



HAL
open science

La pharmacovigilance aux niveaux français et européen en 2011

Cécile Duret

► **To cite this version:**

Cécile Duret. La pharmacovigilance aux niveaux français et européen en 2011. Sciences pharmaceutiques. 2012. hal-01770628

HAL Id: hal-01770628

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770628v1>

Submitted on 8 Jan 2025

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2012

FACULTE DE PHARMACIE

LA PHARMACOVIGILANCE
AUX NIVEAUX FRANÇAIS ET EUROPEEN
EN 2011

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 15 mai 2012

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Cécile DURET**

née le 02 août 1985 à Nancy (54)

Directrice de thèse

Mme le Professeur Michèle GERMAN

Membres du Jury

Président : M. Philippe MAINCENT, Professeur, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine

Juges : Mme Michèle GERMAN, Professeur, Faculté de Pharmacie, Paris-Sud
M. Philippe TRECHOT, Praticien Hospitalier, CRPV de Nancy
M. Pierre BAC, Professeur, Faculté de Pharmacie, Paris Sud

UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2011-2012

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement

Pharmaceutique Hospitalier :

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Faculté de Pharmacie

Présentation

ENSEIGNANTS	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ ☒	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Louis MERLIN ☒	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Max HENRY	87	<i>Botanique, Mycologie</i>
Pierre LABRUDE	86	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>
MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>

Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie

Faculté de Pharmacie

Présentation

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Santé publique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV ☞	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ☞	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER

86 *Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD

11 *Anglais*

☒ En attente de nomination

**Discipline du Conseil National des Universités :*

80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé

82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse,

Madame le Professeur Michèle German,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse.

Pour la confiance que vous m'avez accordée.

Pour votre investissement, votre disponibilité et vos précieux conseils.

Veillez croire en ma profonde reconnaissance et trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

A mon président de jury,

Monsieur le Professeur Philippe Maincent,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse.

Pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

A mes juges,

Monsieur Philippe Tréchet,

Pour votre accueil chaleureux au CRPV de Nancy

Pour votre gentillesse et pour votre disponibilité.

Pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Pierre Bac,

Pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

A mes parents,

A mes frères,

A ma famille,

A Eugène,

A mes amis,

Merci pour leur fidèle soutien.

SOMMAIRE

ABREVIATIONS.....	5
SOMMAIRE DES FIGURES	7
SOMMAIRE DES TABLEAUX	8
SOMMAIRE DES ANNEXES.....	9
INTRODUCTION	10
PARTIE 1 : LES SYSTEMES FRANÇAIS ET EUROPEEN DE PHARMACOVIGILANCE ACTUELS	12
1. LE SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE FRANÇAIS	17
1.1. Organisation	17
1.1.1. Une structure décentralisée	19
1.1.1.1. Professionnels de santé.....	19
1.1.1.2. Centres Régionaux de PharmacoVigilance (CRPV).....	19
1.1.2. Une structure centralisatrice.....	20
1.1.2.1. Comité Technique de PharmacoVigilance (CTPV).....	21
1.1.2.2. Commission Nationale de PharmacoVigilance (CNPV)	21
1.1.2.3. Agence Française de Sécurité SANitaire des médicaments et Produits de Santé (AFSSAPS)	22
1.2. Rôle des acteurs	25
1.2.1. L'AFSSAPS et le département de pharmacovigilance.....	25
1.2.2. Commission Nationale de PharmacoVigilance	28
1.2.3. Comité Technique de PharmacoVigilance.....	28
1.2.4. Centres Régionaux de PharmacoVigilance	28
1.2.5. Professionnels de santé.....	30
1.2.6. Patients et associations de patients.....	30
1.3. La détection des effets indésirables.....	31
1.3.1. Notification spontanée	31
1.3.1.1. Données générales	31
1.3.1.2. Formalité de déclaration	32
1.3.1.2.1. Que faut-il déclarer ?.....	32
1.3.1.2.2. Quand déclarer?.....	33
1.3.1.2.3. Qui doit déclarer ?.....	33
1.3.1.2.4. Comment déclarer ?.....	34
1.3.1.3. Imputabilité officielle	35
1.3.1.3.1. Définition	35
1.3.1.3.2. Imputabilité intrinsèque.....	35
1.3.1.3.3. Imputabilité extrinsèque	36
1.3.1.3.4. Avantages / Inconvénients	36

1.3.2.	Enquêtes de pharmacovigilance.....	39
1.3.2.1.	Suivi de pharmacovigilance	39
1.3.2.2.	Enquête de pharmacovigilance	39
1.3.2.2.1.	Déroulement	39
1.3.2.2.2.	Types de données de sécurité pris en compte.....	40
2.	LE SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE EUROPEEN.....	48
2.1.	Organisation	48
2.2.	Rôle des acteurs	51
2.2.1.	Agence européenne du médicament (EMA)	51
2.2.2.	Comité des Médicaments à usage humain (CHMP)	52
2.2.3.	Groupe européen de travail sur la pharmacovigilance (PhWP)	52
3.	LE SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE INDUSTRIEL	55
3.1.	Organisation	55
3.2.	Mission	56
PARTIE 2 : LES REFORMES AU SEIN DES SYSTEMES FRANÇAIS ET EUROPEEN DE PHARMACOVIGILANCE.....		61
1.	LE SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE FRANÇAIS	62
1.1.	Les raisons d'une réforme.....	62
1.1.1.	Faits marquants de la pharmacovigilance française	62
1.1.2.	Le drame Médiateur®	63
1.2.	La réforme, une loi sur le renforcement de la sécurité sanitaire (30).....	66
1.2.1.	Travaux préparatoires	66
1.2.2.	Evolution du texte de loi en 2011.....	68
1.2.3.	Contenu général	69
1.3.	Les nouvelles mesures.....	69
1.3.1.	Un système plus exigeant.....	69
1.3.1.1.	Suivi renforcé des études cliniques de sécurité post-AMM.....	69
1.3.1.2.	Mise en place plus systématique d'essais cliniques contre des stratégies thérapeutiques	71
1.3.2.	Un système plus réactif	73
1.3.2.1.	Accès à des données complémentaires	73
1.3.2.1.1.	Accès au Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM)	73
1.3.2.1.2.	Déclaration des EI par les patients et les associations de patients... ..	76
1.3.2.2.	Facilités pour modifier, suspendre ou retirer une AMM	77
1.3.2.3.	Réévaluation plus fréquente du rapport bénéfice / risque	79
1.3.2.3.1.	Des AMM nouvellement octroyées.....	79
1.3.2.3.2.	Des AMM anciennement octroyées.....	80
1.3.2.4.	Réorganisation de l'AFSSAPS.....	83
1.3.3.	Un système plus indépendant.....	87
1.3.3.1.	Déclaration Publique d'Intérêt par de nombreux acteurs de la santé.....	87

