celui de l'affaire Kétum® (ordonnance du juge des référés rendue le 26 janvier 2010), il ne serait pas souhaitable que cette affaire fasse jurisprudence.

Deuxièmement, les méthodes d'imputabilité notamment cliniques, sont décriées par la mission de l'IGAS car elles conduiraient à écarter un trop grand nombre de notifications[13]. Cette vision exprimée dans le considérant 5 de la directive européenne Pharmacovigilance 2010/84/UE¹⁸⁹ : « *La suspicion d'effets indésirables, dans le sens où il y a au moins une possibilité raisonnable qu'il existe un lien de causalité entre un médicament et un événement indésirable, devrait suffire à justifier une notification. L'imputabilité était utile lorsqu'on ne disposait pas de la puissance logique et statistique des ordinateurs d'aujourd'hui* »[22]. **Les algorithmes actuels sont bien meilleurs pour déterminer une probabilité d'imputabilité que ceux créés en 1978.** Aujourd'hui, les systèmes de détections de signaux devraient remplacer l'imputabilité. [354] De plus L'AFSSaPS n'utilisait pas les signaux envoyés par les lanceurs d'alerte (la revue Prescrire, certains médecins,

¹⁸⁹ Ibid. p.100

pharmaciens, universitaires). Comme le souligne le rapport de l'IGAS ces lanceurs d'alerte étaient plus considérés comme des problèmes que des aides[13]. La loi du 29 décembre 2011[18] protège ces lanceurs d'alerte de tout type de discriminations ou pressions¹⁹⁰. Il est important que ceux-ci soient protégés et entendus afin de déclencher des enquêtes préliminaires ou des études et ainsi arrêter, éventuellement, un désastre.

Recommandation n° 11 Remplacer les outils d'imputabilité.

Devant ce constat, il est nécessaire de changer de stratégie, de passer à la détection de signal, mais aussi de faire émerger de nouveaux outils qui viendront épauler la notification spontanée. Ces nouveaux outils sont certes les études post AMM et méta-analyses, mais aussi des techniques originales mettant en jeu des approches translationnelles.

Pharmacovigilance et l'utilisation des approches translationnelles

Après avoir vu certains moyens permettant de contrebalancer la sous-notification, aujourd'hui il est nécessaire d'aller chercher les informations qui composent la déclaration directement sur internet. Ces systèmes ne viennent pas pallier la sous-notification, ils constituent une autre source de données de pharmacovigilance, une nouvelle source de données, inexploitée et pourtant déjà constituée, et ce, gratuitement. En effet, sur internet un quart des recherches portant sur la santé se réfère particulièrement à la sécurité des médicaments. Les patients se posent beaucoup de questions sur ce dernier sujet, et veulent savoir rapidement si les symptômes qu'ils ressentent peuvent être dus à un médicament. Ils se tournent alors vers les forums et les réseaux sociaux spécialisés souvent via l'intermédiaire des moteurs de recherche. Pour les patients le but est de se rapprocher de personnes vivant la même expérience qu'eux et parlant comme eux.

¹⁹⁰ Aucune personne ne peut faire l'objet d'une mesure discriminatoire, être écartée d'une procédure de recrutement ou de l'accès à un stage ou à une période de formation professionnelle, ni être sanctionnée ou faire l'objet d'une mesure discriminatoire, directe ou indirecte, notamment en matière de rémunération, de traitement, de formation, de reclassement, d'affectation, de qualification, de classification, de promotion professionnelle, de mutation ou de renouvellement de contrat, pour avoir relaté ou témoigné, de bonne foi, soit à son employeur, soit aux autorités judiciaires ou administratives de faits relatifs à la sécurité sanitaire des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 dont elle aurait eu connaissance dans l'exercice de ses fonctions.

Il est possible d'exploiter toutes ces sources pour récolter des notifications, ces dernières doivent s'entendre dans un sens plus large que la simple remontée d'informations aux instances officielles : ce sont toutes les informations émises et nécessaires par tous moyens. Mais si la quantité des notifications rendrait les données significatives, la masse de travail que représente l'analyse de ces mêmes données est problématique. Une solution proposée passe par l'approche translationnelle, concept qui est en train de gagner du terrain dans le monde de l'industrie pharmaceutique. Grâce à la bio-informatique il est aujourd'hui possible d'analyser des quantités phénoménales de données, quelles soient issues des phases de développement du médicament ou d'initiatives personnelles[355]. Ainsi, tout comme le site, il est nécessaire de mettre en place des systèmes originaux, puissants. Il faut comme le propose certains auteurs, tirer profit de la puissance des données personnelles et de l'ergonomie du web 2.0[356].

Trois voies s'ouvrent en ce qui concerne la pharmacovigilance : les moteurs de recherche, les forums et les réseaux sociaux spécialisés. En matière de moteur de recherche, l'automatisation de l'analyse existe déjà, « Google suivi de la grippe » a montré sa puissance de synthèse automatisée des informations d'internet pour produire des estimations en direct de la propagation de l'épidémie[357].

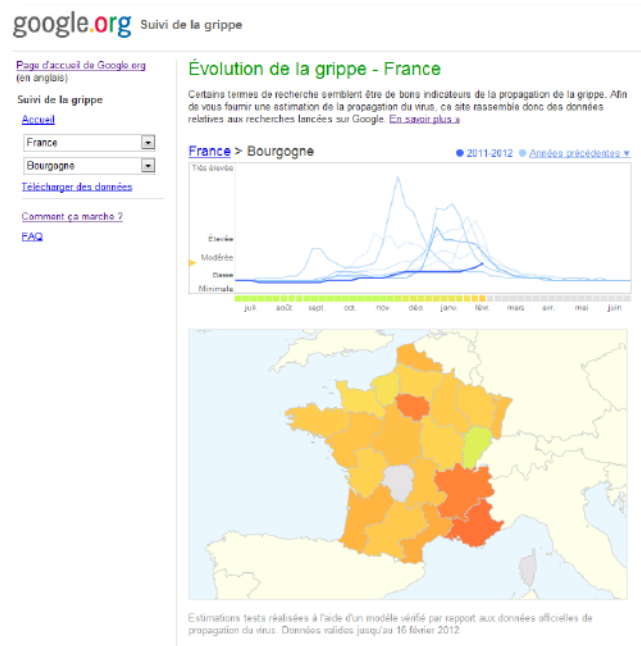


Figure 67 : le suivi de la grippe par Google[357]

Google a réussi à prouver la corrélation entre « le nombre d'internautes (patients) qui recherchent des termes liés à la grippe et le nombre de personnes présentant les symptômes de cette maladie ». Le nombre de requêtes concernant la grippe ou ses symptômes se superpose avec les données des systèmes de surveillance conventionnels : la fréquence des requêtes augmente au moment de la saison des gripes. Il est ainsi possible d'estimer la progression de la grippe dans des pays ou régions du monde en comptabilisant ces requêtes. Ces résultats ont fait l'objet d'une publication dans Nature[358].



Figure 68 : la superposition des prévisions Google et des données du réseau sentinelle[357]

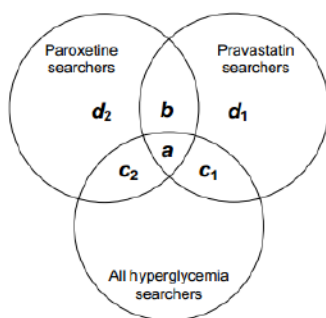


Figure 69 : diagramme de Venn de l'étude.

Il serait intéressant de développer un système similaire pour faire émerger des signaux d'alertes utiles à la pharmacovigilance. Ainsi la requête « nom du médicament + symptômes » (ex. Elisor® + crampe) permettrait de créer un signal, cela serait particulièrement intéressant pour les nouveaux médicaments en permettant de créer une alerte si un nombre de requêtes élevé était enregistré. En ce sens une étude réalisée récemment aux États-Unis sur un échantillon

de 6 millions d'internautes et sur les trois principaux moteurs de recherches (Google, Bing, Yahoo) cherchait à montrer l'apparition de cas d'hyperglycémie dus à une interaction entre l'antidépresseur paroxétine et l'hypocholestérolémiant pravastatine. Les chercheurs ont

défini un catalogue de termes (symptômes/mots-clefs) associés à l'hyperglycémie, et ont regardé parmi les recherches effectuées sur ces termes quand ils étaient associés à la paroxétine (c2), associés à la pravastatine (c1) ou aux deux médicaments (a). Ils ont montré que la recherche concomitante de ces termes avec les deux médicaments était de 10 % alors qu'avec un seul des médicaments entre 4 et 5 % et la recherche seule de ces termes, uniquement de 0,3 %.

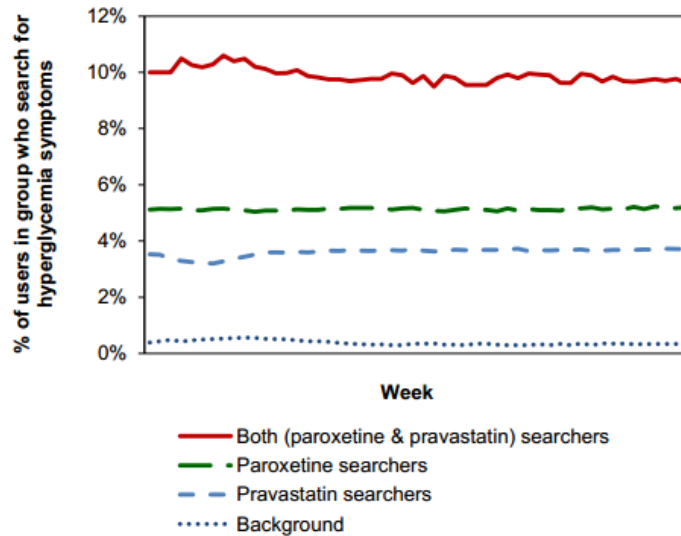


Figure 70 : le graphique représente, sur 1 an, le pourcentage d'utilisateurs qui ont fait une recherche sur un des termes associés à l'hyperglycémie.

Une autre approche consiste à utiliser les réseaux sociaux spécialisés en santé. Leaman et coll. furent parmi les premiers à explorer cette voie inédite[359, 360]. Ils ont extrait les données d'effets indésirables du site DailyStrenght (l'ID de l'utilisateur, le nom de la maladie, le nom du médicament et le commentaire fait) en filtrant les traitements non médicamenteux. Puis ils ont créé un lexique d'effets indésirables basé sur une sous base du thésaurus UMLS (la base COSTART de la FDA), sur la base SIDER (qui sert à l'analyse de la littérature médicale) et la base canadienne Medeffect. Les termes de ces bases étaient comparés avec les requêtes des internautes. Afin de faciliter le travail, seuls 6 médicaments furent étudiés (aspirine,

ciprofloxacine, carbamazepine, olanzapine, trazodone¹⁹¹ et ziprasidone¹⁹²). Une des principales difficultés qu'ils rencontrèrent fut l'usage par les patients d'un langage courant non médical pour définir leurs symptômes : « j'étais aussi rouge qu'un homard », « ça m'a fait gonflé », « j'étais vaseux » « j'avais l'impression d'être le diable » etc. Dans la très grande majorité des cas les effets indésirables décrits par les patients correspondaient à ceux du RCP, mais ce qui fut surprenant c'est que les effets indésirables décrits étaient en majorité ceux classés comme rares : œdèmes sous olanzapine, cauchemars et prise de poids sous ziprasidone, acouphènes sous aspirine, mycose sous ciprofloxacine [359]. Cette particularité n'est pas expliquée et a étonné les chercheurs.

Drug name (Brand name)	Primary Indications	Documented Adverse Effects (Frequency)	Adverse Effects Found in User Comments (Frequency)
carbamazepine (Tegretol)	epilepsy, trigeminal neuralgia	dizziness, somnolence or fatigue, unsteadiness, nausea, vomiting	somnolence or fatigue (12.3%), allergy (5.2%), weight gain (4.1%), rash (3.5%), depression (3.2%), dizziness (2.4%), tremor/spasm (1.7%), headache (1.7%), appetite increased (1.5%), nausea (1.5%)
olanzapine (Zyprexa)	schizophrenia, bipolar disorder	weight gain (65%), alteration in lipids (40%), somnolence or fatigue (26%), increased cholesterol (22%), diabetes (2%)	weight gain (30.0%), somnolence or fatigue (15.9%), appetite increased (4.9%), depression (3.1%), tremor (2.7%), diabetes (2.6%), mania (2.3%), anxiety (1.4%), hallucination (0.7%), edema (0.6%)
trazodone (Olepro)	depression	somnolence or fatigue (46%), headache (33%), dry mouth (25%), dizziness (25%), nausea (21%)	somnolence or fatigue (48.2%), nightmares (4.6%), insomnia (2.7%), addiction (1.7%), headache (1.6%), depression (1.3%), hangover (1.2%), anxiety attack (1.2%), panic reaction (1.1%), dizziness (0.9%)
ziprasidone (Geodon)	schizophrenia	somnolence or fatigue (14%), dyskinesia (14%), nausea (10%), constipation (9%), dizziness (8%)	somnolence or fatigue (20.3%), dyskinesia (6.0%), mania (3.7%), anxiety attack (3.5%), weight gain (3.2%), depression (2.4%), allergic reaction (1.9%), dizziness (1.2%), panic reaction (1.2%)
aspirin	pain, fever, reduce blood clotting	nausea, vomiting, ulcers, bleeding, stomach pain or upset	ulcers (4.5%), sensitivity (3.8%), stroke (3.1%), bleeding time increased (2.8%), somnolence or fatigue (2.7%), malaise (2.1%), weakness (1.4%), numbness (1.4%), bleeding (1.0%), tinnitus (0.7%)
ciprofloxacin (Cipro)	bacterial infection	diarrhea (2.3%), vomiting (2.0%), abdominal pain (1.7%), headache (1.2%), restlessness (1.1%)	abdominal pain (8.8%), malaise (4.4%), nausea (3.8%), allergy (3.1%), somnolence or fatigue (2.5%), dizziness (1.9%), weakness (1.6%), tolerance (1.5%), rash (1.3%), yeast infection (1.1%)

Figure 71 : Concordance des données « patients » et des données « officielles » (corrélations en gras)[359].

¹⁹¹ Non commercialisé en France. La trazodone est un IRSS ayant un potentiel de stimulation des récepteurs 5-HT1A et antagoniste 5HT2

¹⁹² Non commercialisé en France. La ziprasidone est un antipsychotique de la famille de la rispéridone, antagoniste 5-HT2 et antagoniste dopaminergique D2, il est commercialisée aux USA sous le nom de Geodon®

D'autres réseaux très aboutis tel que Patientslikeme sont spécifiquement dédiés aux effets indésirables. Ce sont les sites eux-mêmes qui analysent des données recueillies pour obtenir un profil de tolérance particulièrement détaillé.

Patientslikeme a été créé en 2006 par Benjamin et James Heywood suite au diagnostic d'une sclérose latérale amyotrophique chez leur frère Stephen[361]. C'est pourquoi dans un premier temps le site était destiné au patient souffrant d'affections graves, pour les aider à se regrouper et rompre avec l'isolement, la solitude dans le vécu de sa maladie. Plus qu'un forum où l'on exprime sa détresse, ce site permet un accès à des données établies et factuelles. C'est un outil qui permet d'aider les patients, les chercheurs et les soignants pour prendre des décisions de traitement, gérer des symptômes, et améliorer les résultats. Ce site permet aux patients de renseigner leurs pathologies, leurs traitements et symptômes. Le site vous classe ensuite dans des groupes. L'un des objectifs affichés du site est de rendre les patients maître de leur santé, de leur donner du pouvoir (le terme que le site emploie est *empower*). Les échanges peuvent amener à la sécurisation et l'amélioration des médicaments : les patients atteints de SEP se sont rendu compte que la technique d'injection de la Copaxone® par stylo auto injecteur entraînait plus d'effets indésirables qu'une injection par seringue[361]. On ne sait pas si de telles informations sont exploitées par les pouvoirs publics ou les laboratoires. Elles devraient conduire à de nouveaux essais cliniques pour améliorer la qualité de vie des patients en diminuant les effets indésirables.

On obtient ainsi de nombreux renseignements sur le profil de tolérance des médicaments : par exemple Copaxone® galatimère, précédemment cité, est un médicament luttant contre la SEP qui est utilisé par 3372 abonnés du site début 2012 : voir la Figure 72 p.237.

Par patient, les informations sont regroupées comme dans une feuille de pharmacovigilance, la ressemblance est saisissante. En effet, on peut voir les prises médicamenteuses le long d'une frise et en parallèle, tous les effets indésirables relevés, les signes vitaux, une échelle de qualité de vie... C'est pourquoi ce site présente un intérêt majeur quant à sa conception pour inspirer les pouvoirs publics, dans le respect de la confidentialité des données de santé.

What is Glatiramer acetate?

Glatiramer acetate combines four amino acids including L-alanine, L-glutamic acid, L-lysine and L-tyrosine. It is used for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) to reduce the frequency and severity of relapses. It is administered as a subcutaneous injection.

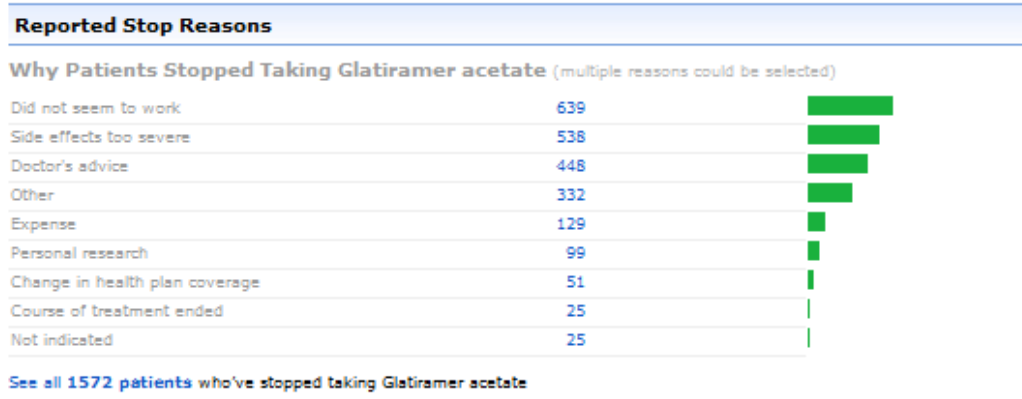
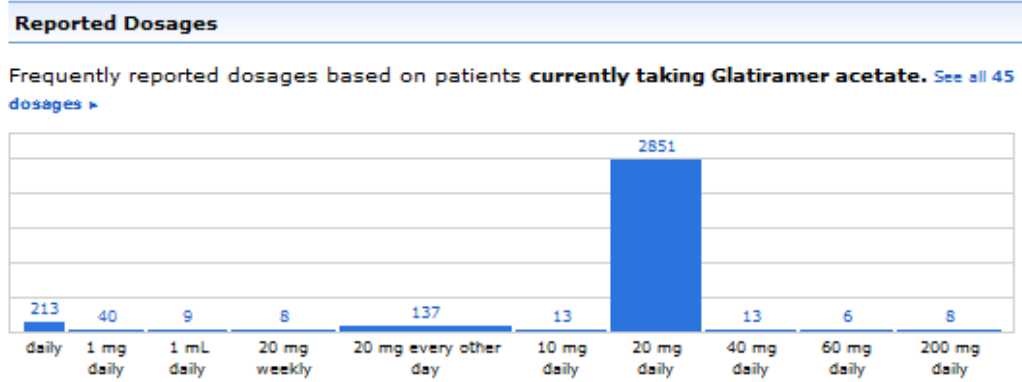
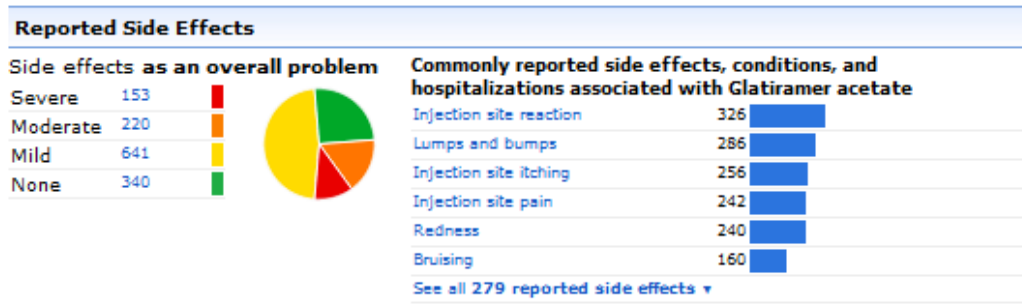
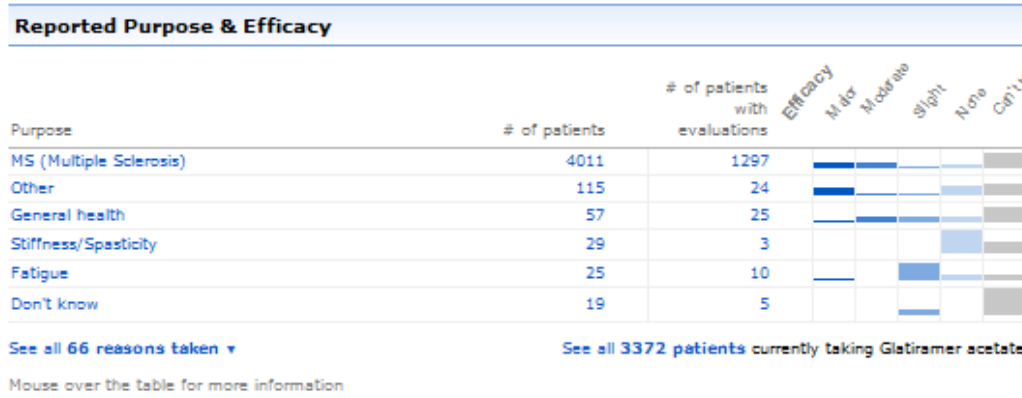


Figure 72 exemple d'informations rendues disponibles sur Patientslikeme [362]

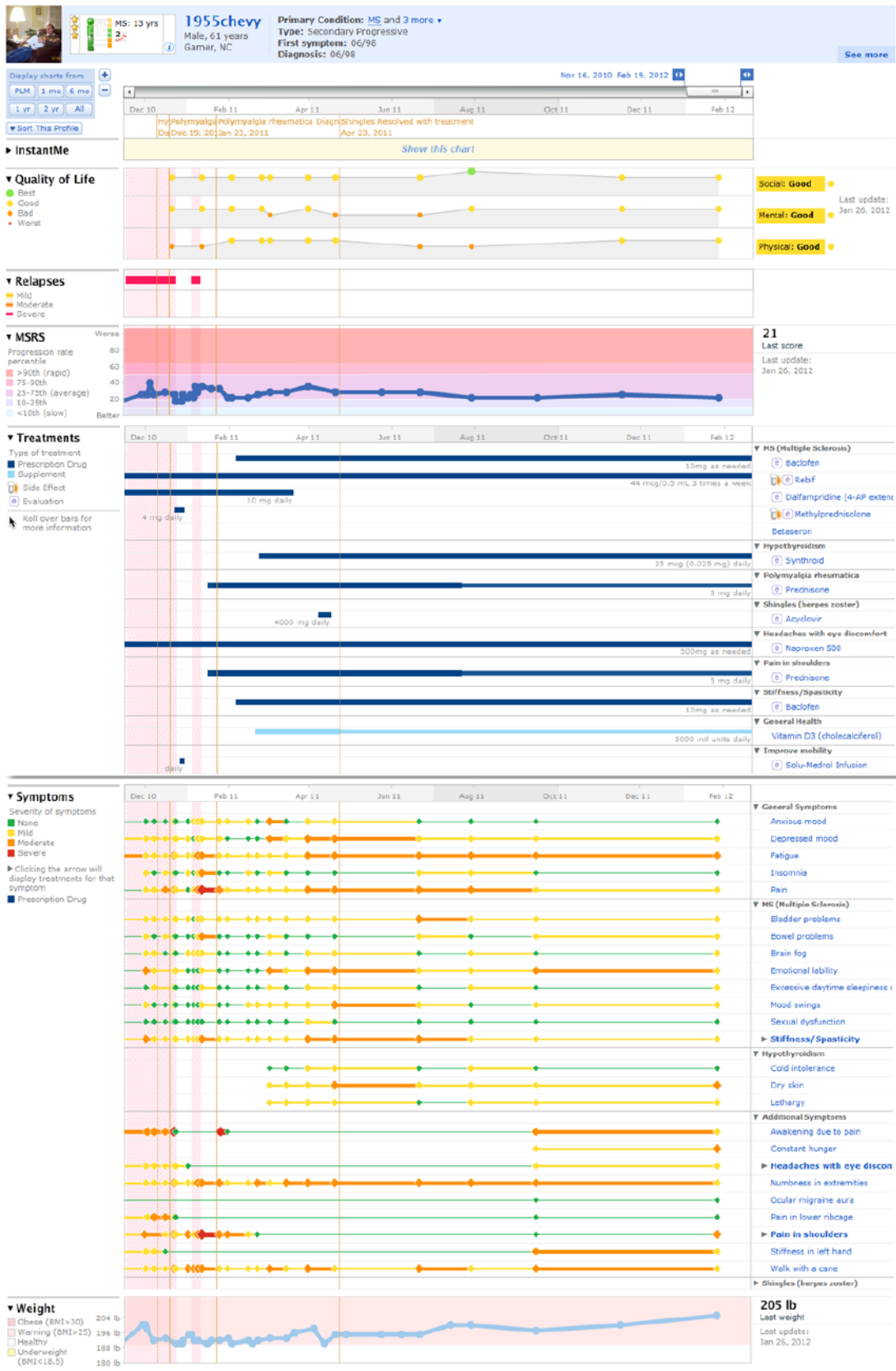


Figure 73 : exemple de la chart d'un homme de 61 ans atteint de Sclérose en Plaques [362]

Frost et al.[363] ont utilisé les données de patientslikeme pour étudier l'usage hors AMM du modafinil et de l'amitriptyline. Ils ont ainsi montré que dans la population étudiée – les inscrits du site, qui ne sont pas représentatifs de la population globale – seulement 1 % des usages du modafinil et 9 % de l'amitriptyline étaient conformes à l'AMM.

À notre connaissance le réseau social français le plus abouti est carenity.com. Il reprend l'ensemble des objectifs de patientslikeme et affiche clairement que les données anonymés sont agrégées et proposées sous forme d'études statistiques à destination des chercheurs et des industriels pour favoriser « *une meilleure offre de soins et de services médicaux qui bénéficiera en retour [au patient]* » [364]. Des initiatives à des échelles plus faibles existent : certains établissements de santé ont créé des sites similaires pour leurs propres patients comme MyHealthAtVanderbilt.com[365].

Certains auteurs ont utilisé les forums de discussions comme source de données. Ainsi une équipe a utilisé le forum Yahoo Health pour essayer de prédire les retraits que pourrait prononcer la FDA en fonction des commentaires faits par les internautes, la encore il s'agit de trouver une voie de recueil de données alternative [366]. Pour ce faire, cette équipe a utilisé des systèmes de classification automatique connectés à une base de la FDA portant sur les médicaments à risques. L'extraction de données est la partie la plus problématique pour les forums (dans le cas des réseaux sociaux, l'information est plus structurée, et nous l'avons dit, a déjà été sélectionnée par le site en vue d'une exploitation scientifique future), les informations, tout comme dans les réseaux sociaux de santé, ne sont pas rédigées en langage médical mais le biais d'expressions idiomatiques, de smileys, ou encore de sous-entendus (les anglosaxons parle de *colloquial language* ou encore de *Natural language*). Cette extraction est appelée *data mining* ou *text mining* par les Anglo-saxons. **Certaines méthodes d'extraction des données se limitent uniquement à l'impression positive ou négative sur un médicament donné[367, 368] ce qui n'est pas acceptable en pharmacovigilance pour être exploité.**

En revanche d'autres méthodes permettent d'obtenir des résultats exploitables : il est possible d'utiliser la technique de *Natural language processing* qui est déjà ancienne (1965)[369]. Cette technique a initialement été utilisée pour identifier, extraire et coder des

informations de la littérature biomédicale (les systèmes les plus connus sont MEDSYNDIKATE, MetaMap, SemRep, MedLEE¹⁹³, and BioMedLEE)[370]. Les premiers essais de cette technique dans le domaine des effets indésirables sont beaucoup plus récents (années 2000)[371, 372], et se sont intensifiés ces dernières années pour donner les résultats actuels[373-376].

Des sites comme patientslikeme, qui ne discutent pas de la pertinence ou non d'un médicament, mais apportent des données factuelles tout en permettant un échange entre patients, sont intéressants. Mais certains sites purement de discussion entre patients où les données sont plus que subjectives peuvent être considérés comme dangereux dans le sens où un ensemble d'avis de patients ne représentant pas une vérité scientifique peut conduire à un arrêt de traitement ou à une remise en cause de la stratégie thérapeutique. **Tous les patients ne comprennent pas qu'une somme de cas particuliers ne permet pas de faire des déductions quant à leur propre cas.**

Ainsi, ces sites et forums ont un intérêt en termes de potentiel émotionnel et de soutien pour les patients, mais ils doivent être utilisés qu'avec la plus grande prudence par ces derniers, en particulier ceux qui se veulent « évaluateurs de médicaments ». **Ceux-ci ne doivent pas se substituer aux autorités et à la pharmacovigilance, il n'ouvre qu'une fenêtre sur une expérience unique d'un patient[377]. Par contre, ils représentent de fantastiques bases de données à exploiter par la pharmacovigilance, qu'elle soit institutionnelle ou industrielle.** D'ailleurs, certains de ces sites vendent déjà des données anonymisées[378]. La FDA a elle aussi compris l'intérêt de ces données et a développé un projet : Observational Medical Outcomes Partnership OMOP. L'OMOP, partenariat public-privé, a été établi pour étudier la gouvernance, l'accès des données, la technologie et les méthodes nécessaires pour utiliser les bases de données existantes [379].

Recommandation n° 12 : Diversifier les données de pharmacovigilance et faire émerger des signaux très rapidement :

- ***diligenter des études de data mining dans les forums***
- ***établir des partenariats avec de puissants moteurs de recherche***
- ***exploiter les données des sites spécialisés***

¹⁹³ Medical Language Extraction and Encoding

Tableau 22: liste non exhaustive de sites ayant un intérêt pour l'extraction de données à destination de la pharmacovigilance

Site	Caractéristiques	Intérêt pour la PV	Exploitation scientifique
Askapatient	Un outil d'évaluation (subjectif) des médicaments	++	Demonaco, H.J. 2009 [377] Yueyang, A.L. 2011 [380]
carenity	Réseau social français, Les patients ont la possibilité de renseigner des informations sur leur maladie et leurs traitements, leurs symptômes.	+++	
CureTogether	Un outil d'évaluation (subjectif) des médicaments	++	
DailyStrength	Essentiellement des forums thématiques santé précis	+	Leaman, R., et al. 2010.[359] Nikfarjam, A. and G.H. 2011 [367]
Druglib	Site de veille et d'alerte et outil d'évaluation (subjectif)		Yueyang, A.L. 2011 [380]
FacetoFace Health	Essentiellement des forums thématiques santé précis	+	
Inspire	Essentiellement des forums thématiques santé précis	+	
MedHelp	Essentiellement des forums et des outils de suivis de la santé	+	Yueyang, A.L. 2011 [380]
Medications	Essentiellement des forums thématiques santé précis	+	Yueyang, A.L. 2011 [380]
Mediguard	forums thématiques santé précis et outils d'alerte et d'analyse (existe en français)		Yueyang, A.L. 2011 [380]
PatientsLikeMe	Réseau pour les patients et les soignants. Les patients ont la possibilité de renseigner des informations sur leur maladie et leurs traitements, leurs symptômes	++++	Frost J. et al. 2011 [363] Wicks P. et al. 2012[381] Brownstein C.A. et al. 2009[382]
Sermo	Réseau social réservé au médecin ou ces derniers peuvent échanger sur leur pratique, leurs problèmes. Permet de recruter des promoteurs.	+	Demonaco, H.J 2009[377]
WebMD	Essentiellement des forums thématiques santé précis	+	

Les analyses et études pour réévaluer les médicaments

Si les exemples précédents s'attachaient à améliorer les moyens de notifications, il est désormais utile de développer les outils ayant trait à la réévaluation.

Comme le souligne le rapport des Assises du Médicament[383, 384], **l'AMM au lieu d'être une autorisation de mise sur le marché, devrait être une autorisation de maintien sur le marché.**

Le médicament a besoin d'être réévalué régulièrement, et ce parfois avant la durée quinquennale prévue. Cela est permis notamment par l'ajout de l'article L 5121-9-3 au CSP : « *Afin de pouvoir évaluer en continu le rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament tel que défini au premier alinéa de l'article L. 5121-9, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut à tout moment demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de transmettre des données démontrant que ce rapport reste favorable.* » Il s'agit d'un renversement de la charge en matière de réévaluation.

Cependant, l'Agence doit pouvoir mener ses propres études et établir ses propres conclusions, pour que cela soit possible, plusieurs exigences sont de mises : renforcer les méta-analyses et les études post-AMM, et redonner plus de pouvoir aux instances de pharmacovigilance.

Une des conclusions du rapport de l'IGAS est « le manque de méta-analyses¹⁹⁴ réalisées par l'AFSSAPS[13] ». La mission souligne à juste titre que la revue Prescrire effectue ce type de méta-analyse, cela permet d'avoir une vue d'ensemble et une prise de recul sur un problème donné.

En effet, une seule étude est parfois insuffisante pour avoir une significativité suffisante, la méta-analyse permet alors d'augmenter la puissance, le nombre d'évènements et de sujets, les conclusions en sont d'autant plus solides. Ce type d'étude permet de vérifier les résultats sur plusieurs populations données[385].

Cependant et contrairement à ce que laisse entendre la mission de l'IGAS, les méta-analyses ne sont pas des panacées et ne sont pas sans poser problème. La création d'une méta-analyse et soumise à un certain nombre de biais :

¹⁹⁴ La méta-analyse est une technique méthodologique qui, par une revue critique de la littérature, combine les résultats de plusieurs d'études indépendantes sur un problème donné.

- Un biais de sélection-publication : certaines études sont ou ne sont pas publiées en fonction de leurs résultats, i.e. les essais montrant une corrélation entre un médicament et un évènement indésirables seront plus facilement publiés que ceux n'en montrant pas[385].
- Un biais d'inégalité de la qualité des études, cela est bien illustré par l'expression anglo-saxonne *GIGO garbage in, garbage¹⁹⁵ out* qui signifie de façon littérale « déchets à l'entrée, déchets à la sortie » et que l'on pourrait traduire par « la qualité des résultats est fonction de la qualité des données à l'entrée ». Ainsi si une étude incluse dans la méta-analyse est de piètre qualité, le rendu de la méta-analyse risque d'être lui aussi de piètre qualité.

Ainsi si l'utilisation de méta-analyse est intéressante pour la pharmacovigilance, elle doit être faite avec une grande prudence afin de garantir la qualité des conclusions de celles-ci.

Une autre possibilité pour la pharmacovigilance, en plus de l'usage de méta-analyse, est l'utilisation d'études post-AMM. Jusqu'en 2011, l'AFSSaPS avait la possibilité de demander une étude post-AMM à un laboratoire, mais n'avait pas la possibilité de les exiger : le code de la Santé publique « *ne comportait pas de dispositions relatives aux demandes d'études post-AMM de mise sur le marché* »[343].

La directive européenne 2010/84/CE¹⁹⁶ prévoit qu'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament peut être assortie d'une obligation de réalisation **d'études de sécurité post-AMM et d'études d'efficacité post-AMM** lorsque certains aspects de l'efficacité ou de la sécurité du médicament soulèvent des questions qui ne peuvent recevoir de réponse qu'après la mise sur le marché du médicament. L'obligation d'effectuer de telles études se base sur les actes délégués pris conformément à l'article 22 ter, compte tenu des lignes directrices scientifiques visées à l'article 108 bis[22]. Ceci a été transposé par la loi du 29 décembre 2011 dans son article 9 : l'ANSM peut désormais exiger « *des études de sécurité post-autorisation s'il existe des craintes quant aux risques de sécurité présentés par un médicament autorisé* » ainsi que « *des études d'efficacité post-autorisation lorsque la compréhension de la maladie*

¹⁹⁵ Cette expression était à la base utilisée par le monde de l'informatique.

¹⁹⁶ Ibid. p.100

ou la méthodologie clinique fait apparaître que les évaluations d'efficacité antérieures pourraient devoir être revues de manière significative ». La non-communication de ces études dans les délais requis pourra faire l'objet de sanctions administratives de la part de l'agence[18, 343].

Il faut rappeler que toutes les études mentionnées ne peuvent être faites théoriquement que contre placebo pour ne pas contrevenir à la législation européenne qui considérait d'autres études versus un autre médicament ou des stratégies thérapeutiques autres que médicamenteuses comme des entraves à la libre circulation des médicaments. Les débats à l'Assemblée Nationale, en commission, ont mis en avant un profond désaccord quant à cette règle européenne, les députés ont décidé de déroger à cette interprétation de la règle européenne¹⁹⁷, *in fine* un amendement de Madame Catherine Lemorton¹⁹⁸ est adopté en ce sens. En conséquence la loi prévoit que : « Les études [...] sont faites au plus près des conditions réelles de soins, c'est-à-dire en comparaison avec les traitements de référence disponibles lorsqu'ils existent. »[343]

En outre, des dispositions sont prises pour assurer la continuité des études même si le médicament n'est plus sur le marché : « *Un suivi spécifique du risque, de ses complications et de sa prise en charge médico-sociale, au travers d'un registre de patients atteints, lorsque le médicament, bien que retiré, est susceptible de provoquer un effet indésirable grave.* »

Les études post-AMM sont indispensables à la pharmacovigilance pour compléter les notifications spontanées, ainsi la valorisation de ces dernières dans la loi, et leur caractère obligatoire est une grande avancée.

Recommandation n° 13 : renforcer les méta-analyses et les études post-AMM.

¹⁹⁷ « L'expérience montre que la menace d'une contradiction avec les règles européennes n'est parfois qu'une interprétation abusive donnée par commodité par nos administrations »

¹⁹⁸ AS 104

Des pouvoirs pour les instances de pharmacovigilance

Au sein de l'ancienne AFSSaPS, la commission nationale de Pharmacovigilance n'avait que très peu de poids par rapport à la commission d'AMM. Théoriquement la CNPV pouvait proposer directement au Directeur général de l'AFSSaPS une suspension d'AMM sans passer devant la commission d'AMM. Dans les faits cette procédure n'aura été utilisée que 9 fois entre 1995 et 2001 ; le contournement de la commission d'AMM permettait de raccourcir les délais d'intervention. Malheureusement après 2001 l'habitude sera prise de consulter la commission d'AMM quasi systématiquement.

La loi du 29 décembre 2011 doit permettre un rééquilibrage entre les activités d'autorisation de mise sur le marché et de pharmacovigilance, au profit de cette dernière. L'esprit de cette loi veut que l'agence devienne **une agence d'expertise**, chargée de l'évaluation des médicaments et non pas simple un guichet d'enregistrement des demandes d'AMM [343]. Cette position salubre doit être suivie des faits et la pharmacovigilance doit prouver sa valeur en tout temps et non pas seulement en temps de crise, **elle doit permettre une réévaluation immédiate et sans contrainte des médicament : « être capable de recueillir l'information et de la traiter correctement pour transformer des signalements en alerte »**. [343]

Recommandation n° 14 : Donner un vrai pouvoir décisionnaire aux instances de pharmacovigilance

Le travail de recherche bibliographique

Il faut valoriser initiatives des chercheurs qui compilent et analysent les données bibliographiques comme l'équipe de pneumologie du CHU de Dijon qui a créé le site et l'application iPhone Pneumotox. Ce site est aujourd'hui la source de référence sur les effets indésirables pneumologiques, il permet une recherche tant par médicament, que par symptômes. Nous avons participé activement à agrandir la base de données, notamment sous l'angle toxicologique médicament/drogue : en 2012, le professeur Camus a intégré au site www.pneumotox.com, les données de recherche issues de notre thèse pour l'obtention du diplôme d'État de docteur en Pharmacie. [161]

Recommandation n° 15 : Valoriser les sites internet de recherche en pharmacovigilance

Tableau 23 : récapitulatif de nos recommandations classées par thématiques

Mesures Pédagogiques	Recommandation n° 1	Expliquer et réexpliquer le double rôle de la pharmacovigilance
	Recommandation n° 2	Développer des enseignements spécifiques au dépistage des effets indésirables et des interactions, afin de maintenir un niveau de connaissances de vigilance.
	Recommandation n° 7	Instaurer des cours de Santé Publique dans les programmes de primaire et secondaire.
	Recommandation n° 8	Informers les citoyens sur comment déclarer des effets indésirables.
Mesures méthodologiques	Recommandation n° 11	Remplacer les outils d'imputabilité.
	Recommandation n° 13	Renforcer les méta-analyses et les études post-AMM.
Mesures politiques	Recommandation n° 5	Promouvoir la surveillance renforcée et y sensibiliser par de la publicité. Expliquer ce système au patient afin de ne pas créer de psychose.
	Recommandation n° 6	Valoriser financièrement la déclaration sous forme d'un contrat
	Recommandation n° 9	Permettre un accès rapide, actualisé et fiable, aux données de pharmacovigilance aux professionnels de santé.
	Recommandation n° 14	Donner un vrai pouvoir décisionnaire aux instances de pharmacovigilance
Mesures technico-informatiques	Recommandation n° 3	Améliorer l'automatisation en intégrant la déclaration d'effets indésirables dans les logiciels de prescription et de dispensation.
	Recommandation n° 4	Mettre en place une vraie déclaration en ligne
	Recommandation n° 10	Renforcer le système informatique et éditer un logiciel national de pharmacovigilance.
	Recommandation n° 12	Diversifier les données de pharmacovigilance et faire émerger des signaux très rapidement : <ul style="list-style-type: none"> • diligenter des études de data mining dans les forums • établir des partenariats avec de puissants moteurs de recherche • exploiter les données des sites spécialisés
	Recommandation n° 15	Valoriser les sites internet tels que pneumotox.com

Alors que l'évolution du cadre juridique européen et national contribue à éclairer le fonctionnement du système de pharmacovigilance, notamment en France, on peut constater que l'édifice de la Pharmacovigilance n'est pas totalement finalisé et des outils modernes s'appuyant sur les nouvelles technologies ainsi que des renforcements législatifs devraient contribuer à l'amélioration de l'évaluation du médicament.

