

Séance du 8 février 2010

**Regard historique sur la mise en place
de la première vigilance française :
la pharmacovigilance**

par Jean-Pierre BLAYAC

De tout temps les médecins ont souhaité répondre aux espérances de leurs patients, même quand elles étaient irréalistes et ils leur ont parfois administré des substances d'efficacité limitée (ou nulle) qui s'illustraient par contre par une toxicité redoutable. Cela n'avait pas échappé à Molière qui faisait dire à un de ses personnages, dans le *Malade Imaginaire*, "Presque tous les hommes meurent de leurs remèdes et non pas de leurs maladies"⁽¹⁾. Il ne faut guère s'étonner de cela, puisqu'un pharmacologue anglais particulièrement clairvoyant avait noté, non sans humour, que beaucoup de médicaments et de toxiques (poisons) ne se distinguaient en fait que par l'intention dans laquelle ils avaient été donnés.

Pour ne pas trop caricaturer ce propos, nous dirons que le souci légitime d'éviter la iatrogénie était présent dans la "philosophie" médicale depuis fort longtemps et que le "primum non nocere" cher à Hippocrate a toujours habité tous les esprits.

La science du médicament, la pharmacologie moderne, s'est essentiellement développée dans la deuxième moitié du XX^e siècle. Elle est la fille de deux disciplines fondamentales : la chimie et la physiologie. Les nouvelles disciplines naissent le plus souvent à l'interface de deux ou plusieurs autres disciplines et se diversifient par le même mécanisme. L'essor de la pharmacologie a été si rapide et si manifeste que très vite tous les espoirs de guérison de maladies réputées incurables ou insuffisamment curables semblaient permis. En deux décades les principales grandes classes pharmacothérapeutiques ont été découvertes : sulfamides, antibiotiques, diurétiques, antihypertenseurs, psychotropes... la liste est fort longue. Durant toutes ces années, les médecins, les pharmaciens, les patients ont compté et n'ont compté que les réussites qui remplaçaient les échecs du passé. Comment aurait-il pu en être autrement ? Certes des effets indésirables, parfois redoutables, comme par exemple des décès par agranulocytose (diminution très importante des globules blancs) étaient notés, mais les succès thérapeutiques observés étaient en regard si conséquents...

Les effets indésirables étaient donc observés sans pour autant faire l'objet d'une démarche particulière, systématique ou préventive.

Il n'est pas question ici de faire l'analyse historique de la notion de iatrogénie médicamenteuse antérieure au drame de la thalidomide qui a en fait conditionné une prise de conscience d'une brutalité extrême.

I – Le drame de la thalidomide, quelques autres et tous les autres...

La découverte tardive de la toxicité de ce médicament a opéré auprès du monde médical, des patients et plus précisément des pharmacologues un véritable électrochoc où, à l'évidence, on ne pouvait plus continuer le développement de nouvelles molécules avec les mêmes références de pensées. Il s'agit en fait de la pire catastrophe que la médecine et la pharmacie aient eu à subir. Les faits : la thalidomide était à l'origine un tranquillisant, proche parent chimique d'un autre tranquilisant, celui-ci sans histoire. Distribué dans le monde entier, sauf en France, la thalidomide a connu un vrai succès commercial jusqu'à ce que ce médicament soit soupçonné de déclencher des névrites sévères. Des anomalies isolées de bébés atteints d'agénésie (non développement) des membres supérieurs ou inférieurs ont été notées. Ces anomalies qui peuvent survenir en dehors de tout contexte médicamenteux ne pouvaient être diagnostiquées qu'à la naissance, l'échographie n'existant pas encore. Le nombre d'enfants atteints paraissait plus important que ce qui était naturellement attendu ; certains, sans être sûr de la réalité du phénomène, mirent cette anomalie sur le compte des essais nucléaires. Ce n'est que plus tard, en 1961, qu'un lien de causalité fut mis en évidence⁽²⁾ et qu'environ 12.000 à 20.000 cas de tératogénicité furent établis.