1.3.3.2.	Déclaration des conventions et avantages consentis par les industries pharmaceutiques	89
1.3.3.3.	Financement public de l'agence.....	91
1.3.4.	Un système plus vigilant.....	92
1.3.4.1.	Encadrement renforcé des prescriptions hors-AMM	92
1.3.4.2.	Prescription en Dénomination Commune Internationale (DCI).....	93
1.3.4.3.	Certification des Logiciels d'Aide à la Prescription (LAD) et des Logiciels d'Aide à la Dispensation (LAD)	94
1.3.4.4.	Visite médicale collective à l'hôpital	95
1.3.4.5.	Instauration d'un contrôle a priori de la publicité faite aux professionnels de santé	97
1.3.4.6.	Encadrement renforcé des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU).....	98
1.3.5.	Une meilleure communication.....	101
1.3.5.1.	Portail internet d'information sur les médicaments.....	101
1.3.5.2.	AFSSAPS-Info	102
1.3.6.	Un système plus transparent dans ses prises de décisions.....	102
1.3.6.1.	Publication de la liste des médicaments sous surveillance renforcée... ..	102
1.3.6.2.	Enregistrement vidéo, publication des compte rendus des réunions de l'agence	103
2.	LE SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE EUROPEEN.....	106
2.1.	Les raisons de la réforme	106
2.2.	La réforme, la directive 2010/84/UE et le règlement 1235/2010	107
2.2.1.	Evolution de la directive au cours de 2011	107
2.2.2.	Contenu général	107
2.3.	Les mesures.....	108
2.3.1.	Un système où les rôles sont clarifiés	108
2.3.1.1.	Autorités compétentes nationales.....	108
2.3.1.2.	Titulaires d'AMM.....	108
2.3.1.3.	Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC)	108
2.3.2.	Un système plus transparent.....	110
2.3.2.1.	Mise en place d'un portail internet sur le médicament.....	110
2.3.2.2.	Données d'Eudravigilance accessibles au public.....	111
2.3.2.3.	Publication de la surveillance bibliographique dans Eudravigilance	111
2.3.3.	Un système plus réactif	112
2.3.3.1.	Eudravigilance, point de collecte unique des EI.....	112
2.3.3.2.	Encourager la déclaration par les patients.....	112
2.3.3.3.	Procédure d'urgence de l'Union Européenne.....	113
2.3.4.	Un système plus exigeant.....	114
2.3.4.1.	PSUR intégrant l'évaluation des bénéfices et des risques	114

2.3.4.2.	Généralisation des Plans de Gestions de Risque (PGR)	115
2.3.4.3.	Demande renforcée de la mise en place d'études d'efficacité et de sécurité post-AMM	115
2.3.4.4.	Mise en place d'un dossier permanent du système de pharmacovigilance (PSMF).....	116
2.3.4.5.	Davantage d'études de pharmaco-épidémiologie provenant du ENCePP	117
3.	APERÇU DES SYSTEMES DE PHARMACOVIGILANCE AUX ETATS-UNIS ET AU ROYAUME-UNI.....	119
3.1.	La stratégie américaine de pharmacovigilance.....	119
3.2.	La stratégie anglaise de pharmacovigilance	121
3.3.	Comparaison des différents systèmes de pharmacovigilance.....	123
	CONCLUSION	125
	ANNEXES	127
	BIBLIOGRAPHIE.....	132

ABREVIATIONS

AFSSAPS :	Agence Française de Sécurité SANitaire des Produits de Santé (jusqu'en 2011)
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament (depuis 2012)
ATU :	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CE :	Commission Européenne
CHMP :	Committee for Medicinal Products for Human use, comité européen des médicaments à usage humain
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CIP :	Code d'Identification de la Présentation
CNAM :	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie
CRPV :	Centre Régional de PharmacoVigilance
CTPV :	Comité Technique de PharmacoVigilance
DCI :	Dénomination Commune Internationale
DCP :	DeCentralised Procedure, Procédure Décentralisée
DEMEB :	Direction de l'Evaluation des MEdicaments et des produits Biologiques
DPI :	Déclaration Publique d'Intérêt
EEA:	European Economic Area, espace économique européen
EI :	Effet Indésirable
EIG :	Effet Indésirable Grave
EIGI :	Effet Indésirables Grave et Inattendu
EII :	Effet Indésirable Inattendu
EMA :	European, Medicine Agency, agence européenne du médicament
ENCePP :	European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance, réseau européen de centres de pharmaco-épidémiologie et de pharmacovigilance
FDA :	Food and Drug Administration, autorité compétente américaine
GPRD :	General Practice Research Database, base de donnée anglaise
HAS :	Haute Autorité de Santé
HTAP :	HyperTension Artérielle Pulmonaire
IGAS :	Inspection Générale des Affaires Sociales

INSERM :	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
INVS:	INstitut de Veille Sanitaire
LAD :	Logiciel d'Aide à la Dispensation
LAP :	Logiciel d'Aide à la Prescription
LEEM :	LEs Entreprises du Médicament
MHRA :	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, autorité compétente anglaise
MRP :	Mutual Reconnaissance Procedure, procédure de reconnaissance mutuelle
NICE :	National Institute for health and Clinical Expertise
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PGR :	Plan de Gestion de Risque
PhWP :	Pharmacovigilance Working Party, groupe européen de travail sur la pharmacovigilance
PMSI :	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations
PRAC :	Pharmacovigilance Risk Assessment Advisory Committee, Comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance
PSMF :	Pharmacovigilance System Master File, dossier permanent du système de pharmacovigilance
PSUR :	Periodic Safety Update Report, rapport périodique de sécurité actualisé
RCP :	Résumé des Caractéristiques du Produit
RTU :	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SNIIRAM :	Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
URCAM :	Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie
USA :	United States of America

SOMMAIRE DES FIGURES

Figure 1 :	Organisation générale du système de pharmacovigilance français (9).....	18
Figure 2 :	Carte et liste des Centres de Régionaux de PharmacoVigilance en France (10)	19
Figure 3 :	Organisation de l'AFSSAPS en janvier 2011 (12).....	24
Figure 4 :	Répartition des notifications spontanées entre les différents acteurs de santé en 2010 auprès de l'AFSSAPS (15)	32
Figure 5 :	Principe d'une étude de cohorte (23).....	45
Figure 6 :	Principe d'une étude cas-témoin (23).....	46
Figure 7 :	Organisation du système de pharmacovigilance européen	49
Figure 8 :	Evolution du texte de loi sur le renforcement de la sécurité sanitaire en procédure accélérée	68
Figure 9 :	Projet de réorganisation de l'AFSSAPS voté en octobre 2011 (48)	84

SOMMAIRE DES TABLEAUX

Tableau 1 :	Articles déclenchant l'intervention du système de pharmacovigilance européen (8)	15
Tableau 2 :	Missions assurées par le Département de pharmacovigilance de l'AFSSAPS..	27
Tableau 3 :	Missions assurées par la CNPV	28
Tableau 4 :	Missions assurées par le CTPV.....	28
Tableau 5 :	Missions assurées par les CRPV	29
Tableau 6 :	Missions de pharmacovigilance assurées par les professionnels de santé.....	30
Tableau 7 :	Les principaux les alertes de sécurité médicamenteuse en Europe entre 1995 – 2007 et leur méthode de mise en évidence (20)	37
Tableau 8 :	Avantages et inconvénients de la notification spontanée (21-23)	38
Tableau 9 :	Missions du groupe de travail sur la pharmacovigilance	54
Tableau 10 :	Missions de pharmacovigilance des titulaires d'AMM.....	57
Tableau 11 :	Rapports ayant servi à l'élaboration de la loi sur le renforcement sanitaire...	67
Tableau 12 :	Domaines d'activités et implications du « Pharmacovigilance Risk Assessment Advisory Committee (PRAC) » (63).....	109
Tableau 13 :	Comparaison des différents systèmes de pharmacovigilance au niveau international (64).....	123