Nous avons tenté d'apporter des solutions pratiques, sous la forme de recommandations, pour pallier les carences de la pharmacovigilance. Une de nos recommandations, celle dans laquelle ce travail trouve son originalité est l'amélioration de la pharmacovigilance par l'enseignement et par la pédagogie universitaire.

II. L'apport de la pédagogie à la pratique de la Pharmacovigilance

Après avoir décrit et analysé le système de pharmacovigilance, nous proposons, dans cette deuxième partie de notre travail, d'aborder les difficultés inhérentes à ce système à travers le prisme de l'enseignant chercheur, à travers le prisme de la pédagogie, selon la conception humboldtienne.

En conséquence cette deuxième partie se décomposera en un volet Recherche de droit de la santé appliqué à la pharmacovigilance, qui servira à éclairer la pratique, à la déchiffrer (A) et un volet Enseignement de la pharmacovigilance qui servira à guider (B).

Le volet concernant la recherche en droit de la santé appliqué à la pharmacovigilance (A) a pour but *a minima* de soulever des problèmes de droit et *a maxima* d'y apporter des solutions en proposant des recommandations.

Nous soulevons dans un premier temps la problématique du secret professionnel dans le cadre de la pratique de la pharmacovigilance. En effet, comme toute activité ayant trait à la santé et manipulant des données médicales, la pharmacovigilance se doit de respecter le secret professionnel. Ainsi les professionnels qui sont amenés à échanger entre eux des informations doivent le faire de ce cadre, c'est-à-dire avec le respect de l'avis du patient. Pourtant cette obligation se confronte latéralement avec l'obligation de notification d'un effet indésirable. En conséquence nous étudierons l'obligation de respect du secret professionnel et l'obligation de notification et tenterons de déterminer si celles-ci sont compatibles ou tout du moins s'il existe un moyen d'éviter la confrontation.

Dans un deuxième temps nous relevons les difficultés qu'éprouve un pharmacien à exercer son devoir de refus de délivrance quand la santé du patient lui paraît l'exiger. Cet aspect sera particulièrement étudié dans le cadre de la pratique de la pharmacovigilance, c'est-à-dire quand le pharmacien peut anticiper la survenue d'un effet indésirable : comment va-t-il pouvoir exercer son refus, quelles sont les limites, les tenants et les aboutissants de ce devoir.

L'objectif de cette partie est de montrer que la recherche en droit de la santé permet d'éclaircir certaines situations complexes dans la pratique de la pharmacovigilance de terrain.

Le volet enseignement appliqué à la pharmacovigilance (B) est subdivisé en deux parties, l'une traite de l'état des lieux de l'enseignement en matière de pharmacovigilance dans les facultés de pharmacie de France et l'autre propose des modules de cours susceptibles d'être utilisés dans tous les cursus d'études de Santé, afin de guider les étudiants.

Dans la première subdivision, l'état des lieux sera rétrospectif, mais aussi prospectif dans le sens où la réforme des études pharmaceutiques est en cours de déploiement. Ainsi nous saurons comment la pharmacovigilance a été enseignée et le sera dans un futur très proche : nous connaissons le nombre d'heures dévolues à la pharmacovigilance, la qualité des intervenants et la position des cours dans le cursus.

L'autre sous-partie est une proposition de module d'enseignement de la pharmacovigilance sous un angle novateur, et ce tant par le fond qui ne part pas du médicament, mais de l'effet indésirable, que par la forme qui propose un enseignement en *blend-learning* avec des cours présentiels couplés à des ressources à type de quizz et cas cliniques, en ligne.

L'objectif de cette partie est d'apporter des éléments qui permettront d'améliorer l'enseignement de la pharmacovigilance à l'Université. Cela permettra *in fine* d'améliorer la notification et la prise en charge des patients, grâce à la meilleure formation des étudiants – futurs professionnels.

A. Des droits, des devoirs et... des difficultés déontologiques

Si nous avons évoqué des problèmes généraux concourants à entraver le bon fonctionnement de la pharmacovigilance telle que la sous-notification, nous nous proposons de nous focaliser sur deux difficultés déontologiques qui ont un impact à la fois sur le système de pharmacovigilance et sur la pratique des professionnels de santé face leurs patients.

Dans un premier temps, l'application du secret professionnel, pilier de la déontologie, dans la pratique de la pharmacovigilance.

Dans un deuxième temps, le dilemme du pharmacien face à un évènement indésirable connu.

Ces deux points se veulent des analyses et des explications de la pratique professionnelle en pharmacovigilance. Ces études ont pour but d'explorer et d'éclairer des points clefs qui semblent problématiques.

Chapitre 1. Le secret professionnel un grain de sable dans la pratique de la pharmacovigilance

Dans ce chapitre nous abordons un problème juridique important :

Dans le cadre de l'exercice de ses fonctions, le pharmacien est soumis à des obligations faisant appel au droit, à la déontologie et à l'éthique. Il peut naître de ces obligations des discordances, notamment si deux devoirs semblent être incompatibles quant à leurs exécutions. Ainsi un professionnel de santé est à la fois soumis à l'obligation de déclarer un effet indésirable et à l'obligation de respecter le secret professionnel. Même si la déclaration est partiellement anonyme, son traitement nécessite un échange entre professionnels et institutions. Nous étudierons dans une première partie le fondement des deux obligations, leurs implications pratiques et juridiques (I) et dans une seconde partie nous analyserons dans quelles mesures elles sont compatibles (II).

1. Le secret professionnel et la notification : deux obligations parallèles

a. L'obligation de déclarer

Cette démarche consistait auparavant à déclarer « *un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament* » ; désormais, par la loi de décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé : « [...] *tout effet indésirable suspecté* »[18] doit l'être, il s'agit d'une transposition de l'article 1 de la directive européenne 2010/84/CE[22] : « [...] *les professionnels de la santé à signaler tout effet indésirable suspecté selon le système national de notification spontanée* [...] ».

Le décret du 8 novembre 2012[19] vient, quant à lui, rajouter le terme « *immédiatement* ».

Dans sa dernière version modifiée, l'article R5121-161 du Code de la Santé Publique (CSP) énonce donc : « *Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme ou le pharmacien déclare immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, dont il a connaissance, au centre régional de pharmacovigilance.* »¹⁹⁹.

Ce texte, qui envisageait autrefois de laisser la responsabilité du choix de déclarer aux professionnels de santé, s'est vu incrémenté du terme « immédiatement » qui change le sens initial de cette disposition. Celle-ci passe d'une simple incitation à une injonction de fait.

Le caractère obligatoire de cette disposition est envisagé par le droit européen dans son article 101 de la directive 2001/83/CE : « *Les États membres peuvent imposer des exigences spécifiques aux médecins et autres professionnels de la santé, en ce qui concerne la notification des effets indésirables graves ou inattendus présumés* ».

Le principe de notification a été institué dans le but d'alimenter le réseau de pharmacovigilance en déclarations afin de pouvoir détecter des signaux et faire émerger des alertes sanitaires.

Bien que l'obligation de déclarer ait vu son champ d'application étendu, il n'en demeure pas moins qu'elle est fort peu appliquée, ce qui conduit à une sous-notification.

En dehors de la méconnaissance, il y a aussi un manque d'intérêt à déclarer. De plus, notifier revient souvent, pour le médecin, à reconnaître une erreur ou un échec, et peut engendrer la peur d'être jugé. D'autres problèmes peuvent expliquer la sous-notification, comme la non-valorisation des déclarations, la complexité du formulaire de déclaration, ou la crainte de violer le secret professionnel.

¹⁹⁹ Il faut noter qu'en droit français l'obligation de déclaration est du ressort du réglementaire.

b. L'obligation de secret professionnel

Il convient de rappeler que l'expression « secret médical », encore d'usage par certains, est aujourd'hui à proscrire dans le sens où aucun texte actuel ne fait mention d'un tel secret et que cette expression prête à confusion tant chez les patients que chez les professionnels de santé. En effet, cette expression laisserait sous-entendre qu'il existe un secret spécifique pour les médecins, ou encore que le secret ne concernerait que les données de santé, or dans les deux situations, ceci est erroné[386].

Des professionnels

La notion de secret professionnel était déjà prévue à l'article 378 du Code pénal de 1810 qui avait la particularité de citer nommément un certain nombre de professionnels : « *Les médecins, chirurgiens et autres officiers de santé²⁰⁰, ainsi que les pharmaciens, les sages-femmes et toutes autres personnes dépositaires, par état ou profession ou par fonctions temporaires ou permanentes, des secrets qu'on leur confie* ». Ainsi la France (sous le 1^{er} Empire) fut la première nation à introduire et garantir par la Loi, la notion de secret en santé[387].

Avec la réforme du Code pénal du 16 décembre 1992, entrée en vigueur le 1^{er} mars 1994[388], le texte est remanié et devient l'article 226-13 qui prévoit que « *La révélation d'une information à caractère secret par une personne qui en est dépositaire soit par état ou par profession, soit en raison d'une fonction ou d'une mission temporaire, est punie d'un an d'emprisonnement et de 15 000 euros d'amende.* » Ne figure plus, dès lors, la référence aux professionnels soumis à ce secret, il renvoie implicitement à d'autres textes comme les codes de déontologie, qui, eux, sont chargés de désigner les professionnels astreints à ce secret[389].

Les médecins y sont astreints par l'article R4127-4 du code de déontologie médical qui prévoit : « *Le secret professionnel, institué dans l'intérêt des patients, s'impose à tout médecin dans les conditions établies par la loi.* » et les pharmaciens par l'article R4235-5 du code de

²⁰⁰ Les officiers de santé étaient un corps de médecins militaires sans diplôme créé sous la révolution et supprimé par la III^e République en 1892

déontologie pharmaceutique qui dispose que : « *Le secret professionnel s'impose à tous les pharmaciens dans les conditions établies par la loi. [...]* ».

La loi 2002-303 dite loi Kouchner du 4 mars 2002[390] vise les professionnels de santé dans son ensemble, en instaurant un droit au secret pour les patients. Ainsi l'article L1110-4 du CSP dispose que « *Toute personne prise en charge par un professionnel, un établissement, un réseau de santé ou tout autre organisme participant à la prévention et aux soins a droit au respect de sa vie privée et au respect du secret des informations la concernant.*

Excepté dans les cas de dérogation expressément prévus par la loi, ce secret couvre l'ensemble des informations, concernant la personne, venues à la connaissance du professionnel de santé, de tout membre du personnel de ces établissements ou organismes et de toute autre personne en relation, de par ses activités, avec ces établissements ou organismes. Il s'impose à tout professionnel de santé, ainsi qu'à tous les professionnels intervenant dans le système de santé ».

Il faut aussi rappeler que les collaborateurs des professionnels de santé sont eux aussi soumis au secret professionnel bien que ceux-ci ne soient pas concernés par l'obligation de déclaration qui nous intéresse.

Un secret

Le mot secret est emprunté au latin secretum « lieu écarté, retraite, solitude » ; il se définit selon le Trésor de la Langue Française informatisé comme : « Ce qui ne peut être connu ou compris parce que volontairement caché à ceux qui ne sont pas initiés ou confidents. »[10].

En droit, la notion de secret est floue, le dictionnaire de l'association Capitant le décrit comme « une chose cachée et par extension la protection qui couvre cette chose et qui peut consister soit pour celui qui connaît la chose, dans l'interdiction de la révéler à d'autres, soit pour celui qui ne la connaît pas, dans l'interdiction d'entrer dans le secret »[20].

Aussi le secret devient secret professionnel, non pas par la nature de son contenu, mais par le fait qu'il est confié à un professionnel. C'est donc le dépositaire du secret qui va lui conférer son caractère confidentiel[389, 391]. Ainsi une même donnée, peut, selon le destinataire, être une simple information ou un secret professionnel. Prenons l'exemple d'un patient atteint

d'un cancer, s'il le dit à un médecin c'est un secret professionnel, s'il le dit en revanche à un ami, c'est une information (voir en ce sens la Figure 74 p.256).

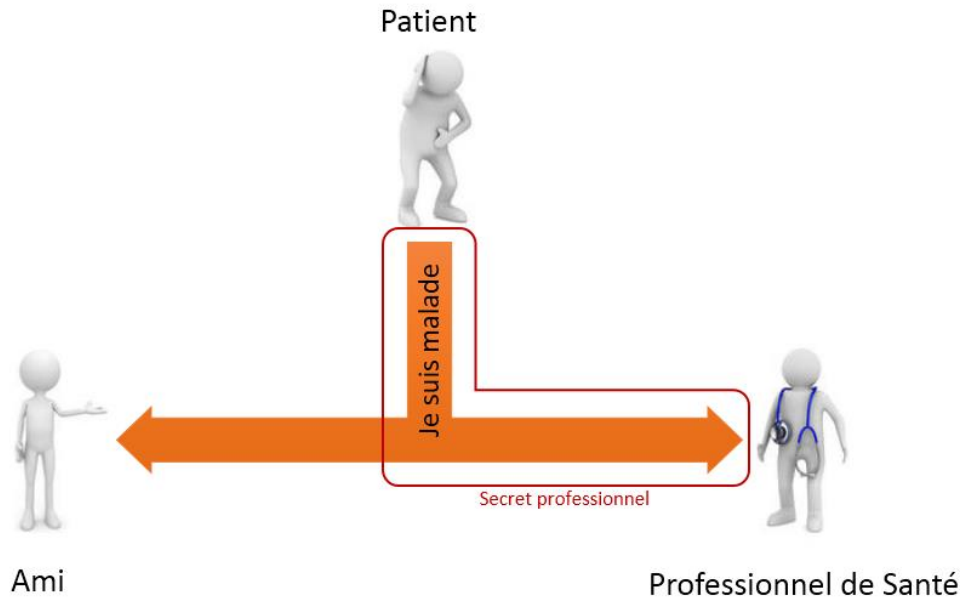


Figure 74 : le secret est fonction du destinataire © Mathieu Guerriaud

Si la doctrine s'est intéressée au fondement de ce secret, aucune considération de cette dernière n'est satisfaisante pour une application :

La première façon d'appréhender le secret est de le considérer comme reposant sur **l'intérêt privé du patient (thèse relativiste)** et donc se comportant comme un contrat, ce qui implique que le professionnel peut être délié du secret.

La deuxième façon d'appréhender le secret est de le faire reposer non pas sur un intérêt privé, mais sur **l'intérêt général (thèse absolutiste)** : le maintien de la confiance qu'un patient peut porter à l'égard de son professionnel de santé est essentiel pour la société. En conséquence, le secret devient absolu et dans ce cas, même le patient ne peut délier le professionnel de son obligation de secret[386, 389, 391].

Il convient donc de réaliser une chimérisation des deux doctrines : le fondement du secret repose sur la protection du patient en tant qu'individu (intérêt privé), mais aussi repose sur la nécessité de maintenir la confiance entre le professionnel et son patient (intérêt général

public)[389, 391]. Cette hybridation prendra tout de même une teinte particulière en santé, où la thèse absolutiste prédomine.

Si avec l'ancien article 378 du Code pénal, on parlait de « secret confié », ce qui sous-entendait que le secret était énoncé avec la recommandation de ne pas être dévoilé à autrui, aujourd'hui, il est admis que le secret ne se résume pas uniquement à l'acte de confiance, mais aussi à la découverte fortuite, à l'insu voire contre le gré de la personne[392]. Ainsi le secret professionnel dans le cadre de la santé revêt un caractère singulier, il va plus loin que ce que le secret professionnel classique entend : « ce qui lui a été confié, mais aussi ce qu'il a vu, entendu ou compris » (article R4127-4 du CSP). Certains auteurs ajoutent à cet énoncé « constater, découvrir ou déduire à l'occasion de ses fonctions »[389, 391].

Ainsi en ce qui concerne le pharmacien, le secret protège la connaissance de la maladie ou des situations physiologiques particulières qui seront déduites de l'ordonnance²⁰¹. Par exemple, la prescription de metformine informe directement un pharmacien que le patient est diabétique de type II. Ainsi cette information déduite est couverte par le sceau du secret, et ce d'autant plus que l'ordonnance, selon la Cour de cassation, est un document lui-même secret : « une ordonnance était un document couvert par le secret dans la mesure où, mentionnant des prescriptions pour un patient déterminé, elle donnait des indications sur sa santé »²⁰².

En conséquence les informations qui seront retranscrites dans une notification et qui reprennent des données de l'ordonnance et de l'historique médicamenteux, peuvent-elles être utilisées en dépit du secret professionnel ?

²⁰¹ Il faut être prudent puisque le médecin n'aura peut-être pas révélé l'entièreté du diagnostic à son patient, ainsi la discussion engagée entre le pharmacien et son patient devra se faire avec tact. Cela, d'autant plus que le pharmacien doit s'abstenir de formuler un diagnostic (article R4235-63 du CSP).

²⁰² Cass. Crim. 8 juillet 1997, n°96-84.932

2. La confrontation de deux obligations

Il est possible de déroger au secret professionnel en vertu de l'article 226-14 du Code pénal : « [l'obligation au secret] *n'est pas applicable dans les cas où la loi impose ou autorise la révélation du secret.* ». On rentre, dans ce cas, dans la recherche d'un fait justificatif²⁰³ qui permet de trancher entre deux textes.

Toutefois, la notification de pharmacovigilance n'est pas une dérogation imposée ou autorisée par la loi, dès lors il est extrêmement complexe de résoudre le problème d'inflexion de l'obligation à se taire devant l'obligation de déclaration. C'est pourquoi nous nous attacherons dans cette partie à définir, dans quelle mesure l'obligation de déclaration d'un effet indésirable, peut ou non, briser le secret professionnel.

a. L'Analyse de la compatibilité des deux obligations

Une déclaration de pharmacovigilance ne consiste pas seulement à transmettre l'arrivée d'un effet indésirable suspecté, mais consiste en un échange, complexe, d'informations à caractère confidentiel entre différents professionnels de santé issus de structures différentes. Or un professionnel de santé est soumis au secret professionnel et à l'obligation de déclaration d'un effet indésirable.

Premièrement un patient va se plaindre d'un symptôme à un pharmacien. Ce dernier va suspecter un effet indésirable. Il contacte immédiatement un CRPV ou le laboratoire titulaire de l'AMM. Le CRPV ou le laboratoire recueille des données thérapeutiques auprès du pharmacien. Par la suite le CRPV ou le laboratoire va recueillir des données cliniques auprès du médecin traitant. L'analyse de la situation, par le CRPV ou le laboratoire, sera retournée auprès des deux professionnels, elle nécessite obligatoirement le recueil de ces données thérapeutiques et cliniques.

Selon les cas et selon l'urgence de la situation, le pharmacien et le médecin pourront être amenés à dialoguer entre eux sur l'état du patient et les décisions à prendre en matière de modification du traitement ou de prise en charge plus lourde. Le médecin en informe alors le

²⁰³ Au sens de l'article 122-4 du code pénal

patient. En ce sens nous voyons que, tant la déclaration de pharmacovigilance que le management de l'effet indésirable nécessitent qu'un secret soit impérativement partagé.

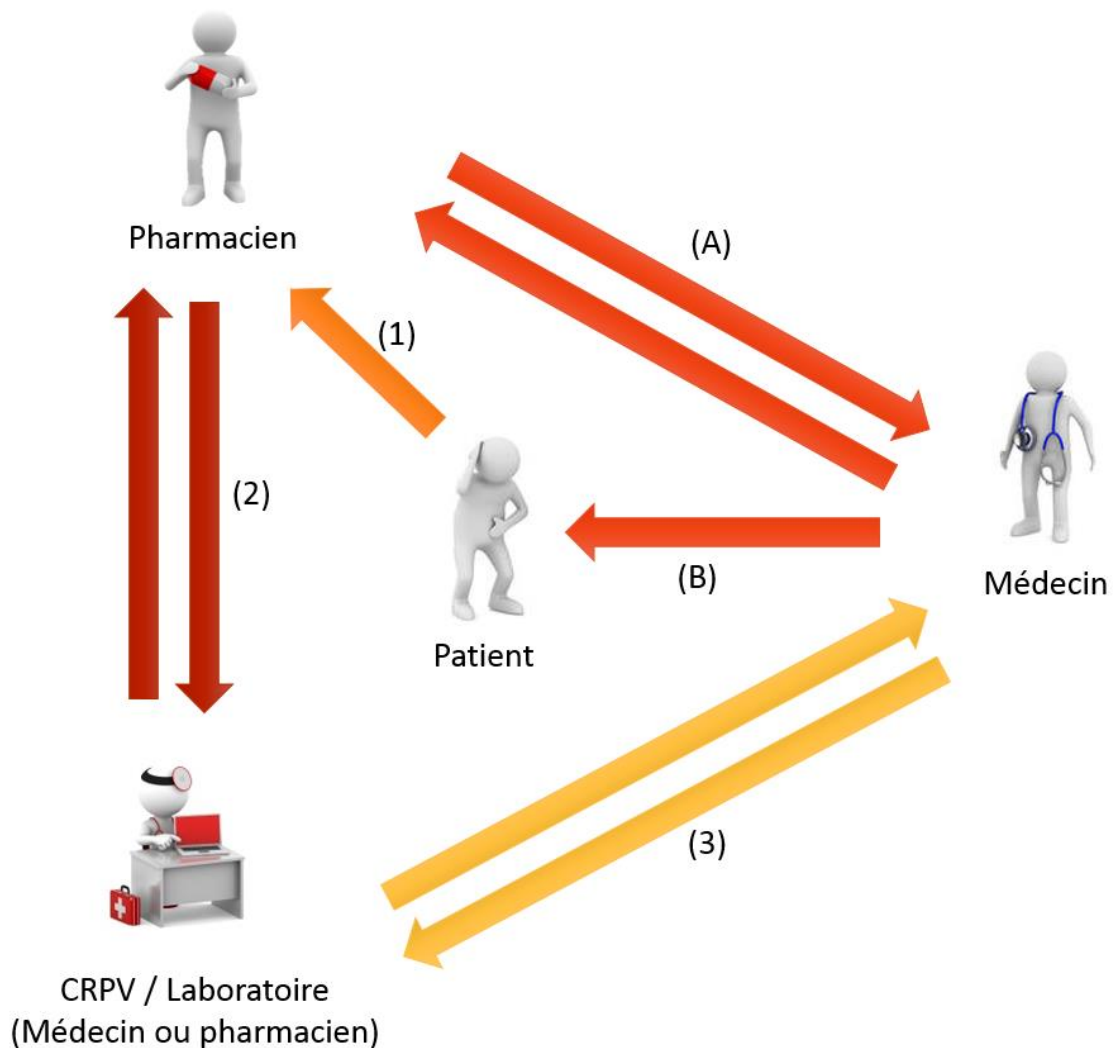


Figure 75 : les différents échanges ayant lieu après la détection d'un effet indésirable © Mathieu Guerriaud

La notion de secret partagé

En principe, le secret professionnel est individuel, et ce secret peut être considéré comme absolu. Dès lors, il paraît difficile d'autoriser les échanges d'informations nécessaires à la déclaration de pharmacovigilance comme l'historique médicamenteux détenu par le pharmacien ou l'historique des pathologies détenu par le médecin ou d'autres professionnels de santé.

Mais fort heureusement, en santé, le secret est institué « dans l'intérêt du patient » et autorise, sous condition, un secret partagé.

La notion de secret partagé est précisée par la loi Kouchner : Article L1110-4 du CSP : « *Deux ou plusieurs professionnels de santé peuvent toutefois, sauf opposition de la personne dûment avertie, échanger des informations relatives à une même personne prise en charge, afin d'assurer la continuité des soins [intérêt du patient] ou de déterminer la meilleure prise en charge sanitaire [intérêt général] possible. Lorsque la personne est prise en charge par une équipe de soins dans un établissement de santé, les informations la concernant sont réputées confiées par le malade à l'ensemble de l'équipe* ».

Le secret partagé est donc une notion complexe. Il apparaît que dans le cadre de la continuité des soins, deux professionnels de santé, ayant un intérêt à ce partage, doivent communiquer entre eux et échanger des secrets professionnels. Mais ces secrets, fussent-ils partagés, restent des secrets[393]. En effet, le fait de partager un secret ne rompt pas le secret, ce dernier reste intact.

Il faut que ces données soient indispensables à la prise en charge du patient. Si un généraliste communique à un dermatologue que son patient est diabétique pour la prise en charge de ses plaies, il n'a pas besoin de le prévenir que celui-ci a un dysfonctionnement érectile.

Ainsi la loi rend possible la communication, mais avec deux conditions : il faut que l'échange porte sur la continuité des soins ou la meilleure prise en charge sanitaire possible ET il faut que le patient soit « dûment averti ».

La suprématie d'une obligation par rapport à une autre ?

Puisque l'obligation de déclaration d'un effet indésirable ne mentionne pas explicitement que le professionnel de santé peut déroger au secret professionnel, il faut savoir si l'obligation de déclaration peut primer sur le secret professionnel? Pour résoudre cette problématique, il faut répondre à trois questions :

Le patient donne-t-il son accord à la déclaration et ainsi à l'échange entre professionnels ?

Le secret est-il imposé par le code pénal ou par le code de déontologie ?

La déclaration trouve-t-elle son fondement dans l'intérêt du patient ou dans l'intérêt de la santé publique ?

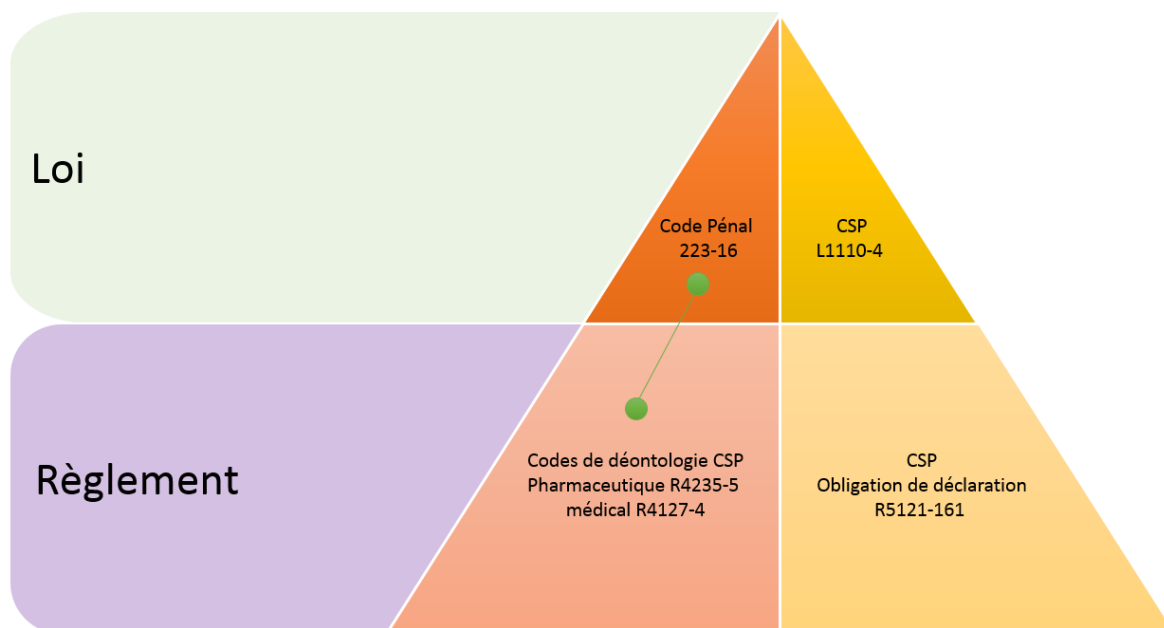


Figure 76 : obligations et hiérarchie des normes © Mathieu Guerriaud

En fonction des réponses aux trois questions, l'on pourra se reporter à la hiérarchie des normes et vérifier si l'un des deux devoirs est issu d'une norme supérieure à l'autre.

Le patient donne-t-il son accord à la déclaration et ainsi à l'échange entre professionnels ?

Le premier critère d'étude repose sur l'acceptation ou non du patient en vue de la déclaration de l'effet indésirable. Les données transmises sont partiellement anonymes (en principe seules les premières lettres du nom du patient apparaissent), mais la déclaration comprend le contact entre le Laboratoire ou le CRPV et le pharmacien déclarant et le médecin traitant du patient, voire un spécialiste à l'origine de la prescription. Il y a alors échange d'informations au sens de l'article L1110-4 du CSP. Or pour pouvoir bénéficier des dispositions de cet article, les professionnels amenés à échanger doivent avoir averti le patient de leur démarche et recueilli son consentement. **En l'absence de l'accord du patient, on ne peut utiliser les dispositions de l'article L1110-4 du CSP.**

Le secret est-il imposé par le code pénal ou par le code de déontologie ?

Il existe deux approches possibles concernant cette analyse. La première consiste à considérer que l'article 226-13 du Code pénal est le support juridique de l'obligation au secret. En l'espèce, seule une loi pourrait instaurer une dérogation au secret professionnel. L'on fait alors abstraction de la valeur de la norme réglementaire qui a soumis le professionnel à l'article 226-13 et l'on considère que le professionnel est directement relié à l'article. Cela est assez contestable et gênant puisque le code ne mentionne plus (contrairement à l'ancien article 378) les professionnels soumis au secret.

Dès lors se dessine la deuxième solution, sorte de construction prétorienne qui consiste à comprendre que **le professionnel est lié au secret par son code de déontologie et non par le Code pénal**. Une loi ou un règlement permettrait donc de déroger au secret.

Cette deuxième approche est préférée par certains dans le sens où elle permet d'infléchir le caractère absolu du secret[391].

La déclaration trouve-t-elle son fondement dans l'intérêt du patient ou dans l'intérêt de la santé publique ?

Il s'agit du troisième critère d'étude. Celui-ci réside dans le fondement de l'obligation de déclaration : est-elle faite dans l'intérêt du patient ou dans l'intérêt de la santé publique ? Si elle est faite dans l'intérêt du patient (aide à la prise en charge des effets indésirables grâce aux conseils du CRPV/laboratoire) alors elle tombe sous le coup de l'article L1110-4 du CSP concernant l'échange entre professionnels et la continuité des soins. Si l'obligation de déclaration trouve son fondement dans l'intérêt de la santé publique (apports de données pour prendre rapidement des décisions sanitaires) alors l'obligation reste dans le domaine du réglementaire avec l'article R5121-161 du CSP.

Confrontation des différents critères(iii) *Le patient a donné son consentement***Tableau 24 : critères croisés de la possibilité de déclarer si le patient a donné son consentement**

	Doctrines selon laquelle la déclaration se fait dans l'intérêt du patient, et bénéficie alors des dispositions du L1110-4 du CSP	Doctrines selon laquelle la déclaration se fait dans l'intérêt de la santé publique, dépend alors uniquement de l'article R5121-161 du CSP
Doctrines selon laquelle c'est l'article 226-13 du Code pénal qui impose le secret	La déclaration est possible L'article L1110-4 CSP permet de déroger à l'article 226-13 du Code pénal avec le consentement du patient	La déclaration est impossible L'article 226-13 du Code pénal est supérieur en termes de norme à l'article R5121-161 du CSP
Doctrines selon laquelle ce sont les codes de déontologie qui imposent le secret	La déclaration est possible L'article L1110-4 CSP permet de déroger aux codes de déontologie d'origine réglementaire, avec le consentement du patient	La déclaration est possible l'article R5121-161 du CSP permet de déroger aux codes de déontologie issus de normes équivalentes à l'obligation de déclaration

Il ressort de l'analyse les différentes situations que dans le cas où le patient est d'accord avec la déclaration, celle-ci peut se faire sans encombre.

(iv) *Le patient n'est pas informé ou s'est opposé à la déclaration***Tableau 25 : critères croisés de la possibilité de déclarer si le patient s'oppose à la déclaration**

	Doctrines selon laquelle la déclaration se fait dans l'intérêt du patient, et bénéficie alors des dispositions du L1110-4 du CSP	Doctrines selon laquelle la déclaration se fait dans l'intérêt de la santé publique, dépend alors uniquement de l'article R5121-161 du CSP
Doctrines selon laquelle c'est l'article 226-13 du Code pénal qui impose le secret	La déclaration est impossible L'article L1110-4 CSP qui permet de déroger à l'article 226-13 du Code pénal, exige la non-opposition du patient	La déclaration est impossible L'article 226-13 du Code pénal est supérieur en termes de norme à l'article R5121-161 du CSP
Doctrines selon laquelle ce sont les codes de déontologie qui imposent le secret	La déclaration est impossible L'article L1110-4 CSP, qui permet de déroger aux codes de déontologie, exige la non-opposition du patient	La déclaration est possible l'article R5121-161 du CSP permet de déroger aux codes de déontologie issus de normes équivalentes à l'obligation de déclaration

A contrario, de la situation précédente, dans le cas où l'accord du patient n'a pas été obtenu ou si ce dernier s'oppose à la déclaration, une seule conjugaison de doctrine permet de passer outre l'avis du patient : si l'on considère que c'est le code de déontologie qui lie le professionnel au secret et dans le cas où la déclaration se fait dans l'intérêt de la santé publique, puisque ces deux textes sont issus d'une norme équivalente.

Dans la pratique, le professionnel se retrouve devant une option de conscience[391] : soit il décide de respecter le secret et ainsi de suivre l'article 226-13 du Code pénal, soit il décide de suivre l'article R5121-161 du CSP et il notifie l'effet indésirable. Cependant, dans les faits, violer l'article 226-13 expose le professionnel à 1 an d'emprisonnement et 15 000 € d'amende, tandis que violer l'article R5121-161 du CSP ne l'expose à aucune sorte de répression, sauf peut-être d'ordre disciplinaire.

Autrement dit, l'obligation de déclaration est fortement contestable, et risquée, au regard du secret professionnel, en l'absence de texte plus explicite. Il est donc nécessaire d'éclaircir les contours de cette obligation.

b. Proposition de *lege feranda*

Le professionnel de santé en situation de déclarer un effet indésirable se retrouve devant un épineux problème. Et les différentes conjugaisons de doctrine témoignent de la grande complexité de la chose. Afin d'éviter au professionnel d'avoir à trancher le nœud gordien, un éclaircissement juridique s'impose.

Le fondement de la dérogation au secret

Premièrement, est-il justifié de vouloir rendre la déclaration de pharmacovigilance dérogatoire vis-à-vis du secret professionnel ?

Devant le contexte de renforcement drastique de la pharmacovigilance, devant le constat de ses échecs, il peut être légitimement proposé de faire de la déclaration de pharmacovigilance, une dérogation au secret professionnel par la loi au sens de l'article 226-14 du Code pénal.

La dérogation concernant la pharmacovigilance, ne se place certes pas au même niveau que celle traitant de la protection des mineurs et personnes vulnérables, ou encore permettant de dénoncer un crime. En revanche, elle est typiquement du même ordre que l'obligation faite aux médecins de déclarer certaines maladies contagieuses et vénériennes énumérées à l'article L3113-1 du CSP²⁰⁴.

Elle se justifie, comme pour les maladies contagieuses, par une mise en place d'une politique de Santé Publique efficace, permettant de protéger la population dans sa globalité. En effet, le recensement d'effets indésirables permet de détecter une faille de sécurité d'un médicament et de réagir rapidement, à l'instar du recensement des personnes atteintes de pathologies contagieuses qui permet d'avoir non seulement des données épidémiologiques, mais aussi qui permet de lancer une alerte.

En outre contrairement à la déclaration des maladies contagieuses, la déclaration de pharmacovigilance se fait souvent (pas toujours) dans l'intérêt du patient puisque les professionnels de terrain bénéficieront ainsi des conseils du CRPV ou du laboratoire titulaire de l'AMM, permettant une meilleure prise en charge thérapeutique du patient.

Les moyens de la dérogation

Il existe plusieurs façons d'instituer cette dérogation. En l'absence de texte c'est la jurisprudence qui va donner une voie. Mais cela n'est pas satisfaisant, car la jurisprudence peut être fluctuante.

Il est donc préférable de légiférer, et nous l'avons vu précédemment plutôt sous le régime de la loi que du règlement conformément aux dispositions du Code pénal.

Par la suite, il faut se poser la question de savoir si la loi dérogera au secret, en imposant la déclaration ou la permettant. En effet, cela n'est pas la même chose, en imposant la

²⁰⁴ Font l'objet d'une transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire par les médecins et les responsables des services et laboratoires de biologie médicale publics et privés :

1° Les maladies qui nécessitent une intervention urgente locale, nationale ou internationale ;

2° Les maladies dont la surveillance est nécessaire à la conduite et à l'évaluation de la politique de santé publique. Un décret pris après avis du Haut Conseil de la santé publique définit la liste des maladies correspondant aux 1° et 2°. Les modalités de la transmission des données à l'autorité sanitaire dans les deux cas, en particulier la manière dont l'anonymat est protégé, sont fixées par décret en Conseil d'Etat.

déclaration le professionnel de santé n'a pas le choix, il doit déclarer malgré le secret. En permettant, on laisse libre le professionnel de déclarer ou non, la loi l'autorisant, mais ne l'obligeant pas.

C'est sans doute cette deuxième solution qu'il faudrait retenir, car même en cas de privation ou sévices, y compris d'atteintes sexuelles sur un mineur, la loi n'oblige pas la dénonciation, elle la permet²⁰⁵. Rares sont les cas où la loi impose la transgression du secret professionnel : ce sont les droits de la défense du professionnel, la transgression est inévitable ; c'est aussi en cas de non-assistance à personne en danger, en particulier dans le cas de mineur qui serait en danger[392].

Conclusion

Il résulte de cette analyse que certaines exigences ayant trait à la Santé Publique, comme l'obligation de notifier un effet indésirable, devraient pouvoir, dans l'intérêt commun, déroger à la règle du secret professionnel.

Certaines de ces obligations sont déjà dérogatoires, mais la déclaration de pharmacovigilance ne l'est pas encore à ce jour. Afin de clarifier cette situation auprès des professionnels de santé, pour que ceux-ci ne soient pas réticents à notifier, il serait nécessaire de modifier la loi en incluant la déclaration de pharmacovigilance comme une dérogation officielle au secret professionnel. En outre, il serait nécessaire de définir clairement ce que recouvre une déclaration de pharmacovigilance afin que ces éléments et uniquement ceux-ci puissent être dérogatoires.

²⁰⁵ Article 226-14 1° du code pénal

Chapitre 2. Le devoir de refus met-il en cause la responsabilité du pharmacien dans le cadre de la gestion d'un effet indésirable connu ?

Le code de déontologie lui impose au pharmacien, de droit, un devoir de conseil et d'analyse de l'ordonnance. De plus de par ses études et de par son statut, il est le spécialiste du médicament, ce qui lui confère, de fait, une responsabilité en matière d'iatrogénie médicamenteuse. Ainsi il a l'obligation de **prévenir** l'apparition d'effets indésirables connus et signalés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Mais il se doit, aussi, de **gérer** ces effets indésirables en coordination avec le prescripteur. Ces missions font écho à l'objet légal de la pharmacovigilance en ce qui concerne la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable²⁰⁶.

La mise en œuvre de ses tâches par le pharmacien peut, cependant, conduire à des situations problématiques, notamment s'il refuse la délivrance d'un médicament et que le prescripteur ne se range pas à son avis. Cette situation engageant leur responsabilité respective sur le plan juridique, déontologique et éthique, peut conduire à ce que le patient se retrouve alors sans traitement.

La description et l'étude de situations pratiques pouvant conduire le pharmacien à prévenir l'apparition d'un effet indésirable sont des démarches préliminaires et nécessaires. S'ensuivra *de facto* l'analyse de la gestion de cet effet indésirable par l'échange entre le prescripteur et le dispensateur. (1)

La protection ultime du patient par le pharmacien est le refus de délivrance. Il est nécessaire de savoir comment l'utiliser en toute sécurité pour lui et son patient, sachant que l'application de ce dispositif entraîne des conséquences en matière de responsabilités. (2)

²⁰⁶ LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Codifié sous l'article L5121-22 du CSP

1. Le contexte de la prévention et la gestion d'un effet indésirable connu à l'officine

Lors de son exercice professionnel, le pharmacien est confronté chaque jour à des dilemmes concernant les prescriptions. Certains sont facilement résolus et d'autres le sont plus difficilement, notamment quand il y a un désaccord de fond entre le pharmacien et le prescripteur.

Dans un premier temps, nous verrons des exemples où le pharmacien doit agir afin de sauvegarder la santé du patient ; certains d'entre eux pourraient constituer des motifs légitimes de refus de délivrance.

Puis dans un second temps, nous analyserons comment le pharmacien gère ces situations avec le prescripteur et quelles sont les conséquences de leur choix pour le patient.

a. Une prescription potentiellement iatro-génératrice

Il convient de rappeler et de classer les situations sollicitant l'esprit critique du pharmacien face à une prescription à risque iatrogène.

Le médicament prescrit est-il adapté au patient ?

Il peut arriver que les noms de fantaisie (tout comme les DCI) de deux médicaments se ressemblent, et que le prescripteur commette une erreur lors de la rédaction de l'ordonnance. Ainsi a été prescrit TRINIPATCH® [*trinitrine*] (normalement utilisé pour la prévention des crises d'angor) chez une patiente de trente ans pour arrêter de fumer... alors que le bon médicament était NICOPATCH® [*nicotine*]. Ode même PERCUTAFEINE® [*caféine*] (normalement utilisé pour la cellulite) a fait l'objet d'une prescription chez un patient souffrant de douleurs articulaires, à la place de PERCUTALGINE® [*dexaméthasone , salicylamide , hydroxyéthylsalicylate*].