Ce drame a eu pour conséquence de renforcer les études de tératogénicité préclinique (donc essentiellement animales) et de renforcer ainsi la sécurité des médicaments chez la femme enceinte. Mais les conséquences ont été beaucoup plus profondes. Ceci a montré qu'on ne pouvait pas simplement compter sur la simple surveillance des médecins, qu'il fallait mettre en place un véritable outil de veille sanitaire, prêt à analyser en permanence et pour tous les médicaments la potentialité de survenue d'un effet indésirable non répertorié, non prévu. C'est ainsi que suivant la formule simple qui est "plus jamais ça", l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a imaginé la mise en place d'un système de pharmacovigilance.

Mais un drame n'arrive jamais seul. Dans le même domaine, ô combien sensible de la femme enceinte et des nouveau-nés, quelques années après, est survenu ce qu'il est convenu d'appeler l'affaire du diéthylstilbestrol, commercialisé sous le nom de Distilbène® et utilisé à partir de 1948 dans la prévention des avortements spontanés. Malgré le fait que dès 1953 il ait été prouvé que cet œstrogène de synthèse n'apportait pas de réel bénéfice dans cette indication, il continua à être largement prescrit. Jusque là, pas grand chose à redire, car de nombreux médicaments, surtout à cette époque, n'avaient pas fait montre d'efficacité et étaient pourtant très largement utilisés. Dans un tel cas de figure l'évaluation du rapport bénéfice/risque a quelque chance d'être défavorable, car le risque potentiel n'est jamais nul alors que le bénéfice escompté s'est ici rapidement avéré inappréciable, autrement dit si faible qu'on peut le considérer voisin de zéro.

Ce "médicament" a illustré combien ce raisonnement pouvait s'avérer exact. En effet en 1971, des auteurs américains ont mis en évidence une association significative sur le plan statistique entre la prise de Distilbène® par la mère durant la grossesse et la survenue de cancers génitaux (adénocarcinomes du vagin) chez les filles issues de cette grossesse, cancers inhabituels à cet âge (19 ans en moyenne)⁽³⁾. La fréquence de survenue est très faible : 1/1000 à 1/10000 filles exposées. D'autres

complications ont ensuite été découvertes : élévation de la fréquence des anomalies morphologiques de l'utérus, hypoplasie de l'utérus, du col de l'utérus ou utérus en T, altération de la fécondité, accroissement du risque de grossesse extra-utérine, d'avortement spontané et d'accouchement prématuré^(4,5) et même des anomalies de l'appareil génital chez le garçon^(6,7).

Ce drame a rappelé de manière cruelle, qu'un "médicament" peu ou pas efficace pouvait s'avérer redoutable par ses effets délétères. L'élément novateur que tout le monde a relevé dans cette histoire, est que les effets délétères pouvaient impliquer la génération suivante, et ce à une distance de 15 à 30 ans après le contact avec le produit. Ce cas douloureux apportait la preuve qu'une surveillance systématique et de longue durée était nécessaire dans l'évaluation de la dangerosité des substances pharmacologiques. La mise en place d'une pharmacovigilance intensive et systématique ne pouvait qu'être comprise de tous, spécialistes ou non.

Deux sans trois... Quelques années plus tard, une classe de médicaments dérivés de la vitamine A, les rétinoïdes, particulièrement efficaces dans le traitement de l'acné sévère rebelle aux traitements classiques, allait s'avérer extrêmement tératogène puisque 25% des embryons exposés sont touchés. Ces médicaments induisent des syndromes polymalformatifs, associant principalement des malformations craniofaciales, cardiaques et du système nerveux central. La différence était que cette fois-ci le risque avait été identifié très tôt par la pharmacovigilance américaine, ces produits ayant été commercialisés en premier aux USA. Des mises en garde précises ont été faites, contre-indiquant formellement l'utilisation de ces médicaments chez la femme enceinte ou chez les femmes en âge de procréer et non soumises à une contraception efficace. Le système de pharmacovigilance a exercé sa veille sanitaire comme pour tous les autres produits et a mis en évidence que, malgré toutes les recommandations, il arrivait que des femmes enceintes en consomment. Certes l'échographie était là, suffisamment performante pour pouvoir mettre en évidence des anomalies anatomiques du développement. Cependant, ces médicaments pouvaient induire des anomalies fonctionnelles, des troubles neurologiques extrêmement graves, sans anomalies de la morphogénèse, donc parfaitement indétectables par l'échographie. C'est ainsi qu'environ 50% d'enfants exposés in utero au cours du 1^{er} trimestre ont montré des déficits intellectuels, alors que 40% de ces enfants n'avaient aucune malformation associée⁽⁸⁾.