SOMMAIRE DES ANNEXES

Annexe 1 :	Formulaire Cerfa n°10011*02 à remplir par les professionnels de santé (66).	127
Annexe 2:	Tableaux de décisions permettant de déterminer l'imputabilité intrinsèque des effets indésirables médicamenteux (67)	129
Annexe 3:	Formulaire de signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament (68).....	130

INTRODUCTION

Chaque année, les autorités compétentes délivrent des autorisations de mise sur le marché (AMM) aux nouveaux médicaments élaborés par les industries pharmaceutiques. Ces médicaments viennent étoffer l'arsenal thérapeutique à disposition des professionnels de santé et représentent autant de nouvelles solutions thérapeutiques pour combattre les maladies. Cependant, malgré leurs effets thérapeutiques, force est de constater que les effets indésirables (EI) qu'ils sont susceptibles d'engendrer peuvent figurer dans certains pays parmi les premières causes d'hospitalisation (1-3). En amont de l'AMM, des essais cliniques sont demandés aux industries pharmaceutiques, cependant une fois l'AMM octroyée, certains risques liés au médicament demeurent inconnus car la sécurité du médicament n'est éprouvée dans les essais cliniques qu'à court terme, dans des conditions « privilégiées », sur un nombre limité de sujets soigneusement sélectionnés (4). Pour sauver des vies et réduire les dépenses de santé liées aux EI, il est donc primordial pour un pays de disposer d'un système de pharmacovigilance efficace détectant rapidement tout problème de sécurité lié à un médicament. La pharmacovigilance, comme l'énonce l'article R5121-150 du Code de la Santé Publique en France, « a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain » (5). Elle assure la sécurité d'emploi des médicaments. Elle comprend :

- ✓ le recueil d'information sur les EI,
- ✓ l'enregistrement de ces informations,
- ✓ l'évaluation de ces informations pour établir un profil de sécurité des médicaments,
- ✓ la mise en place d'enquêtes ou d'études supplémentaires pour analyser les risques,
- ✓ la prise de mesures correctives (précaution ou restriction d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit),
- ✓ la communication vers les professionnels de santé et le public de toute information concernant la sécurité des médicaments,
- ✓ la participation à la politique de santé publique de lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse.

L'obtention d'un système de pharmacovigilance plus performant et sécurisant étant un souhait continu, les systèmes français et européen de pharmacovigilance sont actuellement en pleine mutation.

La première partie de cette thèse présentera la façon dont les EI sont pris en charge avant la mise en place de cette réforme. Elle exposera l'organisation et les rôles de chacun des acteurs des systèmes publics français et européen de pharmacovigilance ainsi que du système privé de pharmacovigilance des industries pharmaceutiques.

La deuxième partie exposera les changements dans la prise en charge des EI liés à un médicament après la mise en place de ces réformes. Les raisons de la mise en place de ces réformes seront expliquées, les mesures principales qu'elles contiennent, leur nécessité et leur impact sur les différents acteurs des systèmes de pharmacovigilance français et européen.

**PARTIE 1 : LES SYSTEMES
FRANÇAIS ET EUROPEEN DE
PHARMAVOIGILANCE ACTUELS**

Un événement indésirable désigne toute manifestation indésirable survenant chez une personne pendant un traitement, qu'elle soit considérée ou non comme liée à un médicament. Au sein de l'ensemble des événements indésirables, on distingue un sous-groupe appelé les effets indésirables (EI), ils représentent l'ensemble des réactions nocives et non voulues liées à un médicament. Ils devront être pris en charge par un système de pharmacovigilance, système responsable de la surveillance et de l'évaluation de ce type de risque. En France, on peut distinguer 3 types différents de pharmacovigilance :

1. le système de pharmacovigilance français,
2. le système de pharmacovigilance européen,
3. le système de pharmacovigilance industriel.

Le système de pharmacovigilance industriel constitue le système de pharmacovigilance privé, c'est-à-dire géré par les industries pharmaceutiques. Il interviendra de façon systématique pour tous les EI en liaison avec un médicament que le laboratoire pharmaceutique commercialise.

Les systèmes français et européen de pharmacovigilance représentent le système de pharmacovigilance public indépendant. L'un ou l'autre intervient suivant le type de procédure par le quel le médicament suspecté a été mis sur le marché. Différents types de procédures sont définies par les textes européens (6,7) :

1. La procédure centralisée :

Le principe de cette procédure est que le laboratoire pharmaceutique, sous réserve d'une évaluation positive, peut recevoir à partir du dépôt d'un seul dossier à l'Agence Européenne du Médicament (European Medicine Agency, EMA) une seule Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) valable pour l'ensemble des pays l'espace économique européen (European Economic Area, EEA) soit les 27 Etats Membres (EM) plus la Norvège, l'Islande et le Lichtenstein. L'AMM obtenue est délivrée par la Commission Européenne. Cette procédure est obligatoire pour certains médicaments :

- ✓ les médicaments issus d'un procédé biotechnologique,
- ✓ les médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active dans les domaines suivants : SIDA, cancer, maladies neuro-dégénératives,

diabète, maladies auto-immunes et autres dysfonctionnement immunitaires, maladies virales,

- ✓ les médicaments désignés comme des médicaments orphelins.

La procédure est optionnelle mais reste ouverte également à tout médicament apportant une innovation significative thérapeutique, scientifique ou technique et à tout produit dont l'autorisation aurait un intérêt pour la santé publique humaine. Cette procédure est de plus en plus utilisée par les laboratoires pharmaceutiques.

Dans le cas où l'EI est dû à un médicament enregistré selon cette procédure, seul le système de pharmacovigilance européen interviendra. L'autorité compétente française, l'Agence Française de la Sécurité Sanitaire des produits de santé (AFSSAPS jusqu'en 2011, devenue l'ANSM, l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé en 2012) n'intervient que pour alimenter la base de pharmacovigilance européenne Eudragilance, mais la surveillance, l'évaluation et les décisions concernant le risque de l'EI médicamenteux se feront au niveau européen.

2. La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP)

Dans cette procédure, un médicament est déjà commercialisé dans un pays. Une AMM a donc déjà été octroyée à ce médicament par ce pays. Ce pays constitue l'EM de référence. Cependant, le laboratoire pharmaceutique peut « étendre » son AMM à d'autres EM appelés EM concernés. Dans cette procédure, les EM concernés, c'est-à-dire les EM où le laboratoire pharmaceutique souhaite commercialiser son médicament, doivent reconnaître l'AMM délivrée initialement par l'EM de référence, à moins qu'ils estiment qu'il y ait un risque de santé publique pour leur population. Chaque AMM obtenue est délivrée par les autorités nationales compétentes de chaque EM ; cependant toutes les AMM sont « liées » entre elles. Par conséquent, lorsqu'un désaccord persiste entre différents EM ou qu'un risque important pour la santé publique est décelé par un EM, une procédure de renvoi (« referral procedure ») est déclenchée. L'idée avec ces procédures de renvoi est d'avoir une position commune et des mesures harmonisées dans l'ensemble de l'EEA. Le tableau 1 présente les articles permettant de déclencher une procédure de renvoi, ce sont surtout les articles 31 et 107 qui sont actuellement utilisés.