Dans certains cas, le prescripteur se trompe d'indication : il utilise une indication antonyme. Ainsi une patiente s'est vue prescrire FORLAX® [*macrogol 4000*] pour sa diarrhée, alors que ce médicament est un laxatif.

Peut-on accepter la délivrance d'un médicament prescrit en dehors des indications prévues par l'AMM ?

Si le médicament choisi par le médecin est sciemment non indiqué au patient, on rentre dans le cadre d'un mésusage. Pour mémoire, un mésusage est défini comme une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques (article R5121-152 du CSP). Il s'agit typiquement ici de la prescription d'un médicament en dehors des indications prévues par l'AMM.

Il est nécessaire de distinguer les situations. La prescription peut se faire dans l'intérêt réel de la santé du patient en l'absence d'autres traitements. On pense surtout au domaine de la pédiatrie, où un médicament est utilisé chez un enfant à des doses réduites sans qu'aucun essai clinique n'ait été conduit. En revanche, la prescription peut relever de la complaisance ou du confort. Par exemple, MEDIATOR® [*benfluorex*] (indication pour les diabétiques avec surcharge pondérale) ou LEVOTHYROX® [*lévothyroxine*] (traitement de l'hypothyroïdie) ont été prescrits pour la perte de poids et MOTILLIUM® [*dompéridone*] (antiémétique) pour la stimulation de la lactation.

Le dosage ou la posologie sont-ils adaptés au patient ?

Cette notion est plus difficile à aborder, car, si le prescripteur peut se tromper de dosage ou de posologie, il peut aussi parfois avoir réellement voulu indiquer cette posologie. Dans ce cas, il devrait indiquer clairement son intention comme cela était prévu dans la pharmacopée française, par une formule telle que « je dis ».

Il peut y avoir une erreur dans la répartition des prises, comme par exemple une prescription d'un gramme de paracétamol toutes les deux heures, alors que cela doit être toutes les quatre à six heures. On peut également trouver un horaire d'administration inadéquat, comme la prise de corticostéroïdes le soir, alors que cela empêchera le patient de dormir.

Il peut s'agir d'un dosage trop élevé, comme la prescription voulue d'un AINS injectable à deux fois la dose maximale autorisée chez une personne non soulagée par la dose maximale (le risque le plus grave étant une atteinte rénale).

Le mode d'administration indiqué peut aussi ne pas rentrer dans les conditions normales d'utilisation ; par exemple la prescription d'une solution injectable dans un aérosol pneumatique en l'absence de spécialité existante (cette préparation injectable peut contenir des sulfites responsables de bronchospasmes).

Y a-t-il une contre-indication ou une interaction pouvant entraîner la survenue d'un effet indésirable ?

Il arrive parfois que la prescription d'un médicament puisse être en contre-indication avec un état physiopathologique, comme l'administration de PRIMPERAN® [*métoclopramide*] chez un parkinsonien.

Le médicament peut aussi être en contre-indication avec un autre traitement déjà prescrit, comme la prise concomitante de COLCHICINE OPOCALCIUM® [*colchicine*] et de PYOSTACINE® [*Pristinamycine*].

b. La gestion des situations iatro-génératrices

La réponse la plus adéquate aux situations iatro-génératrices découle de l'analyse de la balance bénéfico-risque. Cette analyse permettra au pharmacien de prendre la décision de délivrer, modifier avec le prescripteur, ou de refuser la délivrance des médicaments.

Au moment où le pharmacien analyse l'ordonnance, il peut juger que le traitement est adapté, et il le délivre. C'est la situation la plus heureuse, le patient bénéficie d'un traitement approprié à sa pathologie.

Il peut également juger que le traitement est inadéquat et que la prescription est dangereuse pour le patient. En fonction des situations, la dangerosité peut aller d'une simple éruption cutanée à des défaillances organiques, voire au décès. Cependant cette éruption n'en est pas moins préjudiciable si une alternative thérapeutique à efficacité égale existe. C'est par exemple le cas de la prescription simultanée d'amoxicilline et d'allopurinol, il est possible de substituer l'amoxicilline par un autre antibiotique.

Si le pharmacien juge que le risque est suffisamment important pour ne pas délivrer, il convient alors de contacter le prescripteur afin de trouver une alternative thérapeutique pour le patient. S'entame alors une négociation qui peut être plus ou moins complexe selon les cas, et plus ou moins conflictuelle. Si ce dernier consent à revoir la thérapeutique sur les conseils du pharmacien, alors la situation est résolue, le patient retrouve un traitement pertinent. La vigilance du pharmacien suivie de l'accord du prescripteur aura permis une bonne gestion du risque médicamenteux.

Malheureusement, dans certains cas, le prescripteur ne voudra pas modifier sa prescription, car il estime la balance bénéfice-risque en faveur du bénéfice, tandis que le pharmacien estime cette dernière en faveur du risque. Le pharmacien applique alors son devoir de refus, le notifie immédiatement au prescripteur. Il inscrit ce refus sur l'ordonnance, ce qui invalide cette dernière. Il est fort à parier, que si le patient se représente chez le médecin, ce dernier fera la même prescription et insistera pour que le patient aille dans une autre pharmacie, qui moins attentive ou moins au fait des données cliniques du patient, délivrera le traitement supposé dangereux. Dès lors, la gestion du risque n'a pas abouti à une situation favorable au patient qui peut se retrouver sans traitement.

2. Un risque écarté peut en cacher un autre

Un des problèmes que pose l'exercice de ce devoir de refus est qu'en cas de non-entente avec le prescripteur, le patient peut se retrouver sans traitement.

a. Un devoir de refus

Dans le but d'empêcher la survenue d'un effet indésirable, la dernière arme de l'arsenal pharmaceutique consiste en un refus de délivrance. Il est nécessaire de vérifier son fondement juridique. Dans la plupart des cas, l'on verra que ce refus est rendu possible par des impératifs de Santé Publique ou pour préserver la santé du patient.

Le droit comme fondement du refus

Selon l'article L122-1 du code de la consommation, « *Il est interdit de refuser à un consommateur la vente d'un produit ou la prestation d'un service, sauf motif légitime* ». Cet article ne cite pas les « *motifs légitimes* », en conséquence, ceux-ci sont soit définis par la loi, soit par la jurisprudence. Le motif légitime peut recouvrir plusieurs aspects très variés et certains peuvent être de droit commun, d'autres plus spécifiques au droit pharmaceutique.

Dans le cadre de l'exercice officinal, peuvent être évoqués des motifs légitimes. Le refus de vente peut :

être déduit d'une interdiction légale ou réglementaire de vendre certains produits notamment à des personnes déterminées^[394], comme vendre des médicaments non autorisés (article R4235-47 du Code de la Santé Publique-CSP) ou des médicaments listés sans ordonnance, ou encore dispenser, même avec une prescription, une préparation interdite²⁰⁷ (comme celles interdites par la loi dite « Talon »²⁰⁸ codifiée à l'article R5132-40 du CSP^[395]). De même, le refus de vendre une marchandise interdite à la commercialisation dans les pharmacies au sens de l'article L 5125-24 du CSP, est un motif légitime.

être de l'ordre du caractère anormal de la demande, par exemple la demande d'une quantité excessive de certains produits (d'autant plus que cette demande laisserait entendre un usage illicite : suicide, toxicomanie, production de drogue...).

relever du comportement insultant et l'impolitesse d'un consommateur²⁰⁹^[396].

être lié à la non-présence dans le stock. Le refus de vente d'un contraceptif ou d'un stérilet n'est pas pénalement punissable, dès lors que le pharmacien ne dispose pas du produit demandé²¹⁰; en revanche, n'est pas considéré comme motif légitime, le fait de refuser à des patients la vente de produits contraceptifs, simplement au nom de convictions éthiques, religieuses et personnelles²¹¹^[396].

²⁰⁷ CNOP 17 déc. 2001

²⁰⁸ loi n° 80-512 du 7 juillet 1980

²⁰⁹ Versailles, 7 mars 2003

²¹⁰ Crim. 16 juin 1981

²¹¹ Crim. 21 oct. 1998

s'agir du faux, si l'ordonnance est falsifiée, volée, créée de toute pièce.

être dû au formalisme dans le sens où l'ordonnance est mal rédigée²¹² ou ne mentionne pas les éléments indispensables définis à l'article R5132-3 le code de la Santé Publique.

être fondé sur un manque de régularité, dans le sens où les médicaments ne peuvent être renouvelés (comme les stupéfiants ou les hypnotiques), dans le sens où le prescripteur n'a pas les qualités requises soit de par sa formation intrinsèque (un dentiste a par exemple une prescription limitée à l'art dentaire, il ne peut dès lors pas prescrire de contraceptif), ou de par sa formation spécialisée (certains médicaments sont de prescription restreinte, et seuls certains spécialistes peuvent les prescrire, comme cela est prévu à l'article R5121-91 du Code de la Santé Publique).

La majorité de ces motifs de refus représentent le quotidien du pharmacien et généralement ceux-ci sont résolus facilement. En revanche, il est un motif légitime qui est directement lié à la prévention du risque iatrogène : c'est le motif lié au caractère dangereux de la prescription.

Le refus issu du caractère dangereux de la prescription

Le motif légitime de refus de vente du fait du caractère dangereux, potentiellement iatrogénérateur, de la prescription trouve son fondement directement dans la protection de la Santé Publique et de la santé du patient : il s'agit d'un bouclier devant une mise en danger du patient. Ce motif de refus est garanti par l'article R4235-61 du code de la Santé Publique : *« Lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament. Si ce médicament est prescrit sur une ordonnance, le pharmacien doit informer immédiatement le prescripteur de son refus et le mentionner sur l'ordonnance. »*

Ce texte incite premièrement à vérifier le bien-fondé de la prescription, en particulier en l'absence de thérapeutique alternative recommandée par la Haute Autorité de Santé [397]. Mais surtout, il permet au pharmacien d'empêcher la délivrance d'un médicament, lorsque celui-ci ou les modalités de sa prescription mettent en danger la santé du patient.

²¹² Cass. civ., 8 mai 1980

En outre, l'expression « *paraît l'exiger* », laisse au pharmacien l'appréciation du degré de danger, de plus il n'a pas besoin de le démontrer, il a juste à le suspecter. Cette mention du refus qui « *paraît l'exiger* » et qui se situe dans une étape « *a priori* » est à mettre en parallèle avec l'obligation de déclaration qui mentionne la notion d'« *effet indésirable suspecté* » dans l'étape « *a posteriori* ».

Dans les deux cas, la notion de doute profitable au patient prédomine : elle implique que le refus de délivrance peut se faire sur un doute, et n'exige pas que la mise en danger soit certaine, il s'agit, en quelque sorte d'un principe de précaution. En l'espèce, une interaction entre deux médicaments est une situation où la survenue d'un évènement indésirable est probable, mais pas sûre, contrairement à d'autres situations comme la prise de 16 g de paracétamol qui entraînera avec certitude une cytolyse hépatique et un décès du patient en l'absence de transplantation.

Enfin, l'utilisation du mot « *doit* » est majeure, le refus de délivrance n'est pas un droit du pharmacien, c'est un devoir, qui se justifie par la sauvegarde de la santé du patient. Cette action rentre directement dans le champ de la prévention de l'iatrogenèse médicamenteuse prévue par la pharmacovigilance.

En outre, il faut préciser qu'il est important pour le pharmacien d'exercer ce devoir de refus, non seulement pour son patient, mais pour lui-même, car il engage ses responsabilités. Il peut engager sa responsabilité sur le plan civil, s'il y a un préjudice pour le patient du fait d'une perte de chance même si dans quelques cas, le pharmacien s'est vu exonéré de cette responsabilité²¹³. Sur le plan pénal et disciplinaire : il n'est pas exonéré de responsabilité, il y a un manquement à ses obligations de sécurité et de prudence²¹⁴.

Quant à la liberté de prescription du médecin, prévue à l'article R4127-8 du CSP et réitérée à l'article L162-2 du Code de la sécurité sociale, il est à noter qu'elle ne saurait être totale, puisque le code de la Santé publique prévoit qu'elle se fait « *dans les limites fixées par la loi* » et que le médecin doit s'interdire de faire courir au patient un risque injustifié comme cela est souligné dans l'article R4127-40 du CSP. En outre, les patients, selon l'article 1110-5, doivent bénéficier « de thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue » et cela est consacrée par la

²¹³ Cass. civ., 29 mai 1979

²¹⁴ Conseil d'État — 4e et 1re sous-sections réunies — 105 095 — 29 juillet 1994

jurisprudence de la Cour de cassation : « *le principe de liberté de prescription ne trouve à s'appliquer que dans le respect du droit de toute personne de recevoir les soins les plus appropriés à son âge et à son état, conformes aux données acquises de la science et ne lui faisant pas courir de risques disproportionnés par rapport au bénéfice escompté* »²¹⁵. Par ailleurs, de prescription.

Malgré les garde-fous intrinsèques à la déontologie médicale, pour freiner la liberté de prescription du médecin, le législateur a prévu qu'un autre professionnel de santé, le pharmacien, puisse limiter cette liberté de prescription lorsqu'il estime que celle-ci nuit plus à la santé du patient qu'elle ne lui apporte de bénéfice. Un refus de délivrance de la part du pharmacien pourrait être donc perçu comme une pondération supplémentaire. Ainsi cette liberté de prescription est l'épée qui permet au patient d'être traité avec efficacité tandis que le refus de délivrance est le bouclier protecteur qui préserve la santé de ce dernier d'un usage trop agressif de l'épée.

On notera que la majorité des types de refus étudiés, sont justifiés, tant en droit commun, qu'en droit pharmaceutique par des impératifs liés à la pharmacovigilance et/ou à l'iatrogenèse médicamenteuse.

Justification du refus par les objectifs pharmacovigilance

Type de refus	Justification en regard du au risque iatrogenèse
Médicaments listés demandés sans ordonnance Médicaments non autorisés	<ul style="list-style-type: none"> • risque de mésusage • risque élevé d'effets indésirables • risque élevé d'erreur médicamenteuse
Quantité excessive de certains produits	<ul style="list-style-type: none"> • risque élevé d'effets indésirables • risque élevé de surdosage • risque élevé d'abus et de pharmacodépendance
L'ordonnance est falsifiée	<ul style="list-style-type: none"> • risque élevé d'effets indésirables • risque élevé d'abus et de pharmacodépendance
Le prescripteur n'a pas les qualités requises	<ul style="list-style-type: none"> • risque élevé d'effets indésirables
La prescription régulière est potentiellement iatro-génératrice	<ul style="list-style-type: none"> • risque élevé d'effets indésirables
Comportement insultant	
Non-présence dans son stock	

²¹⁵ Civ. 1re, 14 octobre 2010, 09-68471

b. D'une responsabilité conjointe à une responsabilité finale du pharmacien

Dans le cas de l'exercice de son devoir de refus, si son analyse est juste, le pharmacien contribue à épargner au patient un effet indésirable. Cependant, le problème est que le patient se retrouve sans traitement. Or si pour un simple rhume, se retrouver sans traitement après un refus de délivrance²¹⁶ n'est pas catastrophique pour la santé du patient, il en est autrement pour des maladies graves à évolution rapide, ainsi le décalage de prise d'antirétroviraux, dans le cas du VIH, est extrêmement préjudiciable pour la santé du patient. Et même pour des pathologies plus bénignes comme une gastroentérite, le non-traitement peut entraîner chez le patient une déshydratation importante potentiellement dangereuse.

Dans ce cas, la prévention d'effet indésirable prévu par la pharmacovigilance devient une arme à double tranchant, elle protège d'un risque, mais conduit à un autre.

La noble mission de prévention d'effet indésirable et l'utilisation de l'arme du refus de délivrance mettent le pharmacien dans une situation délicate du point de vue de sa responsabilité.

D'autant qu'en France, en principe, le pharmacien n'a pas de droit de prescription, en conséquence il ne peut prescrire un traitement de substitution à celui de la prescription dangereuse : le code de la santé publique prévoit dans son article L5125-23 que « *Le pharmacien ne peut délivrer un médicament ou produit autre que celui qui a été prescrit, ou ayant une dénomination commune différente de la dénomination commune prescrite, qu'avec l'accord exprès et préalable du prescripteur* ».

L'absence de traitement résultant du refus du prescripteur de modifier sa prescription en raison d'une analyse pharmaceutique déterminant des risques supérieurs aux bénéfiques, constitue pour ce dernier un manquement à l'obligation de sécurité ou de prudence²¹⁷. En effet, le prescripteur peut être poursuivi, selon l'article 223-1 du Code pénal pour « le fait

²¹⁶ De nombreux médicaments pour le rhume contiennent des vasoconstricteurs contre-indiqués en cas d'hypertension artérielle, des antihistaminiques de première génération contre-indiqués avec les glaucomes par fermeture de l'angle et en cas de troubles uréthro-prostatiques.

²¹⁷ Cela est vrai, même en l'absence de dommage

d'exposer directement autrui à un risque immédiat de mort ou de blessures de nature à entraîner une mutilation ou une infirmité permanente par la violation manifestement délibérée d'une obligation particulière de sécurité ou de prudence imposée par la loi ou le règlement ». L'échec du dialogue empêche d'engager une responsabilité conjointe des deux professionnels de santé. Dans ce cas, ce n'est pas le refus de délivrance du pharmacien, mais le refus de modification du médecin, qui expose le patient à un risque.

En revanche, le pharmacien garde une responsabilité finale dans un cas particulier : l'absence de traitement dans une situation d'urgence. En effet, la deuxième partie de l'article L5125-23 est complétée par une exception « *sauf en cas d'urgence et dans l'intérêt du patient* ». Cela signifie qu'en cas d'urgence le pharmacien a la possibilité légale de modifier la prescription s'il estime que la santé de son patient le requiert.

En conséquence pour ce qui est de l'urgence, le pharmacien aurait lui aussi une responsabilité du fait de l'absence d'un traitement puisqu'il a la possibilité de modifier la prescription : dans les situations d'urgence où le patient n'a pas de traitement, et où l'absence de traitement lui fait courir un risque vital à court terme (de quelques minutes à quelques jours, mais on ne peut pas entendre quelques mois, puisqu'on parle d'urgence) si le pharmacien s'arrête au refus de délivrance, il est possible de considérer cela comme une non-assistance puisque le pharmacien reste passif alors qu'il a la compétence et le droit d'agir. Cela s'entend au sens de l'article 223-6 du Code pénal « *Quiconque pouvant empêcher par son action immédiate, sans risque pour lui ou pour les tiers, soit un crime, soit un délit contre l'intégrité corporelle de la personne s'abstient volontairement de le faire est puni de cinq ans d'emprisonnement et de 75 000 euros d'amende.* »

Ces situations de blocage sont heureusement exceptionnelles. Elles n'en laissent pas néanmoins une épée de Damoclès au-dessus de la tête du patient : dans l'intérêt de ce dernier, même si une responsabilité des professionnels peut être engagée, ces derniers auraient tout intérêt à mieux se comprendre.

Conclusion

Les actes de gestion d'un effet indésirable, missions de la pharmacovigilance, qui sont réalisés par le pharmacien, peuvent, dans certains cas, mener à des situations dignes du nœud gordien. Refuser ou stopper un traitement sans mettre en place de façon effective, une alternative, peut en effet conduire à des situations thérapeutiques critiques. Ainsi l'application du devoir de refus, conséquence directe des principes de la pharmacovigilance, peut s'avérer dangereuse pour le patient, ce qui est réellement paradoxal. Cela place le pharmacien dans une position délicate, devant un véritable dilemme : choisir entre délivrer un médicament dont il estime que la balance bénéfice-risque est défavorable, ou ne pas délivrer et laisser en cas de désaccord avec le prescripteur, le patient sans traitement. Dans ce dernier cas, il convient de rappeler en l'espèce, au pharmacien qu'il a la possibilité, en cas d'urgence, de délivrer un traitement au patient. Ainsi, l'absence de traitement qui résulterait d'un refus et de l'absence de consensus avec le prescripteur peut être comblée en cas d'urgence et cet argument ne saurait donc empêcher le bon déroulement des actes de gestion des effets indésirables connus.

B. La Formation initiale et continue au service de la pharmacovigilance

Avant de pouvoir commencer à travailler sur l'idée d'une solution originale qu'est la pédagogie, il a fallu nécessairement faire un état des lieux de la formation en pharmacovigilance et en Gestion du risque médicamenteux. Cet état des lieux s'est fait en deux temps : premièrement une étude des rapports institutionnels et des recommandations officielles a été réalisée. Ceux-ci n'ont cessé de souligner la trop faible place faite à l'enseignement de la pharmacovigilance dans les études de santé. Dans un deuxième temps, il a été procédé à une étude auprès des facultés de pharmacie de France afin de mesurer l'enseignement de la pharmacovigilance et de la gestion du risque médicamenteux avant et après la réforme des études de pharmacie.

A la suite de cet état des lieux, nous avons transformé cette simple idée d'utiliser la pédagogie, en véritable projet de solution, et pour ce faire nous avons créé un véritable programme de formation universitaire.

Chapitre 1. Un état des lieux de l'enseignement de la pharmacovigilance

1. La reconnaissance officielle d'un besoin de formation

La notion d'enseignement de la pharmacovigilance et du risque médicamenteux (qui recouvre souvent la notion d'iatrogenèse) a déjà été décrite avant l'affaire Médiator®, notamment dans le projet de directive 2010/84/CE : La rapporteur Linda MacAvan rappelait alors que les États Membres doivent prendre « toutes les mesures appropriées pour encourager les patients, les médecins, les pharmaciens et les autres professionnels de la santé à signaler les effets indésirables présumés aux autorités compétentes nationales ; **ces mesures incluent une formation des professionnels de santé** et une campagne d'information publique à l'intention des patients. »[28] Néanmoins, c'est bien après cette dernière affaire Médiator® que les acteurs du médicament vont réellement faire ressortir le besoin d'enseigner ces notions. Ce sont ces éléments que nous nous proposons de rapporter.

a. La formation initiale

Les Assises du médicament

Après la remise du rapport de l'Inspection générale des affaires sociales sur le Mediator le 15 janvier 2011 [171] [13], le ministère de la Santé engage une large concertation pour refondre le système de sécurité sanitaire des produits de santé. Il a souhaité engager une large concertation d'experts et de politiques sur la refonte du système de sécurité sanitaire des produits de santé – incluant les dispositifs médicaux. Cette concertation prend le nom d'Assises du Médicament.

Dans l'introduction du rapport des Assises du médicament, il est rappelé que : « **La formation des médecins, des pharmaciens et de tous les professionnels de santé, l'actualisation de leurs**

connaissances, la mise à leur disposition des informations essentielles actualisées en temps réel constituent ainsi d'autres maillons de la chaîne de la sécurité sanitaire »[383].

Les synthèses transversales des Assises du médicament posent comme principe que : « *les futurs professionnels de santé doivent acquérir les bases de la **pharmacologie** lors de la formation initiale et développer leur **esprit critique** sur les médicaments, en toute **indépendance vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique**. » Elles proposent : d'« *Adapter le contenu de la formation initiale des professionnels de santé. Les connaissances des futurs professionnels de santé doivent être approfondies en pharmacologie médicale, thérapeutique et en organisation des soins. En particulier, les notions de balance bénéfice-risques, de service médical rendu ou d'amélioration du service médical rendu doivent être maîtrisées. Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance est également un élément clef.* »*

Ce même rapport poursuit par : « ***l'enseignement de la pharmacologie clinique et de la thérapeutique doit être renforcé afin de donner [...] des repères fondamentaux et développer leur capacité d'analyse critique à l'égard des médicaments et dispositifs médicaux.*** » [383].

Il rappelle également qu'il faut lancer : « *une vaste action pédagogique visant à promouvoir le **réflexe de notification*** ». Ce réflexe ne peut s'acquérir que de deux façons :

- **être capable d'avoir le réflexe** : avoir la connaissance nécessaire pour déclarer et mieux pour éviter l'évènement indésirable
- **avoir la compréhension de l'utilité de ce réflexe** : avoir conscience que la déclaration à un but louable tant pour le patient que pour la Santé Publique

La Haute autorité de Santé

L'HAS a souligné que la pharmacovigilance dans les programmes d'enseignement n'était réduite qu'à sa plus simple expression, qu'à la présentation de « *ses objectifs et principes de fonctionnement* »[384]. C'est en effet souvent un problème récurrent : on expose la structure de pharmacovigilance sans en expliquer le fondement ni les principes sous-jacents. L'analyse critique de cette structure et la mission de gestion du risque médicamenteux du pharmacien sont rarement évoqués.

L'Ordre des Pharmaciens

L'ordre des pharmaciens milite quant à lui pour : « **Développer la culture “santé publique”, incluant l'étude des derniers accidents sanitaires, dans la formation initiale de tous les professionnels de santé et en évaluer l'acquisition lors des examens.** » [384]. Cette notion de Culture de Santé Publique, fait écho au besoin d'expliquer le pourquoi de la pharmacovigilance et fait écho à la nécessité d'inculqué un réflexe de notification.

La Revue Prescrire

La revue Prescrire dans le dossier « *Propositions d'amendements de Prescrire au Projet de loi relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé* » milite également pour : « **Développer considérablement l'enseignement de la pharmacologie et tout particulièrement de la pharmacologie clinique au cours des études médicales, pharmaceutiques et paramédicales. Développer, au cours des études médicales, pharmaceutiques et paramédicales, un enseignement spécifique de la pharmacovigilance : son intérêt, ses concepts, ses méthodes, ses grands dossiers exemplaires (thalidomide, diéthylstilbestrol (DES), rofécoxib, fenfluramines inclus benfluorex, etc.). Instaurer, au cours des études médicales, pharmaceutiques et paramédicales, un enseignement relatif à la sécurité des patients et à la gestion des risques d'erreurs liées aux soins et aux produits de santé.** »[398]

L'Académie de Pharmacie

L'académie de Pharmacie : « recommande avec insistance (car depuis des décennies les demandes faites auprès des pouvoirs publics n'ont pratiquement jamais été prises en considération dans ce domaine) : **D'instaurer, de développer voire de renforcer un enseignement spécifique sur la sécurité d'emploi des médicaments et la pharmacovigilance et plus généralement de tous les produits de santé et les vigilances correspondantes, De prévoir un enseignement adapté à toutes les catégories professionnelles du prescripteur au dispensateur (créer un état d'esprit destiné à alerter les pouvoirs publics le plus précocement possible, que le signal vienne d'un médicament, d'un dispositif médical, d'un produit dérivé du sang ou du plasma..., de même les informations concernant les effets indésirables au cours du mésusage ne doivent pas être perdues)**

De prévoir cet enseignement sur **financement public** aussi bien dans le cadre de la formation initiale de ces professionnels que dans le cadre de la formation continue (obligatoire),
De prévoir la **création d'un diplôme** de 3^{ème} cycle, adapté (DES) pour les futurs experts publics, pharmaciens référents etc... » [384].

Synthèse

Il ressort des avis et rapports cités une véritable nécessité de renforcer l'enseignement des connaissances du médicament. Sont indiqués ci-dessous l'origine des recommandations et les critères de développement :

Tableau 26 : récapitulatif des constats de besoin faits par différents acteurs du médicament

	pharmacologie clinique et de thérapeutique	Rappels sur les grandes catastrophes du médicament	Cours de pharmacovigilance	Reflexes, de culture de Santé Publique	Indépendance vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique	Gestion des risques	Création d'une formation continue
Assises du médicament							
HAS							
Ordre des pharmaciens							
Prescrire							
Académie de Pharmacie							

b. La formation continue

L'amélioration de la pharmacovigilance par la formation ne peut se faire sans toucher les professionnels exerçant en ce moment même sur le terrain, il est nécessaire de les former eux aussi. Tout comme il est nécessaire de prévoir l'entretien des connaissances des jeunes praticiens formés avec ces nouveaux enseignements. Ainsi la FSPF fait remarquer que : « *La notification de pharmacovigilance et son suivi doivent être proposés aux professionnels de santé dans le cadre de la formation [...]. Des intervenants des CRPV pourraient à ce titre intervenir, afin que le professionnel puisse mieux connaître le dispositif régional.* »[384]

La formation continue des professionnels de santé aujourd'hui se fait de façon obligatoire et contraignante en cas de non-respect de cette dernière obligation, dans le cadre du DPC (développement professionnel continu). Ces obligations sont édictés dans les 6 décrets d'application de l'article 59 de la loi HPST[3] sont parus le 30 décembre 2011[399-404].

Ces décrets exposent que le développement professionnel continu comporte « l'analyse [...] des pratiques professionnelles ainsi que l'acquisition ou l'approfondissement de connaissances ou de compétences. Il constitue une **obligation** individuelle qui s'inscrit dans une démarche permanente. »

Pour les pharmaciens, médecins, chirurgien-dentiste et sage-femme cette obligation s'applique aux professionnels inscrits à un ordre mais aussi à ceux qui sont mentionnés aux articles L. 4222-7. Du CSP²¹⁸ et L4112-6 du CSP²¹⁹.

²¹⁸ A savoir : Les pharmaciens inspecteurs de santé publique, les inspecteurs des agences régionales de santé, les inspecteurs de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, les pharmaciens fonctionnaires ou assimilés du ministère chargé de la santé, les pharmaciens fonctionnaires ou assimilés du ministère chargé de l'enseignement supérieur, n'exerçant pas par ailleurs d'activité pharmaceutique, et les pharmaciens appartenant au cadre actif du service de santé des armées de terre, de mer et de l'air.

L'inscription à un tableau de l'ordre ne s'applique pas aux médecins, chirurgiens-dentistes et sages-femmes appartenant aux cadres actifs du service de santé des armées.

²¹⁹ Médecins, chirurgiens-dentistes ou sages-femmes ayant la qualité de fonctionnaire de l'Etat ou d'agent titulaire d'une collectivité locale ne sont pas appelés, dans l'exercice de leurs fonctions, à exercer la médecine ou l'art dentaire ou à pratiquer les actes entrant dans la définition de la profession de sage-femme.

Le professionnel de santé « satisfait à son obligation de développement professionnel continu dès lors qu'il participe, au cours de chaque année civile, à un programme de développement professionnel continu collectif annuel ou pluriannuel »

Les programmes de formation sont vérifiés et validés en commission à l'HAS et doivent suivre des orientations nationales ou locales fixées par les ARS. Les ordres respectifs assureront la vérification de l'obligation de formation : « Si l'obligation [...] n'est pas satisfaite, le Conseil national de l'ordre [...] demande au pharmacien concerné les motifs du non-respect de cette obligation. Au vu des éléments de réponse communiqués, le Conseil national de l'ordre apprécie la nécessité de mettre en place un plan annuel personnalisé de développement professionnel continu et notifie à l'intéressé qu'il devra suivre ce plan. "L'absence de mise en œuvre de son plan annuel personnalisé par le pharmacien est susceptible de constituer un **cas d'insuffisance professionnelle**. ».

Les synthèses transversales des Assises du médicament posent comme principe de : *"mettre en œuvre un Développement Professionnel Continu adapté aux besoins des professionnels et de la population"* [384]. L'Académie de pharmacie proposait quant à elle un diplôme de troisième cycle type DES. Il serait judicieux de mixer ces deux propositions, en créant un Diplôme Universitaire d'"Iatrogénèse et de sécurité sanitaire" qui reprendrait les grandes lignes de l'enseignement en formation initiale développé dans ce travail et permettrait de renforcer les connaissances des événements indésirables et de promouvoir la notification. Ce DU rentrerait pleinement dans l'objectif du DPC : "est également réputé avoir satisfait à son obligation de développement professionnel continu s'il a obtenu, au cours de l'année civile, un diplôme universitaire évalué favorablement par la commission scientifique indépendante des pharmaciens en tant que programme de développement professionnel continu."

Nous proposons de créer dans le futur un DU interprofessionnel en plusieurs modules identifiables chacun à des formations courtes. En effet, il est plus facile pour les pharmaciens de faire plusieurs formations courtes sur plusieurs années, qu'un DU sur une année ? La validation de tous ces modules permettrait la délivrance du diplôme. Ce diplôme nous semble plus adapté qu'un DES qui ne serait accessible qu'aux titulaires du concours de l'internat.

2. Une enquête sur la formation initiale

Après avoir analysé les différentes remarques et suggestions faites par les autorités, les institutions ou d'autres acteurs du médicament, il nous a paru important de réaliser une enquête pour réellement connaître le niveau d'enseignement de la pharmacovigilance en France. Cette étude a eu pour but d'évaluer, la situation actuelle et à venir, sur le niveau de l'enseignement dans les facultés françaises de pharmacie et de mettre en évidence certains points critiques à améliorer.

a. Introduction à l'enquête

En France, la notification spontanée est obligatoire pour les pharmaciens, mais le nombre de notifications faites par ces derniers, reste faible. Une des raisons de cette sous-notification, en plus de problèmes structurels évoqués dans la première partie, est que les professionnels de santé ne sont pas suffisamment formés sur l'importance et le but de la notification et qu'ils ne sont pas suffisamment formés sur les effets indésirables et sur la façon de les détecter et de les gérer. Nous partons du postulat, au vu des éléments précédents, que la solution pourrait être l'amélioration de la qualité et de la quantité de la formation en pharmacovigilance. Nous devons développer l'enseignement pratique et interprofessionnel en matière de pharmacovigilance et de gestion du risque médicamenteux afin de créer une véritable culture de Sécurité Sanitaire.

b. Méthodologie

Afin de recueillir les données relatives à l'enseignement de la pharmacovigilance dans l'ensemble des facultés de pharmacie de France, nous avons utilisé une enquête transversale. Nous avons mis en place un formulaire de soumission électronique, qui nous permet d'avoir un retour en direct des résultats des participants. Ce formulaire a été envoyé à chaque faculté par le biais de la Conférence nationale des Doyens des facultés de Pharmacie. En cas de non-réponses, nous avons procédé à une relance, puis nous avons en dernier recours essayé d'obtenir des réponses grâce à des contacts personnels.

L'enquête était composée de 12 questions, certaines d'entre elles étaient des questions à choix multiples, et une question était ouverte.

Nous avons évalué :

- Le type d'acteurs de pharmacovigilance qui ont été décrits en cours,
- Dans laquelle des six années de formation, la pharmacovigilance est enseignée,
- Combien de temps a été consacré à cet enseignement,
- À quel enseignant a-t-on fait appel
- Et enfin, nous avons demandé comment il est possible d'améliorer la pharmacovigilance par l'enseignement.

Les quatre premières questions ont été posées dans le cadre actuel de l'enseignement de pharmacovigilance et dans le cadre futur, puisque les études pharmaceutiques subissent, à l'heure actuelle, une refonte en profondeur avec la parution de l'arrêté ministériel du 8 avril 2013[405].

Le questionnaire complet est disponible en annexe : Annexe VIII p. 358

c. Résultats

Sur 24 questionnaires soumis, 13 (54%) nous ont été retournés.

L'étude questionnait sur la maquette avant et après réforme concernant les thèmes de :

La pratique et la réglementation de la pharmacovigilance

100% (n=13) des facultés qui ont répondu nous ont signalé qu'elles enseignaient aussi bien la pratique que la réglementation en matière de pharmacovigilance.

Le rôle des acteurs de la pharmacovigilance (Figure 77)

Nous avons étudié si le rôle de tous les acteurs intervenants dans le système pharmacovigilance était correctement enseigné. Il apparaît que les rôles de l'ANSM et des CRPV sont enseignés par 100% (n = 13) des facultés. LE rôle de l'EMA est enseigné par 69% (n = 9) des facultés à l'heure actuelle et ce chiffre montera à 92% (n = 12) après la réforme des études. Enfin le rôle des industries pharmaceutiques est enseigné à 54% (n = 7) et sera à 69% (n = 9) après la réforme.

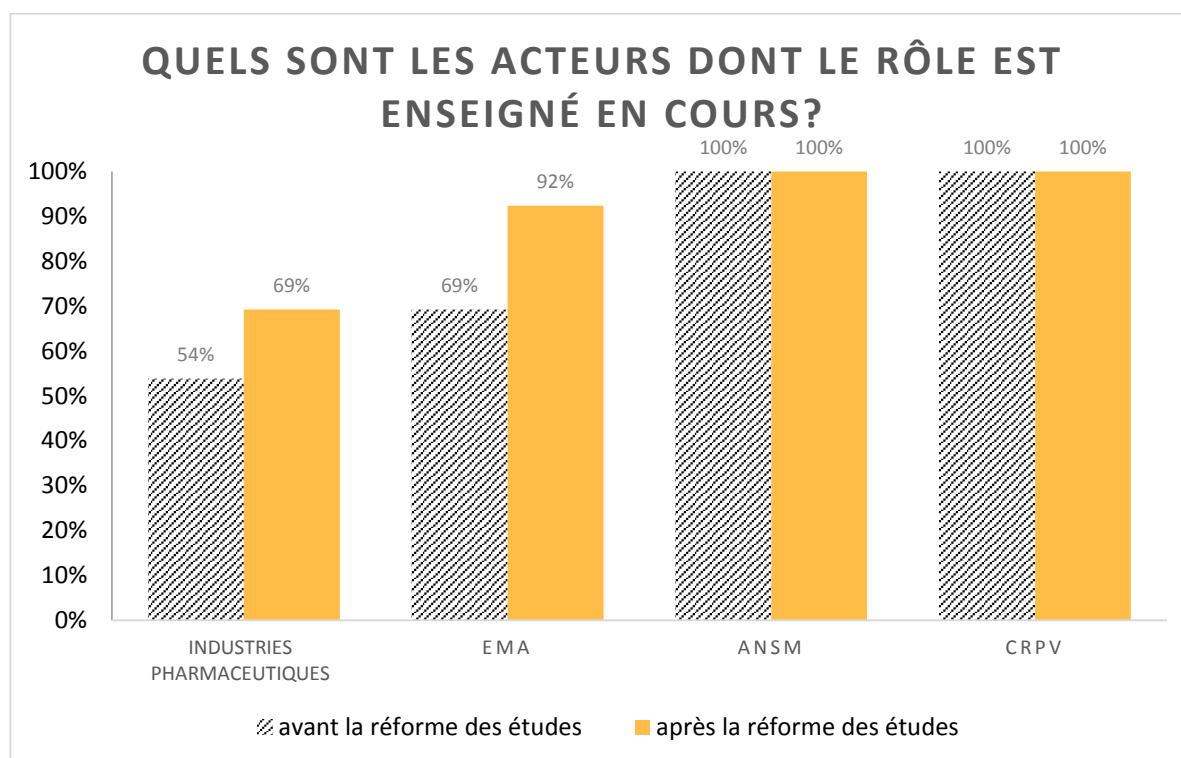


Figure 77 : les acteurs dont le rôle est clairement décrit en cours

Le temps consacré à la formation de pharmacovigilance (Figure 78)

Avant et après la réforme, aucun des répondants ne consacre moins de quatre heures à l'enseignement de la pharmacovigilance. Après la réforme, 38 % (n = 5) des participants à l'enquête annoncent qu'ils vont allouer entre quatre et huit heures. Plus de la moitié des répondants alloue déjà plus de huit heures, et après la réforme, 62 % (n = 8) des facultés dédieront plus de huit heures. Un répondant nous informe que dans sa faculté le nombre d'heures allouées est de 25 heures.

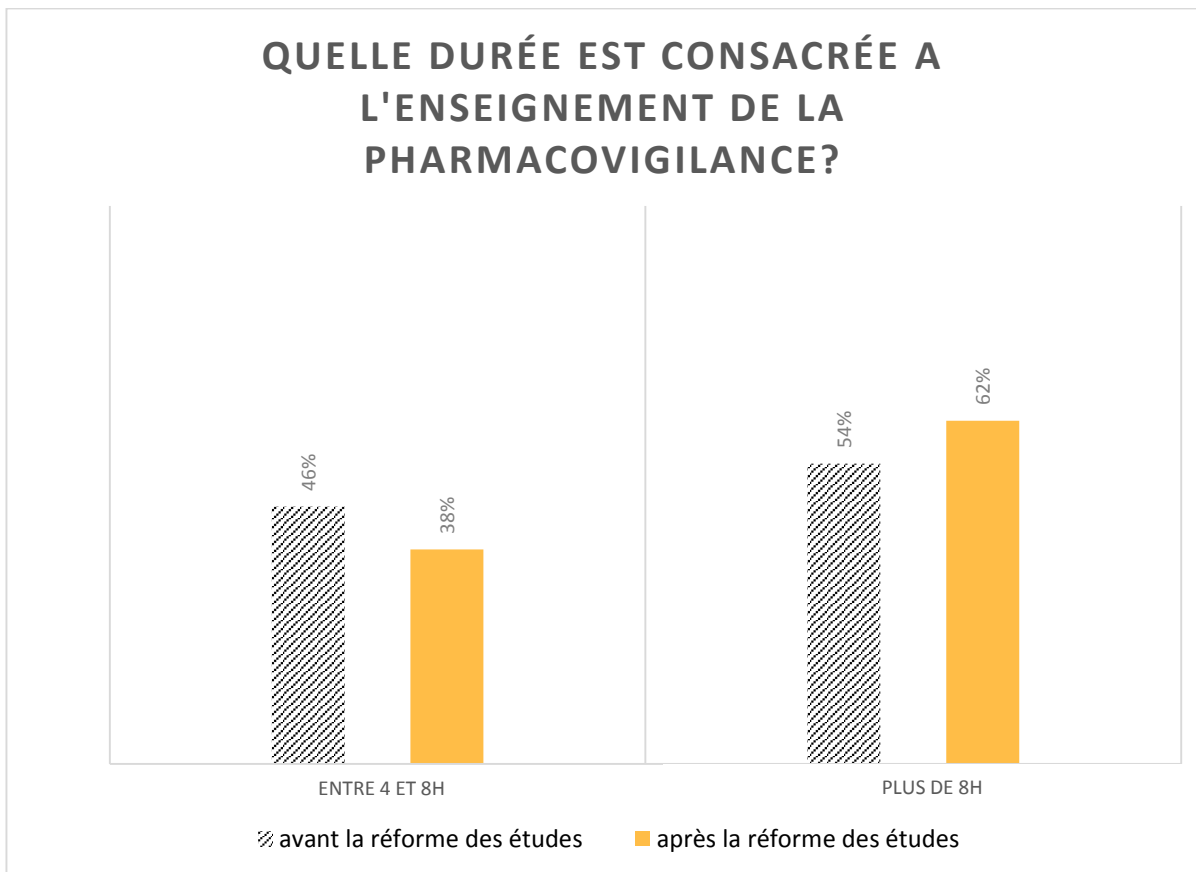


Figure 78 : Le temps dévolu à l'enseignement de la pharmacovigilance (sur l'ensemble des années)

Le type d'intervenant/enseignant (Figure 79)

Après la réforme de 77% (n = 10) des facultés auront recours à un spécialiste d'un centre régional de pharmacovigilance et / ou un enseignant hospitalo-universitaire. Seulement 31% (n = 4), auront recours à un universitaire et / ou un membre d'un service de pharmacovigilance de l'industrie pharmaceutique.