Les accidents médicamenteux induits par la thalidomide et le Distilbène® étaient d'autant plus insupportables qu'ils touchaient des enfants lors de leur conception, mais il ne faudrait pas croire que les effets délétères médicamenteux ne concernent que ce secteur.

Des effets graves médicamenteux peuvent hélas intéresser tous les domaines de la médecine : en effet un médicament peut être à l'origine de presque toutes les pathologies existantes, en les provoquant de novo ou en favorisant leur apparition. C'est ainsi que des médicaments aussi utilisés que l'aspirine peuvent induire des décès par toxicité hématologique et digestive ou que le paracétamol peut induire lors de surdosages, notamment par prises concomitantes de plusieurs antalgiques contenant cette molécule, des hépatites toxiques médicamenteuses mortelles si elles ne sont pas rapidement diagnostiquées. En simplifiant à peine, on pourrait dire que

tous les grands syndromes, toutes les grandes pathologies de la médecine peuvent relever d'une pathologie iatrogénique médicamenteuse. Ceci permet de noter l'étendue et la complexité du problème.

La pathologie iatrogénique (toute cause confondue, médicamenteuse ou non) est considérable ; elle est à la hauteur des technologies utilisées, des prises de risque assumées et également des succès de la médecine moderne. Pour les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU), on considère qu'elle touche en moyenne un patient sur trois. Ce chiffre est d'ailleurs le même pour tous les pays industrialisés ayant une médecine de développement comparable. Une étude menée dans les CHU et les Centres Hospitaliers Généraux montrait que 10,3% des patients hospitalisés un jour donné présentaient un effet indésirable médicamenteux. Dans 33% des cas, ces effets étaient graves s'avérant ainsi une cause importante de prolongation d'hospitalisation et une cause non négligeable d'hospitalisation directe. Ce pourcentage est variable suivant les spécialités et l'âge des patients pris en charge : très élevé dans les secteurs de réanimation, de psychiatrie ou de gériatrie notamment. Une partie de cette iatrogénie médicamenteuse s'avère évitable et tout l'intérêt est de pouvoir mettre en place une véritable politique de prévention⁽⁹⁾.

II – L'aiguillon de la mise en place de la pharmacovigilance...

Dès le drame de la thalidomide, au début des années 1960, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a été priée par ses organes délibérants de mettre au point des méthodes satisfaisantes pour identifier et surveiller le effets indésirables des médicaments. Un projet pilote a été mis sur pied en Virginie, aux Etats-Unis d'Amérique. Quelques années plus tard, le projet fut transféré au siège de l'OMS et vers la fin des années 1970, les activités opérationnelles ont été transférées à Uppsala en Suède, où un centre collaborateur a été créé. Le Centre collaborateur d'Uppsala reste un pilier essentiel du programme de l'OMS. Il a la responsabilité de la maintenance des bases de données constituées par les états participants. Ceci est d'autant plus important que les médicaments actuellement commercialisés sont présents sur les cinq continents.

III – La mise en place de la pharmacovigilance en France

Le concept et le terme même de pharmacovigilance marquait la volonté des professions concernées et de l'autorité administrative, d'affecter à la prise en charge d'un tel problème de Santé Publique des moyens propres, à la fois institutionnels et méthodologiques. Ce serait réécrire l'histoire que de dire que tous les esprits étaient prêts à adhérer à un tel système. Il n'est pas excessif de dire que les premiers "pharmacovigilants" ont exercé leur activité au début dans une semi-clandestinité. Les mentalités, les us médicaux sont souvent rétifs.