Tableau 1 : Articles déclenchant l'intervention du système de pharmacovigilance européen (8)

	Conditions des procédures de renvoi
Article 31	Lorsqu'un EM souhaite la réévaluation de la balance bénéfice / risque d'un médicament
Article 107	Lorsqu'un EM modifie, suspend ou retire une AMM sur son territoire en raison d'un problème de sécurité.

Ainsi si le médicament est enregistré selon cette procédure, l'EI sera surveillé par le système de pharmacovigilance français. Cependant pour des problèmes de sécurité importants, l'évaluation du risque et les prises de décisions se feront au niveau européen.

3. La procédure décentralisée (DCP)

Cette procédure s'applique aux médicaments qui n'ont pas encore d'AMM dans l'EEA. D'emblée l'entreprise pharmaceutique choisit son EM de référence et ses EM concernés. La procédure débutera avec la soumission simultanée d'un dossier identique à l'ensemble des EM choisis par le laboratoire pharmaceutique. Les médicaments enregistrés par la DCP sont ensuite régis par les mêmes règles que celles établies pour la MRP.

Ainsi l'EI d'un médicament enregistré par DCP sera surveillé, comme pour la RMP, par le système de pharmacovigilance français. Cependant, pour des problèmes de sécurité importants l'évaluation du risque et les prises de décisions se feront au niveau communautaire.

4. La procédure nationale

Ce type d'enregistrement limite la demande d'AMM à un seul EM. Dans ce cas, l'autorité compétente du pays en question est le seul responsable de la délivrance et du retrait de l'AMM du médicament. Cette procédure s'adresse essentiellement aux génériques, aux extensions de gamme de médicaments déjà sur le marché, aux nouvelles combinaisons.

Si l'EI provient d'un médicament enregistré par ce type de procédure, seul le système de pharmacovigilance français interviendra.

Même si la pharmacovigilance est une priorité nationale puisque l'Etat doit garantir la sécurité de ces citoyens, on s'aperçoit au travers de ces différents types de procédures que la pharmacovigilance s'inscrit de plus en plus dans une démarche globale européenne.

1. LE SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE FRANÇAIS

Le système de pharmacovigilance français est un système de surveillance de l'ensemble des médicaments et des produits de santé commercialisés sur le territoire français. Nous aborderons ici la pharmacovigilance des médicaments mais pas celle des dispositifs médicaux, des produits dérivés du sang et des médicaments psycho-actifs.

1.1. ORGANISATION

L'organisation du système de pharmacovigilance français repose sur une structure pyramidale où on distingue (figure 1) :

- ✓ **une structure décentralisée** représentée par les professionnels de santé et les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Les professionnels de santé notifient les EI aux CRPV qui recueillent et valident les informations grâce à la méthode d'imputabilité.
- ✓ **une structure centralisatrice** représentée par le Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV), la Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV) et l'Agence Française de la Sécurité Sanitaire des médicaments et des Produits de Santé (AFSSAPS) avec son Unité de Pharmacovigilance et son directeur général. L'ensemble de cette structure a pour mission principale l'évaluation de l'ensemble des données de pharmacovigilance fournies par l'industrie pharmaceutique et les CRPV. L'AFSSAPS est responsable de la prise de décision en matière de pharmacovigilance. L'AFSSAPS est tournée vers l'international puisqu'en constante interaction avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et les agences sanitaires d'autres états. L'AFSSAPS, autorité compétente de la France, est une agence d'expertise et d'évaluation placée sous la tutelle du Ministère de la Santé.

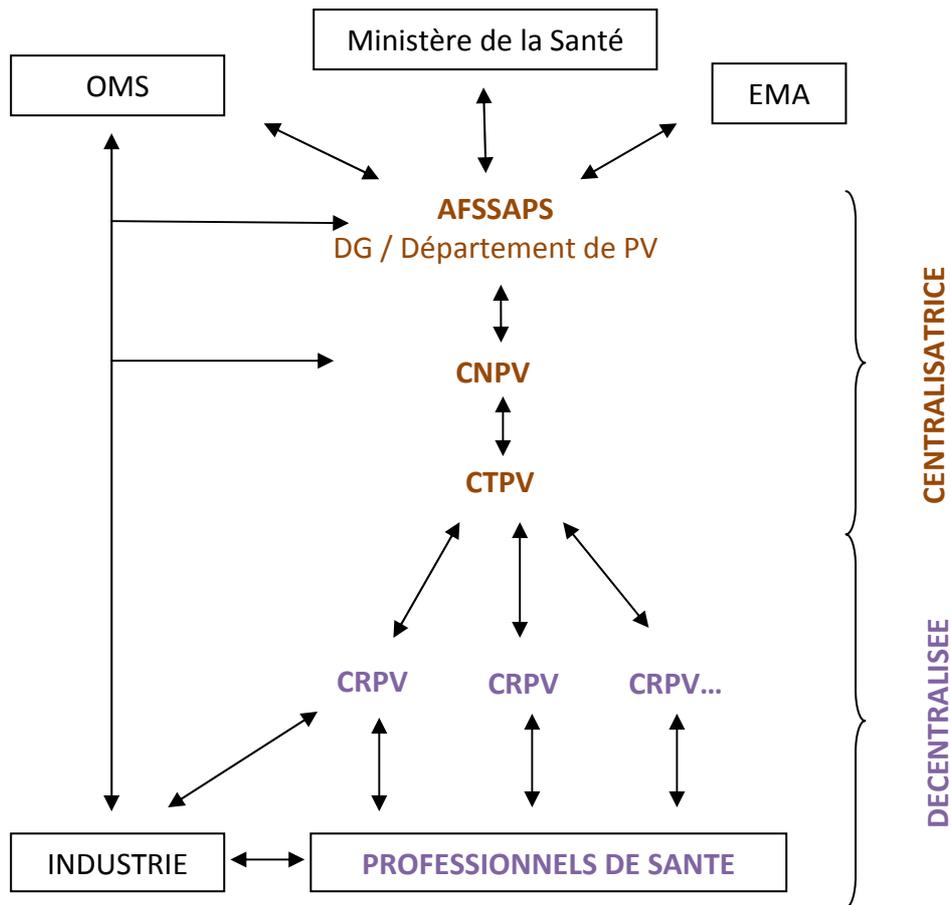


Figure 1: Organisation générale du système de pharmacovigilance français (9)

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance, CTPV : Comité Technique de Pharmacovigilance, CNPV : Commission Nationale de Pharmacovigilance, Département de PV : Département de PharmacoVigilance, DG : Directeur Général, OMS : Organisation Mondiale de la Santé, EMA : Agence Européenne du Médicament

Dans ce système, l'EI présentant un risque de santé publique devra remonter la structure pyramidale depuis la structure décentralisée jusqu'à la structure centralisatrice avant que d'éventuelles études complémentaires soient mises en place et qu'une décision de modification, de suspension ou de retrait d'AMM du médicament concerné puisse être prise.