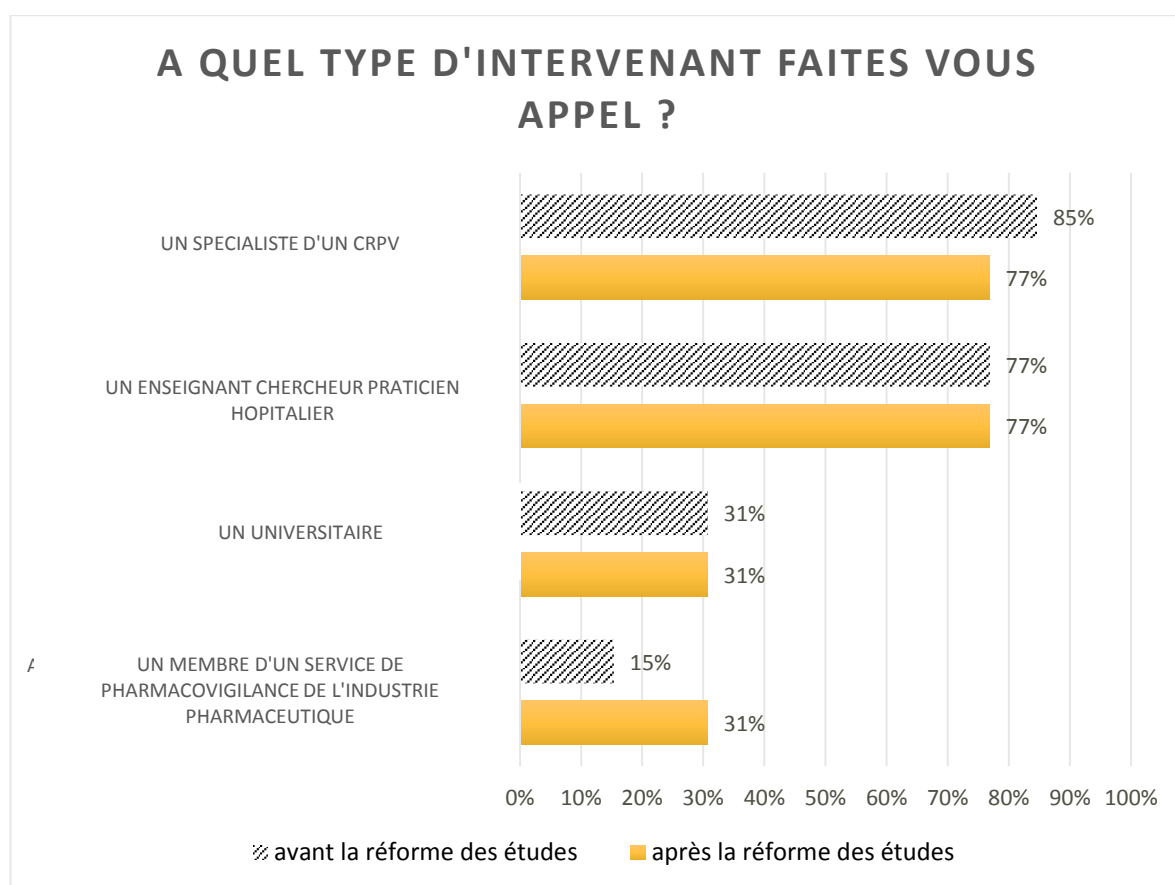


Figure 79 : le type d'intervenant dispensant l'enseignement de pharmacovigilance

L'année universitaire pendant laquelle la pharmacovigilance est enseignée (Figure 80)

Un grand nombre de facultés enseignent la pharmacovigilance au cours de la première année d'études: entre 62% (n = 8) avant la réforme à 69% (n = 9) après la réforme. Cette première année est très spéciale parce qu'elle est commune aux étudiants de Santé.

Après cette première année, avant ou après la réforme, les deux années où la pharmacovigilance est la plus enseignée, sont les quatrième et cinquième années.

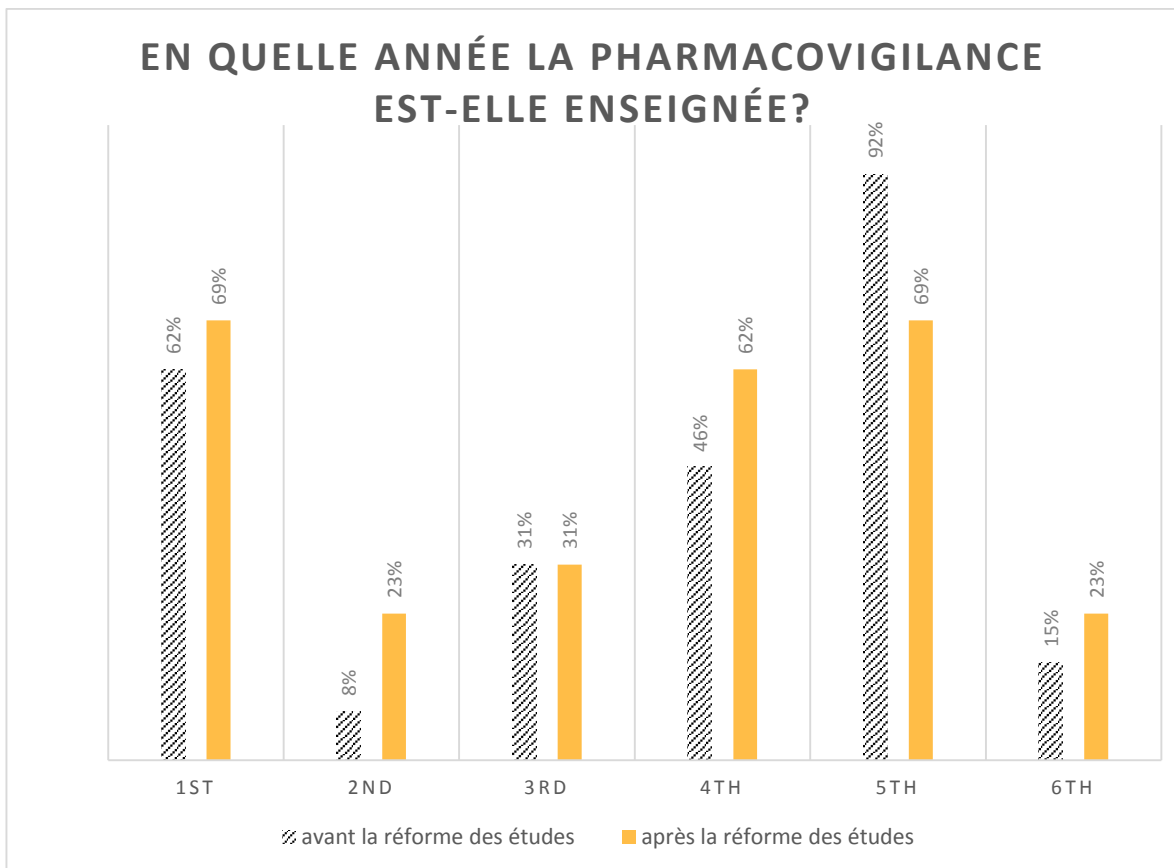


Figure 80 : L'année où est dispensé l'enseignement de pharmacovigilance

Les idées d'amélioration de la pharmacovigilance par l'enseignement : réponses guidées (Figure 81)

Nous avons proposé plusieurs solutions guidées pour améliorer la formation en matière de pharmacovigilance. Les participants avaient cinq propositions et 23% (n = 3) ont choisi « *en faisant intervenir plus de spécialistes (CRPV / industries)* », 38% (n = 5) « *en créant des cursus spécialisés en formation continue* », 46% (n = 6) « *en augmentant l'enseignement de la pharmacovigilance* », 54% (n = 7) « *en adossant à l'enseignement de la pharmacovigilance un module de gestion des risques médicamenteux* » et 62% (n = 8) Sélectionné « *en privilégiant la formation interprofessionnelle* » .

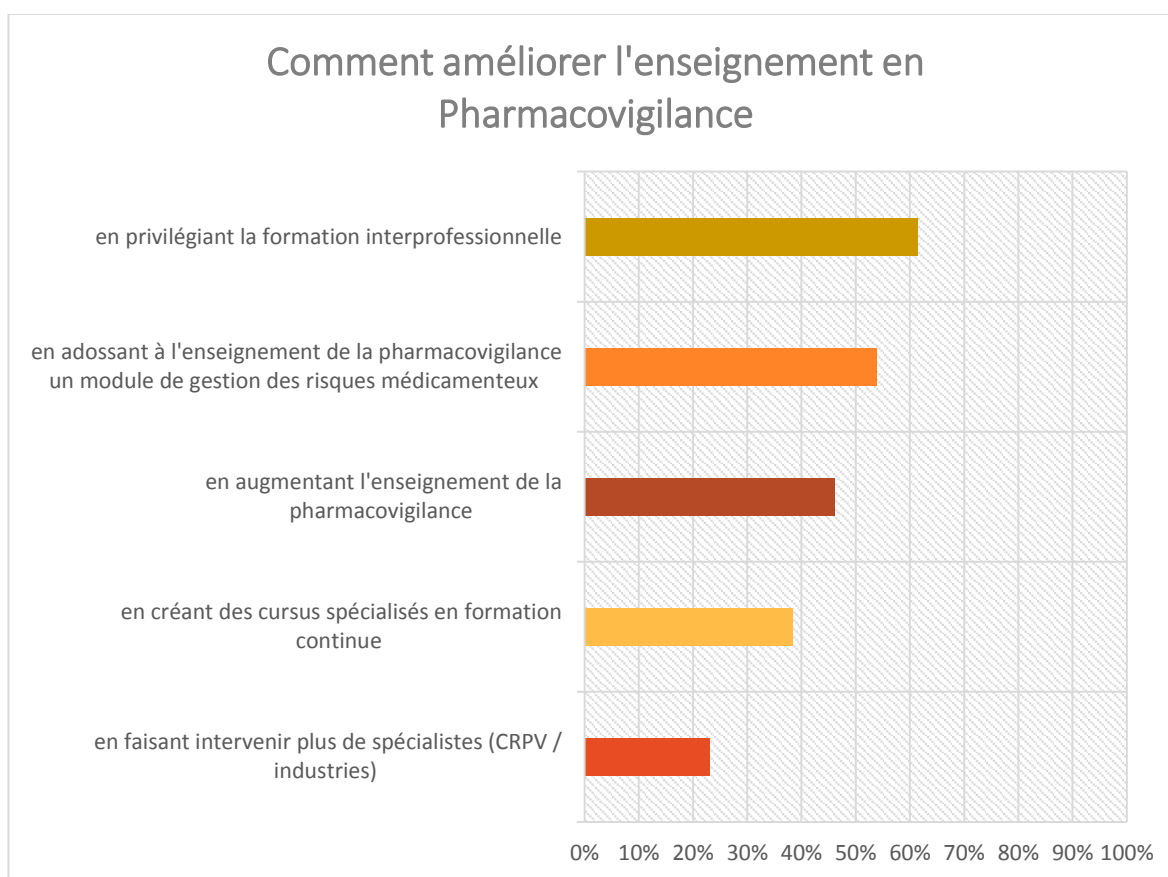


Figure 81 : Propositions d'améliorations de l'enseignement de la pharmacovigilance

Idées d'amélioration de la pharmacovigilance par l'enseignement : réponses libres

Les facultés avaient la possibilité de faire des suggestions libres après la question précédente, voici les trois réponses faites :

- La première suggestion était de faire plus appel à des spécialistes de CRPV.
- La seconde portait sur l'importance de l'apprentissage de la gestion des risques en santé et la « vigilance réglementaire ».
- Le dernier commentaire était sur la pertinence de la déclaration des erreurs médicamenteuses plutôt que de la notification des effets indésirables.

d. Discussion

En France, le pharmacien est considéré comme le spécialiste des médicaments, il est à ce titre logique qu'il soit impliqué dans le système de pharmacovigilance. Néanmoins, nous sommes convaincus que la notification des effets indésirables et le management de ces derniers pourraient être grandement améliorés par un meilleur enseignement de la pharmacovigilance.

En ce sens, certaines études européennes recommandent l'amélioration et l'augmentation du volume des cours de pharmacovigilance, par exemple une étude danoise nous informe qu'il y a un besoin d'un « enseignement explicite avec de la pratique en pharmacovigilance, le tout tant en formation initiale qu'en formation continue » [406]. Une étude anglaise explique : « L'enseignement et la formation semblent avoir une influence significative sur le taux de notification des effets indésirables ils doivent en ce sens être poursuivis et renforcés afin d'améliorer la déclaration des effets indésirables médicamenteux par les pharmaciens »[407].

Le but de notre étude était d'évaluer la situation actuelle de l'enseignement de la pharmacovigilance en France dans les facultés de Pharmacie et de souligner certains points critiques qui pourraient être améliorés. Étant donné que seules 13 facultés sur 24 ont répondu, il est possible que notre étude souffre d'un biais de sélection : en effet, il est probable que seules les facultés impliquées et intéressées dans l'enseignement de la

pharmacovigilance aient répondu, et en conséquence la situation réelle pourrait être moins bonne que les résultats que notre étude pourrait suggérer.

En outre, dans cette étude nous avons pu voir que si la pharmacovigilance est enseignée dans toutes les facultés qui ont répondu, il y a des différences notables entre elles :

Le rôle de l'EMA n'est pas suffisamment enseigné à ce jour, il doit impérativement être exposé dans les facultés puisque cette dernière joue un rôle capital et incontournable dans la pharmacovigilance, et ce, en particulier sur les nouveaux médicaments et les biotechnologies. Il faut aussi noter que le rôle des industries est encore moins bien enseigné que celui de l'EMA, alors qu'en France la très grande majorité des notifications d'effets indésirables sont transmises à l'ANSM par les industries et non pas par les CRPV. Le fait de ne pas développer le rôle des industriels conduit les étudiants à penser que ce sont les CRPV qui ont un rôle majeur. Cette distorsion devrait être partiellement corrigée après la réforme.

Une majorité des facultés va attribuer plus de huit heures d'enseignement de pharmacovigilance et ceci est un très bon point qu'il faut souligner. En effet, nous pensons qu'un enseignement de moins de huit heures ne serait pas assez conséquent pour comprendre l'importance de la pharmacovigilance et développer un véritable réflexe de notification.

Un autre point à souligner est que la plupart des facultés font appel à des spécialistes des centres régionaux de pharmacovigilance pour dispenser leur enseignement malheureusement très peu font appel à des experts industriels. Encore une fois, il est vraiment dommage que ces experts ne soient pas plus sollicités. Ceci pourrait être expliqué en raison des mesures d'application de la loi Bertrand de 2011 qui a augmenté la transparence au milieu de la santé. À ce titre, les industries pharmaceutiques et les facultés sont pusillanimes pour travailler ensemble, afin d'éviter tout conflit d'intérêts. Il est aussi intéressant de dire que dans l'étude concernant les écoles de pharmacie du Royaume-Uni, ces dernières font appel à des pharmaciens d'officine pour leur cours sur la vigilance, une option qui n'a pas été retenue en France.

Un grand nombre de facultés enseigne la pharmacovigilance durant la première année d'étude : la PACES, ce principe est assez intéressant dans le sens où la pharmacovigilance

devrait être un cheval de bataille commun à tous les professionnels de santé. Mais le point un peu plus négatif est que cet enseignement de pharmacovigilance durant cette première année ne peut être qu'une introduction plutôt qu'un véritable cours, seuls les principes de base seront expliqués alors que la pratique ne sera pas abordée. Ainsi pendant cette première année, ce sont les rudiments du Savoir qui sont enseignés, c'est-à-dire l'organisation de la structure. Le fait que la pharmacovigilance soit plutôt enseignée durant la quatrième et/ou la cinquième année était attendu. En effet, c'est à ce moment que les étudiants commencent à se spécialiser et commencent à rentrer dans la pratique professionnelle, c'est ici que le Savoir-Faire est enseigné : en se basant sur les connaissances pharmacologiques, sur les connaissances globales du médicament, l'étudiant peut débiter une mise en pratique de la gestion du risque médicamenteux.

En revanche, très peu de facultés enseignent la pharmacovigilance durant la dernière année d'étude. Ceci pourrait probablement s'expliquer par un manque de temps puisqu'une partie de la sixième année est dévolue au stage d'application pratique d'autant plus que le lieu de stage est parfois éloigné de la faculté. Pourtant la dernière année, reste à nos yeux, définitivement la meilleure pour aborder la pharmacovigilance sur un plan pratique avec des cas concrets.

Dans notre étude, nous avons proposé quelques solutions guidées afin d'améliorer l'enseignement de la pharmacovigilance. La première suggestion qui a été retenue concerne l'enseignement interprofessionnel. En effet 62 % des facultés de pharmacie qui ont répondu, souhaite améliorer l'enseignement interprofessionnel en pharmacovigilance afin d'encourager les étudiants à apprendre et à pratiquer ensemble la faculté. **S'assurer que les étudiants en pharmacie et en médecine travaillent et apprennent ensemble est l'une des plus grandes évolutions pédagogiques que nous nous devons de soutenir.** La seconde proposition qui a été retenue est de coupler l'enseignement de la pharmacovigilance avec un module de management des risques médicamenteux (54 %). Le management du risque médicamenteux est un point clé dans l'application de la pharmacovigilance, il est aussi nécessaire au management et à la prise en charge des effets indésirables en pratique. Les autres suggestions n'ont pas semblé pertinentes.

Une des propositions ouverte qui sera faite concerne l'enseignement du management du risque médicamenteux et de la pharmacovigilance réglementaire. Nous pensons en effet que cet aspect doit être amélioré en France dans l'enseignement des professionnels de santé : **le management du risque en santé et plus spécifiquement le management du risque médicamenteux** sont assez peu enseignés dans les études classiques de pharmacie à l'exception de programmes spécifiques de formation continue.

Enfin, le dernier commentaire libre qui nous a été adressé concernait la notification des erreurs médicamenteuses. C'est une assez bonne suggestion puisque si l'on enseigne la notification des effets indésirables nous pouvons saisir l'opportunité pour également enseigner la notification de l'erreur médicamenteuse pour laquelle les pharmaciens sont assez bien formés et qui serait très utile au regard de la Santé Publique.

e. Conclusions de l'enquête

En fait, tout le monde fait le même constat : il est nécessaire d'améliorer la formation spécifique et de développer un réflexe de notification, le tout en luttant contre l'ignorance en matière de pharmacovigilance : « ***L'ignorance est l'un des sept péchés capitaux*** » disait **Inman, un pionnier anglais de la pharmacovigilance**[408].

Comme au Royaume-Uni, nous pouvons grandement améliorer la formation en matière de pharmacovigilance. En France, si le temps alloué aux cours est correct, **le rôle des acteurs de la pharmacovigilance** comme les industries pharmaceutiques et l'EMA **n'est pas assez développé** à l'heure actuelle, mais cela devrait changer avec la réforme des études.

Toutes ces améliorations doivent augmenter le taux de notification et ainsi combattre sous-notification. Par ailleurs, il serait intéressant d'étendre cette étude à l'ensemble de l'Union européenne et par la suite de proposer un socle commun de programmes d'enseignement de pharmacovigilance.

Ce que montre, l'étude des recommandations des acteurs du médicament comme l'enquête précédente, c'est qu'il existe des lacunes dans l'enseignement de la pharmacovigilance, mais surtout, qu'il ne faut peut-être pas se limiter à la pharmacovigilance *stricto sensu*. En effet, le seul enseignement de la structure et du fonctionnement de la pharmacovigilance ne saurait suffire : il faut impérativement qu'il soit fait dans un cadre plus large de Sécurité Sanitaire ou de gestion du risque médicamenteux.

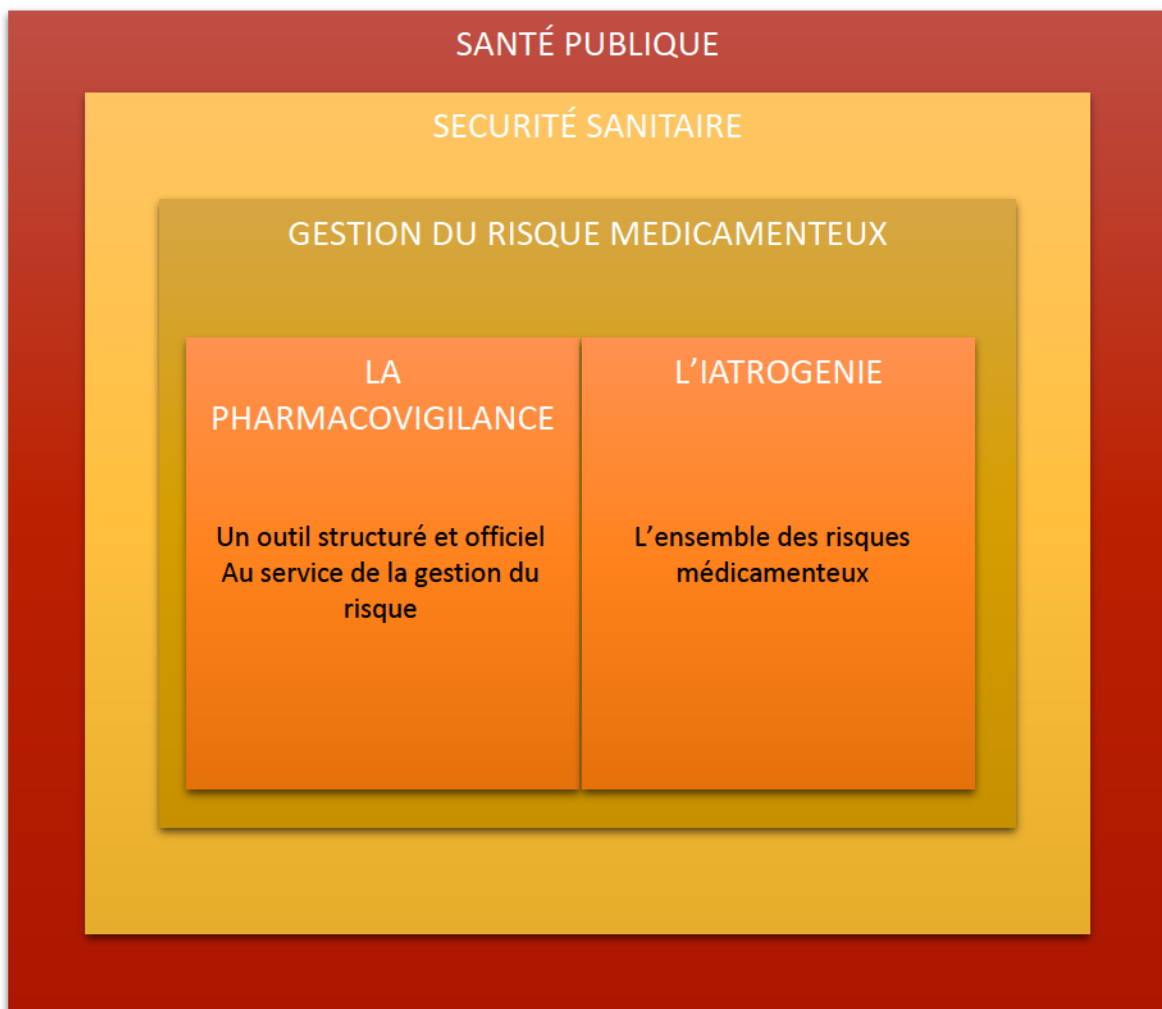


Figure 82 : la répartition des grandes notions importantes à étudier

Chapitre 2. La création d'un programme de formation

En réponse à l'état de lieux et à l'enquête précédente, nous proposons de créer un programme complet d'enseignement Universitaire qui pourra se décliner en UE obligatoire (c'est le cas actuel – le programme a été déployé cette année) ou sous forme de formation continue de type Diplôme universitaire. Le cadre de cet enseignement dépasse la pharmacovigilance : il se place dans le cadre de la « **gestion du risque médicamenteux** », ainsi il regroupe l'enseignement de la **pharmacovigilance** en tant que l'enseignement de sa structure et de son fonctionnement mais aussi la **gestion de l'iatrogénie médicamenteuse**.

1. La philosophie et la structure du programme

Le fondement de notre concept d'enseignement repose sur l'approche bidirectionnelle convergente entre le médicament et l'effet indésirable :

- L'apprenant en partant du médicament doit connaître les effets indésirables qu'il est susceptible d'induire, cela lui permettra de prévenir ces effets indésirables par une prise en charge passant par des conseils ou un changement de thérapie. Cette démarche est généralement bien décrite dans les cours de pharmacologie et de pharmacologie appliquée à la thérapeutique.
- L'apprenant en partant de l'effet indésirable doit pouvoir remonter vers un médicament, cela lui permet, lors d'une plainte d'un patient, d'identifier un possible

médicament responsable de l'effet indésirable et ainsi de proposer une prise en charge consistant en l'arrêt du traitement ou en son adaptation, ainsi qu'en une notification.

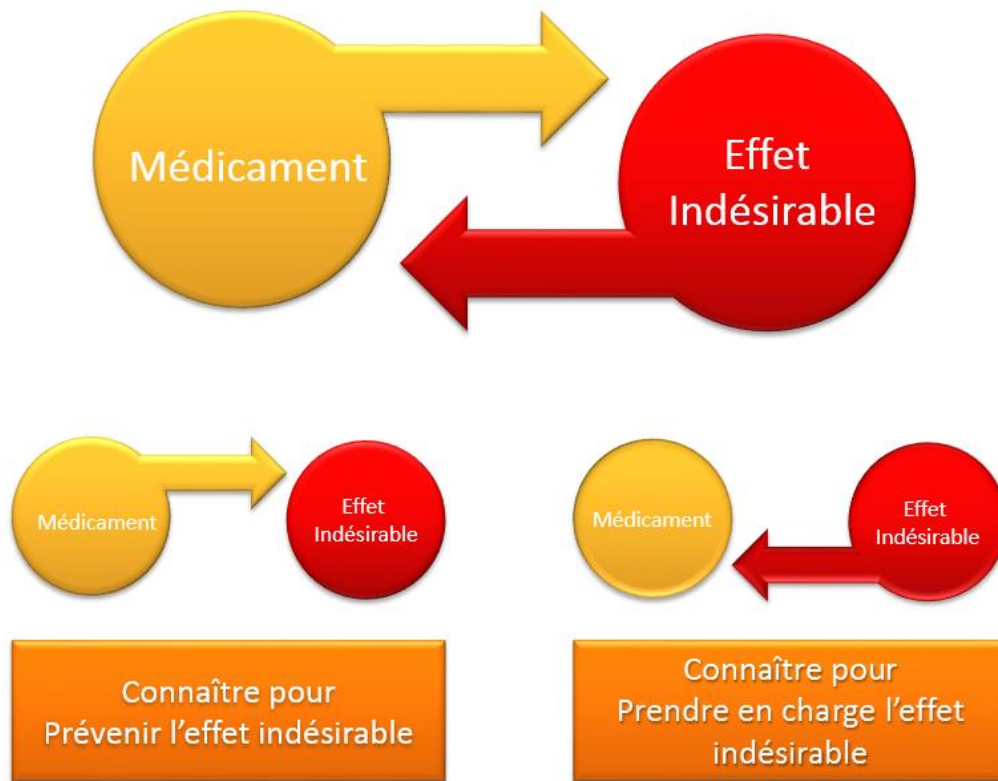


Figure 83 : concept de l'enseignement de la gestion du risque médicamenteux © Mathieu Guerriaud

a. Prérequis

Afin de pouvoir suivre cet enseignement, il est nécessaire d'avoir des prérequis fondamentaux.

Un socle de connaissances de base qui comprend [409] :

- Communication
- Ethique
- Physiopathologie
- Pharmacologie

Ce socle doit permettre aux apprenants d'intégrer le paradigme de balance bénéfice-risque. À terme l'utilisation du concept de balance bénéfice-risque doit devenir une compétence propre. Ce n'est qu'une fois cette compétence acquise que peut être introduit un enseignement de gestion de risque médicamenteux.

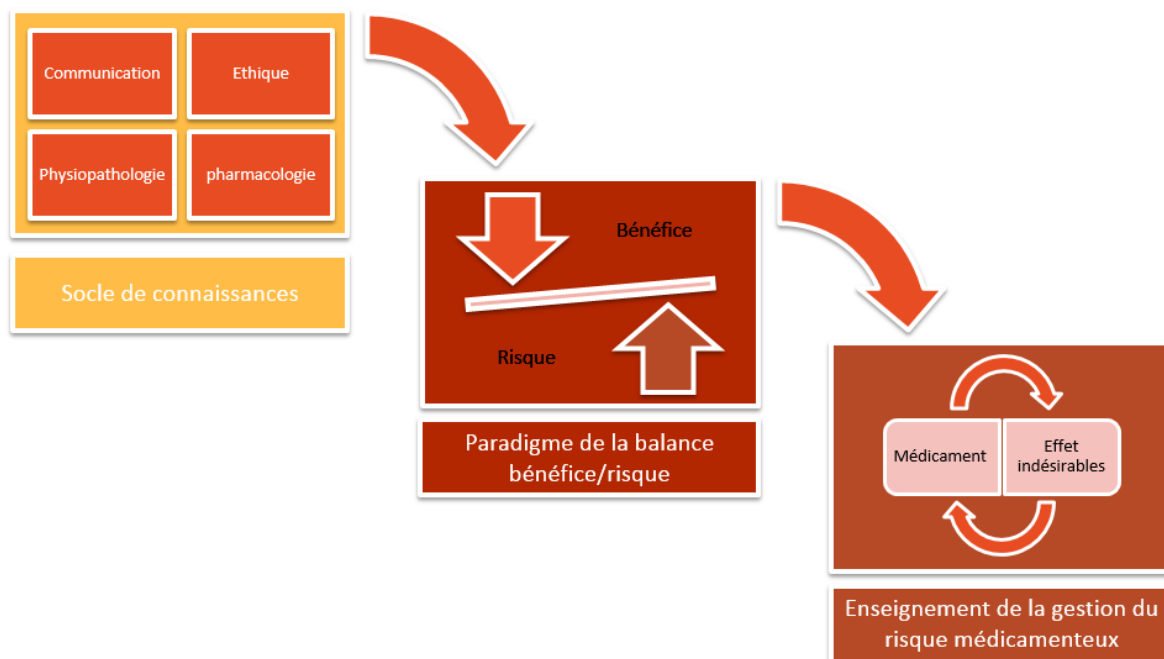


Figure 84 : prérequis nécessaires pour suivre l'enseignement de gestion du risque médicamenteux

b. Public concerné :

En formation initiale c'est en M1S2 de pharmacie que les étudiants sont maintenant formés, une extension aux étudiants en médecine sera proposée naturellement par la suite. Cette place dans le programme du M1S2 (PH4 tronc commun) permet de former aussi bien les industriels que les officinaux à la pharmacovigilance. Beaucoup des étudiants s'orientant en industrie, découvrent d'ailleurs la mission de pharmacovigilance des industries du médicament.

c. Objectifs

La formation en pharmacovigilance a pour objectif de créer un véritable réflexe chez les pharmaciens (et autres professionnels de santé) lors du dialogue avec le patient : « et si le symptôme que me décrit mon patient était dû à un médicament ». À partir de la création de ce réflexe s'ensuit une cascade de mesures que devra prendre le pharmacien et pour lesquelles il devra être formé : gérer l'effet indésirable, décider avec le médecin de la pertinence de la poursuite du traitement ou du choix d'une alternative, déclarer l'effet indésirable.

Dans chaque chapitre de cours proposés, les objectifs sont séparés en objectifs pédagogiques et objectifs professionnels.

Les objectifs pédagogiques sont là pour répondre à la problématique de la connaissance qui doit être transmise par la faculté, ces objectifs sont eux-mêmes séparés en deux catégories :

- « Vous devez complètement maîtriser la notion (Savoir) », les notions doivent impérativement être maîtrisées, elles correspondent à des connaissances fondamentales que doit acquérir un pharmacien.
- « Vous devez savoir que cela existe (Savoir) » ces notions visent à définir des connaissances qui ne doivent pas être maîtrisées en profondeur, l'apprenant doit avoir vu au cours de ces études ces notions et être capable de faire référence à un ouvrage ou un spécialiste pour faire la prise en charge du patient.

Les objectifs professionnels sont là pour aider l'apprenant à inclure les connaissances acquises dans le cadre de sa future activité professionnelle, dans la prise en charge de ses patients.

- « Compétence pharmaceutique indispensable (Savoir Faire) », ces compétences sont indispensables à l'activité du pharmacien et à la bonne prise en charge des patients. Elles se placent au-delà du simple savoir, elles ont pour but de définir un savoir-faire.
- « Compétence de communication (Savoir être) », ces compétences sont là pour guider l'apprenant dans son approche avec le patient, pour lui indiquer quelle position et quelle attitude il doit adopter avec le patient. Ces compétences sont à mettre en étroite relation avec les cours de communication. Il ne s'agit ni d'un savoir, ni d'un savoir-faire mais d'un savoir-être.

2. Le programme détaillé

a. INTRODUCTION

CHAPITRE I. INTRODUCTION

Thématiques abordées :

- *Définitions de la Pharmacovigilance et d'un effet indésirable*
- *Enjeux*

Prérequis spécifiques à ce chapitre :

- *L'étudiant connaît le fonctionnement général des institutions de Santé en France.*
- *L'étudiant connaît la pharmacoépidémiologie, son fonctionnement et son intérêt.*

Objectifs, À la fin de ce chapitre l'étudiant :

- *saura donner la définition de la pharmacovigilance et celle des effets indésirables.*
- *saura décrire les enjeux de cette discipline.*

Découpage pédagogique :

- *1h CM avec un quizz.*

b. HISTOIRE DE LA PHARMACOVIGILANCE

CHAPITRE II. HISTOIRE DE LA PHARMACOVIGILANCE

Thématiques abordées :

- *1941 : genèse de la réglementation moderne du médicament*
- *Quelques Médicaments catastrophes : La poudre Baumol®, Le Stalinon®, La thalidomide, Le bismuth, Le Distilbène®*
- *La naissance de la pharmacovigilance*
- *Médicaments catastrophes, ça continue : Isoméride, Hormone de croissance, Sang contaminé, Le médiateur®*

Prérequis spécifiques à ce chapitre :

- *L'étudiant connaît le fonctionnement général des institutions de Santé en France.*
- *L'étudiant connaît la pharmacoépidémiologie, son fonctionnement et son intérêt.*
- *L'étudiant connaît le fonctionnement du droit français (hiérarchie des normes, système judiciaire, système parlementaire...).*
- *L'étudiant connaît le droit pharmaceutique .*

Objectifs, À la fin de ce chapitre l'étudiant :

- *saura relater les différentes catastrophes sanitaires survenues depuis les années cinquante.*
- *saura expliquer comment elles ont fait évoluer la pharmacovigilance.*

Découpage pédagogique :

- *2h CM avec quizz.*
- *1h ED en e-learning : évaluation formative pour tester ses connaissances à la suite de ce chapitre.*

c. MÉTHODOLOGIE DE LA PHARMACOVIGILANCE

CHAPITRE III. MÉTHODOLOGIE DE LA PHARMACOVIGILANCE

Thématiques abordées :

- *Imputabilité*
- *Classification des EI*

Prérequis spécifiques à ce chapitre :

- *L'étudiant connaît la pharmacoépidémiologie, son fonctionnement et son intérêt.*

Objectifs, À la fin de ce chapitre l'étudiant :

- *saura analyser un cas notifié et appliquer les notions d'imputabilité.*
- *saura catégoriser les effets indésirables dans les différentes classes étudiées.*

Découpage pédagogique :

- 1h CM,
- 1h30 ED sur exemple de cas avec calcul d'imputabilité
- 1h ED e-learning sur un cas avec calcul d'imputabilité
- 1h ED e-learning sur la classification des effets indésirables dans une matrice

d. CADRE RÉGLEMENTAIRE DE LA PHARMACOVIGILANCE

CHAPITRE IV. CADRE RÉGLEMENTAIRE DE LA PHARMACOVIGILANCE

Thématiques abordées :

- *Champ d'application, autres vigilances*
- *Acteurs de la Pharmacovigilance*
 - *L'EMA,*
 - *L'ANSM*
 - *CRPV (La place du CRPV au cœur du système, Le fonctionnement, Interaction entre professionnels, Comment bien notifier)*
 - *Industrie (La place de l'industrie au cœur du système, Le fonctionnement, les obligations, les bonnes pratiques, Interaction entre professionnels, Comment bien notifier)*
 - *Professionnels de santé*
- *Les moyens*
 - *La notification, Le PSUR, La littérature, Le PGR, Pharmacoépidémiologie*

Prérequis spécifiques à ce chapitre :

- *L'étudiant connaît le fonctionnement général des institutions de Santé en France.*
- *L'étudiant connaît la pharmacoépidémiologie, son fonctionnement et son intérêt.*
- *L'étudiant connaît le droit pharmaceutique .*

Objectifs, À la fin de ce chapitre l'étudiant :

- *saura décrire les différents acteurs de la pharmacovigilance.*
- *saura décrire les rôles respectifs et les obligations de ces derniers.*
- *saura analyser le cadre réglementaire du système de pharmacovigilance.*
- *saura différencier les moyens à disposition de la pharmacovigilance.*

Découpage pédagogique :

- 3h CM,
- 3h d'intervention de professionnels : CRPV, industriel, institutionnel (ANSM)
- 1h ED e-learning pour tester ses connaissances

e. GESTION DU RISQUE MÉDICAMENTEUX

CHAPITRE V. GESTION DU RISQUE MÉDICAMENTEUX

Thématiques abordées :

- *Notion de gestion de risque en santé*
- *Les savoir-faire du pharmacien : prévenir, détecter, gérer un effet indésirable*
 - *Prévenir un effet indésirable*
 - *Détecter et gérer un effet indésirable*
 - *Interaction médecin - pharmacien*

Prérequis spécifiques à ce chapitre :

- *L'étudiant connaît la pharmacologie et la toxicologie des grandes classes de médicaments.*
- *L'étudiant connaît la sémiologie des pathologies potentiellement d'origine iatrogène.*
- *L'étudiant connaît la pharmacoépidémiologie, son fonctionnement et son intérêt.*
- *L'étudiant connaît le fonctionnement général des institutions de Santé en France.*
- *L'étudiant connaît le droit pharmaceutique .*

Objectifs, À la fin de ce chapitre l'étudiant :

- *saura retranscrire les notions de base de la gestion de risque en santé.*
- *saura prévenir un effet indésirable.*
- *saura détecter et gérer cet effet indésirable.*
- *saura interagir avec le prescripteur de façon efficace.*

Découpage pédagogique :

- 1h d'intervention d'un professionnel,
- 2,5h d'ED e-learning par module thématique (pneumologie, dermatologie...)
- 1h30 d'ED d'interprofessionnalisation

3. Apprentissage novateur

Un des problèmes majeurs que l'on rencontre dans l'enseignement universitaire est le manque d'interactivité : comment peut-on faire interagir une centaine d'étudiants avec un enseignant ?

Au bout de 20 minutes de cours, l'attention des étudiants décline drastiquement, la solution consisterait à les impliquer davantage et à les faire réagir. Or les études montrent que les étudiants sont gênés pour prendre la parole en public dans une grande assemblée, et qu'ils vivent très mal si on leur impose une prise de parole[410]. Une des solutions les plus simples est l'utilisation de boîtier de vote électronique. Ces boîtiers initialement prévus pour les votes en assemblée générale, ont été reconvertis pour le monde de l'enseignement et permettent de proposer des QCM aux étudiants et d'afficher leurs réponses et la correction immédiatement. Plusieurs études montrent que l'utilisation des boîtiers permet d'obtenir [411-413] :

- Un taux de présence élevé
- Un engagement et une participation *in situ* accrus
- Une Interaction entre les étudiants : discussion et construction de la connaissance (constructivisme).
- Une Adaptation immédiate du cours par l'enseignement suite aux retours des QCM
- De meilleures performances pour les examens
- De Meilleure compréhension

a. Concept pédagogique d'apprentissage par cas clinique

Nous avons choisi le parti-pris d'utiliser une adaptation de la théorie pédagogique du constructivisme, amorcée par Piaget, puis prolongée par Bandura, qui nous semble la plus adaptée pour l'enseignement d'une discipline appliquée. Cette théorie est particulièrement intéressante dans le domaine de la santé puisqu'elle correspond à une logique d'apprentissage actif par développement de compétences visant la professionnalisation. Elle a conduit au développement de **l'apprentissage par problème** (APP), qui a fait ses preuves.

L'étude Candis 2000 a permis de montrer que ce dernier favorisait l'acquisition de savoir-faire et de savoir-être permettant de résoudre les problèmes complexes [414]. Une étude de l'Université de Sherbrooke abonde en ce sens, en montrant une meilleure intégration des connaissances et surtout une grande motivation à apprendre [415].

Nous n'utiliserons pas l'APP classique puisque celui-ci nécessite un travail de groupe, qui bien que techniquement possible en e-learning, est assez contraignant à mettre en place et ne présente pas d'intérêt par rapport à un apprentissage par problème en présentiel.