La première structure officielle mise en place en France a été le Centre National de Pharmacovigilance (CNP). Il s'est largement appuyé sur : l'expérience des responsables des Centres Anti-Poisons chargés de donner 24 heures sur 24 une réponse téléphonique aux appels urgents concernant les intoxications, les Ordres des Médecins et des Pharmaciens et enfin, le Syndicat National de l'Industrie

Pharmaceutique. Un mois après la mise en place par une des trois Directions du Ministère de la Santé de cette première structure, la deuxième direction de la Santé (la Direction Générale de la Santé) “répliquait” à cette initiative en créant 6 Centres Hospitaliers de Pharmacovigilance, coordonnés par une Commission de Pharmacovigilance Hospitalière. Ces 6 Centres étaient dirigés par 6 pharmacologues et/ou toxicologues qui avaient “la foi des charbonniers” et qui ont très largement participé à l’évolution du système mis en place de 1973 à 1976.

Un arrêté du Ministère de la Santé en décembre 1976 entérinait l’évolution du système, définitivement placé sous la tutelle de Direction de la Pharmacie et du Médicament. L’organigramme comprenait alors 15 Centres de Pharmacovigilance Hospitalière, décentralisés et coordonnés par la Commission Technique de Pharmacovigilance ; celle-ci était chargée d’émettre des propositions au Ministre de la Santé en matière de sécurité des médicaments.

En 1984, un décret a rendu la déclaration des effets indésirables inattendus ou toxiques obligatoires aux CRPV pour les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes. Cette déclaration obligatoire ne peut être adressée à l’industrie pharmaceutique, suivant en cela le principe selon lequel “on ne peut pas être juge et partie”. Les industriels sont tenus d’adresser les notifications qu’ils pourraient avoir eues à la Commission Nationale de Pharmacovigilance, c’est-à-dire au système officiel mis en place. Il est à remarquer que, curieusement les pharmaciens n’avaient pas été pris en compte dans ce système et, encore plus remarquable, que la plupart n’avaient que peu réagi. Cela pouvait paraître illogique et à leur demande, et de manière tout à fait légitime, l’obligation de déclaration a été étendue aux pharmaciens en 1995, avec l’adoption de deux décrets : l’un concernant l’organisation générale de la pharmacovigilance, l’autre la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang. Nous retiendrons cependant que l’essentiel de l’organisation du système français était mis en place dès 1984, les modifications réglementaires survenues par la suite n’ont concerné que des adaptations en somme mineures.

IV – Organisation actuelle de la pharmacovigilance française

Un système décentralisé

Les Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), au nombre de 31 actuellement, forment un réseau qui couvre l’ensemble du territoire, offrant ainsi une “surface d’écoute” considérable. Implantés dans des Centres Hospitaliers Universitaires, au sein d’un service de pharmacologie ou de toxicologie, leur caractère décentralisé favorise les échanges d’information avec les professionnels de santé et caractérise le système français. Ce système est, par son concept, unique dans la Communauté Européenne, même si certaines de ses composantes ont été copiées. Comme le Pr R. Royer avait souvent plaisir à le rappeler, ce système affirme le caractère résolument médical de la Pharmacovigilance, l’effet indésirable étant considéré à l’instar d’une infection, d’une tumeur par exemple, comme une alternative possible d’un diagnostic étiologique.

Les 31 CRPV assument essentiellement trois missions :

1) *Le recueil et l'évaluation des informations sur les effets indésirables adressés par les professionnels de santé*

Les CRPV documentent et valident la déclaration qui devient une observation de pharmacovigilance. Pour chaque observation de pharmacovigilance, la relation causale entre la prise du ou des médicaments suspects et la survenue de l'effet indésirable est évaluée selon la méthode française d'imputabilité^(10,11). Cette méthode d'évaluation repose sur l'analyse de critères chronologiques, sémiologiques et accessoirement bibliographiques mais n'est pas à proprement parler une méthode déterminant la responsabilité du médicament dans la survenue de l'effet indésirable, à l'encontre de ce que pensent les juristes⁽¹²⁾.