1.1.1. Une structure décentralisée

1.1.1.1. Professionnels de Santé

En premier lieu, l'EI devra être détecté par des professionnels de santé et notifié par ces mêmes personnes à un CRPV. En effet, les professionnels de santé ont l'obligation de signaler tout EI susceptible d'être lié à un médicament. La veille exercée par les professionnels de santé constitue la base réelle des données contenues dans le système de pharmacovigilance public. Chaque signalement sera collecté par l'un des CRPV français.

1.1.1.2. Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)

Les CRPV recevront les notifications de cet EI, valideront l'alerte et feront remonter à la structure centralisatrice la présence d'un EI potentiellement lié à un médicament et potentiellement dangereux pour la santé de la population.

Chaque CRPV est chargé du recueil des signalements d'une zone géographique définie (un seul ou plusieurs départements). Il en existe 31 en France (figure2) :



Figure 2 : Carte et liste des Centres de Régionaux de Pharmacovigilance en France (10)

En France, les CRPV constituent l'unité fonctionnelle du système de pharmacovigilance. Ce réseau de « terrain » est réparti de manière à favoriser les échanges de proximité avec les professionnels de santé. Les CRPV sont rattachés à une structure de pharmacologie, de pharmacologie clinique ou de toxicologie clinique d'un Centre Hospitalier Universitaire. Ce sont des structures relativement légères comme en témoigne la composition du Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy (11) :

- 1 responsable du CRPV : médecin formé à la pharmacologie ou à la toxicologie clinique ou justifiant d'une expérience pratique d'au moins trois ans en matière de pharmacovigilance
- 2 praticiens hospitaliers,
- 4 praticiens attachés,
- 1 secrétaire.

Les CRPV sont en contact avec la structure centralisatrice par l'intermédiaire de la base nationale de pharmacovigilance dans laquelle ils doivent reporter les notifications d'EI des professionnels de santé après leur validation par la méthode d'imputabilité. Ils sont également en relation avec la structure centralisatrice lors des CTPV et de la mise en place d'enquêtes de pharmacovigilance. Ils ont également une mission d'information auprès des professionnels de santé sur les EI médicamenteux.

1.1.2. Une structure centralisatrice

Une fois que les CRPV ont identifié un risque, ils alertent la structure centralisatrice et l'EI est évalué de manière successive par le Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV), la Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV) et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) devenue depuis 2012, l'Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments (ANSM)

1.1.2.1. Comité Technique de Pharmacovigilance

Le CTPV se réunit une fois par mois. Au cours de cette réunion, les membres de droit de la CNPV (cf paragraphe ci-dessous) ainsi qu'un représentant de chaque CRPV seront présents. Les cas marquants du mois de chaque CRPV seront passés en revue. Puis, selon un faisceau d'arguments (nombre de cas notifiés au niveau national, gravité de l'effet par rapports à la gravité de la maladie, probabilité que l'EI soit lié au médicament...), le CTPV décidera de transmettre ou non l'évaluation de l'EI à la CNPV.

Le CTPV a pour objectif de coordonner le recueil et l'évaluation des informations concernant les EI liés à un médicament. Le CTPV doit analyser les informations transmises par les CRPV et préparer les dossiers des médicaments où un risque médicamenteux a été évalué pour les transmettre au CNPV.

1.1.2.2. Commission Nationale de Pharmacovigilance

La CNPV est constituée par :

- 6 membres de droit : le directeur général de la santé, le directeur général de l'AFSSAPS (devenue l'ANSM en 2012), le directeur général de l'offre de soins, le directeur général de l'INSERM, le président de la commission nationale des médicaments vétérinaires, le président de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes.
- 33 membres nommés par le Ministre chargé de la Santé pour 3 ans :
 - 11 cliniciens,
 - 10 pharmacologues ou toxicologues,
 - 3 praticiens hospitaliers,
 - 1 pharmacien d'officine,
 - 1 personne représentant les associations de personnes malades et d'usagers du système de santé, 1 personne représentant les associations de consommateurs,
 - 1 personnalité compétente en matière de pharmacovigilance,

- 1 médecin choisi par l'Académie nationale de médecine,
- 1 pharmacien choisi par l'Académie nationale de pharmacie,
- 2 personnalités choisies en raison de leur compétence en pharmaco-épidémiologie,
- 1 représentant du comité technique de toxicovigilance.

La CNPV se réunit une fois tous les 2 mois. Au cours de cette réunion, la CNPV évaluera le risque de l'utilisation d'un médicament et formulera un avis sur les mesures à prendre pour gérer ce risque (ex : suspension d'AMM, mises en place enquêtes de pharmacovigilance...). Cet avis est ensuite communiqué au Directeur Général de l'agence.

1.1.2.3. Agence Française de Sécurité Sanitaire des médicaments et Produits de Santé

(Bien que depuis 2012 l'ANSM se substitue à l'AFSSAPS, le sigle AFSSAPS sera utilisé dans cette thèse car elle a été rédigée en 2011).

Suivant le type de procédure, la décision finale de retrait d'un médicament dangereux pour la santé publique appartient soit au Directeur Général de l'AFSSAPS, soit à l'EMA.

- ✓ Si le médicament responsable de l'EI a été enregistré en procédure nationale, le Directeur Général de l'AFSSAPS sera en mesure de retirer l'AMM de façon définitive. L'AFSSAPS sera également chargée de la communication de cette information aux différents acteurs de la santé.
- ✓ Si le médicament a été mis sur le marché par une procédure MRP ou DCP, le directeur général de l'AFSSAPS pourra suspendre temporairement l'AMM, mais la décision finale appartient à l'EMA car une procédure de renvoi sera déclenchée. La décision finale de l'EMA s'appliquera à l'ensemble de l'EEA et pourra même aller à l'encontre de ce que le directeur général de l'AFSSAPS souhaitait. Ainsi le système européen permet d'harmoniser les décisions dans l'EEA, mais il peut aussi parfois affaiblir les pouvoirs nationaux et créer un sentiment de confusion parmi les professionnels de santé et les patients (suspension puis remise sur le marché).

Par ailleurs, la coordination de l'ensemble du système de pharmacovigilance français est assurée, au sein de l'AFSSAPS, par le Département de pharmacovigilance. En janvier 2011, le Département de pharmacovigilance faisait partie du Service de l'évaluation et de la surveillance du risque et de l'information qui lui-même est rattaché à la Direction de l'Evaluation des MEDicaments et des produits Biologiques (DEMEB) (figure 3). Le Département de pharmacovigilance est divisé en 3 unités de pharmacovigilance : les deux premières unités gèrent les produits en fonction de la classe thérapeutique à laquelle ils appartiennent, la dernière unité gère les aspects juridiques aussi que la base nationale et européenne de pharmacovigilance. Comme nous le verrons dans la deuxième partie, cette organisation complexe a changé au cours de l'année 2011.