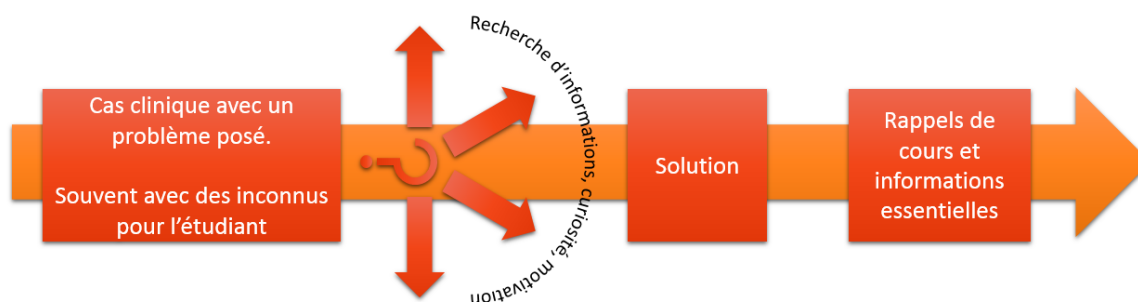


Figure 85: principe pédagogique de l'apprentissage par cas clinique en ligne développé ici

Nous utiliserons un apprentissage par cas clinique, qui peut se faire seul, en ligne et qui comme l'APP comporte des inconnues. Il s'agit d'un défi qui déstabilise, de façon positive, l'étudiant [416]. Ces cas sont censés stimuler la curiosité de l'étudiant et le rendre à la fois plus curieux, pour chercher l'information par lui-même et le rendre plus réceptif aux informations que peut donner l'enseignant. Ainsi comme le montre la Figure 85, nous posons un problème au sein d'un cas clinique, nous guidons l'étudiant à travers plusieurs questions le menant à la question fondamentale : quelle est la cause du problème et comment le gérer ? Après avoir vu la réponse, nous faisons un bref retour sur les informations indispensables à la prise en charge de cette pathologie iatrogène.

Afin de mettre en place cette notion, en pratique, nous utilisons le système de boîtiers de vote qui comprend :

- Un ordinateur équipé de Powerpoint et d'un plugin Powerquizz qui intègre le QCM directement dans les diapositives.
- Un concentrateur, qui est un récepteur HF, il permet de recevoir les réponses tapées par les étudiants sur les boîtiers.
- Les boîtiers de vote en eux même.

Dans le cadre de l'enseignement en pharmacovigilance nous proposons plusieurs utilisations de ces boîtiers:

- l'utilisation en mode pré/post cours qui permet de montrer aux étudiants qu'en arrivant en cours ils ne « savaient pas » et qu'en en sortant ils avaient « appris ».
- L'utilisation « chemin faisant »[417] c'est-à-dire au fil de l'eau. L'étudiant apprend par tâtonnement, **l'étudiant apprend par l'erreur : C'est le cas typique où l'on travaille sur les cas cliniques** avec des prises de décisions aux étapes clefs, ces prises de décisions étant matérialisées par un vote.

Quels médicaments provoquent des amnésies

1. Les benzodiazépines
2. Les aminosides
3. Le sildenafil
4. Le valproate de sodium
5. Le bisoprolol

Qu'est-ce qu'a Gilbert?

1. Un psoriasis
2. Un début de Lyell
3. Un exanthème maculopapuleux
4. Une urticaire
5. Une phototoxicité

La Thalidomide provoque

90 % A. Des malformations

8 % B. Une valvulopathie

0 % C. Une toux violent

2 % D. Une défaillance hépatique

0 % E. Des céphalées

40

Quel est ce type de rash

1. Morbilliforme
2. Scarlatiniforme

Figure 86 : Exemple d'utilisation des boîtiers de vote électronique en apprentissage par l'erreur

b. Le concept d'évaluation formative en e-learning

Ainsi la formation se compose de cas cliniques tels que détaillés pédagogiquement ci-dessus, mais aussi de cours audio-PowerPoint, de quizz et de fiches PDF de synthèse.

Les quizz font partie de ce que l'on appelle « évaluation formative ». Contrairement à une évaluation sommative ou examen, l'évaluation formative a pour but favoriser le développement de l'étudiant et de le guider quant à l'acquisition des connaissances, sa progression[418, 419]. Elle permet ainsi de faire un diagnostic de l'état des connaissances de l'étudiant en lui apportant une solution personnalisée, là encore nous sommes dans une démarche d'apprentissage par l'erreur, où l'erreur est positive.

Les learning management system

Un LMS (learning management system) ou LCMS (learning content management system) est une plateforme pédagogique basée sur un système logiciel Web. Elle permet le pilotage des enseignements à distance : elle permet de gérer un parcours de formation, suivre les résultats des apprenants, diffuser des ressources et contenus d'apprentissage[420, 421].

Les plateformes pédagogiques d'une façon générale s'appuient sur l'idée de combinaison entre travail personnel et travail collaboratif. Elles se veulent des compléments aux techniques d'enseignement traditionnel. Elles évoluent sans cesse grâce à des mises à jour, pour intégrer les dernières technologies disponibles : forum, chat, tableaux blancs, classes interactives, messages privés, agenda collaboratifs[422]...

Le LMS est un outil développé pour tourner sur un serveur doté d'un CMS (content management system).

Il existe un certain nombre de LMS sur le marché (listes non exhaustives):

- Les LMS payants : Cornerstone Learning Cloud, Crossknowledge Learning Suite, e-doceo learning manager, IMC Learning Suite, Infor Learning Management, Knowledge Place de Lynx, MOS Chorus de MindOnSite, OnlineManager de OnlineFormapro, Saba Learning@Work, SuccessFactors LMS, SumTotal Learning Management, Syfadis Suite de FuturSkill, Technomedia, WBT Manager de XPERTEAM...

- Les LMS “gratuits” /open source : Chamilo, Claroline, CybEO16, Docebo, Dokeos, eFront, Elgg, Formagri, Ganesha, ILIAS, JALON, Moodle, Prométhée, SAKAI, SPIRAL, Triade, Wims...

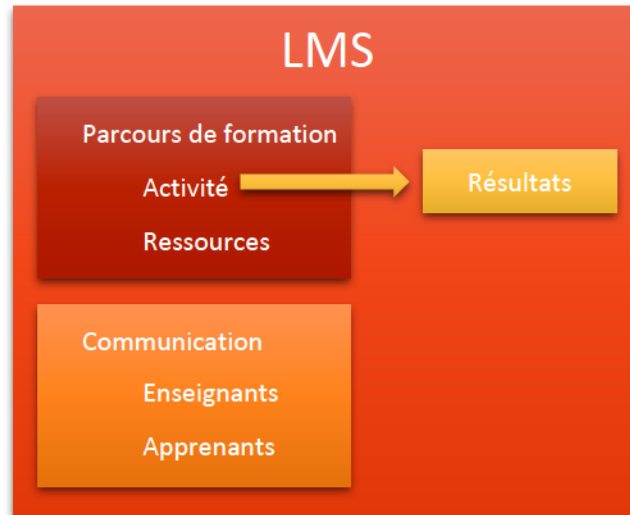


Figure 87 : grandes fonctions d'un LMS

Plubel et Moodle

Plubel est la plateforme de l'Université de Bourgogne dédiée à l'enseignement en ligne. Développée il y a quelques années, elle a pris son essor lors de la formation massive des enseignants pendant la période de la crise de la grippe aviaire en prévision d'une quarantaine de l'université. Elle fonctionne grâce à la technologie du LMS Moodle.

Moodle (Modular Object-Oriented Dynamic Learning Environment) est une plateforme née en 2002, elle peut tourner sur tout type de système d'exploitation, car elle se base sur la web technologie PHP. Elle possède un certain nombre de fonctionnalités standards pouvant être agrémentées, augmentées ou améliorées par des modules optionnels.

Parmi les modules de base les plus intéressants, on peut citer :

- Dépôt de Devoir (exercices, mémoires, dissertation...),
- Chat avec les enseignants et les apprenants, Sondage
- Forums
- Test et quizz pour s'évaluer

- Dépôts de Ressource
- Module Scorm (activités développées sur logiciel)
- Wiki et Glossaire



The screenshot displays the Plubel Moodle interface. At the top, a word cloud features the central term 'Pharmacovigilance' in large green letters. Other words include 'santé', 'interactions', 'therapeutiques', 'risques', 'pharmaciens', 'médecins', 'catastrophes', 'iatrogénie', 'médicaments', 'indésirables', and 'effets'. Below the word cloud is a 'Forum des nouvelles' icon. The main content area is divided into two sections: 'Les Cours' and 'L'essentiel des effets iatrogéniques médicamenteux'. Under 'Les Cours', there are two course items: 'Effets cutanées des anti cancéreux' and 'Thérapeutiques ciblées anticancéreuses et effets indésirables cutanées'. Under 'L'essentiel des effets iatrogéniques médicamenteux', there is a sub-section 'La Neurologie' with three items: 'Essentiel Les Céphalées iatrogènes', 'Essentiel Le Syndrome de Reye', and 'Essentiel Le Syndrome Parkinsonien iatrogènes'.

Figure 88 : capture d'écran de plubel

Plubel dans sa version actuelle (moodle 2.4) permet le visionnage sur tablette et mobile.

Modules scorm

Le SCORM (Sharable Content Object Reference Model) est une norme qui permet de structurer un contenu informatique de telle façon qu'il puisse être intégré dans une plateforme pédagogique (Cette norme est une garantie reconnue d'interopérabilité). Le scorm est codé en xml et comprend un grand nombre de métadonnées et notamment les LOM (Learning Object Metadata).

La fonction la plus utile du scorm, à notre point de vue, est de pouvoir faire remonter le résultat d'un quizz ou d'une simulation directement dans la base de données de la plateforme, alors que ce résultat est généré dans le module scorm.

Les modules peuvent être créés sur des logiciels tiers comme e-learning maker, ispring, captivate, scenari opale...

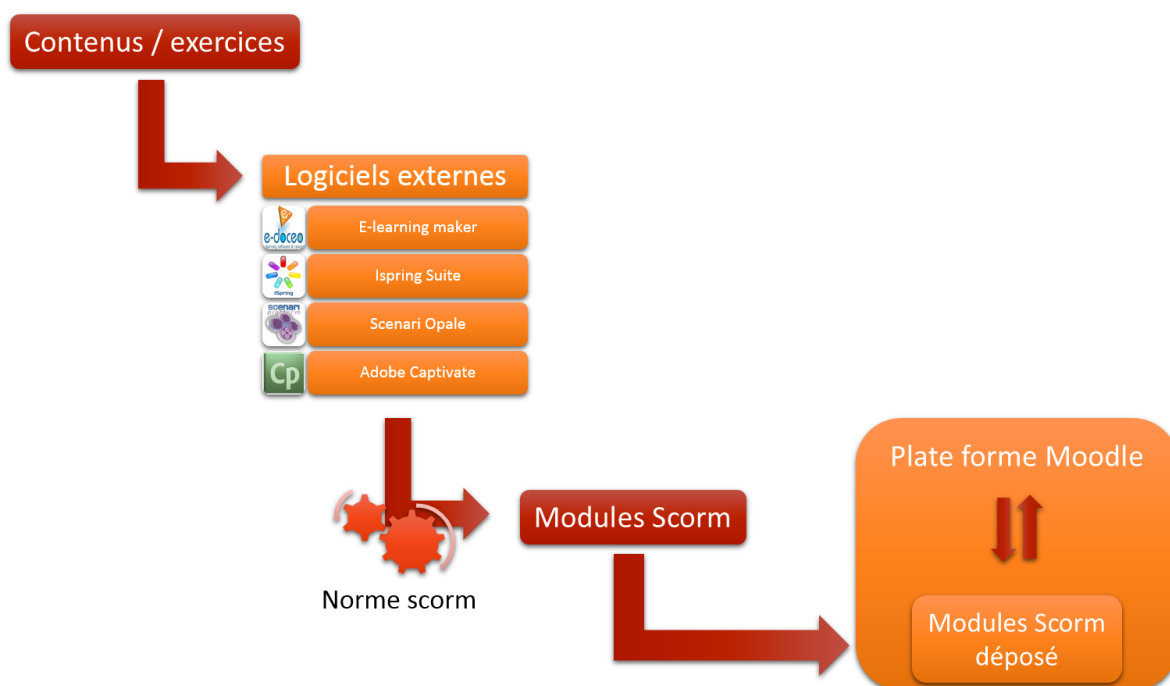


Figure 89 : principe des modules scorm

Ispring

Ispring presenter est un logiciel de la société américano-russe ispring-solution. Il comprend un module de Quizz et un module d'enregistrement audio-video sur des diapositives powerpoint.



Figure 90 : barre d'outils Ispring

L'intérêt de ce logiciel, outre le fait de publier en norme Scorm et donc d'être pleinement compatible avec notre plateforme, est de pouvoir publier à la fois en Flash et en HTML5. Ce dernier point est très important, car la publication en HTML5 permet une pleine compatibilité avec les smartphones et tablettes numériques (iPhone et iPad en particulier). Or aujourd'hui

un grand nombre d'étudiants utilise et consomme des données internet non pas sur un ordinateur, mais sur ces produits nomades.

c. Déploiement du programme en M1S2

Le programme que nous avons conçu a été déployé pour la première fois cette année universitaire 2013-2014 au second semestre de 4^e année, soit en M1S2. Il s'agit d'une UE de tronc commun qui a lieu en même temps que la pré-spécialisation industrielle ou officinale.

Le programme a été inauguré par la première promotion issue de la PACES dans le cadre de la réforme des études pharmaceutiques, soit une soixantaine d'étudiants. Ils ont pu tester les outils mis à leur disposition, en présentiel (boîtiers de vote) ou en e-learning (fiches de synthèses sur les grands syndromes iatrogènes en neurologie et dermatologie, cours audio-vidéo sur des sujets précis, quizz de positionnement).

L'ensemble des cours présentiels est annexé à la thèse

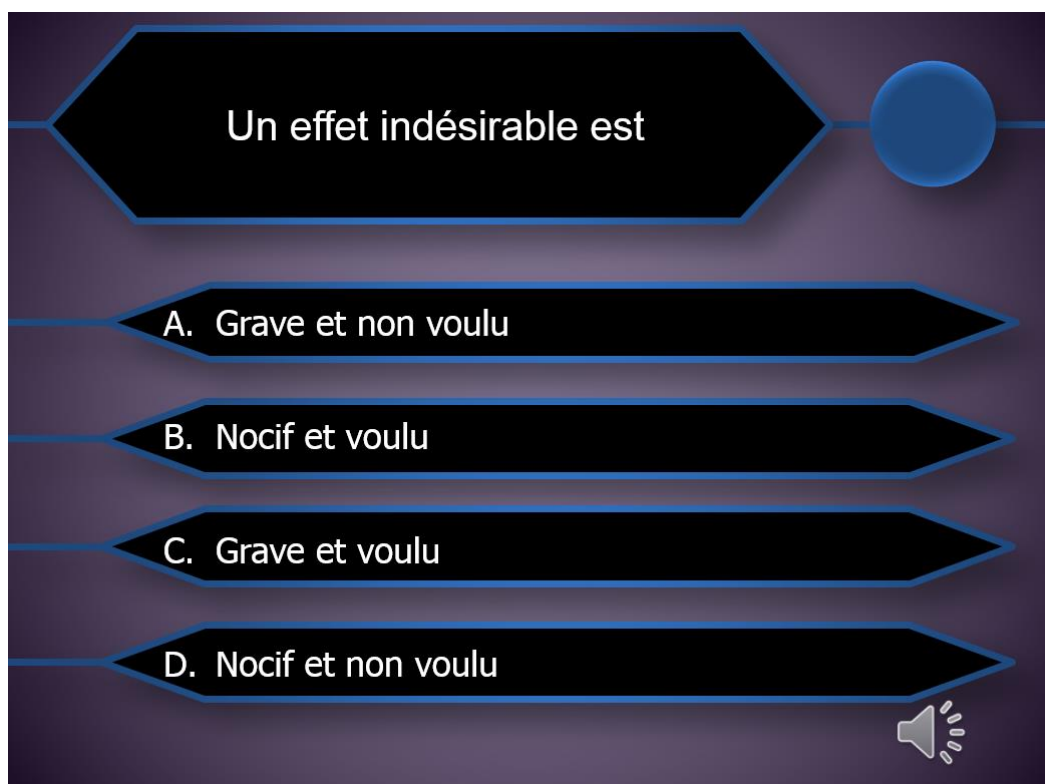



Figure 91 : exemple de pré/post test réalisé par boîtier de vote électronique

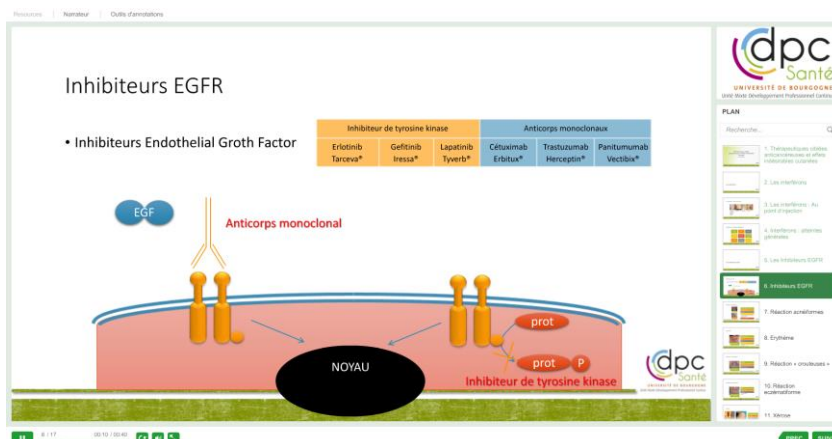


Quel médicament peut être responsable des aphtes

1. Losartan
2. Pravastatine
3. Nicorandil
4. Miconazole
5. Amoxicilline / Ac Clavulanique



Figure 92 : exemple de quizz au sein du cas clinique



Inhibiteurs EGFR

- Inhibiteurs Endothelial Groth Factor

Inhibiteur de tyrosine kinase			Anticorps monoclonaux		
Erlotinib Tarceva®	Gefitinib Iressa®	Lapatinib Tyverb®	Cetuximab Erbix®	Trastuzumab Herceptin®	Panitumumab Vectibix®

Diagram illustrating EGFR signaling: EGF binds to the extracellular domain of the EGFR, leading to dimerization and activation of the intracellular tyrosine kinase domain. This activates downstream signaling pathways involving proteins (prot) and phosphatases (P), ultimately leading to the nucleus (NOYAU).

Anticorps monoclonal

Inhibiteur de tyrosine kinase

NOYAU

PLAN

1. Les inhibiteurs EGFR
2. Les inhibiteurs EGFR
3. Les inhibiteurs EGFR
4. Les inhibiteurs EGFR
5. Les inhibiteurs EGFR
6. Les inhibiteurs EGFR
7. Réaction acroléin
8. Erythème
9. Réaction + onchocercose
10. Réaction acroléin
11. Réaction

Figure 93 : exemple de cours audio PowerPoint réalisé avec Ispring en ressource complémentaire

Question 1 sur 11

Valeur d'une réponse: 10 | Total des Points: 0 out of 110

Reliez le médicament-catastrophe à son indication déclarée.

Poudre Baumol	Antidiabétique
Stalidon	Hypnotique
Bismuth	Erythème fessier
Médiator	Diminution des morts in utero
Distilbène	Anti-infectieux
Thalidomide	Troubles digestifs

Valider tout


Précédent

Suivant

Figure 94 : quizz d'évaluation formative

L'ESSENTIEL DE L'IATROGÈNE MÉDICAMENTEUSE

LES CÉPHALÉES IATROGÈNES



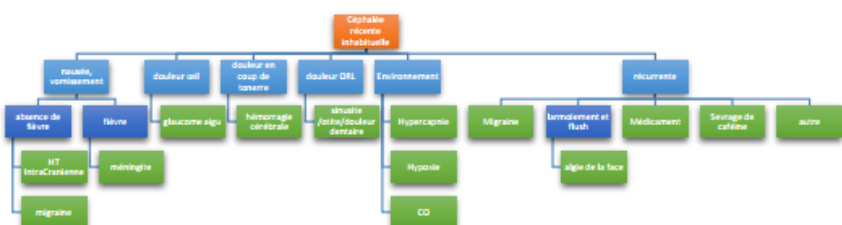
Céphalées iatrogènes du à un usage ponctuel de médicaments

Céphalées par vasodilatation	Action sur l'endothéline	Action sur les RH2	Mécanismes inconnus (action sur le glutamate, sur la production de NO...)
<ul style="list-style-type: none"> • Dérivés nitrés (trinitrine) • Inhibiteurs calciques (nifédipine, nitrendipine) • Bronchodilatateurs (théophylline, terbutaline, salbutamol) 	<ul style="list-style-type: none"> • Certains AINS (Indométacine, naproxène) • Lithium 	<ul style="list-style-type: none"> • Cimétidine 	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-infectieux (ac nalidixique, triméthoprime, griséofulvine) • Alimentation (syndrome du hot dog ou du restaurant chinois)

Céphalées iatrogènes du à un usage ponctuel de médicaments

Contraceptifs	Abus de médicaments	Sevrage
<ul style="list-style-type: none"> • La plupart des contraceptifs oraux 	<ul style="list-style-type: none"> • Abus d'antalgiques • Abus d'ergotamine 	<ul style="list-style-type: none"> • Ergotamine • Caféine • Opiacés

Diagnostic Différentiel adapté à l'officine



Prise en charge

- Déclaration de pharmacovigilance
- Arrêt du traitement ou modulation posologique

Dr Mathieu GUERRIAUD © 2013

Figure 95 : exemple de fiche de synthèse sur l'iatrogénie

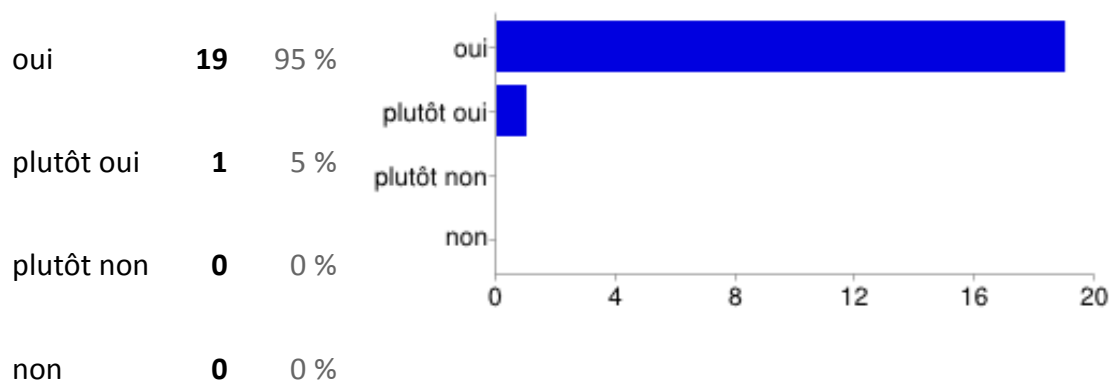
Les réponses aux attentes des étudiants sur ce programme complet, tant sur le fond que sur la forme, ont fait l'objet d'une évaluation électronique volontaire.

4. Evaluation de la formation par les étudiants

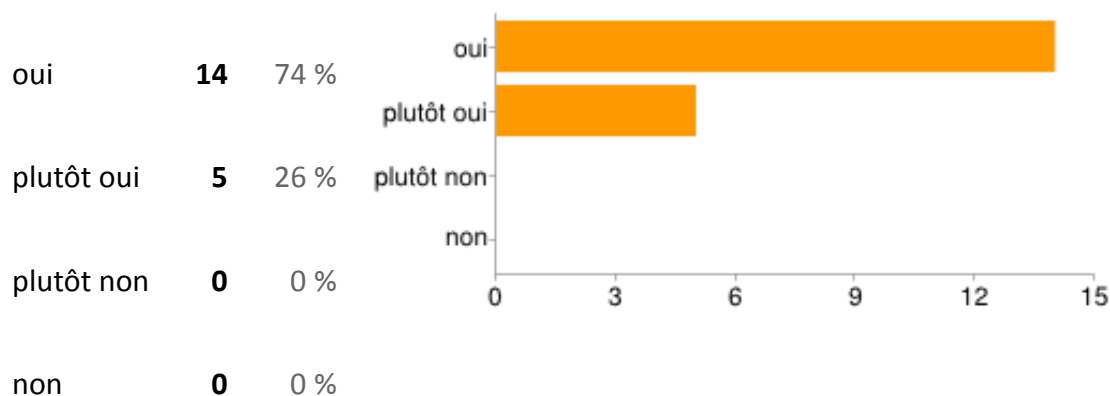
A la suite de la première session de formation en M1S2, nous avons demandé aux étudiants d'évaluer la formation qu'ils ont suivie en Gestion de Risques et Pharmacovigilance. Voici les résultats obtenus (20 répondants) :

Généralités

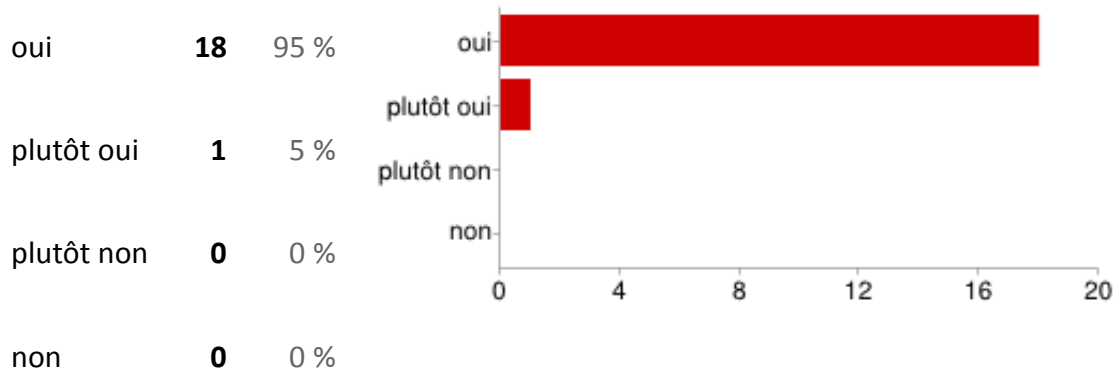
Les objectifs étaient clairement énoncés [Concernant les objectifs des cours]



Les objectifs correspondaient à vos attentes professionnelles [Concernant les objectifs des cours]

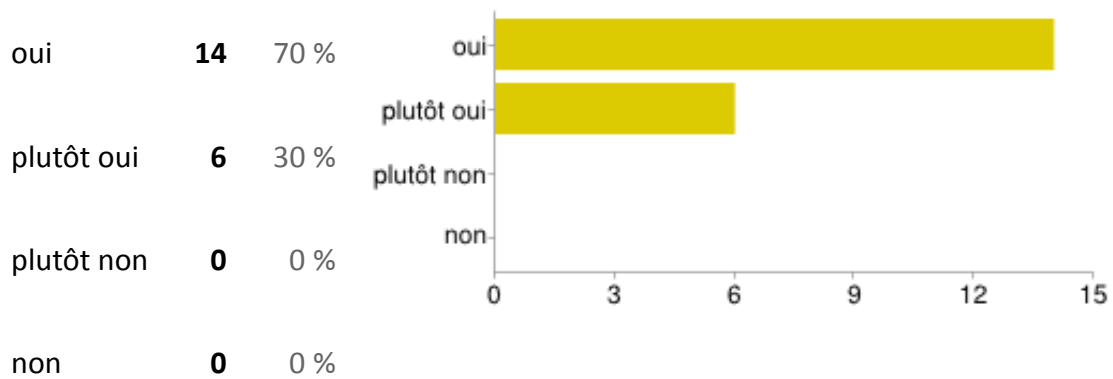


Le rythme des cours était adéquat [Concernant les objectifs des cours]

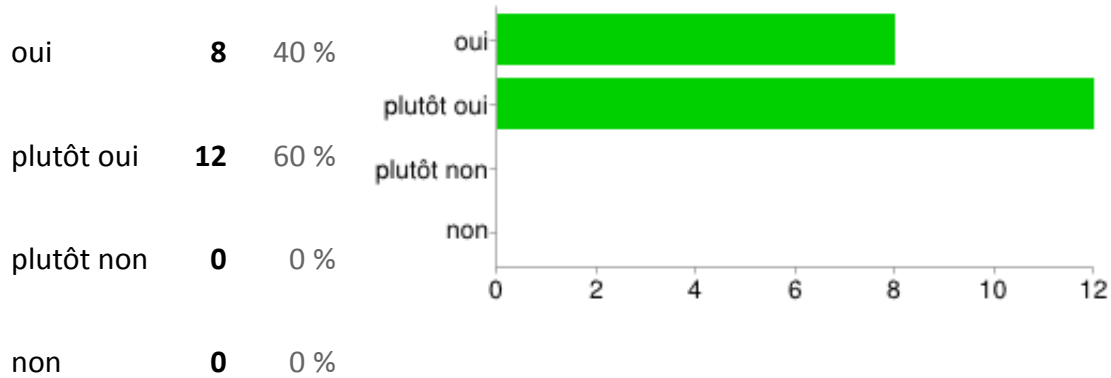


Pharmacovigilance

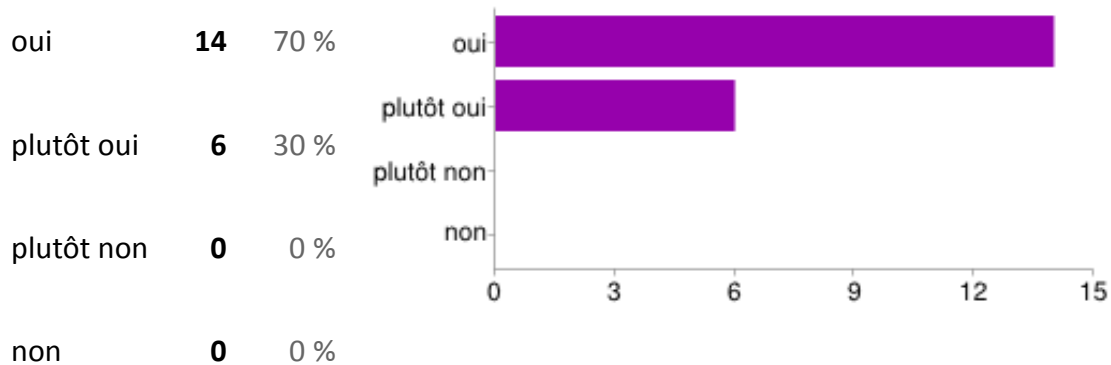
Le chapitre "L'introduction à la Pharmacovigilance" correspondait à vos attentes [Concernant La Partie I : Pharmacovigilance]



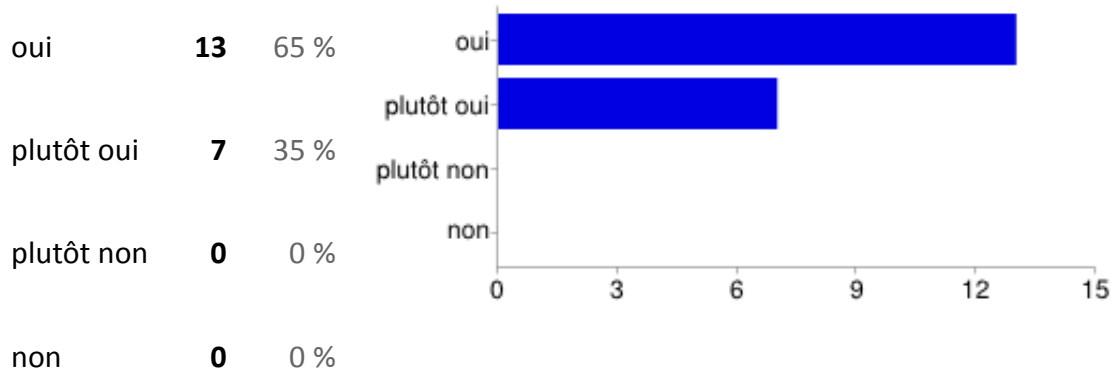
Le chapitre "L'histoire de la pharmacovigilance" correspondaient à vos attentes [Concernant La Partie I : Pharmacovigilance]



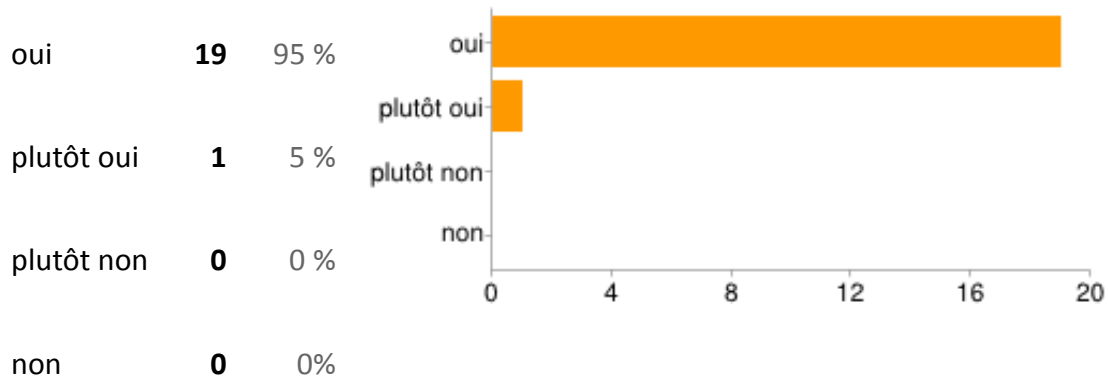
Le chapitre "Méthodologie de la pharmacovigilance" correspondaient à vos attentes [Concernant La Partie I : Pharmacovigilance]



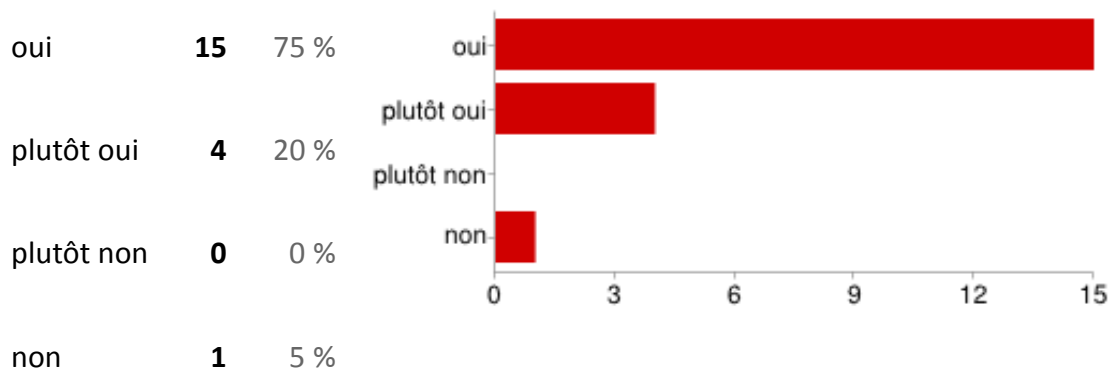
Le chapitre "Cadre Réglementaire" correspondait à vos attentes [Concernant La Partie I : Pharmacovigilance]



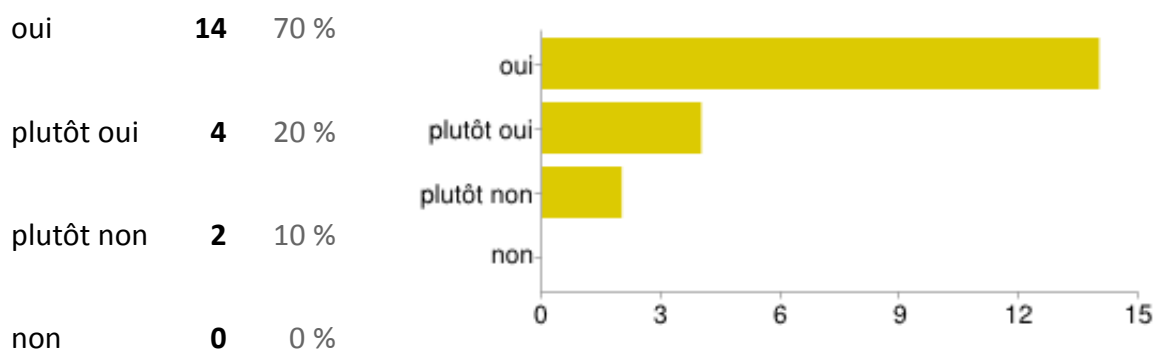
La pédagogie employée pendant ces cours était adéquate [Concernant La Partie I : Pharmacovigilance]



Les quizz en ligne étaient utiles [Concernant La Partie I : Pharmacovigilance]



L'ED de révision était utile [Concernant La Partie I : Pharmacovigilance]

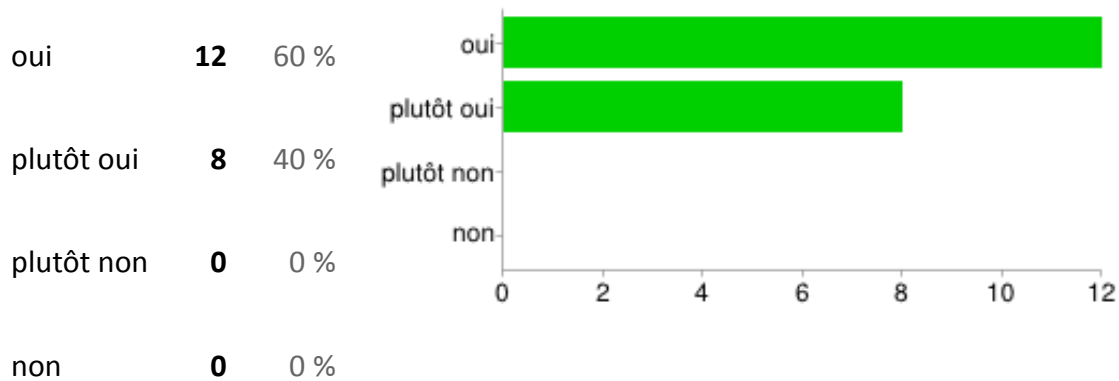


Avez vous des remarques à faire sur cette partie

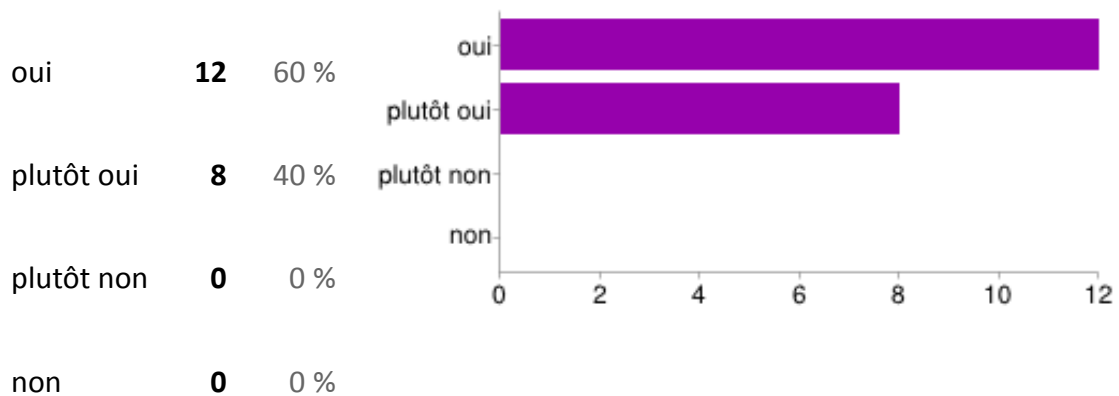
- Enseignement parfait
- Les quizz permettent de voir où on en est par rapport à l'acquisition des connaissances du cours.
- Pas encore fait les quizz en ligne, donc je ne peux pas encore répondre. Et l'ED de révision aurait pu être plus utile si les questions n'avaient pas été les mêmes que pendant les cours.
- Les exemples étaient très pertinents et aident à comprendre l'importance de la pharmacovigilance. La pédagogie a permis d'apprendre un cours qui n'est pas forcément simple notamment au niveau de la réglementation. L'ed permet de bien synthétiser les choses.