2) *Le renseignement et la diffusion d'information*

Les CRPV assurent également une mission de renseignement auprès des professionnels de santé. Cette activité couvre non seulement les informations relatives aux effets indésirables mais également toute information concernant le bon usage des médicaments : posologie, contre-indications, interactions médicamenteuses, etc.. Les CRPV peuvent évaluer les risques liés à une exposition médicamenteuse pendant la grossesse, l'allaitement, discuter l'origine médicamenteuse d'un symptôme clinique ou d'une anomalie biologique, voire proposer une aide à la prescription pour certains patients dits à risques. Au sein de leur région les CRPV participent aussi à la formation des professionnels de santé (cours, enseignements post-universitaires, etc.).

3) *Une mission d'expertise et de recherche*

Les CRPV sont chargés d'assurer une mission d'expertise auprès du Ministre chargé de la Santé et du Directeur Général de l'Afssaps. A la suite de l'identification d'un signal, ils peuvent être amenés à conduire des enquêtes de pharmacovigilance dans le but d'évaluer ou de contribuer à un risque médicamenteux. Les CRPV ont également pour mission de contribuer à des études pour améliorer les méthodes de détection des effets indésirables, pour faciliter la recherche de facteurs de risque et pour comprendre les mécanismes de déclenchement des effets indésirables.

... **Mais aussi un système centralisé** pour permettre une prise de décision cohérente et argumentée.

1) *Le Comité Technique de Pharmacovigilance*

Composé des représentants des 31 CRPV, il se réunit à l'Afssaps une fois par mois, environ. Il est chargé de préparer les travaux de la Commission Nationale de Pharmacovigilance. Ses missions sont la coordination et l'évaluation des informations recueillies par les CRPV, la mise en place et le contrôle de la qualité des enquêtes de pharmacovigilance concernant un produit. Le pharmacovigilant chargé de l'enquête a toute latitude pour mener son travail comme il l'entend et ne peut se voir opposer quelque secret que ce soit. Il peut avoir notamment accès à toutes les données nationales et internationales concernant le médicament mis en cause. Le rapport terminé est présenté devant l'ensemble du Comité Technique qui souvent fait des remarques en vue de l'améliorer et dès qu'il sera suffisamment documenté il pourra être présenté à l'instance supérieure : la Commission Nationale de Pharmacovigilance.

2) La Commission Nationale de Pharmacovigilance

Il s'agit d'une instance destinée, au vu des travaux du Comité Technique, de donner un avis au Directeur Général de l'Afssaps. Elle est convoquée environ tous les deux mois, mais peut être amenée à siéger en session extraordinaire, si nécessaire. Le décret du 29 janvier 2004 a élargi sa composition à 39 membres⁽¹³⁾. Elle se prononce sur les résultats des enquêtes préparées par le Comité Technique et rend un avis qui peut aller de la simple surveillance du médicament à son retrait immédiat du marché, en passant par les modifications du libellé de l'Autorisation de Mise sur le Marché (restrictions d'indications, ajouts de contre-indications, précautions d'emploi, etc.) ou encore la diffusion d'une information destinée au corps médical sous forme de courrier, (équivalent des "Dear Doctor letters" des anglo-saxons), voire au grand public.

3) L'Afssaps

A travers son unité de pharmacovigilance l'Afssaps assure la mise en œuvre du système national de pharmacovigilance, en définit les orientations, anime et coordonne les actions des différents acteurs en veillant au respect des procédures de surveillance mises en place sur le territoire national. La pharmacovigilance française ne fonctionne pas de manière isolée et, comme nous l'avons vu, notre système national participe au programme de pharmacovigilance internationale placé sous l'égide de l'OMS en transmettant les observations recueillies sur le territoire français au Centre de surveillance d'Uppsala où elles sont évaluées puis saisies dans la base de données de l'OMS. En réciprocité, les pays collaborateurs peuvent consulter cette base afin d'obtenir des informations plus exhaustives. L'Europe de la pharmacovigilance s'est également mise en place et l'Agence française travaille en coordination avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) située à Londres. Les responsables de pharmacovigilance de chaque agence nationale se réunissent tous les mois à l'EMA au sein du groupe de travail européen de pharmacovigilance pour partager les données importantes provenant de leur territoire respectif et émettre des recommandations.