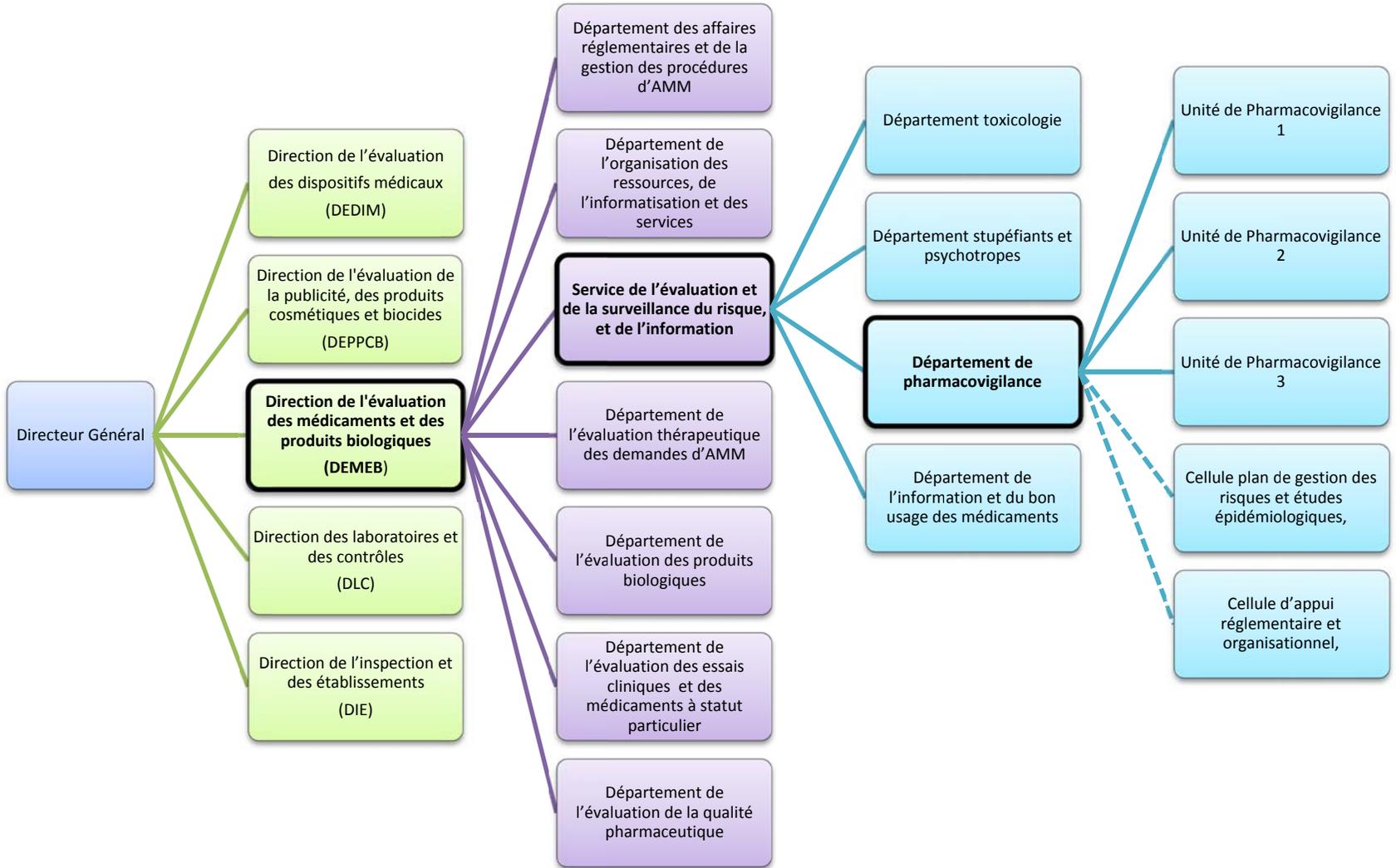


Figure 3 : Organisation de l'AFSSAPS en janvier 2011 (12)

Entouré en gras : Direction et Service auxquels appartient le département de pharmacovigilance de l'AFSSAPS

1.2. *ROLE DES ACTEURS*

Pour comprendre la façon dont un EI sera traité par le système de pharmacovigilance français, il est important de connaître le rôle et les missions de chacun des acteurs qui composent ce système d'après les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (13),. On peut distinguer : les titulaires d'AMM, les professionnels de santé, l'autorité compétente (AFSSAPS) avec le département de pharmacovigilance, la Commission nationale de pharmacovigilance (CNPV), le Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) et les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV).

1.2.1. L'AFSSAPS et le Département de pharmacovigilance

L'AFSSAPS est un établissement public de l'État à caractère administratif, placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé. Son domaine de compétence comprend aussi bien les médicaments que les produits destinés à un usage sanitaire (dispositifs médicaux, produits homéopathiques...). C'est une agence d'évaluation, d'expertise et de décision dans le domaine de la régulation sanitaire des produits de santé. L'objectif principal de l'AFSSAPS est d'assurer la protection de la santé publique en garantissant le meilleur niveau possible de sécurité d'emploi, de qualité et de bon usage des produits de santé compte tenu des bénéfices et des risques associés aux divers produits. En outre, l'AFSSAPS dans sa globalité assure :

- une mission d'évaluation du bénéfice et du risque avant leur commercialisation,
- une mission de contrôle de la sécurité des médicaments,
- une mission d'inspection des sites de fabrication des titulaires d'AMM,
- une mission d'information sur le bon usage des médicaments auprès des professionnels de santé et du public.

En matière de pharmacovigilance, l'AFSSAPS représente l'autorité compétente. Elle assure la mise en œuvre du système national de pharmacovigilance, définit les orientations de la pharmacovigilance, anime et coordonne les actions des intervenants et veille au respect des

procédures de surveillance des médicaments. En pratique, c'est le département de pharmacovigilance qui assure ces missions (tableau 2).

Tableau 2 : Missions assurées par le Département de pharmacovigilance de l'AFSSAPS

Mission 1 : Veille sanitaire et alerte	
1	Centraliser toute information sur les EI présumés des médicaments émanant de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), des autorités compétentes d'autres pays, des CRPV (notification spontanée, résultats d'enquêtes...) mais aussi des titulaires d'AMM (rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance, plan de gestion de risque, notifications d'EI...)
2	Evaluer la sécurité d'emploi pré et post AMM des médicaments en analysant l'ensemble des données de sécurité disponible. Rôle important à chaque évaluation de la balance bénéfice / risque du médicament. (obtention AMM, renouvellement d'AMM)
3	Apprécier toute demande d'enquête émanant du CTPV, CNPV, de la commission d'AMM, et fournir toute information utile au CRPV en charge de l'enquête
4	Promouvoir les études sur la sécurité post-AMM et les études permettant d'améliorer la connaissance et de prévenir la survenue des EI
5	Coordonner l'activité des CRPV
6	Assurer le secrétariat des CTPV, CNPV
7	Mettre en place des groupes de réflexion scientifique et méthodologique concernant la réalisation d'études ou de travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments
8	Etre en liaison permanente avec les autres directions de l'AFSSAPS et, en particulier, le comité de coordination des vigilances, les autres Unités de vigilance (matérovigilance, hémovigilance, réactovigilance, biovigilance...).
Mission 2 : Respect des obligations en matière de pharmacovigilance	
9	Veiller aux obligations réglementaires en matière de pharmacovigilance de chaque intervenant
Mission 3 : Pharmacovigilance européenne	
10	Participation au groupe de travail de pharmacovigilance du comité des médicaments à usage humain de l'EMA
11	Evaluer, à l'échelon européen, la sécurité d'emploi des médicaments d'un médicament en procédure centralisée lorsque la France est désignée comme rapporteur ou co-rapporteur
12	Assurer le lien avec les acteurs de la pharmacovigilance au niveau national
13	Informers l'EMA de tout EIG survenus en France via la base européenne de pharmacovigilance
14	Informers l'EMA de toute information nouvelle qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques d'un médicament
Mission 4 : Formation, information et communication	
15	Promouvoir la pharmacovigilance auprès des professionnels de santé
16	Informers les professionnels de santé, les patients, les CRPV, les titulaires d'AMM, les instances européennes et internationales de toute mesure prise en matière de pharmacovigilance.
17	Informers le titulaire d'AMM de toute notification d'EI grave survenant en France