Gestion du risque médicamenteux (iatrogenèse)

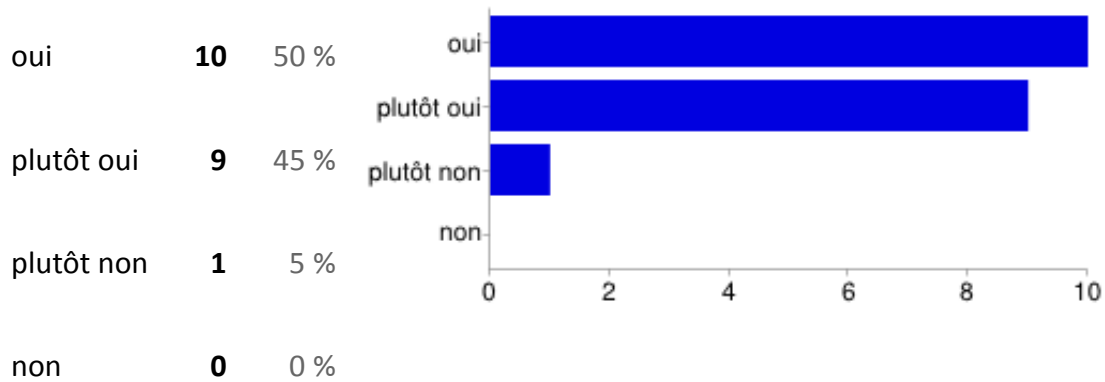
Le chapitre "L'iatrogenèse en Neurologie" correspondait à vos attentes [Concernant La Partie II : Gestion du risque médicamenteux (iatrogenèse)]



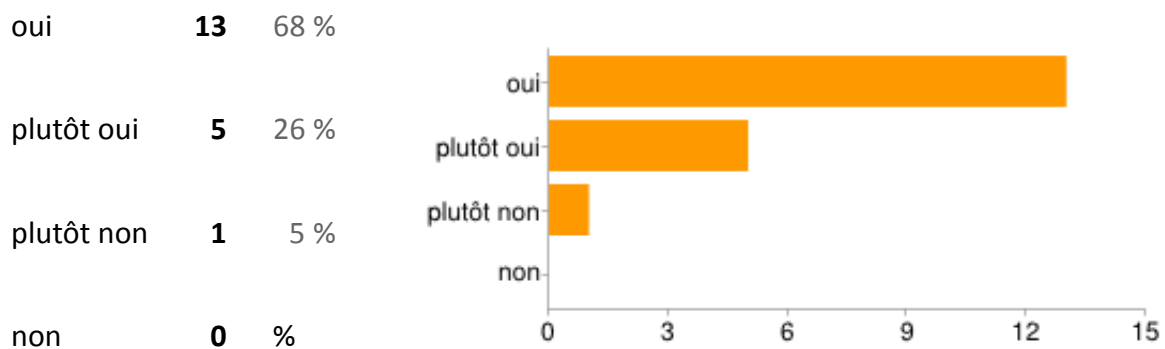
Le chapitre "L'iatrogenèse en Dermatologie" correspondaient à vos attentes [Concernant La Partie II : Gestion du risque médicamenteux (iatrogenèse)]



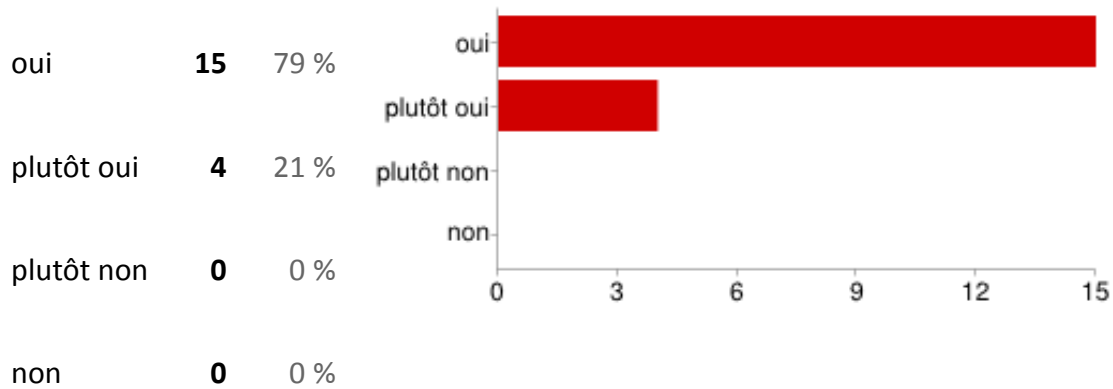
Le chapitre "L'iatrogenèse en Pneumologie" correspondaient à vos attentes [Concernant La Partie II : Gestion du risque médicamenteux (iatrogenèse)]



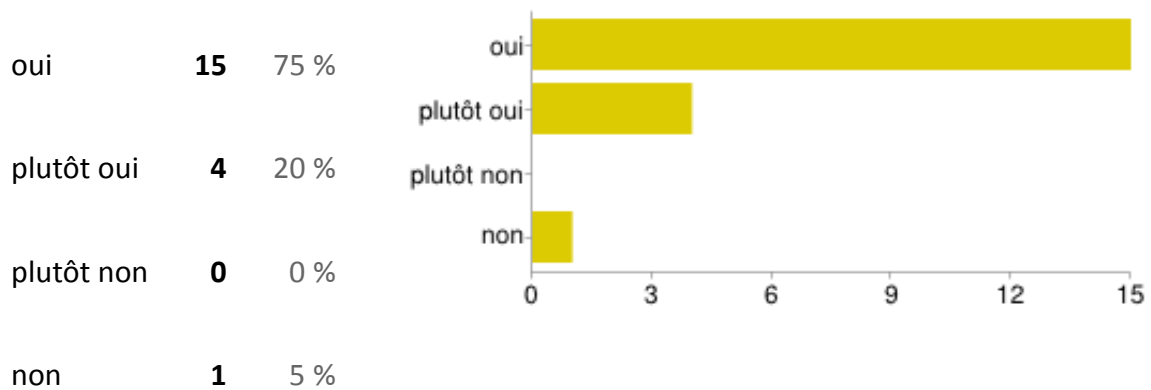
Le chapitre "effets indésirables cutanés des anticancéreux" correspondaient à vos attentes [Concernant La Partie II : Gestion du risque médicamenteux (iatrogenèse)]



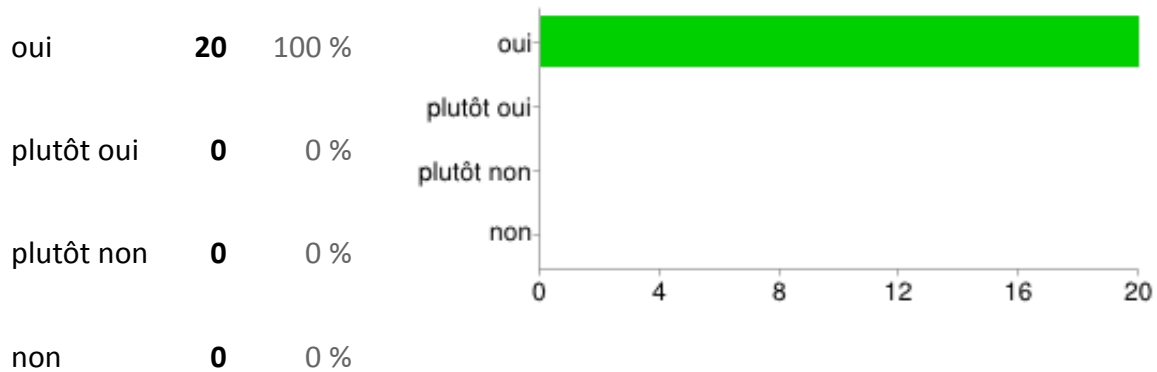
La pédagogie employée pendant ces cours était adéquate [Concernant La Partie II : Gestion du risque médicamenteux (iatrogénèse)]



Les quizz en ligne étaient utiles [Concernant La Partie II : Gestion du risque médicamenteux (iatrogénèse)]



Les fiches de synthèse étaient utiles [Concernant La Partie II :
Gestion du risque médicamenteux (iatrogène)]



Avez vous des remarques à faire sur cette partie

- Un très grand gain de temps de nous avoir donné les fiches, merci ! Ces chapitres permettent de faire quelques rappels fortement utiles.
- Trop de choses abordées en 1 seul cours. Il est donc difficile de tout retenir. Ces cours devraient être mis dans les ue intégrés.
- Cours très intéressants, pas trop "lourds", et qui ont permis de revoir des notions de pharmacologie. Rien à redire.
- On a eu des "UE intégrés" pendant tout notre cursus, et maintenant, on revoit ces choses là.. Je pense que ces cours aurait eu plus de 'crédibilité' dans ces UE intégrés. Mais bon, ça fait pas de mal de tout revoir quand même... Et enfin de la dermato, ça fait plaisir...!! Je pense que c'est inadmissible de pas en voir plus que ça... mais bon, on apprendra sur le tas "comme d'hab" ! Un peu trop vite concernant certaines iatrogénies

Global

Avez-vous des remarques à faire?

- Un UE très intéressant, sincèrement l'un des meilleurs de l'année, car la théorie n'est pas majoritaire ou sinon illustrée par des exemples. Les photos sont les bienvenues car elles permettent de vraiment de rendre compte des effets indésirables et de nous préparer à l'hospital.
- Cours intéressants et quizz très utiles pour apprendre et mieux mémoriser Bonne pédagogie, bonne entente avec les élèves rendant les cours agréables.
- Vos powerpoint sont très bien fait, c'est un plaisir de revoir vos cours !



Figure 96 : les grands points positifs à l'issu du programme

Pour conclure sur cette enquête, il apparaît clairement que les enseignements et la pédagogie employés correspondaient aux attentes des étudiants (néanmoins, un travail sur les ED en présentiel sera à faire). Les méthodes pédagogiques innovantes permettent d'aller plus loin dans l'apprentissage (cas cliniques interactifs et les évaluations formatives). La prochaine étape pourrait être la proposition de jeu de rôle à la pharmacothèque comme nous l'avons évoqué.

Cependant, il apparaît difficile de tirer des conclusions quant à l'impact réel sur leur pratique étant donné que ce module a lieu en M1S2 Il serait intéressant d'étudier dans un an et demi quand les étudiants officinaux seront en stage si leur pratique prend en compte les préceptes instaurés ici. De plus, une piqûre de rappel en PH5 et PH6 sera peut-être nécessaire, mais uniquement sous la forme de cas en ED ou en e-learning.

CONCLUSION DE LA THESE

L'histoire a montré que la pharmacovigilance est une branche récente de la Sécurité Sanitaire, qui s'est construite à la suite de nombreuses catastrophes. On pouvait penser que ces catastrophes s'estomperaient avec la montée en puissance de ce système, hélas *errare humanum est perseverare diabolicum*. Le tragique de répétition des dernières affaires a montré que la pharmacovigilance était encore imparfaite et trop fragile. C'est devant ce constat qu'il nous a paru important d'étudier ce sujet, de comprendre les tenants et les aboutissants de ce sujet fondamental pour la sécurité et la confiance dans le médicament.

Notre cheminement nous a conduits à étudier l'histoire de la jonction entre la sécurité sanitaire et la pharmacovigilance naissante, jusqu'à nos jours. Cette étude a permis de comprendre pourquoi et comment les structures sont ainsi organisées aujourd'hui. Nous avons entrepris d'étudier ses structures et les méthodes scientifiques qu'elles utilisent, comment elles s'insèrent au niveau européen et enfin nous avons comparé les systèmes de pharmacovigilance de différents pays. Bien évidemment l'on pouvait s'attendre à découvrir un système en pleine mutation, tant au niveau national, qu'au niveau européen, mais il faut reconnaître que cette mutation était plus profonde que prévue, en témoigne les nombreux textes et dispositions qui sont parus en l'espace de quelques mois. Ceux-ci transforment profondément la vision et la stratégie de la pharmacovigilance pour les années à venir. Celle-ci a besoin d'évoluer, de s'améliorer, et l'on devrait lui faire une place privilégiée et prendre en compte ses recommandations. Partant de notre travail et de ces découvertes, nous avons dû prendre du recul pour analyser les insuffisances de la pharmacovigilance en nous axant sur la sous-notification et les solutions permettant de la contrer ou la contourner. Force est de constater qu'à ce sujet, si quelques propositions ont été faites par certaines instances nationales, bien peu ont été appliquées. Nous avons donc formulé un certain nombre de possibilités, avant de développer dans la deuxième partie une mesure phare.

Ainsi, nous basant sur les constats précédents, nous avons proposé d'apporter une solution originale à certains problèmes inhérents à la pharmacovigilance : à savoir l'approche pédagogique. En effet le socle de base de la pharmacovigilance, la pharmacovigilance de terrain, repose sur les professionnels de santé, or sans une formation adéquate, ce système de terrain ne peut pas fonctionner, et la remontée d'information ne peut se faire. Nous avons entrepris de faire l'état des lieux en matière de formation initiale en pharmacovigilance. Nous avons pu observer une amélioration de la qualité et de la quantité des cours après la réforme

des études en pharmacie. Ainsi les résultats sont encourageants, mais encore trop ténus à notre avis. C'est pourquoi la solution s'est donc imposée d'elle-même : apporter une formation universitaire qualitative et suffisamment quantitative, en pharmacovigilance et iatrogénie, en s'appuyant sur des méthodes pédagogiques et des outils adaptés aux étudiants actuels.

Toute l'originalité de ce travail repose donc sur un traitement du mal à la source par un processus pédagogique : former les futurs professionnels de santé de terrain, piliers de la pharmacovigilance. Ce paradigme s'appuie sur deux volets :

Premièrement, une pédagogie d'explication, qui se base sur la recherche en droit pharmaceutique. Cette recherche permet d'éclairer certains points complexes voire obscurs, d'exercices professionnels ayant trait à la pharmacovigilance. La recherche en droit pharmaceutique prend alors les traits d'une lanterne, qui permet d'avancer en levant les zones d'ombres subsistant sur des points éthiques, déontologiques ou juridiques.

Deuxièmement, une pédagogie innovante hybride, alliant cours en présentiel et ressources en e-learning. Les cours en présentiels sont tous sur le modèle actif, à savoir il intègre au sein de l'exposé magistral des évaluations formatives sous forme de tests par boîtiers de vote électronique. Les cours présentiels traitant de l'iatrogénie utilisent un modèle actif supérieur dans le sens où ils utilisent l'apprentissage « chemin faisant » lors de la résolution de cas cliniques. Enfin les ressources en e-learning fournissent aux étudiants d'autres tests de positionnement aussi bien sur le cours de pharmacovigilance que celui d'iatrogénie. Cette pédagogie doit mener les étudiants, tel un phare, vers une compréhension de la pharmacovigilance et une pratique de la gestion des événements iatrogènes médicamenteux.

En conséquence, le travail mené, qui s'appuie sur deux volets pédagogiques, permet de mieux former les professionnels de santé à une gestion du risque médicamenteux avec un objectif final de confortation du système de pharmacovigilance.

Les perspectives futures de ces expériences sont de bien évidemment de continuer à défricher le terrain de la recherche en droit pharmaceutique portant sur la pharmacovigilance, mais aussi de redoubler d'efforts pédagogiques en utilisant d'autres outils comme la simulation ou les jeux de rôle qui s'intégreront dans les centres de simulations interprofessionnels.

Au vu des développements attendus dans le domaine de notre étude, il est nécessaire de sortir de la pluridisciplinarité qui fractionne trop les savoirs et ne les coordonne pas assez, afin de créer une véritable discipline reconnue par les instances universitaires en « sécurité sanitaire - gestion du risque médicamenteux ».

Il est donc difficile de dire et d'admettre, que ce travail est achevé, ce n'est plus tôt que la première pierre d'un très long chemin dont la direction indiquera toujours l'amélioration de la pharmacovigilance et l'amélioration de la prise en charge de l'iatrogenèse médicamenteuse.

ANNEXES

Annexe I. La fabrication des perles

Extraits de Goris, A., A. Liot, et al. (1942). Pharmacie galénique. Paris, Masson[70]

On utilise maintenant les chocolats à l'aristochine pour masquer le goût amer de ce médicament.

On prépare également des chocolats additionnés de vitamines pour les jeunes enfants.

CAPSULES MÉDICAMENTEUSES ET PERLES

Les *capsules* et les *perles* sont de petits globules creux, de forme sphérique ou ovoïde, dont la cavité est remplie d'une substance médicamenteuse et dont la paroi, en gélatine glycinée ou en gluten, est susceptible de se dissoudre dans le tube digestif.

Suivant leur forme et leur grosseur, on les appelle capsules, capsulines, perles (fig. 228), elles contiennent :

Capsules grosses	0 gr. 50 environ de liquide.
Capsulines ovales	0 gr. 20 —
Capsules rondes ou perles	0 gr. 10 à 0 gr. 15 —

La composition du mélange servant à préparer l'enveloppe des capsules



FIG. 228. — Différentes formes de capsules, capsulines et perles.

ne varie guère; c'est presque toujours une solution de gélatine glycinée. On peut employer d'autres substances, mais il faut que le produit actif n'ait aucune action sur l'enveloppe et que cette dernière puisse se dissoudre dans le tube digestif.

Au Codex, le mélange préconisé est le suivant :

Gélatine officinale	100 grammes.
Glycérine officinale	50 —
Eau distillée.	125 —

Cette formule peut être légèrement modifiée suivant les exigences de la fabrication et la nature du principe médicamenteux.

Faire tremper la gélatine dans l'eau distillée pendant quelques heures, ajouter la glycérine et faire dissoudre au bain-marie.

Les capsules se préparent « au trempé », par pression ou par emboîtement.

Capsules au trempé. — On plonge dans le soluté de gélatine, maintenu au bain-marie, de petites olives en fer étamé ou en cuivre, légèrement huilées et fixées sur un plateau, au moyen d'une tige mince (fig. 229). Au

bout de quelques instants, on retire le plateau en lui imprimant un mouvement de rotation jusqu'à durcissement superficiel. Quand la capsule est sèche, on la retire par un brusque mouvement de traction; on coupe avec

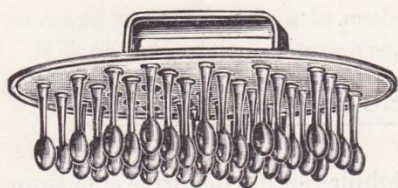


FIG. 229. — Préparation des capsules au trempé. Disque avec olives en cuivre.

des ciseaux, le tube plus ou moins grand qui termine la capsule et qui s'est formé autour de la tige, réunissant celle-ci au plateau (fig. 230). On termine la dessiccation dans une étuve très légèrement chauffée (+ 20° à + 25°) et bien ventilée.

On dispose ensuite ces enveloppes olivaires sur des supports de bois percés de trous dans lesquels les capsules entrent avec une légère pression.

On les remplit, une à une, avec une burette effilée ou au moyen d'un appareil spécial, muni à la partie inférieure d'un robinet effilé, et dans lequel une pression est exercée sur le liquide au moyen de poids ou mieux d'air comprimé (fig. 231, à gauche).

On peut également y introduire une poudre médicamenteuse.

On ferme les capsules en les plongeant, toutes fixées sur les supports

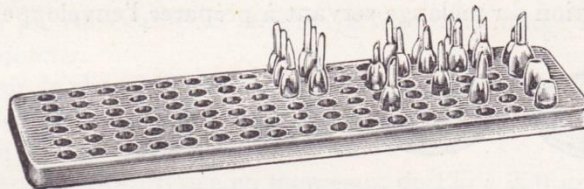


FIG. 230. — Préparation des capsules au trempé. Planchette pour fixation des capsules. Capsules avec et sans tube terminant la capsule.

de bois, jusqu'au tiers de leur hauteur dans la solution de gélatine (fig. 231, à droite).

On sèche à l'étuve.

Cette forme médicamenteuse a été introduite en pharmacie, en 1834, par Mothes et Dublanc et porte le nom de « capsule procédé Mothes ».

Les capsules doivent renfermer au moins 40 p. 100 de leur poids de substance médicamenteuse.

Le Codex cite les capsules molles ou élastiques qui sont faites de la même façon, avec un mélange un peu plus riche en glycérine. Elles sont destinées à contenir l'huile de ricin. La fermeture est faite au moyen d'un anneau spécial trempé dans la solution de gélatine. De capacités variables, mais généralement assez volumineuses, elles ont une enveloppe mince.

Capsules par pression : Perles. Capsulines. — Ces capsules sont rondes ou ovoïdes et sont obtenues par pression. Elles ont été introduites en pharmacie par Viel; leur mode de préparation a été perfectionné par Thévenot.

Pour leur préparation, on se sert d'un *capsulier*, appareil constitué par deux plaques de cuivre épaisses portant des cavités hémisphériques se correspondant et représentant autant d'emporte-pièces que de cavités (fig. 232).

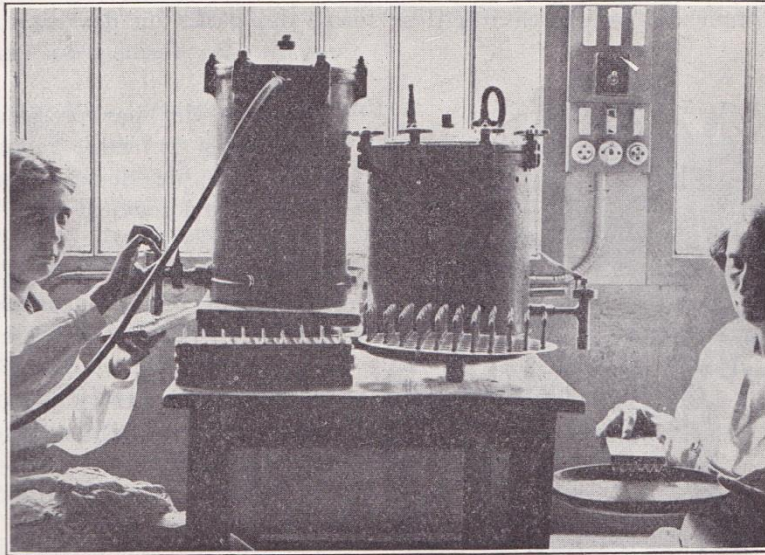


FIG. 231. — Préparation des capsules au trempé. *A gauche*, remplissage des capsules; *à droite*, fermeture des capsules remplies.

Les deux plaques sont encastrées chacune dans un cadre de même métal et peuvent y glisser à frottement doux.

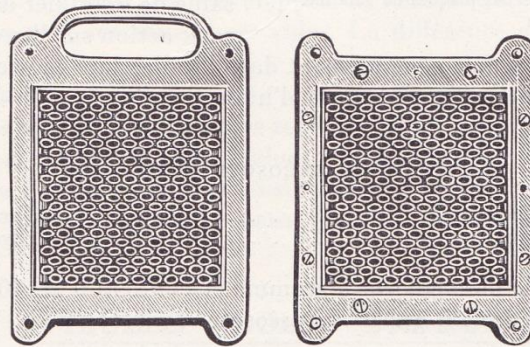


FIG. 232. — Fabrication des capsules par pression. Capsulier.

Sur l'un des cadres, on place une plaque de gélatine d'épaisseur déterminée dépassant le bord de la plaque. Le cadre et le plateau n'étant pas au même niveau, on verse le liquide médicamenteux sur cette plaque qui forme une sorte de cavité peu profonde. On la recouvre alors d'une autre plaque de gélatine de dimension plus grande que celle de la plaque de

cuivre, on pose le cadre supérieur dont le poids soude les deux plaques de gélatine par leur bord. On obtient ainsi une sorte de large poche gélatineuse, contenant le médicament. On porte l'ensemble sous la presse; les deux plateaux se rapprochent et par soudure des plaques de gélatine autour des petites cavités il se forme des *perles* ou des *capsulines* suivant la forme du moule (fig. 233).

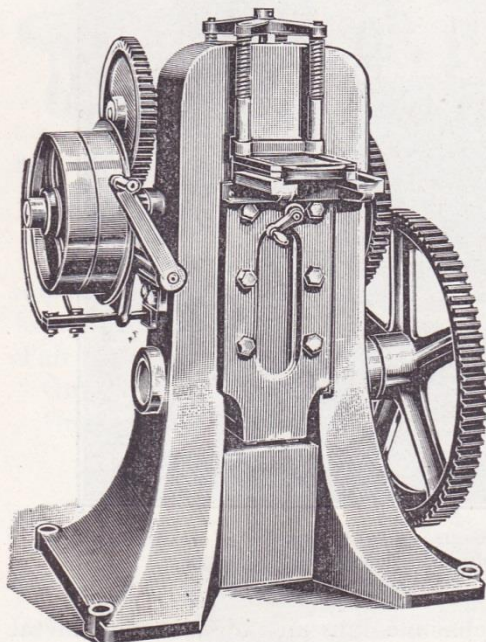


FIG. 233. — Fabrication des capsules par pression.
Presse pour souder les plaques de gélatine.

Les capsules par pression ne doivent pas renfermer moins de 40 p. 100 de leur poids de substance médicamenteuse.

Contenu des capsules. — Les médicaments que l'on peut mettre en capsules peuvent être simples ou composés : baume de copahu, créosote, éther, essence de santal, essence de térébenthine, gâïacol, goudron, huile de ricin, huile de foie de morue, terpine, térébenthine, etc.

On peut également y introduire des substances pulvérulentes dont on veut masquer la saveur.

Certains médicaments attaquent l'enveloppe gélatineuse (créosote), il est alors indispensable de les diluer dans un liquide sans action sur l'enveloppe.

Cette dilution se fait généralement dans l'huile, dans la proportion d'une partie de principe actif pour trois d'huile.

CAPSULES DE CRÉOSOTE OFFICINALE

Créosote officinale	1 gramme.
Huile d'olive.	3 grammes.

Chaque capsule pèse environ 1 gramme et contient 0 gr. 40 de substance médicamenteuse dont 0 gr. 10 de créosote.

Essai des capsules. — Le contenu des capsules doit présenter les caractères d'identité et de pureté propres à chacune des substances médicamenteuses qui en font la base et leur teneur en principe actif doit répondre à celle indiquée pour chacune d'elles.

Capsules cylindriques. Capsules à emboîtement ou capsules dures.
— **Gélotubes.** — Les capsules de Lehuby et Mézeray sont des enveloppes

Annexe II.

Déclaration d'effet indésirable par des professionnels

Cerfa N°10011*04



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

**DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE
SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU
PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du
Code de la Santé Publique**



N° 10011*04

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 35 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV DONT VOUS DÉPENDEZ
GÉOGRAPHIQUEMENT
Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

<p>Patient traité</p> <p>Nom (3 premières lettres) [][][]</p> <p>Prénom (première lettre) []</p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Poids [] kg Taille [] m</p>	<p>Date de Naissance</p> <p>Jour mois année</p> <p>Ou</p> <p>Age [] ans</p>	<p><i>Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus :</i></p> <p><input type="checkbox"/> par le nouveau-né</p> <p><input type="checkbox"/> directement</p> <p><input type="checkbox"/> via l'allaitement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du [] trimestre(s)</p> <p><i>si disponible, indiquer la date des dernières règles</i></p> <p><input type="checkbox"/> par le père</p>	<p>Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)</p>
--	---	---	--

Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication <small>Préciser si ATU ou RTU le cas échéant</small>
1					
2					
3					
4					
5					
6					

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple **médicament dérivé du sang ou vaccin**, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré _____ Pharmacie qui a délivré le produit _____

En cas d'administration associée de **produits sanguins labiles** *préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot*

Déclaration d'hémovigilance : oui non

<p>Effet</p> <p>Département de survenue [][]</p> <p>Date de survenue</p> <p>Jour mois année</p> <p>Durée de l'effet [] ans</p> <p>Nature et description de l'effet : <i>Utiliser le cadre ci-après</i></p>	<p>Gravité</p> <p><input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation</p> <p><input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente</p> <p><input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> <p><input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale</p> <p><input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave</p> <p><input type="checkbox"/> Non grave</p>	<p>Evolution</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison</p> <p><input type="checkbox"/> sans séquelle</p> <p><input type="checkbox"/> avec séquelles</p> <p><input type="checkbox"/> en cours</p> <p><input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> <p><input type="checkbox"/> dû à l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> auquel l'effet a pu contribuer</p> <p><input type="checkbox"/> sans rapport avec l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Inconnue</p>
--	--	--

Description de l'effet indésirable

Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :

- après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.

Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.

Annexe III.

Déclaration d'effet indésirable par les patients

Cerfa N°15031*01



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre



N° 15031*01

**DÉCLARATION PAR LE PATIENT
D'ÉVÈNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX
MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ**

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, **le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant**. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

Saisir le numéro du département (ex : 01)

<p>Personne ayant présenté l'évènement indésirable</p> <p>Nom _____</p> <p>Prénom _____</p> <p>E-mail _____</p> <p>Téléphone _____</p> <p>Adresse _____</p> <p>Code postal _____ Commune _____</p> <p>Sexe F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/></p> <p>Poids _____ kg Taille _____ m</p> <p>Date de Naissance _____</p> <p>Ou Âge au moment de l'effet _____ ans</p> <p>Antécédents du patient</p>	<p>Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'évènement indésirable)</p> <p>Nom _____</p> <p>Prénom _____</p> <p>E-mail _____</p> <p>Téléphone _____</p> <p>Adresse _____</p> <p>Code postal _____ Commune _____</p> <p style="background-color: yellow;">Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament</p> <p><input type="checkbox"/> par le nouveau né directement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère pendant l'allaitement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du _____ trimestre(s) <small>si disponible, indiquer la date des dernières règles.</small></p> <p><input type="checkbox"/> par le père</p>	<p>Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'évènement indésirable</p> <p>Nom _____</p> <p>Prénom _____</p> <p>E-mail _____</p> <p>Téléphone _____</p> <p>Adresse _____</p> <p>Code postal _____</p> <p>Commune _____</p> <p>Qualification _____</p>
---	--	---

Médicament	N° Lot	Mode d'utilisation (orale, cutanée, nasale, ...)	Dose/jour utilisée	Début d'utilisation du médicament	Fin d'utilisation du médicament	Motif de l'utilisation du médicament
1						
2						
3						
4						
5						
6						

Si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une autre feuille annexe

<p>Évènement indésirable</p> <p>Date de survenue _____</p> <p><small>Jour mois année</small></p> <p>Durée de l'effet _____ ans</p> <p>Nature et description de l'effet : <i>Utiliser le cadre ci-après</i></p>	<p>Evolution</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison</p> <p><input type="checkbox"/> sans séquelle</p> <p><input type="checkbox"/> avec séquelles, lesquelles _____</p> <p><input type="checkbox"/> en cours</p> <p><input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli</p> <p>Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, ...) :</p> <p>NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/></p> <p>Préciser : _____</p>
---	---

Description de l'événement indésirable et de son évolution

Bien décrire l'événement indésirable, les conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas...), l'évolution en étant précis sur le déroulement des événements. Préciser également si :

- après la survenue de l'événement indésirable, un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
 - il y a eu disparition de l'événement après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
 - un ou plusieurs médicaments ont été repris (préciser lesquels) avec l'évolution de l'événement indésirable après reprise
 - d'autres médicaments / produits (compléments alimentaires, phytothérapie...) sont en cours d'utilisation ou ont été utilisés récemment
- Joindre une copie des documents médicaux disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)**

- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'événement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit événement.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

NB : Le signalement que vous effectuez à l'aide de cette fiche ne peut en aucun cas se substituer à une consultation médicale. En cas de doute sur les symptômes ressentis, leur évolution ou simplement pour avoir plus d'informations, il faut en parler à votre médecin. Le signalement n'a pas pour objectif d'obtenir une réparation des conséquences de l'événement indésirable, mais de contribuer à la surveillance des risques liés aux médicaments. Pour en savoir plus sur le système national de pharmacovigilance, consultez le site www.ansm.sante.fr.

Annexe IV.

Yellowcard report

Use along the dotted line

Confidential

YellowCard® report

Use blue or black ink. Complete all the lines marked with * and give as much other information as you can

1 About the suspected side effect

- * **What were the symptoms of the suspected side effect, and how did it happen?** If there isn't enough space here, attach an extra sheet of paper.

How bad was the suspected side effect? Tick the box that best describes how bad the symptoms were.

- * Mild Unpleasant, but did not affect everyday activities Bad enough to affect everyday activities Bad enough to see doctor
 Bad enough to be admitted to hospital Caused very serious illness Caused death Other _____

When did the side effect start?

How is the person feeling now? Tick the box that best describes whether the person still has symptoms of the suspected side effect.

- * Better (no more symptoms) Getting better Still has symptoms More seriously ill Died Other _____

Can you give any more details? For example, did the person take or receive any other treatment for the symptoms? Did they stop taking the medicine as a result of the side effect?

2 About the person who had the suspected side effect

Who had the suspected side effect?

- * You Your child Someone else

Information about the person Supply as much information as you can, even if you prefer not to give a name.

First name or initials _____ Family name _____ Male Female

- * Age _____ Weight _____ kg stones/pounds Height _____ metres feet/inches

Any other relevant information? For example, does the person have any medical conditions or allergies?

Make sure you have completed all the lines marked *

Please turn over →

3 About the medicine(s) which might have caused the side effect

Give details of the medicine you suspect of causing the side effect.

* Name of the medicine _____ prescription bought in pharmacy bought elsewhere

Dosage (for example, one 250 mg tablet, twice a day) _____

What was it taken for? _____

Start date: _____ End date: _____ Did you stop because of side effects? Yes No

If you (or the person you're reporting for) were taking any other medicine at the same time (which might have caused an interaction), give details of it. If you need to give details of more than one other medicine, attach an extra sheet of paper.

Name of other medicine _____ prescription bought in pharmacy bought elsewhere

Dosage (for example, one 250 mg tablet, twice a day) _____

What was it taken for? _____

Do you think this medicine might also have caused the side effect? Yes No Possibly

Start date: _____ End date: _____ Did you stop because of side effects? Yes No

Have you taken any other medicines or herbal remedies (as well as the above) within the last 3 months? Yes No

4 About your doctor (optional)

Would you like a copy of this report to be sent to your doctor?

Yes No If Yes, give the doctor's name and address.

Doctor's name _____

Address _____

If you want us to send a copy of this report to any other healthcare professional, attach a separate sheet with their contact details.

If we need more medical information (such as test results), do we have your permission to contact your doctor directly for it?

Yes No

Postcode _____

5 About you – the person making the report

We need contact details – please supply a full postal address, even if you prefer not to give a phone number or email address.

* Title _____ First name or initials _____ Family name _____

* Address _____

* _____ Postcode _____

Telephone number _____ Email address _____

Please sign and date this form

I agree that the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) can contact me to discuss the suspected side effect, and to ask for more information that might help understanding of the case.

* Signed _____ Date _____

Annexe V.

Medwatch report

MEDWATCH For VOLUNTARY reporting by health professionals of adverse events and product problems

Page of

Form FDA-1085 (Rev. 03-2002) (Instructions on back)

A. Patient information

1. Patient identifier Patient's name Age at time of event Sex Weight

2. Date of event Date of report

3. Inpatient Outpatient

B. Adverse event or product problem

1. Adverse event Product problem (e.g., deterioration)

2. Description of adverse event (date of onset) Severity

3. Death Hospitalization Required intervention to prevent permanent impairment/damage

4. Discontinuation - initial or prolonged Other

5. Date of event Date of this report

6. Describe event or problem

7. Relevant manufacturing data, including dates

8. Other relevant history, including preexisting medical conditions (e.g., drug allergies, pregnancy, smoking, use of other drugs, important laboratory, etc.)

C. Suspect medication(s)

1. Name (give generic strength & manufacturer, if known)

2. Route, frequency & other use

3. Therapy dates of concern, give duration (month/year)

4. Response to use (continue)

5. Event status after use stopped or dose reduced

6. Lab # (patient)

7. Exp. date of event

8. Event happened after administration

9. NDC # (the product packaging only)

10. Environmental factors (weather conditions, storage conditions, etc.)

D. Suspect medical device

1. Brand name

2. Type of device

3. Manufacturer name & address

4. Expiration date (month/year)

5. If reported, give lot number

6. If reported, give date (month/year)

7. Device suitable for evaluation? (Do not send to FDA) yes no returned to manufacturer at _____

8. Environmental factors (weather conditions, storage conditions, etc.)

E. Reporter (use confidentiality section on back)

1. Name, address & phone #

2. Health professional? yes no

3. Occupation

4. Also reported to: manufacturer local facility distributor

5. If you do NOT want your identity disclosed to the manufacturer, print an "X" in this box

FDA Mail to: MEDWATCH, 808 Fisheries Lane, Rockville, MD 20850-0727, 1-800-FDA-0178

Form FDA-1085-0102 Submission of a report does not constitute an admission that medical personnel or the product caused or contributed to the event.

Annexe VI. Green Form

Annexe VII.

Etudes épidémiologiques des plans de pharmacovigilance

TABLE I.7.A: EPIDEMIOLOGICAL METHODS FOR POST-AUTHORISATION SAFETY STUDIES

<p>Spontaneous reporting schemes are valuable tools for providing safety signals in a continuous manner. In many situations, however, such passive surveillance should be complemented with more formal approaches in order to increase the sensitivity for risk identification or to confirm, characterise or quantify possible safety concerns. These more formal approaches are included under the term 'post-authorisation safety studies'.</p>	
1.	Study Designs
<p>Post-authorisation safety studies may adopt different designs depending on their objectives. A brief description of the fundamental types of studies, as well as the types of data resources available, is provided hereafter. However, this table is not intended to be exhaustive and should be complemented with other widely available information sources (1-4). The ICH-E2E Guideline has been followed to a great extent in order to provide a harmonised view on this topic.</p>	
1.1	Methods for Active Surveillance
<p>Active surveillance, in contrast to passive surveillance, seeks to ascertain more completely the number of adverse events in a given population via a continuous organised process. An example of active surveillance is the follow-up of patients treated with a particular medicinal product through a risk management system. Patients who fill a prescription for this product may be asked to complete a brief survey form and give permission for later contact. In general, it is more feasible to get comprehensive data on individual adverse event reports through an active surveillance system than through a passive reporting system.</p>	
1.1.1	Sentinel Sites
<p>Active surveillance may be achieved by reviewing medical records or interviewing patients and/or physicians/pharmacists in a sample of sentinel sites to ensure complete and accurate data on reported adverse events. The selected sites may provide information, such as data from specific patient subgroups that would not be available in a passive spontaneous reporting system. Further, collection of information on the use of a medicinal product, such as the potential for abuse, may be targeted at selected sentinel sites. Some of the major weaknesses of sentinel sites are problems with selection bias, small numbers of patients, and increased costs. Active surveillance with sentinel sites is most efficient for those medicinal products used mainly in institutional settings such as hospitals, nursing homes, and haemodialysis centres. Institutional settings may have a greater frequency of use for certain products and may provide an infrastructure for dedicated reporting. In addition, automatic detection of abnormal laboratory values from computerised laboratory reports in certain clinical settings may provide an efficient active surveillance system.</p>	
1.1.2	Intensive Monitoring Schemes
<p>Intensive monitoring is a system of record collation in designated areas, e.g. hospital units or by specific Healthcare Professionals in community practice. In such cases, the data collection may be undertaken by monitors who attend ward rounds, where they gather information concerning undesirable or unintended events thought by the attending physician to be causally related to the medication. Monitoring may also be focused on certain major events that tend to be drug-related such as jaundice, renal failure, haematological disorders, bleeding. The major strength of such systems is that the monitors may document important information about the events and exposure to medicinal products. The major limitation is the need to maintain a trained monitoring team over time.</p>	

<p>1.1.3 Prescription Event Monitoring</p>
<p>Prescription event monitoring is a method of active pharmacovigilance surveillance. In prescription event monitoring, patients may be identified from electronic prescription data or automated health insurance claims. A follow-up questionnaire can then be sent to each prescribing physician or patient at pre-specified intervals to obtain outcome information. Information on patient demographics, indication for treatment, duration of therapy (including start dates), dosage, clinical events, and reasons for discontinuation can be included in the questionnaire (5-6). Limitations of prescription event monitoring include incomplete physician response and limited scope to study products which are used exclusively in hospitals. More detailed information on adverse events from a large number of physicians and/or patients may be collected.</p>
<p>1.1.4 Registries</p>
<p>A registry is a list of patients presenting with the same characteristic(s). This characteristic may be a disease or an outcome (disease registry) or a specific exposure (exposure or drug registry). Both types of registries, which only differ by the type of patient data of interest, may collect a battery of information using standardised questionnaires in a prospective fashion.</p> <p>Disease/outcome registries, such as registries for blood dyscrasias, severe cutaneous reactions, or congenital malformations may help collect data on drug exposure and other factors associated with a clinical condition. A disease registry might also be used as a base for a case-control study comparing the drug exposure of cases identified from the registry and controls selected from either patients within the registry with another condition, or from outside the registry.</p> <p>Exposure registries address populations exposed to medicinal products of interest (e.g. registry of rheumatoid arthritis patients exposed to biological therapies) to determine if a medicinal product has a special impact on this group of patients. Some exposure registries address exposures to medicinal products in specific populations, such as pregnant women. Patients may be followed over time and included in a cohort study to collect data on adverse events using standardised questionnaires. Single cohort studies may measure incidence, but, without a comparison group, cannot provide proof of association. However, they may be useful for signal amplification particularly for rare outcomes. This type of registry may be very valuable when examining the safety of an orphan drug indicated for a specific condition.</p>
<p>1.2 Comparative Observational Studies</p>
<p>Traditional epidemiological methods are a key component in the evaluation of adverse events. There are a number of observational study designs that are useful in validating signals from spontaneous reports or case series. Major types of these designs are cross-sectional studies, case-control studies, and cohort studies (both retrospective and prospective).</p>
<p>1.2.1 Cross-sectional Study (Survey)</p>
<p>Data collected on a population of patients at a single point in time (or interval of time) regardless of exposure or disease status constitute a cross-sectional study. These types of studies are primarily used to gather data for surveys or for ecological analyses. The major drawback of cross-sectional studies is that the temporal relationship between exposure and outcome cannot be directly addressed, which limits its use for aetiologic research unless the exposures do not change over time. These studies are best used to examine the prevalence of a disease at one time-point or to examine trends over time, when data for serial time-points can be captured. These studies may also be used to examine the crude association between exposure and outcome in ecologic analyses.</p>

1.2.2 Cohort Study

In a cohort study, a population-at-risk for an event of interest is followed over time for the occurrence of that event. Information on exposure status is known throughout the follow-up period for each patient. A patient might be exposed to a medicinal product at one time during follow-up, but non-exposed at another time point. Since the population exposure during follow-up is known, incidence rates can be calculated. In many cohort studies involving exposure to medicinal product(s), comparison cohorts of interest are selected on the basis of medication use and followed over time. Cohort studies are useful when there is a need to know the incidence rates of adverse events in addition to the relative risks of adverse events. Multiple adverse events may also be investigated using the same data source in a cohort study. However, it may be difficult to recruit sufficient numbers of patients who are exposed to a product of interest (such as an orphan drug) or to study very rare outcomes. The identification of patients for cohort studies may come from large automated databases or from data collected specifically for the study at hand. In addition, cohort studies may be used to examine safety concerns in special populations (the elderly, children, patients with co-morbid conditions, pregnant women) through over-sampling of these patients or by stratifying the cohort if sufficient numbers of patients exist. Cohort studies may be prospective or retrospective depending on when the outcome of interest occurs in relation to the commencement of the research: If the outcome occurs after the research begins, it would be prospective; if the outcome had already occurred when the investigation began, it would be retrospective.