V – Evolution prévisible du système de pharmacovigilance

Le principe de l'organisation à la fois centralisée et décentralisée a fait ses preuves et n'est pas discuté. La pharmacovigilance fait à l'heure actuelle partie intégrante du développement de la politique de gestion des risques qui est mise en place dans les établissements de soins et elle s'articule parfaitement à la politique de qualité définie dans la loi HPST. Par contre des marges de manœuvres d'amélioration sont possibles par une meilleure déclaration des médecins des établissements de santé hors CHU, et des médecins libéraux. Une déclaration des effets indésirables faite directement par les patients est également à l'étude : c'est une voie difficile mais intéressante. A côté de la notification spontanée et de la déclaration obligatoire, les CRPV sont et seront de plus en plus impliqués dans des études de pharmacoépidémiologie (suivi de cohortes, études cas-témoins, etc.).

Conclusion

La pharmacovigilance est la première vigilance officielle à s'être développée en France. Elle a été ensuite suivie par d'autres vigilances : hématovigilance, matériovigilance, biovigilance, addictovigilance, réactovigilance. En 25 ans, elle est devenue un élément essentiel dans le dispositif de sécurité sanitaire. Elle poursuit le même objectif : assurer une surveillance active tout au long de la vie du médicament afin de garantir le bon usage de celui-ci et le maintien d'un rapport bénéfice attendu /risque encouru positif. La pharmacovigilance est bien plus qu'une activité de surveillance. Elle s'inscrit tout naturellement dans un processus plus large de prévention et d'évaluation du risque médicamenteux dans la pratique médicale quotidienne. Elle est actuellement fortement intégrée dans la démarche de gestion des risques et dans la démarche qualité des hôpitaux.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Molière, *Le Malade Imaginaire*. 1673, Acte III, Scène 3
- (2) McBride WG, *Thalidomide and congenital abnormalities*. Lancet 1961;ii:1358
- (3) Herbst AL et al. *Adenocarcinoma of the vagina*. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. N Engl J Med 1971;284(16):878-881
- (4) Kaufman RH, *Upper genital tract changes associated with exposure in utero to diethylstilbestrol*. Am J Obstet Gynecol 1977;128:51-59
- (5) Kaufman RH, *Upper genital tract changes and pregnancy outcome in offspring exposed in utero to diethylstilbestrol*. Am J Obstet Gynecol 1980;137:299-308
- (6) Gill WB, *Pathological semen and anatomical abnormalities of the genital tract in human male subjects exposed to diethylstilbestrol in utero*. J Urol 1977;117:477-480
- (7) Marluce Bibbo, *Follow-up study of male and female offspring of D.E.S. exposed mothers*. Obst Gynecol 1977;49:1-8
- (8) Adams J, *High incidence of intellectual deficits in 5 year old children exposed to isotretinoin in utero*. Teratology 1990;41:614
- (9) Imbs JL, Pouyanne P, Haramburu F, Welsch M, Decker N, Blayac JP, Bégaud B et le réseau des Centres régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), *Iatrogénie médicamenteuse : estimation de sa prévalence dans les hôpitaux publics français*. Therapie 1999;54:21-27
- (10) Dangoumau J, Evreux JC, Jouglard J, *Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments*. Therapie 1978;33:373-381
- (11) Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G, *Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France*. Therapie 1985;40:111-118
- (12) Lagier G, Dally S, Fournier E, *Imputabilité n'est pas synonyme de responsabilité*. Therapie 1986;41:215-217
- (13) Décret n°2004-99 du 29 janvier 2004 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique. JO du 31 janvier 2004:2239-2242