1.2.2. Commission Nationale de Pharmacovigilance

La CNPV se prononce sur les conclusions des dossiers préparés par le CTPV, notamment les enquêtes de pharmacovigilance (tableau 3). C'est une instance consultative, mais les recommandations qu'elle émet pour prévenir ou réduire le risque dû à des médicaments seront soumises au Directeur Général de l'AFSSAPS.

Tableau 3 : Missions assurées par la CNPV

2	Donner un avis auprès du directeur général de l'AFSSAPS sur les mesures à prendre concernant le risque lié à l'utilisation du produit
3	Proposer au directeur général de l'AFSSAPS les enquêtes et travaux qu'elle estime utiles à l'exercice de la pharmacovigilance. Les enquêtes pourront être réalisées par les CRPV ou les titulaires d'AMM

1.2.3. Comité Technique de Pharmacovigilance

Les missions sont présentées dans le tableau 4

Tableau 4 : Missions assurées par le CTPV

2	Coordonner la collecte des informations sur les EI des médicaments
3	Evaluer les informations collectées
4	Proposer, coordonner, recenser et évaluer les enquêtes et travaux demandés aux CRPV et aux titulaires d'AMM

1.2.4. Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Les missions sont présentées dans le tableau 5

Tableau 5 : Missions assurées par les CRPV

Mission 1 : Recueil, évaluation des informations	
1	Recueillir et enregistrer les déclarations d'EI adressées par les professionnels de santé, les établissements publics de santé...
2	Evaluer les notifications en matière de gravité, de nouveauté, de fréquence et vérifier que ces nouvelles informations ne modifient pas le rapport bénéfice/risque du médicament
3	Evaluer le lien de causalité entre le médicament et la survenue d'EI présumés par la méthode d'imputabilité officielle
4	Effectuer la saisie informatique des notifications, accompagnées d'un résumé de synthèse dans la base nationale de données de pharmacovigilance
5	Transmettre sans délai au directeur général de l'AFSSAPS les Effets Indésirable Grave (mettant en jeu le pronostic vital) parmi l'ensemble des informations recueillies
6	Documenter l'évolution de l'EI, plus particulièrement celle concernant les Effets Indésirables Graves (mettant en jeu le pronostic vital) ou Inattendus (c'est-à-dire ne figurant pas sur le Résumé des Caractéristiques du Produit)
7	Archiver toutes les demandes d'information ou les notifications afin d'assurer une traçabilité
8	Coopérer avec le responsable de pharmacovigilance du titulaire d'AMM en particulier en cas d'effets indésirables présumés graves et inattendus
Mission 2 : Information, formation pour les professionnels de santé	
9	Assurer auprès des professionnels de santé, aux directeurs d'hôpital locaux une mission d'information concernant les effets indésirables médicamenteux, l'utilisation et le risque du médicament au cours de la grossesse et de l'allaitement, les interactions médicamenteuses...
10	Informé le notificateur des suites données à sa déclaration d'EI
11	Former les professionnels de santé en participant à sa formation initiale
Mission 3 : Expertise, conseil, enquête	
12	Remplir une mission d'expertise et de conseil auprès des établissements publics de santé ayant en charge la gestion des risques et / ou la coordination des vigilances
13	Promouvoir les activités de pharmacologie clinique et de pharmaco-épidémiologie, les études permettant d'améliorer la connaissance des EI au niveau local et régional
14	Participer à la mise en place d'un réseau de référents locaux de pharmacovigilance dans les établissements de santé
15	Conduire, en tant que rapporteur désigné par l'AFSSAPS, des enquêtes et des travaux en matière de pharmacovigilance ou concernant la pharmacovigilance d'un médicament
16	Collaborer à des études de pharmaco-épidémiologie
Mission 4 : Contribution au progrès scientifique	
17	Contribuer à l'amélioration des méthodes de pharmacovigilance, des connaissances et compréhension des EI des médicaments
18	Assurer une veille de la littérature scientifique

1.2.5. Professionnels de santé

Les missions sont présentées dans le tableau 6

Tableau 6 : Missions de pharmacovigilance assurées par les professionnels de santé

2	Mettre à disposition du CRPV des informations utiles à l'évaluation des EI suspecté
3	Conserver tous les documents sources relatifs à la notification et en informer les patients
4	Coopérer avec les structures de pharmacovigilance surtout pour les enquêtes particulières
5	Se tenir informer et tenir compte dans leur pratique professionnelle des données de sécurité des médicaments fournis par les autorités de santé

D'après l'article R5121-170 du Code de la Santé Publique (14), la notification de tout Effet Indésirable Grave (EIG) ou Inattendu (EII) est obligatoire pour les médecins, les chirurgiens-dentistes, les sages-femmes et les pharmaciens. La déclaration de ces EI est obligatoire pour les médecins, chirurgiens dentistes, sages-femmes qu'il ait ou non prescrit le médicament. Il n'y a aucun caractère disconfraternel à déclarer un EI d'un médicament prescrit par un confrère, de même qu'aucune sanction ne pourra être infligée à un professionnel de santé à la suite de la déclaration d'un EI d'un médicament qu'il a prescrit, ce qui compte étant la sécurité et l'intérêt des patients. Pour les pharmaciens, l'obligation de déclaration ne tient que pour les produits qu'il a délivrés.

Cependant il est vivement recommandé pour tout autre professionnel de santé que ceux cités ci-dessus de signaler à un CRPV un EI constaté qui pourrait être en lien avec un médicament.

1.2.6. Patients et associations de patients

Depuis 2002, les patients et association de patients sont reconnus pour avoir un rôle actif au sein du système national de pharmacovigilance. Les patients signalent de plus en plus souvent des EI aux CRPV des EI. Dans la deuxième partie, nous verrons que ce type de déclaration est légal depuis 2011.