1.2.3 Case-control Study

In a case-control study, cases of disease (or events) are identified. Controls, or patients without the disease or event of interest, are then selected from the source population that gave rise to the cases. The controls should be selected in such a way that the prevalence of exposure to the medicinal product among the controls represents the prevalence of exposure in the source population. The exposure status of the two groups is then compared using the odds ratio, which is an estimate of the relative risk of disease among the exposed as compared to the non-exposed. Patients may be identified from an existing database or using data collected specifically for the purpose of the study of interest. If safety information is sought for special populations, the cases and controls may be stratified according to the population of interest (the elderly, children, pregnant women, etc.). For rare adverse events, existing large population-based databases are a useful and efficient means of providing needed exposure and medical outcome data in a relatively short period of time. Case-control studies are particularly useful when the goal is to investigate whether there is an association between a medicinal product (or products) and one specific rare adverse event, as well as to identify risk factors for adverse events (or actually, effect-modifiers). Risk factors may include conditions such as renal and hepatic dysfunction, which might modify the relationship between the drug exposure and the adverse event. Under specific conditions, a case-control study may also provide the absolute incidence rate of the event. If all cases of interest (or a well-defined fraction of cases) in the catchment area are captured and the fraction of controls from the source population is known, an incidence rate can be calculated. As in cohort studies, case-control studies may be prospective or retrospective (see 1.2.2. of this Table).

When the source population within which the case-control study is conducted is a well-defined cohort, it is then possible to select a random sample from it to form the control series. The name “nested case-control study” has been coined to designate those studies in which the control sampling is density-based (e.g. the control series represents the person-time distribution of exposure in the source population). The case-cohort is also a variant in which the control sampling is performed on those persons who make up the source population regardless of the duration of time they may have contributed to it (4).

A case-control approach could also be set up as a permanent scheme to identify and quantify risks (case-control surveillance). This strategy has been followed for rare diseases with a relevant aetiology fraction attributed to medicinal products, including blood dyscrasias or serious skin disorders.

<p>1.2.4 Other Novel Designs</p>
<p>Some novel designs have been described to assess the association between intermittent exposures and short-term events, including the case-series (7), the case-crossover (8) and the case-time-control (9) studies. In these designs only cases are used and the control information is obtained from past person-time experience of the cases themselves. One of the important strengths of these designs is that those confounding variables that do not change within individuals are automatically matched.</p>
<p>1.3 Clinical Trials</p>
<p>When significant risks are identified from pre-approval clinical trials, further clinical studies might be called for to evaluate the mechanism of action for the adverse reaction. In some instances, pharmacodynamic and pharmacokinetic studies might be conducted to determine whether a particular dosing instruction can put patients at an increased risk of adverse events. Genetic testing may also provide clues about which group of patients might be at an increased risk of adverse reactions. Furthermore, based on the pharmacological properties and the expected use of the medicinal product in general practice, conducting specific studies to investigate potential drug-drug interactions and food-drug interactions might be called for. These studies may include population pharmacokinetic studies and drug concentration monitoring in patients and normal volunteers. Sometimes, potential risks or unforeseen benefits in special populations might be identified from pre-approval clinical trials, but cannot be fully quantified due to small sample sizes or the exclusion of subpopulations of patients from these clinical studies. These populations might include the elderly, children, or patients with renal or hepatic disorder. Children, the elderly, and patients with co-morbid conditions might metabolise medicinal products differently than patients typically enrolled in clinical trials. Further clinical trials might be used to determine and to quantify the magnitude of the risk (or benefit) in such populations.</p> <p>In performing clinical trials Directive 2001/20/EC and related guidance (Volume 10 of the Rules Governing Medicinal Products in the EU³¹) should be followed.</p>
<p>1.3.1 Large Simple Trials</p>
<p>A Large Simple Trial is a specific form of clinical trial where large numbers of patients are randomised to treatment but data collection and monitoring is kept to the absolute minimum consistent with the aims of the study (10). This design is best used in pharmacovigilance to elucidate the risk-benefit profile of a medicinal product outside of the formal/traditional clinical trial setting and/or to fully quantify the risk of a critical but relatively rare adverse event. These studies qualify as clinical trials and are subject to Directive 2001/20/EC and related guidance (Volume 10 of the Rules Governing Medicinal Products in the EU³²).</p>
<p>1.4 Other Studies</p>
<p>Descriptive studies are an important component of pharmacovigilance, although not for the detection or verification of adverse events associated with exposures to medicinal products. These studies are primarily used to obtain the background rate of outcome events and/or establish the prevalence of the use of medicinal products in specified populations.</p>
<p>1.4.1 Occurrence of Disease</p>
<p>The science of epidemiology originally focused on the natural history of disease, including the characteristics of diseased patients and the distribution of disease in selected populations, as well as estimating the incidence and prevalence of potential outcomes of interest. These outcomes of interest now include a description of disease treatment patterns and adverse events. Studies that</p>

³¹ Available on EC website <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/index.htm>.

³² Available on EC website <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/index.htm>.

examine specific aspects of adverse events, such as the background incidence rate of or risk factors for the adverse event of interest, may be used to assist in putting spontaneous reports into perspective (1). For example, an epidemiologic study can be conducted using a disease registry to understand the frequency at which the event of interest might occur in specific subgroups, such as patients with concomitant illnesses.

1.4.2 Drug Utilisation Study

Drug utilisation studies (DUS) describe how a medicinal product is marketed, prescribed and used in a population, and how these factors influence outcomes, including clinical, social, and economic outcomes. These studies provide data on specific populations, such as the elderly, children, or patients with hepatic or renal dysfunction, often stratified by age, gender, concomitant medication and other characteristics. DUS may be used to determine if a product is being used in these populations. From these studies, denominator data may be derived for use in determining rates of adverse reactions. DUS have been used to describe the effect of regulatory actions and media attention on the use of medicinal products, as well as to develop estimates of the economic burden of adverse reactions. DUS may be used to examine the relationship between recommended and actual clinical practice. These studies may help to determine whether a medicinal product has potential for abuse by examining whether patients are taking escalating dose regimens or whether there is evidence of inappropriate repeat prescribing. Important limitations of these studies may include a lack of clinical outcome data or information of the indication for use of a product.

2. Data Sources

Pharmacoepidemiological studies may be performed using a variety of data sources. Traditionally, field studies were required for retrieving the necessary data on exposure, outcomes, potential confounders and other variables, through interview of appropriate subjects (e.g. patients, relatives) or by consulting the paper-based medical records. However, the advent of automated healthcare databases has remarkably increased the efficiency of pharmacoepidemiologic research. There are two main types of automated databases, those that contain comprehensive medical information, including prescriptions, diagnosis, referral letters and discharge reports, and those mainly created for administrative purposes, which require a record-linkage between pharmacy claims and medical claims databases. These datasets may include millions of patients and allow for large studies. They may not have the detailed and accurate information needed for some research, such as validated diagnostic information or laboratory data, and paper-based medical records should be consulted to ascertain and validate test results and medical diagnoses. Depending on the outcome of interest, the validation may require either a case-by-case approach or just the review of a random sample of cases. Other key aspects may require validation where appropriate. There are many databases in place for potential use in pharmacoepidemiological studies or in their validation phase.

Marketing Authorisation Holders should select the best data source according to validity (e.g. completeness of relevant information, possibility of outcome validation) and efficiency criteria (e.g. time span to provide results). External validity should also be taken into account: As far as feasible the data source chosen to perform the study should include the population in which the safety concern has been raised. In case another population is involved, the Marketing Authorisation Holder should evaluate the differences that may exist in the relevant variables (e.g. age, sex, pattern of use of the medicinal product) and the potential impact on the results. In the statistical analysis, the potential effect of modification of such variables should be explored.

With any data source used, the privacy and confidentiality regulations that apply to personal data should be followed.

Annexe VIII. Questionnaire sur l'enseignement de la pharmacovigilance

Etat des lieux

Vous répondez pour la faculté de pharmacie de : indiquez ici la ville de votre faculté

Le temps dévolu à l'enseignement de la pharmacovigilance (sur l'ensemble des années) est de

2h de 4 à 8h
 4h plus de 8h

L'enseignement de pharmacovigilance est dispensé en :

- | | |
|---------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> PACES | <input type="checkbox"/> PH4 |
| <input type="checkbox"/> DFGSP2 | <input type="checkbox"/> PH5 |
| <input type="checkbox"/> DFGSP3 | <input type="checkbox"/> PH6 |

La pratique et la réglementation de la pharmacovigilance sont enseignées

- Oui les deux sont enseignées
 Essentiellement la pratique
 Essentiellement la réglementation

Dans cet enseignement les acteurs (de la pharmacovigilance) dont le rôle est clairement décrit sont :

- EMA (agence européenne du médicament)
- ANSM (AFSSaPS) (Agence Nationale Sécurité du Médicament)
- CRPV (Centre régional de Pharmacovigilance)
- Industries de santé

L'enseignement de pharmacovigilance est dispensé par :

- un enseignant universitaire
- un enseignant hospitalo-universitaire
- un membre d'un CRPV
- un industriel d'un département de Pharmacovigilance

Future maquette et Perspectives

Le temps dévolu à l'enseignement de la pharmacovigilance (sur l'ensemble des années) sera de :

2h

4h

de 4 à 8h

plus de 8h (précisez dans le champ suivant)

L'enseignement de pharmacovigilance sera dispensé en :

- PACES
- DFGSP2
- DFGSP3
- PH4
- PH5
- PH6

La pratique et la réglementation de la pharmacovigilance seront enseignées

- Oui les deux seront enseignées
- Essentiellement la pratique
- Essentiellement la réglementation

Les acteurs (de la pharmacovigilance) dont le rôle sera clairement décrit dans la future maquette seront :

- EMA (agence européenne du médicament)
- ANSM (AFSSaPS) (Agence Nationale Sécurité du Médicament)
- CRPV (Centre régional de Pharmacovigilance)
- Industries de santé

L'enseignement de pharmacovigilance sera dispensé par :

- un enseignant universitaire
- un enseignant hospitalo-universitaire
- un membre d'un CRPV
- un industriel d'un département de Pharmacovigilance

Selon vous comment peut-on améliorer la notification des effets indésirables par les pharmaciens?

- en augmentant l'enseignement de la pharmacovigilance
- en adossant à l'enseignement de la pharmacovigilance un module de gestion des risques médicamenteux
- en faisant intervenir plus de spécialistes (CRPV / industries)
- en créant des cursus spécialisés en formation continue
- en privilégiant la formation interprofessionnelle

autres propositions :

Annexe IX. Supports pédagogiques

Les annexes pédagogiques
sont confidentielles.

mathieu.guerriaud (at) u-bourgogne.fr

Bibliographie

1. TABUTEAU, D., *La sécurité sanitaire, réforme institutionnelle ou résurgence des politiques de santé publique?* Les Tribunes de la santé, 2007. **2007/3**(N°16): p. p.87-103.
2. ABENHAÏM, L. *Les risques et les nouveaux enjeux de santé publique.* in *Conférence de Pharmacologie sociale.* 2004. Faculté de médecine de Toulouse.
3. *LOI n° 2009-879 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires dite "loi HPST"*, 21 juillet 2009, JORF n°0167 du 22 juillet 2009
4. SANTAYANA, G., *The Life of reason, or the Phases of human progress, by George Santayana. Reason in religion*1905, London: A. Constable. In-16, X-279.
5. MÉNARD, J., *Le Mediator® : analyse d'une crise de sécurité sanitaire.* Médecine des Maladies Métaboliques, 2011. **5**(2): p. 173-179.
6. VIRGILIO VIÑAS AND CEARA. *Pharmacovigilance Practice In.* 2010 [cited 2012 31 mars]; Available from: <http://www.slideshare.net/clarityeye/pharmacovigilance-practice-in>.
7. MONTASTRUC, J.-L., et al., *La pharmacovigilance et l'évaluation du risque médicamenteux : intérêt, fonctionnement et méthodes.* Revue du Rhumatisme, 2006. **73**(10-11): p. 1021-1024.
8. STROM, B.L., S.E. KIMMEL, AND S. HENNESSY, *Pharmacoepidemiology*2005: John Wiley & Sons.
9. LITTRÉ, *Dictionnaire de la langue française (avec le supplément)*1873, Paris: Hachette. 5 tomes en 4 vol.
10. DENDIEN, J., J.-M. PIERREL, AND A.E.T.I.D.L.L. FRANÇAISE, *Trésor de la langue française informatisé [Jean-Pierre Pierrel, préf.] Jacques Dendien, conception informatique,* 2004, CNRS éd.: Paris. p. 1 livre (591).
11. PALSGRAVE, J., *L' Esclarcissement de la langue françoise, composé par maistre Jehan Palsgrave, angloys, natyf de Londres et gradué de Paris. Anno Verbi incarnati M.D.XXX. - ("A la fin" :) Thus endeth this booke called "l'Esclarcissement de la langue françoise", whiche is very necessayre for all suche as intende to lerne to speke trewe frenche. The imprintyng fynysshed by Johan Haukyns, the XVIII daye of july, the yere of our lorde God M.CCCC and XXX1530,* Londres. In-fol., pièces limin., 474 ff., marque typogr.
12. ACADÉMIE-FRANÇAISE, *Dictionnaire de l'Académie française. 8e édition.* 8e édition ed1935, Paris: Hachette.
13. BENSADON, A.-C., et al., *Rapport sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaine du médicament,* IGAS, Editor 2011.
14. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *Pharmacovigilance internationale rôle de l'hôpital rapport d'une réunion de l'OMS.* Série des rapports techniques, ed. O.m.d.l. santé1969, Genève: Organisation mondiale de la santé. 28.
15. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *Pharmacovigilance internationale rôle des centres nationaux rapport d'une réunion de l'OMS [Organisation mondiale de la santé].* Série de rapports techniques, ed. O.m.d.l. santé1972, Genève: Oms. 52.
16. *Décret relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique,* in *JORF n°62 du 14 mars 1995* d.l.s.e.d.l.v. Ministère des affaires sociales, Editor 13 mars 1995: République Française. p. page 3935.

17. *Loi completant l'art. L605 et modifiant l'art. L626 du code de la sante publique et relative a l'innocuite des medicaments et a l'usage des substances veneneuses*, in *Loi n°80-5127* juillet 1980: République Française.
18. *LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé*, 29 décembre 2011.
19. *Décret n° 2012-1244 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance* 8 novembre 2012.
20. CORNU, G., *Vocabulaire Juridique* 2004: Presses Universitaires de France.
21. *Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain*, Parlement européen et Conseil, Editor 6 novembre 2001, JO L 311 du 28.11.2001, p. 67–128.
22. *Directive 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE*, 15 décembre 2010, JOUE 348 du 31.12.2010.
23. EUROPEAN MEDICINES AGENCY, E. AND H. HEADS OF MEDICINES AGENCIES, *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module I - Pharmacovigilance systems and their quality systems*, 2012: London.
24. *Décret n°2010-688 relatif à la vigilance sur certaines denrées alimentaires*, 23 juin 2010 JORF n°0145 du 25 juin 2010 page 11463
25. *Article R5121-153*, in *Code de la Santé Publique*: République Française.
26. ACADÉMIE-FRANÇAISE, *Dictionnaire de l'Académie française. 9e édition. 8e édition* ed1993, Paris: Hachette.
27. *Article L5111-1*, in *Code de la Santé Publique*: République Française.
28. LINDA MCAVAN, *RAPPORT A7-0159/2010 du 15 mai 2010 sur la proposition de directive du Parlement européen et du Conseil modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain*, Commission de l'environnement de la santé publique et de la sécurité alimentaire, Editor 2010, Parlement européen.
29. CABRILLAC, R., *Le dictionnaire du vocabulaire juridique 3e dition. Objectif droit Dico licence-master* 2009, Paris: LexisNexis-Litec. 1 vol. (XI-383).
30. DELAMARE, J., *Dictionnaire illustré des termes de médecine. 28e éd. rev. et augm.* ed2004, Paris: Maloine. XXXIV-1046.
31. LAUDE, A., *Etude 447*, in *Droit de la Santé*, Lamy, Editor 2010.
32. DUFAY, É., *L'erreur médicamenteuse : l'affaire de tous ?* Journal de Pharmacie Clinique., 2004. **23**(3): p. 125-6.
33. COMTE, A., *Cours de philosophie positive* 1830: Bachelier.
34. BOUSSEL, P., *Histoire illustrée de la pharmacie* 1949: G. Le Prat.
35. WAROLIN, C., *Le remède secret en France jusqu'à son abolition en 1926*. Revue d'histoire de la pharmacie, 2002: p. 229-238.
36. BACHOFFNER, P., *Quid pro quo*. Revue d'histoire de la pharmacie, 1976: p. 270-271.

37. VOUGLANS, M., *Les Loix criminelles de France dans leur ordre naturel, dédiées au Roi*1780: chez Merigot le Jeune, Libraire.
38. BOUVET, M., *Histoire sommaire du remède secret*. Revue d'histoire de la pharmacie, 1957: p. 57-63.
39. BOUVET, M., *Les commissions de contrôle des spécialités pharmaceutiques au XVIIIe siècle*. Bulletin de la Société d'histoire de la pharmacie, 1922: p. 88-94.
40. RAMSEY, M., *Professional and popular medicine in France, 1770-1830 : the social world of medical practice*. Cambridge history of medicine1988, Cambridge ; New York: Cambridge University Press. xvii, 406 p.
41. CHAUVEAU, S., *Genèse de la « sécurité sanitaire »: les produits pharmaceutiques en France aux XIXe et XXe siècles*. Revue d'histoire moderne et contemporaine, 2004. **51-2**(2): p. 88-117.
42. FOUASSIER, E. *Le cadre général de la loi du 21 Germinal An XI*. Bicentenaire de la loi du 21 germinal an XI, 2004.
43. LAFONT, O., *L'évolution de la législation pharmaceutique des origines à la loi de Germinal an XI*. Revue d'histoire de la pharmacie, 2003: p. 361-376.
44. LAFONT, O., *La Pharmacie, des origines à la loi de Gemrinal an XI*, in *Remèdes, onguents, poisons*, Editions de la Martinière, Editor 2012: Paris.
45. *Répertoire de pharmacie*1846.
46. PHILIP, R., *150 years of pharmacovigilance*. The Lancet, 1998. **351**(9110): p. 1200-1201.
47. WARDELL, W.M., *Controlling the use of therapeutic drugs: an international comparison*1978: American Enterprise Institute for Public Policy Research.
48. *Commission on Anaesthetics*. Lancet,, 1893. i: p. 629–638.
49. UNITED STATES STATUTES AT LARGE, *Food and drug act cited as 34 U.S. Stats. Chp. 3915*, t. Cong., Editor 1906. p. p. 768-772.
50. BALLENTINE, C., *Sulfanilamide Disaster*. FDA Consumer magazine, 1981(june 1981 issue).
51. THOMASSON, M.A. AND J. TREBER, *From home to hospital: The evolution of childbirth in the United States, 1928-1940*. Explorations in Economic History, 2008. **45**(1): p. 76-99.
52. *Medicine: Post-Mortem*, in *Time Magazine*1937.
53. BARBER, *Hemorrhagic nephritis and necrosis of the liver from dioxane poisoning*. Guys Hosp Rep, 1934. **84**: p. 267-280.
54. DABNEY, M.Y., *Deaths Following Elixir Sulfanilamide Massengill: Report of the Secretary of Agriculture*. Southern Medical Journal, 1937. **30**(12): p. 1231-1232.
55. WAX, P.M., *Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act*. Ann Intern Med, 1995. **122**(6): p. 456-61.
56. DEBUE-BARAZER, C. *Le médicament 1803 - 1940*. 2003.
57. CHAUVEAU, S., *L' invention pharmaceutique la pharmacie française entre l'État et la société au XXe siècle*. Les empêcheurs de penser en rond1999, Paris: Institut d'éd. Sanofi-Synthélabo diff. PUF. 720.
58. BLANC, F., *Sur la place de la Faculté de Pharmacie de Paris dans l'organisation de la pharmacie en France entre 1941 et 1959 : Un pouvoir au crépuscule ?* Araben revue du

- Groupe de recherche en épistémologie politique et historique [responsable de la publ. Jacques Michel], 2004.
59. ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS, *Documentation pharmaceutique*. . **1159**(TGI Bordeaux 4 décembre 1959).
 60. MONTASTRUC, P. AND H. BAGHERI, *1950 : Les prémices de la pharmacovigilance*. La revue Prescrire, 1997. **171**(17): p. 223-224.
 61. FABRE, M. *L'affaire de la poudre Baumol tombée dans l'oubli*. Ouest-France, 2012.
 62. ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE, *Annales pharmaceutiques françaises*. Vol. 20. 1962, Paris: Masson Doin.
 63. *Pharmacopée française rédigée par ordre du Gouvernement*. . Codex français, ed. Codex medicamentarius gallicus 1949, Paris: Ordre national des pharmaciens.
 64. GUILLOT, JONCHÈRE, AND PRIEUR, *Sur la difficulté d'interprétation des essais systématiques dits d'innocuité*. Annales Pharmaceutiques Françaises, 1962. **20**(3).
 65. FOUASSIER, É., *Les fondements juridiques de la responsabilité du producteur de spécialités pharmaceutiques : vers un retour à la raison ?* Médecine & Droit, 2006(78): p. 103-109.
 66. *Medicine: The Killer Drug*, in *Time Magazine* 1957.
 67. ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE, *Action de l'oxyde d'étain et de l'étain métallique sur les infections à staphylocoque*. Bulletin de l'Académie nationale de médecine,, 1917 (séance du 29 mai).
 68. KLEIN, J.E., *Stannoxyd in the Treatment of Chronic Recurring Osteomyelitis*. Ann Surg, 1932. **96**(6): p. 1032-5.
 69. BONAHE, C., *The Stalinon scandal and its regulatory consequences, 1954-1959. Drug safety and therapeutic innovation in France fifty years back*. Rev Prat, 2007. **57**(13): p. 1501-5.
 70. GORIS, A., A. LIOT, AND A. GORIS, *Pharmacie galénique*. 2e édition entièrement révisée ed 1942, Paris, Masson (Coulommiers, impr. de Brodard et Taupin).
 71. MAHANI, R., *Massacres involontaires*, in *Le Nouvel'obs* 1972.
 72. TOURDONNET, B.H.D., *Responsabilité du pharmacien . – Pharmacien fabricant. Pharmacien d'officine. Laboratoire d'analyses de biologie médicale*. Juris Classeur Civil Code, 2003. **Fascicule 442**.
 73. BONAHE, C. AND J.-P. GAUDILLIÈRE, *Faute, accident ou risque iatrogène ? La régulation des événements indésirables du médicament à l'aune des affaires Stalinon et Distilbène*, 2007. **3-4**(3-4): p. 123-151.
 74. PANNETIER, C., *Historique de la pharmacovigilance*, in *Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques* 1987, Université Paris V - René Descartes: Paris. p. 77.
 75. SAURAT, J.H., et al., *Dermatologie et vénéréologie*. 5e éd. rev. et augm. ed 2009, Paris: Masson.
 76. GUITARD, E.-H., *Les deux articles les plus précieux de la vieille pharmacopée : le bézoard et la corne de licorne*. Revue d'histoire de la pharmacie, 1951. **131**: p. 241-245.
 77. JANICKI, J., *Le drame de la thalidomide un médicament sans frontières 1956-2009*. Acteurs de la science 2009, Paris: l'Harmattan. 1 vol. (280).
 78. LEFRERE, J.J. AND P. BERCHE, *Les bébés du thalidomide*. Presse Med, 2010.

79. FAVER, I.R., et al., *Thalidomide for dermatology: a review of clinical uses and adverse effects*. Int J Dermatol, 2005. **44**(1): p. 61-7.
80. FLORENCE A, *Is thalidomide to blame? (letter to the editor)*. British Medical Journal, 1960. **2**(5217): p. 1954.
81. FULLERTON, P.M. AND M. KREMER, *Neuropathy after intake of thalidomide (distaval)*. Br Med J, 1961. **2**(5256): p. 855-8.
82. BURLEY DENIS, *Is Thalidomide to Blame?* British Medical Journal, 1961. **1**(5219): p. 130.
83. PICONE, O. AND L. GRANGEOT-KEROS, *Rubéole et grossesse*. EMC - Gynécologie-Obstétrique, 2005. **2**(4): p. 343-353.
84. GREGG, N.M., *Congenital cataract following German measles in the mother. 1941*. Epidemiol Infect, 1991. **107**(1): p. iii-xiv; discussion xiii-xiv.
85. DE SANTIS, M., et al., *Ionizing radiations in pregnancy and teratogenesis: A review of literature*. Reproductive Toxicology, 2005. **20**(3): p. 323-329.
86. VON HIPPEL AND PAGENSTECHER, *Über den Einfluss des Cholins und der Röntgenstrahlen auf den Ablauf der Gravidität*. Münch. med. Wochschr, 1907. **54**: p. 452-456.
87. FRASER, F.C. AND T.D. FAINSTAT, *Causes of congenital defects; a review*. AMA Am J Dis Child, 1951. **82**(5): p. 593-603.
88. COHLAN, S.Q., *Excessive intake of vitamin A during pregnancy as a cause of congenital anomalies in the rat*. AMA Am J Dis Child, 1953. **86**(3): p. 348-9.
89. MELLERIO, H., et al., *Un nouveau phénotype possible d'embryopathie au carbimazole : à propos d'une observation*. Archives de Pédiatrie, 2010. **17**(5): p. 511-516.
90. LECK, I.M. AND E.L. MILLAR, *Incidence of malformations since the introduction of thalidomide*. Br Med J, 1962. **2**(5296): p. 16-20.
91. STAHL, A. AND P. TOURAME, *De la tératologie aux monstres de la mythologie et des légendes antiques*. Archives de Pédiatrie, 2010. **17**(12): p. 1716-1724.
92. THERAPONTOS, C., et al., *Thalidomide induces limb defects by preventing angiogenic outgrowth during early limb formation*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. **106**(21): p. 8573-8.
93. ITO, T., et al., *Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity*. Science, 2010. **327**(5971): p. 1345-50.
94. MONNERET, C., *La thalidomide : une résurrection sous très haute surveillance*. Annales Pharmaceutiques Françaises, 2010. **68**(3): p. 133-135.
95. MCBRIDE, *Thalidomide and congenital abnormalities*. Lancet, 1961. **2**(1358).
96. LENZ, W., *Thalidomide and congenital anomalies*. Lancet, 1962(i): p. 45.
97. BRENT, R.L., *Drug testing for teratogenicity: its implications, limitations and application to man*. Adv Exp Med Biol, 1972. **27**: p. 31-43.
98. SOMERS, G.S., *Thalidomide and congenital abnormalities*. Lancet, 1962. **1**(7235): p. 912-3.
99. DWORNIK, J.J. AND K.L. MOORE, *Skeletal Malformations in the Holtzman Rat Embryo Following the Administration of Thalidomide*. J Embryol Exp Morphol, 1965. **13**: p. 181-93.

100. LUCEY, J.F. AND R.E. BEHRMAN, *Thalidomide: effect upon pregnancy in the rhesus monkey*. Science, 1963. **139**(3561): p. 1295-6.
101. DUKES, M.N., *The importance of adverse reactions in drug regulation*. Drug Saf, 1990. **5**(1): p. 3-6.
102. *En votre âme et conscience, comment l'auriez vous jugé?*, in Paris-Match 1962.
103. HÔPITAL EDOUARD-HERRIOT AND CENTRE ANTI-POISONS, *Accidents thérapeutiques, effets secondaires des médicaments, méthodologie de leur dépistage, pharmacovigilance à l'hôpital*, in *compte-rendu de la réunion organisée par les centres anti-poison*, Masson, Editor 1973: Lyon. p. 182.
104. BLANC, B., F. BRETTELLÉ, AND A. AGOSTINI, *Le Distilbène® trente ans après* 2008: Springer.
105. SCHOCKAERT, J., *Sur les corps oestrogènes synthétiques particulièrement les stilbènes et leur usage en thérapeutique*. Revue médicale de Louvain, 1940. **18**: p. 275-294.
106. TRÉGUER, M., *L'Affaire distilbène*. La revue Prescrire, 1983. **Tome 3**(N°26): p. 15-26.
107. AURICHE, M., *Histoire du DES*. La revue Prescrire, 1996. **Tome 16**(N°164): p. 571.
108. LANSAC, J., P. LECOMTE, AND H. MARRET, *Gynécologie* 2007: Masson.
109. MERGER, R., J. LÉVY, AND J. MELCHIOR, *Précis d'obstétrique, par Robert Merger, ... Jean Lévy, Jean Melchior* 1957, Paris, Masson et Cie (impr. de Créteil).
110. HERBST, A.L. AND R.E. SCULLY, *Adenocarcinoma of the vagina in adolescence. A report of 7 cases including 6 clear-cell carcinomas (so-called mesonephromas)*. Cancer, 1970. **25**(4): p. 745-57.
111. HERBST, A.L., H. ULFELDER, AND D.C. POSKANZER, *Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women*. N Engl J Med, 1971. **284**(15): p. 878-81.
112. KAUFMAN, R.H., et al., *Upper genital tract changes associated with exposure in utero to diethylstilbestrol*. Am J Obstet Gynecol, 1977. **128**(1): p. 51-9.
113. COLTON, T., et al., *Breast cancer in mothers prescribed diethylstilbestrol in pregnancy. Further follow-up*. JAMA, 1993. **269**(16): p. 2096-100.
114. PEREZ, K.M., et al., *Reproductive outcomes in men with prenatal exposure to diethylstilbestrol*. Fertil Steril, 2005. **84**(6): p. 1649-56.
115. KAUFMAN, R.H. AND E. ADAM, *Genital tract anomalies associated with in utero exposure to diethylstilbestrol*. Isr J Med Sci, 1978. **14**(3): p. 353-62.
116. KAUFMAN, R.H., et al., *Upper genital tract changes and pregnancy outcome in offspring exposed in utero to diethylstilbestrol*. Am J Obstet Gynecol, 1980. **137**(3): p. 299-308.
117. KAUFMAN, R.H., et al., *Urinary tract changes associated with exposure in utero to diethylstilbestrol*. Obstet Gynecol, 1980. **56**(3): p. 330-2.
118. HERBST, A.L., et al., *Reproductive and gynecologic surgical experience in diethylstilbestrol-exposed daughters*. Am J Obstet Gynecol, 1981. **141**(8): p. 1019-28.
119. GOLDBERG, J.M. AND T. FALCONE, *Effect of diethylstilbestrol on reproductive function*. Fertil Steril, 1999. **72**(1): p. 1-7.
120. SWAN, S.H., *Intrauterine exposure to diethylstilbestrol: long-term effects in humans*. APMIS, 2000. **108**(12): p. 793-804.

121. PALMER, J.R., et al., *Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006. **15**(8): p. 1509-14.
122. KLIP, H., et al., *Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study*. *Lancet*, 2002. **359**(9312): p. 1102-7.
123. KAUFMAN, R.H. AND E. ADAM, *Findings in female offspring of women exposed in utero to diethylstilbestrol*. *Obstet Gynecol*, 2002. **99**(2): p. 197-200.
124. PEREZ, M., *Les crises du médicament*. *Les Tribunes de la santé*, 2008. **20**(3): p. 57-66.
125. LAMBERT-FAIVRE, Y. AND S. PORCHY-SIMON, *Droit du dommage corporel systèmes d'indemnisation*. 6e éd. ed. *Précis Droit privé*2009, Paris: Dalloz. 1 vol. (XIV-1056).
126. TATOT, S. AND P. AIGUILLON, *L'affaire Distilbène(r) vers une responsabilité présumée?*, Dalloz, Editor 2009, Dalloz: Paris.
127. ALIBERT, J.L., *Encyclopédie des sciences médicales; ou traité général, méthodique et complet des diverses branches de l'art de guérir: Sciences accessoires. Chimie médicale*1836: Bureau de l'Encyclopedie.
128. MIALHE, L., *Chimie appliquée à la physiologie et la thérapeutique*1856: V. Masson.
129. QUEYSSAC, J.B., *De l'emploi des sels de bismuth dans quelques cas de syphilis*1923, Paris. In-8 °.
130. VEYRAC, E., *Les encéphalopathies au bismuth*. *La revue Prescrire*, 1997. **17**(177): p. 673-676.
131. ORFILA, M.J.B., *Traite de toxicologie*1852: Labé.
132. MORROW A.W., *Requests for reports : adverse reactions with bismuth subgallate*. *Medical journal of Australia*, 1973. **1**(912).
133. LOISEAU, P., et al., *Encéphalopathies myocloniques iatrogènes aux sels de bismuth*. *Journal of the Neurological Sciences*, 1976. **27**(2): p. 133-143.
134. LAROUSSE, *Journal de l'année Édition 1979*1979: Larousse.
135. VITERBO, V.S., C. SICARD, AND H.-P. CATHALA, *Altérations E.E.G. observées chez 15 malades atteints d'encéphalopathie par les sels de bismuth*. *Revue d'Electroencéphalographie et de Neurophysiologie Clinique*, 1977. **7**(2): p. 139-146.
136. TRIFILIO, G., *Contribution à l'étude de l'encéphalopathie par les sels de bismuth à propos de 2 observations avec contrôle biologique*1975, [S.l.]: [s.n.]. 38 f. multigr.
137. CHARBONNIER, B., *Contribution à l'étude de l'encéphalopathie observée au cours des traitements oraux par les sels insolubles de bismuth à propos de 11 observations*1976, [S.l.]: [s.n.]. 147 f. multigr.
138. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *Recueil des résolutions et décisions de l'assemblée mondiale de la Santé et du conseil exécutif*, 1973: Genève.
139. SOMMET, A., H. BAGHERI, AND J.-L. MONTASTRUC, *De la pharmacovigilance à la gestion des risques*2007, Puteaux, FRANCE: Edimark. 6.
140. *Arrêté portant sur l'organisation de la pharmacovigilance*, Ministère de la Santé, Editor 2 décembre 1976: JORF le 19 décembre 1976.
141. DANGOUMAU, J., J.C. EVREUX, AND J. JOUGLARD, *[Method for determination of undesirable effects of drugs]*. *Therapie*, 1978. **33**(3): p. 373-81.
142. ALBIN, H., et al., *[Utilization of the imputability method for validating publications on side effects of drugs (author's transl)]*. *Therapie*, 1980. **35**(5): p. 571-6.

143. *Arrêté portant sur l'organisation des centre de pharmacovigilance hospitalière*, Ministère de la Santé de de la famille, Editor 17 janvier 1979: JORF le 4 avril 1979.
144. *Arrêté portant sur l'organisation de la pharmacovigilance et de la toxicovigilance*, Ministère de la Santé et de la sécurité sociale, Editor 10 avril 1980: JORF le 10 mai 1980.
145. *Décret relatif à l'organisation de la pharmacovigilance*, in *JORF 4 Août 1982* 30 juillet 1982: République Française. p. page 2498.
146. *Décret portant application de l'article L.605 du Code de la santé publique et relatif à la pharmacovigilance.*, in *JORF du 30 mai 1984*, Ministère des affaires sociales et de la solidarité nationale, Editor 24 mai 1984: République Française. p. page 1686.
147. RAFTERY, E.B. AND A.M. DENMAN, *Systemic lupus erythematosus syndrome induced by practolol*. *Br Med J*, 1973. **2**(5864): p. 452-5.
148. BROWN, P., et al., *Sclerosing peritonitis, an unusual reaction to a beta-adrenergic-blocking drug (practolol)*. *Lancet*, 1974. **2**(7895): p. 1477-81.
149. FELIX, R., F. IVE, AND M. DAHL, *Cutaneous and ocular reactions to practolol*. *Br Med J*, 1974. **4**(5940): p. 321-4.
150. ALGHABBAN, A., *Dictionary of pharmacovigilance*2004: Pharmaceutical Press.
151. WALLER, P., *An Introduction to Pharmacovigilance*2011: John Wiley & Sons.
152. NATIONS UNIES, *Liste recapitulative des produits dont la consommation ou la vente ont ete interdits ou rigoureusement reglementees ou qui ont ete retires du marche ou n'ont pas ete approuves par les gouvernements: Produits Pharmaceutiques*2006: United Nations Publications.
153. TJ. LUECK, *At lilly, the side-effects of oraflex*. *The NewYork Times*, 1982.
154. MANN, R.D. AND E.B. ANDREWS, *Pharmacovigilance*2007: John Wiley & Sons.
155. DAVIS, S. AND J.M. RAINE, *Spontaneous Reporting—UK*, in *Pharmacovigilance*2002, John Wiley & Sons, Ltd. p. 195-207.
156. WILSON, R.A., *Feminine forever*1966, New York,: M. Evans; distributed in association with Lippincott. 224 p.
157. ROSSOUW, J.E., et al., *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial*. *JAMA*, 2002. **288**(3): p. 321-33.
158. COCKEY, C.D., *NHLBI stops estrogen plus progestin trial*. *AWHONN Lifelines*, 2002. **6**(4): p. 299-307.
159. *Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study*. *The Lancet*, 2003. **362**(9382): p. 419-427.
160. HENRIETTE CHAIBRIANT, *Traitement hormonal substitutif et risque de cancer du sein*, AFSSaPS, Editor 8 août 2003.
161. GUERRIAUD, M., *De l'impact de l'usage illicite des amphétamines*, 2010, Université de Bourgogne: Dijon.
162. SULZER, D., et al., *Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review*. *Prog Neurobiol*, 2005. **75**(6): p. 406-33.
163. CHO, A.K., *Ice: A New Dosage Form of an Old Drug*. *Science*, 1990. **249**(4969): p. 631-634.

164. KLEE, H., *Amphetamine misuse: international perspectives on current trends*1997: Taylor & Francis. 330.
165. LAURE P., et al., *Psychostimulants et amphétamines*, T.M. CIRDD, Editor 1999.
166. SUPERIOR COURT OF JUSTICE OF ONTARIO, *Wilson against SERVIER CANADA INC. and BIOFARMA S.A.*, in *Court File No. 98-CV-158832*, S.C.O.J.o. Ontario, Editor 2000.
167. RADÉ, C., *Responsabilité civile et Assurances n°3*. Revue Responsabilité civile et Assurances, 2006. **Fascicule 436-2**.
168. DOUGLAS, J.G., J.F. MUNRO, AND KITCHIN A. H., *Pulmonary hypertension and fenfluramine*. British Medical Journal, 1981. **283**: p. 881-883.
169. ABENHAIM, L., *The International Primary Pulmonary Hypertension Study (IPPHS)*. Chest, 1994. **105**(2 Suppl): p. 37S-41S.
170. AFSSAPS. *Anorexigènes et risque d'hypertension artérielle pulmonaire*. 2006 [cited 2011 9 décembre]; Available from: <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Points-presse/Anorexigenes-et-risque-d-hypertension-artérielle-pulmonaire/>.
171. BENSADON, A.-C., E. MARIE, AND A. MORELLE, *Enquête sur le MEDIATOR*, IGAS, Editor 2011: PARIS.
172. CONNOLLY, H.M., et al., *Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine*. N Engl J Med, 1997. **337**(9): p. 581-8.
173. *From the Centers for Disease Control and Prevention. Cardiac valvulopathy associated with exposure to fenfluramine or dexfenfluramine: US Department of Health and Human Services interim public health recommendations, November 1997*. JAMA, 1997. **278**(21): p. 1729-31.
174. ADAMS C., *Atteintes valvulaires des anorexigènes*. EMC - Cardiologie-Angéiologie, 2002. **11-051-A-10**.
175. MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS, *Question écrite n° 90178*, 2006, JO.
176. PEIGNÉ, J., *La responsabilité du fait des médicaments défectueux : acquis et incertitudes*. Revue de Droit Sanitaire et Social, 2006: p. p. 495.
177. BENAMOZIG DANIEL, B.J., *Administrer un monde incertain : les nouvelles bureaucraties techniques. Le cas des agences sanitaires en France*. Sociologie du Travail. **47**(3): p. 301-322.
178. BILLETTE DE VILLEMEUR, T. AND G. LENOIR, *Les risques des traitements par hormone de croissance*. Journal de Pédiatrie et de Puériculture, 1992. **5**(8): p. 469-471.
179. BRANDEL, J.P., et al., *Le réseau de surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob*. Revue Neurologique, 2009. **165**(8-9): p. 684-693.
180. BILLETTE DE VILLEMEUR, T., et al., *Creutzfeldt-Jakob disease in children treated with growth hormone*. The Lancet, 1991. **337**(8745): p. 864-865.
181. CLERMONTÉL, D.J.C., *Chronologie scientifique, technologique et économique de la France*2009: Publibook.
182. LEFRÈRE, J.J. AND P. ROUGER, *Pratique nouvelle de la transfusion sanguine*2010: Masson.
183. CARLIER, M., et al., *Dix-sept ans d'hémovigilance en France : bilan, perspectives*. Transfusion Clinique et Biologique, 2011. **18**(2): p. 140-150.

184. BERTEAU, F., *Les plaintes de santé publique à l'épreuve du pénal*. Médecine & Droit, 2008(91): p. 127-128.
185. BERNARD-REQUIN, *SIDA et transfusion sanguine ou l'affaire du sang contaminé. Les difficiles qualifications pénales*. Médecine et Maladies Infectieuses, 1998. **28**(1): p. 15-23.
186. *Loi n° 93-5 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament.*, 4 janvier 1993.
187. *Décret n° 94-68 relatif aux règles d'hémovigilance pris pour application de l'article L. 666-12 du code de la santé publique et modifiant ce code*, 24 janvier 1994.
188. *Décret n° 95-566 relatif à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang humain et modifiant le code de la santé publique*, 6 mai 1995
189. *Loi n° 98-535 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme.*, 1 juillet 1998
190. *Décret N° 99-150 Relatif à l'hémovigilance et modifiant le code de la santé publique.*, 4 mars 1999.
191. MORELLE, A., *La défaite de la santé publique*. Forum1996, [Paris]: Flammarion. 389.
192. TABUTEAU, D., *La sécurité sanitaire*2002: Berger-Levrault.
193. LAUDE, A., *Etude 446*, in *Droit de la Santé*, Lamy, Editor 2010.
194. *Décret n° 93-295 relatif à l'Agence du médicament créée par l'article L. 567-1 du code de la santé publique.*, 8 mars 1993.
195. HURIET AND DESCOURT, *Renforcer la sécurité sanitaire en France. Rapport d'information fait au nom de la Commission des affaires sociales à la suite de la mission d'information sur les conditions du renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme*, Sénat, Editor 1997: Paris.
196. *LOI n°2001-398 créant une Agence française de sécurité sanitaire environnementale*, 9 mai 2001, JORF n°108 du 10 mai 2001.
197. *LOI n° 2004-806 relative à la politique de santé publique* 9 août 2004, JORF n°185 du 11 août 2004
198. *LOI n° 2004-810 relative à l'assurance maladie*, 13 août 2004, JORF n°190 du 17 août 2004.
199. LE BARBIER-SLOMA, M. AND M. ROSENHEIM, *Vaccination contre l'hépatite B: actualisation sur la sécurité*. Antibiotiques, 2006. **8**(4): p. 248-254.
200. POL, S., *Vaccin contre le virus de l'hépatite B et neuropathie démyélinisante : polémique et désinformation*. La Presse Médicale, 2009. **38**(4): p. 519-523.
201. IMBS, J.L., N. DECKER, AND M. WELSCH, [*Pharmacovigilance of hepatitis B vaccines*]. Bull Acad Natl Med, 2003. **187**(8): p. 1489-98; discussion 1498-500.
202. OKAIS, C., et al., *Disease-specific adverse events following nonlive vaccines: A paradoxical placebo effect or a nocebo phenomenon?* Vaccine, 2011.
203. HERNAN, M.A., et al., *Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study*. Neurology, 2004. **63**(5): p. 838-42.
204. BORGHETTI, J.-S., *Vaccinations contre l'hépatite B et sclérose en plaques : en cas de doute scientifique persistant, prière de s'adresser à la juridiction la plus proche !* Revue des contrats, 2010. n°1.

205. PATRIS, F., *Absence de lien de causalité entre la vaccination contre l'hépatite B et l'apparition d'une sclérose en plaques*. L'ESSENTIEL Droit des assurances, 15 janvier 2011. n°1: p. 2.
206. MASSIE MD, B.M., *Mibefradil: A Selective T-Type Calcium Antagonist*. The American Journal of Cardiology, 1997. **80**(9, Supplement 1): p. 231-321.
207. MASSIE, B.M., *Mibefradil, a T-Type Channel-Selective Calcium Antagonist: Clinical Trials in Chronic Stable Angina Pectoris*. American Journal of Hypertension, 1998. **11**(4, Supplement 2): p. 95S-102S.
208. SORELLE, R., *Withdrawal of Posicor From Market*. Circulation, 1998. **98**(9): p. 831-832.
209. PO, A.L.W. AND W.Y. ZHANG, *What lessons can be learnt from withdrawal of mibefradil from the market?* The Lancet, 1998. **351**(9119): p. 1829-1830.
210. WILLMAN D, *POSICOR: 143 Sudden Deaths Did Not Stop Approval*, in *Los Angeles Time* 2000.
211. FURBERG, C.D. AND B. PITT, *Withdrawal of cerivastatin from the world market*. Curr Control Trials Cardiovasc Med, 2001. **2**(5): p. 205-207.
212. BOMBARDIER, C., et al., *Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis*. New England Journal of Medicine, 2000. **343**(21): p. 1520-1528.
213. DEBABRATA, M., *Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors and potential risk of cardiovascular events*. Biochemical Pharmacology, 2002. **63**(5): p. 817-821.
214. MUKHERJEE, D., S.E. NISSEN, AND E.J. TOPOL, *Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors*. ACC Current Journal Review, 2002. **11**(1): p. 15.
215. JÜNI, P., et al., *Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis*. The Lancet, 2004. **364**(9450): p. 2021-2029.
216. RICHARD, H., *Vioxx, the implosion of Merck, and aftershocks at the FDA*. The Lancet, 2004. **364**(9450): p. 1995-1996.
217. FAICH, G.A. AND R.H. MOSELEY, *Troglitazone (Rezulin) and hepatic injury*. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2001. **10**(6): p. 537-547.
218. AFSSAPS, *Lettre aux professionnels de Santé : Augmentation de l'incidence des fractures chez les patientes traitées au long cours par pioglitazone (ACTOS®, COMPETACT®)*. 19 avril 2007.
219. AFSSAPS, *Augmentation de l'incidence des fractures chez les patientes traitées au long cours par rosiglitazone (Avandia®)*, 16 mars 2007.
220. AFSSAPS, *Rosiglitazone et Pioglitazone : Renforcement de la sécurité d'emploi*, 30 octobre 2007.
221. AFSSAPS, *Rosiglitazone : Mises en garde renforcées chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires ischémiques*, 25 janvier 2008.
222. AFSSAPS, *Suspension de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments contenant de la rosiglitazone (Avandia®, Avandamet®, Avaglim®) - Communiqué 23/09/2010*, 2010.
223. AFSSAPS, *Les spécialités contenant de la rosiglitazone (Avandia®, Avandamet®) seront retirées du marché à compter du 3 novembre 2010.*, 3 novembre 2010.

224. AFSSAPS, *Communiqué de presse Suspension de l'utilisation des médicaments contenant de la pioglitazone (Actos[®], Competact[®])*, 9 juin 2011.
225. AFSSAPS, *Suspension de l'autorisation de mise sur le marché des spécialités contenant du benfluorex (MEDIATOR et génériques)*, Pharmacovigilance, Editor 25 novembre 2009: Paris.
226. MICHELET, F., *utilisation de nouveaux outils en pharmacovigilance : À propos du retrait du médiateur[®] (benfluorex)*, in *Faculté de Pharmacie 2010*, Université Rennes 1: Rennes. p. 197.
227. HILL, C., *Mortalité attribuable au benfluorex (Mediator[®])*. La Presse Médicale, 2011. **40**(5): p. 462-469.
228. VIDAL, O.-E.D., *Dictionnaire Vidal: 1978*. 54e ed 1978: Office de vulgarisation pharmaceutique.
229. PRESCRIRE RÉDACTION, *Benfluorex et retrait d'indication : une demi-mesure lamentable*. Revue Prescrire, 2008. **28**(291): p. 19.
230. GOUDIE, A.J., M. TAYLOR, AND T.J. WHEELER, *Chronic anorexic and behavioural effects of the fenfluramine metabolite, norfenfluramine: an evaluation of its role in the actions of fenfluramine*. Psychopharmacologia, 1974. **38**(1): p. 67-74.
231. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *The use of common stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances*, 2002: Genève.
232. HERMANGE, M.-T., *Rapport d'information du Sénat : La réforme du système du médicament, enfin (Auditions)*, fait au nom de la Mission commune d'information sur le Mediator, Editor 28 juin 2011.
233. MOULIN, P., et al., *P161 Comparaison à 1 an de Benfluorex et Pioglitazone dans le diabète de type 2 : étude regulate*. Diabetes & Metabolism, 2010. **36**, **Supplement 1**(0): p. A76-A77.
234. EUROPEAN MEDICINES AGENCY, *European Medicines Agency recommends withdrawal of benfluorex from the market in European Union*, in *EMA/CHMP/815033/2009*, Press office, Editor 18 décembre 2009.
235. PEIGNÉ, J., *Du Mediator aux prothèses PIP en passant par la loi du 29 décembre 2011 relative à la sécurité sanitaire des produits de santé*. Revue de droit sanitaire et social, 2012. **2-2012**(mars avril): p. 315.
236. *Décret n° 2012-597 relatif à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*, 27 avril 2012, JORF n°0102 du 29 avril 2012 page 7653.
237. ANSM, *L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est créée - Point d'information du 3 mai 2012*, 2012, ANSM.
238. MONTASTRUC, J.-L., *De la pharmacovigilance à la pharmacoépidémiologie et aux plans de gestion des risques*. La Revue de Médecine Interne, 2009. **30**, **Supplement 4**(0): p. S281-S290.
239. MARANINCHI, D., *DG 2013-100 du 15 mars 2013 portant création du Comité technique de « pharmacovigilance » de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*, ANSM, Editor 2013.
240. DEMAREZ, J.-P., *Pharmacovigilance : intrications du droit des affaires avec les réglementations européenne et nationale*. La lettre du pharmacologue, 2012. **3**.

241. RAWLINS MD AND THOMPSON JW, *Pathogenesis of adverse drug reactions*, in *Davies's Textbook of adverse drug reactions* 1977: Oxford University Press.
242. DONALDSON, L.J. AND G. SCALLY, *Donaldsons' essential public health* 2009: Radcliffe.
243. PIRMOHAMED, M., et al., *Adverse drug reactions*. *BMJ*, 1998. **316**(7140): p. 1295-1298.
244. JONES, O. AND N. GAUTAM, *The hands-on guide to practical prescribing* 2004: John Wiley & Sons.
245. WEI, C.Y., et al., *A Recent Update of Pharmacogenomics in Drug-Induced Severe Skin Reactions*. Drug Metab Pharmacokinet, 2011.
246. CHEN, P., et al., *Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan*. *N Engl J Med*, 2011. **364**(12): p. 1126-33.
247. GRIFFIN, J.P., *The Textbook of Pharmaceutical Medicine* 2009: John Wiley & Sons.
248. EDWARDS, I.R. AND J.K. ARONSON, *Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management*. *The Lancet*, 2000. **356**(9237): p. 1255-1259.
249. HANSEN, K.N., M.C. NAHATA, AND G. PARTHASARATHI, *Text Book Of Clinical Pharmacy* 2004: Orient BlackSwan.
250. WILLS S AND BROWN D, *A proposed new means of classifying adverse drug reactions to medicines*. *The Pharmaceutical Journal*, 1999. **262**: p. 163-165.
251. ARULMANI, R., S.D. RAJENDRAN, AND B. SURESH, *Adverse drug reaction monitoring in a secondary care hospital in South India*. *Br J Clin Pharmacol*, 2008. **65**(2): p. 210-6.
252. BEGAUD, B., et al., *[Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]*. *Therapie*, 1985. **40**(2): p. 111-8.
253. BANNWARTH, B., *Critères d'imputabilité des effets indésirables des médicaments*. *Revue du Rhumatisme Monographies*, 2010. **77**(2): p. 173-175.
254. NARANJO, C.A., et al., *A method for estimating the probability of adverse drug reactions*. *Clin Pharmacol Ther*, 1981. **30**(2): p. 239-45.
255. EVANS, S., *Statistical Methods of Signal Detection*, in *Pharmacovigilance* 2002, John Wiley & Sons, Ltd. p. 273-279.
256. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *Guide pour la création et le fonctionnement d'un centre de pharmacovigilance*, O.U.m. centre, Editor 2000: Upsala.
257. EVANS, S.J.W., P.C. WALLER, AND S. DAVIS, *Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports*. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2001. **10**(6): p. 483-486.
258. ROTHMAN, K.J., S. LANES, AND S.T. SACKS, *The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio*. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2004. **13**(8): p. 519-523.
259. VAN PUIJENBROEK, E.P., et al., *A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions*. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2002. **11**(1): p. 3-10.
260. EDWARDS, I.R., et al., *Data Mining*, in *Pharmacovigilance* 2002, John Wiley & Sons, Ltd. p. 291-300.
261. PIRÉ, B., *Bayes Thomas (1702-1761)*, in *Universalis*.

262. DUMOUCHEL, W. AND D. PREGIBON, *Empirical bayes screening for multi-item associations*, in *Proceedings of the seventh ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining* 2001, ACM: San Francisco, California. p. 67-76.
263. SOULAYMANI BENCHEIKH, *Cours Francophone Inter pays de Pharmacovigilance*, Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc, Editor.
264. DANGOUMAU, et al., *Pharmacovigilance et épidémiologie: journées de travail INSERM-DPHM, 14-15 mars 1985, Château de Montillargenne, Gouvieux-Chantilly* 1985: Éditions INSERM.
265. MINISTÈRE DES AFFAIRES EUROPÉENNES FRANÇAIS AND ECONOMIC SOCIAL COMMITTEE OF THE EUROPEAN COMMUNITIES, *L'industrie du médicament: colloque : Paris, 9 et 10 octobre 1987* 1987: Institut des sciences de la santé.
266. *Arrêté relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance* Ministère des solidarités de la santé et de la famille, Editor 28 avril 2005 (modifié le 13 juin 2011).
267. ICH, *ICH Harmonized Tripartite Guideline draft POST-APPROVAL SAFETY DATA MANAGEMENT: DEFINITIONS AND STANDARDS FOR EXPEDITED REPORTING*, Recommended for Adoption at Step 2 of the ICH Process on July 18, 2003 by the ICH Steering Committee.
268. *Décret n°2006-477 modifiant le chapitre 1er du titre II du livre 1er de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires)*, 26 avril 2006.
269. *Arrêté fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain* 24 mai 2006.
270. *Arrêté fixant les modalités de déclaration, la forme et le contenu du rapport de sécurité d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain* 19 mai 2006.
271. DGS, *Arrêté portant modification de l'arrêté du 24 mai 2006 modifié fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain*, 22 septembre 2011, JORF n°0244 du 20 octobre 2011 page 17768 texte n° 25
272. *directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain*, 4 avril 2001.
273. DGS, *Arrêté fixant les modalités de présentation et le contenu de la demande de modification substantielle d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et du comité de protection des personnes* 22 septembre 2011, JORF n°0231 du 5 octobre 2011 page 16841 texte n° 19
274. COMMISSION EUROPÉENNE, *Rectificatif à la communication de la Commission — Indications détaillées portant sur la demande présentée aux autorités compétentes en vue d'obtenir l'autorisation de procéder à l'essai clinique d'un médicament à usage humain, sur la notification de modifications substantielles et sur la déclaration de fin de l'essai clinique («CT-1»)*, in 2011/C 148/08 2011, Journal officiel de l'Union européenne C 82 du 30 mars 2010.

275. COMMISSION EUROPÉENNE, *Communication de la Commission — Indications détaillées concernant l'établissement, la vérification et la présentation des rapports sur les événements/effets indésirables fondés sur des essais cliniques de médicaments à usage humain («CT-3»)*, in 2011/C 172/012011, Journal officiel de l'Union européenne C 172 du 11.6.2011.
276. *Décision fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain* 24 novembre 2006, JORF n°277 du 30 novembre 2006 page 18033 texte n° 64
277. URUSHIHARA, H. AND K. KAWAKAMI, *Development safety update reports and proposals for effective and efficient risk communication*. Drug Saf, 2010. **33**(5): p. 341-52.
278. EDWARDS, I., *The future of pharmacovigilance: a personal view*. European Journal of Clinical Pharmacology, 2008. **64**(2): p. 173-181.
279. *Progrès en dermato-allergologie: Nancy, 1998*1998: J. Libbey Eurotext.
280. FINNEY, D.J., *The Design and Logic of a Monitor of Drug Use*. J Chronic Dis, 1965. **18**: p. 77-98.
281. INMAN WHW, *post-marketing surveillance in general population*, in *Monitoring for drug safety 2nd ed*1985, Lancaster. p. 13.
282. SHAKIR, S.A.W., *PEM in the UK*, in *Pharmacovigilance 2002*, John Wiley & Sons, Ltd. p. 333-344.
283. AZRIA, E., et al., *L'analyse de la notion de risque, base d'un enseignement médical*. La Presse Médicale, 2008. **37**(7-8): p. 1143-1149.
284. ASMAA COCHEREAU, *Intégrer la notion de risque dans la décision médicale*. Soins Pédiatrie/Puériculture, 2008. **29**(244): p. 7.
285. EUROPEAN MEDICINES AGENCY, *European Risk Management Strategy (ERMS) Facilitation Group EMEA/424988/2005*, Heads of Medicines Agencies, Editor 2005: London.
286. EUROPEAN MEDICINES AGENCY, E. AND H. HEADS OF MEDICINES AGENCIES, *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module V - Risk management systems*, 2012: London.
287. EUROPEAN MEDICINES AGENCY, *European Guideline on Risk Management for Medicinal Products for Human Use EMEA/CHMP/96268/2005* 2005: London.
288. COMMISSION EUROPÉENNE, *Règlement d'exécution (UE) n° 520/2012 sur l'exécution des activités de pharmacovigilance prévues par le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil et par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil*, 19 juin 2012: Bruxelles.
289. AFSSAPS, *Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique ZYPADHERA®*, AFSSaPS, Editor Janvier 2010: Paris.
290. EMEA, *Guideline on the Acceptability of Invented Names for Human Medicinal Products Processed through the Centralised Procedure CPMP/328/98 Revision 5, c.f.h.m. products*, Editor 2007 (1998): London.
291. *Décret n° 2008-435 relatif à la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques à usage humain* 6 mai 2008.

292. *Liste des critères et des situations à prendre en compte pour analyser le besoin d'un PGR national. (Annexe de Plan de gestion des risques : bilan d'activité après un an de fonctionnement)*, AFSSaPS, Editor 2006: Paris.
293. *Directive 65/65/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques* 26 janvier 1965 Journal officiel n° 022 du 09/02/1965 p. 0369 - 0373
294. *Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)*, in JO L 136 du 30.4.2004, UE, Editor 31 mars 2004.
295. EUROPA.EU. *Autorisation et surveillance des médicaments - Agence européenne des médicaments*. synthèse de la législation européenne [cited 2012 7 juillet 2012]; Available from: http://europa.eu/legislation_summaries/internal_market/single_market_for_goods/pharmaceutical_and_cosmetic_products/l22149_fr.htm.
296. COMMISSION EUROPÉENNE, *Commission Public Consultation: An Assessment of the Community System of Pharmacovigilance* C. Européenne, Editor mars 2006.
297. COMMISSION EUROPÉENNE, *Strategy to Better Protect Public Health by Strengthening and Rationalising EU Pharmacovigilance*, Commission européenne, Editor 5 décembre 2007.
298. COMMISSION EUROPÉENNE, *Commission staff working document - Accompanying document to the : Proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency and the : proposal for a directive of the European Parliament and of the Council amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use*, commission européenne, Editor 21 octobre 2008.
299. *Règlement (UE) N° 1235/2010 du Parlement Européen et du Conseil modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) n°726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, et le règlement (CE) n°1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)*, UE, Editor 15 décembre 2010.
300. COMMUNAUTÉ EUROPÉENNE, *Versions consolidées du traité sur l'Union européenne et du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne*, in Journal officiel n° C 83 du 30 mars 2010 2010.
301. COMMUNAUTÉ EUROPÉENNE. *Répartition des compétences au sein de l'Union européenne*. 2010 2010 [cited 2014; Available from: http://europa.eu/legislation_summaries/institutional_affairs/treaties/lisbon_treaty/ai0020_fr.htm.

302. COUR DE JUSTICE DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES, *Arrêt de la Cour du 12 juillet 1973 "Riseria Luigi Geddo contre Ente Nazionale Risi."*, in *Affaire 2-73.1973*.
303. COUR DE JUSTICE DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES, *Arrêt de la Cour du 11 juillet 1974 "Procureur du Roi contre Benoît et Gustave Dassonville. - Demande de décision préjudicielle: Tribunal de première instance de Bruxelles"*, in *Affaire 8-74.1974*.
304. COUR DE JUSTICE DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES, *Arrêt de la Cour du 24 novembre 1982 "Commission des Communautés européennes contre Irlande" Mesures d'effet équivalent: promotion de produits nationaux.*, in *Affaire 249/81.1982*.
305. COUR DE JUSTICE DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES, *Arrêt de la Cour du 20 février 1979 dit du "cassis de Dijon" - Rewe-Zentral AG contre Bundesmonopolverwaltung für Branntwein. Mesures d'effet équivalent aux restrictions quantitatives* in *Affaire 120/78.1979*.
306. COUR DE JUSTICE DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES, *Arrêt de la Cour du 24 novembre 1993. - Procédure pénale contre Bernard Keck et Daniel Mithouard. - Demandes de décision préjudicielle: Tribunal de grande instance de Strasbourg - France. - Libre circulation des marchandises - Interdiction de la revente à perte. ,* in *Affaires jointes C-267/91 et C-268/91.1993*.
307. COUR DE JUSTICE DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES, *Arrêt de la Cour du 10 juillet 1984 Campus Oil Limited et autres contre ministre pour l'Industrie et l'Energie et autres.*, in *Affaire 72/83.1984*.
308. COUR DE JUSTICE DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES, *Arrêt de la Cour du 5 avril 1979 Ministère public contre Tullio Ratti.*, in *Affaire 148/78.1979*.
309. COUR DE JUSTICE DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES, *Arrêt de la Cour (sixième chambre) du 8 mars 2001. Konsumentombudsmannen (KO) contre Gourmet International Products AB (GIP).* in *Affaire C-405/98.2001*.
310. COUR DE JUSTICE DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES, *Arrêt de la Cour (cinquième chambre) du 6 juillet 1995. Verein gegen Unwesen in Handel und Gewerbe Köln e.V. contre Mars GmbH.*, in *Affaire C-470/93.1995*.
311. COUR DE JUSTICE DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES, *Arrêt de la Cour (sixième chambre) du 10 septembre 2002. - Ferring Arzneimittel GmbH contre Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH. ,* in *Affaire C-172/00.2002*.
312. TRIBUNAL DE PREMIÈRE INSTANCE DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES, *Arrêt du Tribunal de première instance du 31 janvier 2006 — Merck Sharp & Dohme e.a./Commission*, in *Affaire T-273/03.2006*.
313. ELSA, B., *Autorisation de mise sur le marché de médicaments humains et vétérinaires.* Europe n° 3, 2006. **comm. 83**.
314. TRIBUNAL DE PREMIÈRE INSTANCE DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES, *Arrêt du Tribunal de première instance du 26 novembre 2002 — Artegodan GmbH et autres/Commission*, in *T-74/00; T-76/00; T-83/00; T-84/00; T-85/00; T-132/00; T-137/00; T-141/00.2002*.
315. TRIBUNAL DE PREMIÈRE INSTANCE DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES, *Arrêt du Tribunal de première instance du 28 janvier 2003 — Les Laboratoires Servier / Commission des Communautés européennes*, in *T-147/00.2003*.
316. CONSEIL D'ETAT, *Décision 335101 du 7 juillet 2010, Affaire dite Ketum*, 2010.

317. COUR DE JUSTICE DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES, *Arrêt de la Cour (première chambre) du 9 juin 2005 HLH Warenvertriebs GmbH (C-211/03) et Orthica BV (C-299/03 et C-316/03 à C-318/03) contre Bundesrepublik Deutschland.*, in *Affaires jointes C-211/03, C-299/03 et C-316/03 à C-318/03* 2005.
318. EUROPEAN MEDICINES AGENCY, E. AND H. HEADS OF MEDICINES AGENCIES, *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module II - Pharmacovigilance system master file*, 2012: London.
319. EUROPEAN MEDICINES AGENCY, E. AND H. HEADS OF MEDICINES AGENCIES, *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module III - Pharmacovigilance inspections*, 2012: London.
320. EUROPEAN MEDICINES AGENCY, E. AND H. HEADS OF MEDICINES AGENCIES, *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module IV - Pharmacovigilance system audits*, 2012: London.
321. EUROPEAN MEDICINES AGENCY, E. AND H. HEADS OF MEDICINES AGENCIES, *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI - Management and reporting of adverse reactions to medicinal products*, 2012: London.
322. WORLD HEALTH ORGANIZATION, *A Practical Handbook on the Pharmacovigilance of Antiretroviral Medicines* 2009: World Health Organization.
323. EUROPEAN MEDICINES AGENCY, E. AND H. HEADS OF MEDICINES AGENCIES, *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VII - Periodic safety update report*, 2012: London.
324. EUROPEAN MEDICINES AGENCY, E. AND H. HEADS OF MEDICINES AGENCIES, *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VIII post-authorisation safety study (PASS)*, 2012: London.
325. TAVASSOLI, N., *Nouvelles Méthodes de Mesure du Risque Médicamenteux en Pharmacovigilance*, 2010, Université de Toulouse. p. 180.
326. *règlement du Conseil (CEE) 2309/93 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne pour l'évaluation des médicaments*, in 2309/93, U. Européenne, Editor 22 juillet 1993, JO L n° 214 du 24. 8. 1993.
327. EMA. *CHMP: Overview*. 2012 [cited 2012 12 février 2012]; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000095.jsp&murl=menus/about_us/about_us.jsp&mid=WC0b01ac0580028c7a.
328. *Règlement CE/1234/2008 de la Commission concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)*, 24 novembre 2008 JO L 334 du 12.12.2008, p. 7–24.
329. *Directive 2004/27/CE modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain*, Parlement européen et Conseil, Editor 31 mars 2004, JO L 136 du 30.4.2004, p. 34–57.
330. HERXHEIMER, A., *Looking at EU pharmacovigilance*. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2011. **67**(11): p. 1201-1202.

331. MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE LA SÉCURITÉ SOCIALE DU LUXEMBOURG - DIVISION DE LA PHARMACIE ET DES MÉDICAMENTS. *Pharmacovigilance*. 2011 22 février 2011 [cited 2012 12 février 2012]; Available from: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/surveil-medic-apres-mise-marche/pharmacovigilance/index.html>.
332. AGENZIA ITALIANA DI FARMACO. *Rete Nazionale di Farmacovigilanza*. [cited 2012 24 mars 2012]; Available from: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/rete-nazionale-di-farmacovigilanza>.
333. UPPSALA MONITORING CENTER AND DR MAURA VENEGONI, *The Italian system of Pharmacovigilance : Characteristics and perspectives*. UPPSALA REPORTS, 2008. **41**.
334. *circolare n. 12 : Note esplicative al decreto legislativo 18 febbraio 1997, n.44: "Attuazione della direttiva 93/39/CEE che modifica le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE relative ai medicinali"*, 24 septembre 1997, Gazzetta Ufficiale n. 54 del 6 marzo 1997.
335. COBERT, B., *Cobert's Manual of Drug Safety and Pharmacovigilance* 2011: Jones & Bartlett Learning.
336. JÜRGENS, C.G.K., *Quality Assurance of Investigator Initiated Clinical Trials in Oncology - From Protocol Development to Publication*, in *Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin-Pädiatrische Hämatologie und Onkologie* 2005, Universitätsklinikum Münster: Münster. p. 171.
337. KARGE, M., *Pharmacovigilance ADR reports from 2002 to 2011 in Germany*, G. Mathieu, Editor 2012, BfArM: Bonn.
338. CBGMEB. *how is pharmacovigilance organised?* 2008 [cited 2012 10 avril]; Available from: <http://www.cbg-meb.nl/CBG/en/human-medicines/pharmacovigilance/how-is-pharmacovigilance-organised/default.htm>.
339. LAREB. *Centre de Pharmacovigilance des Pays-Bas*. 2011 [cited 2012 10 avril]; Available from: <http://www.lareb.nl/>.
340. G.C. EKHART, *need information : Pharmacovigilance ADR reports from 2002 to 2011 in Netherland*, G. Mathieu, Editor 2012, LAreb: Hertogenbosch. p. 1.
341. VAN GROOTHEEST, A.C. AND L.T.W. DE JONG-VAN DEN BERG, *The role of hospital and community pharmacists in pharmacovigilance*. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 2005. **1**(1): p. 126-133.
342. BEGAUD, B., et al., *Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France*. *JAMA*, 2002. **288**(13): p. 1588.
343. ROBINET, A., *Rapport fait au nom de la commission des affaires sociales sur le projet de loi relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé*, Assemblée Nationale, Editor 2011.
344. GAUDELUS, J., *Vaccinologie* 2008: Doin.
345. LAPORTE, J.-R., *Connaissance des effets indésirables des médicaments : pour une pharmacovigilance plus ambitieuse*, La revue Prescrire, Editor 2010.
346. *Bill Inman*. *BMJ*, 2005. **331**(7530): p. 1477.
347. MEDICINES AND HEALTHCARE PRODUCTS REGULATORY AGENCY (MHRA). *New drugs and vaccines under intensive surveillance*. 2012 18 Janvier 2012 [cited 2012 21 janvier 2012]; Available

- from: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Howwemonitorthesafetyofproducts/Medicines/BlackTriangleproducts/index.htm>.
348. COMMISSION EUROPÉENNE, *Communiqué de presse IP/13/199 : Produits pharmaceutiques: un nouveau symbole pour repérer les médicaments qui font l'objet d'une surveillance supplémentaire*, 7 mars 2013.
 349. *Décret n° 2011-655 relatif aux modalités de signalement par les patients ou les associations agréées de patients d'effets indésirables susceptibles d'être liés aux médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique* 10 juin 2011.
 350. *Arrêté pris pour l'application des articles R. 5121-154, R. 5121-167 et R. 5121-179 du code de la santé publique et relatif aux modalités de signalement des effets indésirables par les patients et les associations agréées de patients* 10 juin 2011, JORF n°0136 du 12 juin 2011 page 10073 texte n° 19
 351. LOUËT, A.L.-L., *Détection du signal et fouille de données en Pharmacovigilance*, Centre Régional de Pharmacovigilance, Hôpital Européen Georges Pompidou, and Assistance Publique Hôpitaux de Paris-France, Editors. 2011.
 352. VILLERD, J. AND Y. TOUSSAINT, *AFC appliquée à la pharmacovigilance, extraction de motifs, aide à leur interprétation*, in *Journée des treillis clermontois 2009*: Clermont Ferrant.
 353. BOUSQUET, C., et al., *Revue des signaux générés par une méthode automatisée sur 3324 cas de pharmacovigilance*. *Thérapie*, 2006. **61**(1): p. 39-47.
 354. BEGAUD, B., *Utilisation de l'imputabilité en Pharmacovigilance de routine*, IGAS, Editor 2011.
 355. BUCHAN, N.S., et al., *The role of translational bioinformatics in drug discovery*. *Drug Discovery Today*, 2011. **16**(9–10): p. 426-434.
 356. MICOULAUD-FRANCHI, J.-A., *Un pas de plus vers une pharmacovigilance 2.0: Intégration des données du web communautaire à une pharmacovigilance plus alerte*. La Presse Médicale, 2011. **40**(9, Part 1): p. 790-792.
 357. GOOGLE. *Google Suivi de la Grippe*. 2012 [cited 2012 17 février 2012]; Available from: <http://www.google.org/flutrends/intl/fr/fr/#FR>.
 358. GINSBERG, J., et al., *Detecting influenza epidemics using search engine query data*. *Nature*, 2009. **457**(7232): p. 1012-1014.
 359. LEAMAN, R., et al. *Towards Internet-Age Pharmacovigilance: Extracting Adverse Drug Reactions from User Posts in Health-Related Social Networks*. in *Proceedings of the 2010 Workshop on Biomedical Natural Language Processing*. 2010. Association for Computational Linguistics.
 360. S. KARIMI, S.N.K., L. CAVEDON, *Drug Side-Effects: What Do Patient Forums Reveal?*, in *2nd International Workshop on Web Science and Information Exchange in the Medical Web MedEX 2011* 2011: Glasgow.
 361. GOETZ, T., *Practicing Patients*. The New York Times, 2008.
 362. *Patientslikeme*. 2012 [cited 2012 18 février 2012]; Available from: <http://www.patientslikeme.com/treatments/show/2421-duloxetine-side-effects-and-efficacy>.

363. FROST, J., et al., *Patient-reported outcomes as a source of evidence in off-label prescribing: analysis of data from PatientsLikeMe*. J Med Internet Res, 2011. **13**(1): p. e6.
364. Carenity. 2012 [cited 2012 20 février 2012]; Available from: <http://www.carenity.com/>.
365. PULLEY, J., et al., *Identifying Unpredicted Drug Benefit through Query of Patient Experiential Knowledge: A Proof of Concept Web-Based System*. Clinical and Translational Science, 2010. **3**(3): p. 98-103.
366. CHEE, B.W., R. BERLIN, AND B. SCHATZ, *Predicting adverse drug events from personal health messages*. AMIA Annu Symp Proc, 2011. **2011**: p. 217-26.
367. NIKFARJAM, A. AND G.H. GONZALEZ, *Pattern mining for extraction of mentions of Adverse Drug Reactions from user comments*. AMIA Annu Symp Proc, 2011. **2011**: p. 1019-26.
368. MALOUFR, D.B., SHERMAN A. , *Mining web texts for brand associations*, in *Proceedings of the AAAI – 2006 spring symposium on computational approaches to analyzing weblogs2006*.
369. BARUCH, J.J., *Progress in programming for processing English language medical records*. Ann N Y Acad Sci, 1965. **126**(2): p. 795-804.
370. WANG, X., et al., *Active computerized pharmacovigilance using natural language processing, statistics, and electronic health records: a feasibility study*. J Am Med Inform Assoc, 2009. **16**(3): p. 328-37.
371. BATES, D.W., et al., *Detecting adverse events using information technology*. J Am Med Inform Assoc, 2003. **10**(2): p. 115-28.
372. HONIGMAN, B., et al., *Using computerized data to identify adverse drug events in outpatients*. J Am Med Inform Assoc, 2001. **8**(3): p. 254-66.
373. ARAMAKI, E., et al., *Extraction of adverse drug effects from clinical records*. Stud Health Technol Inform, 2010. **160**(Pt 1): p. 739-43.
374. MIURA, Y., *Adverse Effect Relations Extraction from Massive Clinical Records*, in *Proceedings of the Second Workshop on NLP Challenges in the Information Explosion Era2010*: Pekin. p. pages 75–83,.
375. NADKARNI, P.M., *Drug safety surveillance using de-identified EMR and claims data: issues and challenges*. J Am Med Inform Assoc, 2010. **17**(6): p. 671-4.
376. FRIEDMAN, C., *Discovering Novel Adverse Drug Events Using Natural Language Processing and Mining of the Electronic Health Record*, in *Proceedings of the 12th Conference on Artificial Intelligence in Medicine: Artificial Intelligence in Medicine2009*, Springer-Verlag: Verona, Italy. p. 1-5.
377. DEMONACO, H.J., *Patient- and physician-oriented web sites and drug surveillance: bisphosphonates and severe bone, joint, and muscle pain*. Arch Intern Med, 2009. **169**(12): p. 1164-6.
378. PEARSON, J.F., C.A. BROWNSTEIN, AND J.S. BROWNSTEIN, *Potential for electronic health records and online social networking to redefine medical research*. Clin Chem, 2011. **57**(2): p. 196-204.

379. STANG, P.E., et al., *Advancing the science for active surveillance: rationale and design for the Observational Medical Outcomes Partnership*. Ann Intern Med, 2010. **153**(9): p. 600-6.
380. YUEYANG, A.L., *Medical Data Mining : improving information accessibility using Online Patient Drug Reviews*, in *Department of Electrical Engineering and Computer Science 2011*, Massachusetts Institute of Technology p. 91.
381. WICKS, P., et al., *Perceived benefits of sharing health data between people with epilepsy on an online platform*. Epilepsy & Behavior, 2012. **23**(1): p. 16-23.
382. BROWNSTEIN, C.A., et al., *The power of social networking in medicine*. Nat Biotechnol, 2009. **27**(10): p. 888-90.
383. COUTY, E. AND T. LESUEUR, *Les assises du Médicament : Rapport de Synthèse*, Ministère de la Santé, Editor 2011: Paris.
384. COUTY, E. AND T. LESUEUR, *Les assises du Médicament : Contributions transversales et Séances plénières*, Ministère de la Santé, Editor 2011: Paris.
385. DUCOT, B. *Intérêts et limites des méta-analyses*. Transcriptase, 1999. **77**.
386. PY, B., *Le secret professionnel*. La justice au quotidien 2005, Paris Budapest Torino: l'Harmattan. 1 vol. (136).
387. MALICIER, D., P. FEUGLET, AND F. DEVÈZE, *Le secret médical le dossier médical, la communication des pièces, les informations du malade* 2004: A. Lacassagne Éd. Eska. 143.
388. *Loi n°92-1336 relative à l'entrée en vigueur du nouveau code pénal et à la modification de certaines dispositions de droit pénal et de procédure pénale rendue nécessaire par cette entrée en vigueur*, 16 décembre 1992.
389. PELTIER, V., *Révélation d'une information à caractère secret – Conditions d'existence de l'infraction – Pénalités*. JurisClasseur Pénal Code, 25 janvier 2005. **Fascicule 20**.
390. *Loi n° 2002-303 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé*, 4 mars 2002, JORF du 5 mars 2002
391. PELTIER, V., *Révélation d'une information à caractère secret – Justification de la révélation*. JurisClasseur Pénal Code, 25 janvier 2005. **Fascicule 30**.
392. PY, B., *Secret Professionel*, in *Répertoire de droit pénal et de procédure pénale Dalloz*, Dalloz, Editor 2003 [mise à jour juin 2012].
393. CONTE, P., *Droit pénal spécial*. Manuels 2003, Paris: Litec. X-437.
394. BIOLAY, J.-J. AND V. ACTUALISÉ PAR DURAND, *Ventes Réglementées*. JurisClasseur Concurrence - Consommation, 2012. **Fascicule 909**.
395. *loi n° 80-512 du 7 juillet 1980, dite loi "Tallon" complétant l'article L. 605 et modifiant l'article L. 626 du Code de la santé publique et relative à l'innocuité des médicaments et à l'usage des substances vénéneuses*, 7 juillet 1980, Journal Officiel du 9 Juillet 1980.
396. CHEVRIER, É. AND Y. PICOD, *Code de la consommation commenté 2012* 2012: Dalloz-Sirey.
397. HALLOUARD, F., et al., *La dispensation pharmaceutique de médicaments en France. Partie II : les responsabilités pénales, civiles et disciplinaires*. Médecine & Droit, 2012. **2012**(116): p. e1-e15.

398. PRESCRIRE RÉDACTION, *Propositions d'amendements de Prescrire au Projet de loi relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé*. La revue Prescrire, 2011.
399. *Décret n° 2011-2118 relatif au développement professionnel continu des pharmaciens*, 30 décembre 2011, JORF n°0001 du 1 janvier 2012 page 36 texte n° 20.
400. *Décret n° 2011-2117 relatif au développement professionnel continu des sages-femmes* 30 décembre 2011, JORF n°0001 du 1 janvier 2012 page 34 texte n° 19.
401. *Décret n° 2011-2116 relatif au développement professionnel continu des médecins* 30 décembre 2011, JORF n°0001 du 1 janvier 2012 page 33 texte n° 18.
402. *Décret n° 2011-2115 relatif au développement professionnel continu des chirurgiens-dentistes* 30 décembre 2011, JORF n°0001 du 1 janvier 2012 page 31 texte n° 17.
403. *Décret n° 2011-2114 relatif au développement professionnel continu des professionnels de santé paramédicaux* 30 décembre 2011, JORF n°0001 du 1 janvier 2012 page 29 texte n° 16.
404. *Décret n° 2011-2113 relatif à l'organisme gestionnaire du développement professionnel continu* 30 décembre 2011, JORF n°0001 du 1 janvier 2012 page 24 texte n° 15.
405. *Arrêté relatif au régime des études en vue du diplôme d'Etat de docteur en pharmacie*, 8 avril 2013 JORF n°0098 du 26 avril 2013 page 7278
406. CHRISTENSEN, S.T., et al., *Pharmacy student driven detection of adverse drug reactions in the community pharmacy setting*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2011. **20**(4): p. 399-404.
407. GREEN, C.F., et al., *Attitudes and knowledge of hospital pharmacists to adverse drug reaction reporting*. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2001. **51**(1): p. 81-86.
408. INMAN, W.H.W., *Monitoring for Drug Safety* 1980: MTP Press Limited.
409. MAY, F., *Teaching and Learning Pharmacovigilance*, in *Pharmacovigilance* 2007, John Wiley & Sons, Ltd. p. 619-632.
410. LECLERCQ, D. *Votes en amphithéâtre électronique pour animer de grands auditoires universitaires selon six paradigmes d'apprentissage/enseignement*. in *Apprendre et enseigner autrement*. . 1999. Montreal: Ecole des Hautes Etudes Commerciales.
411. THIENPONT, M., *Recherches sur les Boîtiers de Votes Électroniques : théories, contenus et méthodes*. *Revue des Sciences et Technologies de l'Information et de la Communication pour l'Education et la Formation*, 2010. **17**: p. 19.
412. KAY, R. AND L. KNAACK, *Exploring the Use of Audience Response Systems in Secondary School Science Classrooms*. *Journal of Science Education and Technology*, 2009. **18**(5): p. 382-392.
413. GILLES, J., P. DETROZ, AND J. BOURGUIGNON, *Les questionnaires à choix multiple: utilisation pour l'enseignement en groupe avec boîtiers électroniques*. *Revue Médicale de Liège*, 2000. **55**(12): p. 1047-1050.
414. GALAND, B. AND M. FRENAY, *L'approche par problèmes et par projets dans l'enseignement supérieur: impact, enjeux et défis* 2005: Presses Universitaires de Louvain.
415. PROULX. *Une nouvelle formation par compétence en génie mécanique à l'université de Sherbrooke*. in « *L'approche par compétences à l'université : des débuts prometteurs* ».

- 2002 Conférence de l'Association Internationale de Pédagogie Universitaire AIPU-Amériques, Université du Québec à Montréal.
416. FAYOLLE, A. AND C. VERZAT, *Pédagogies actives et entrepreneuriat : quelle place dans nos enseignements ?* Revue de l'Entrepreneuriat, 2009. **8**(2): p. 1-15.
417. COUIX, N., *EVALUATION "CHEMIN FAISANT" et mise en acte d'une stratégie tâtonnante* in *La stratégie chemin faisant* (Avenier, M.J.)1997, Economica.
418. PERRENOUD, P., *Évaluation formative et évaluation certificative : postures contradictoires ou complémentaires ?* Formation professionnelle suisse, 2001: p. 25-28.
419. VASSEUR, F. *L'évaluation formative et l'évaluation sommative*. in *5 @ 7 pédagogique*. novembre 2005. Sherbrooke Cégep
420. BENRAOUANE, S.A., *Guide pratique du e-learning - Conception, stratégie et pédagogie avec Moodle: Conception, stratégie et pédagogie avec Moodle*2011: Dunod.
421. PRAT, M., *E-learning, réussir un projet: pédagogie, méthodes et outils de conception, déploiement, évaluation*2008: Éditions ENI.
422. MICHEL, C. AND S. ROUISSI, *E-learning : normes et spécifications*. Caractérisation des documents numériques avec LOM et IMS-QTI pour l'acquisition et l'évaluation des connaissances, 2003. **7**(1-2): p. 157-178.