1.3. LA DETECTION DES EFFETS INDESIRABLES

Après avoir expliqué le parcours de l'EI à l'intérieur du système de pharmacovigilance français et les rôles de chaque intervenant de ce système dans la prise en charge de cet EI, nous allons aborder les méthodes qui permettent de d'évaluer si l'EI détecté est dangereux ou pas pour la santé publique. En France, cette évaluation de l'EI est le résultat de :

- la notification spontanée et de la méthode d'imputabilité,
- des enquêtes de pharmacovigilance réalisées par les CRPV.

1.3.1. Notification spontanée

1.3.1.1. Données générales

La notification spontanée correspond à l'ensemble des déclarations d'EI présumés d'un médicament faite par les professionnels de santé à une structure de pharmacovigilance. En France, elle représente la principale méthode mise en place pour la détection des EI médicamenteux. L'objectif de la notification spontanée est de créer des alertes de pharmacovigilance en rassemblant des données sur des effets indésirables convergents. Ces alertes pourront conduire, après analyse de leur portée, à une intervention des autorités compétentes : mise en place d'enquêtes de pharmacovigilance, modifications du RCP du médicament, diffusion de nouvelles informations et, dans les cas les plus préoccupants, retrait du médicament du marché.

Cette méthode a permis de décrire, depuis de nombreuses années, le profil de sécurité de nombreux médicaments en situation réelle de prescription. La notification spontanée est donc la grande source d'informations qui enrichit, année après année, la banque française de pharmacovigilance. D'après le rapport 2010 de l'AFSSAPS (15), 31780 signalements ont été transmis par les CRPV à la base nationale de pharmacovigilance, dont plus de la moitié (18364 signalements) concernait un EIG. Le recueil de ces données est en constante augmentation année après année. La répartition des signalements entre les différents professionnels de santé en 2010 est indiquée dans la figure4 :

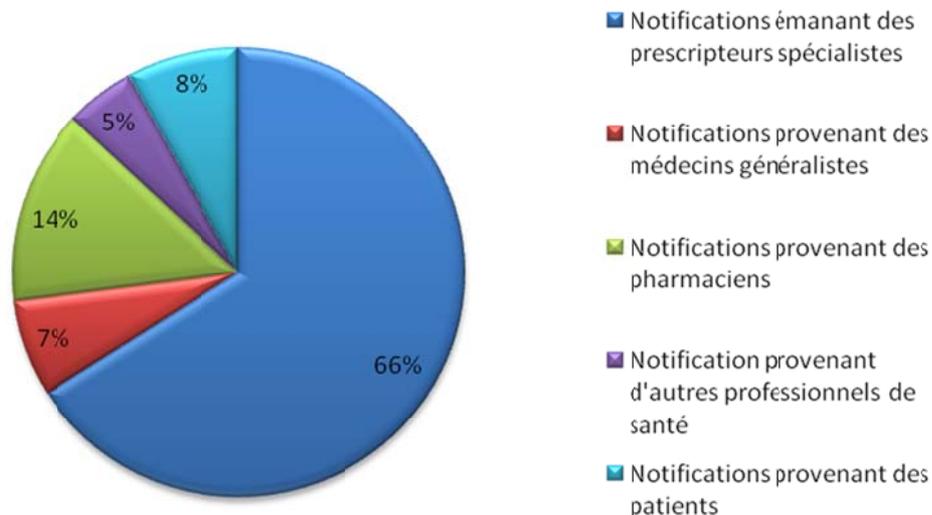


Figure 4 : Répartition des notifications spontanées entre les différents acteurs de santé en 2010 auprès de l'AFSSAPS (15)

La notification spontanée provient majoritairement des médecins spécialistes (66%) qui exercent essentiellement à l'hôpital, cela est probablement dû au fait que les CRPV soient implantés au sein de CHU. En revanche, à la ville on s'aperçoit que sont surtout les pharmaciens qui ont un rôle clef dans la déclaration d'EI (14%).

1.3.1.2. *Formalité de déclaration*

En pratique, la pharmacovigilance en pratique fonctionne de la façon suivante (16) :

1.3.1.2.1. **Que faut-il déclarer ?**

Les professionnels de santé cités précédemment ont l'obligation de déclarer à un CRPV tout EI grave (EIG) ou tout EI inattendu (EII).

- Un EIG est « *un effet indésirable létal ou susceptible de mettre la vie en danger ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale* » (17),

- Un EII 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* » (17)

Cependant, il est vivement recommandé de déclarer également à un CRPV :

- tout autre type d'effet ou situation ayant une conséquence néfaste, potentielle ou avérée pour la santé,
- tout EI résultant d'un mésusage correspondant à une « *utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit* » (17),
- tout EI résultant d'un abus correspondant à un « *usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives* » (17),
- toute exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement,
- toute observation de perte d'efficacité,
- toute observation de défaut de qualité,
- toute interaction médicamenteuse.

Le système français de pharmacovigilance prend donc en compte les EI c'est-à-dire les réactions nocives et non voulues résultant d'une administration dans les conditions normales d'utilisation d'un médicament, mais aussi lors d'un mésusage ou d'un abus (pour les médicaments non psychoactifs).

1.3.1.2.2. Quand déclarer?

La déclaration doit être immédiate pour les EIG et les EII, sans délai défini pour les autres.

1.3.1.2.3. Qui doit déclarer ?

Comme nous l'avons vu précédemment, les médecins, les chirurgiens dentistes, les sages-femmes et les pharmaciens doivent déclarer tout EI. Mais tout autre professionnel de santé ainsi que les patients peuvent aussi signaler un EI à un CRPV.

1.3.1.2.4. Comment déclarer ?

En France, pour déclarer un EI, les professionnels de santé doivent remplir le formulaire Cerfa N°10011*02 présenté en Annexe 1

La déclaration doit comporter au minimum les informations suivantes :

- ✓ une source identifiable (le notificateur,)
- ✓ un patient identifiable,
- ✓ le nom du produit suspecté et le numéro de lot,
- ✓ la nature de l'effet indésirable.

La notification d'un EI est une exigence de qualité. En effet, le travail d'imputabilité décrit au paragraphe suivant n'est réalisable que si l'information fournie est de qualité. Une notification sommaire est une démarche inutile puisqu'elle sera archivée pour mémoire mais ne sera pas prise en compte dans le cadre de l'évaluation d'un problème de santé publique et peut même retarder l'identification du problème.

En pratique, pour être évalué correctement, le dossier comprendra également :

- ✓ des informations sur le patient (sexe, âge, poids, taille, département de résidence, antécédents, profession...),
- ✓ les médicaments pris (dénomination, numéro de lot, posologie, voie d'administration, date de début et de fin de traitement, indication ...),
- ✓ l'effet indésirable (description, date d'apparition, évolution etc.)
- ✓ si nécessaire des copies de comptes rendus d'hospitalisation, de courriers médicaux et d'examens complémentaires.

Le notificateur pourra être recontacté si un suivi est nécessaire ou pour obtenir des informations complémentaires. Ainsi le dossier est évolutif dans le temps.

1.3.1.3. Imputabilité officielle

En France, on utilise la méthode d'imputabilité actualisée en 1985 par Bégaud et al. (18) Elle constitue la méthode officielle utilisée par les CRPV pour valider les déclarations des professionnels de santé dans la base nationale de données.

1.3.1.3.1. Définition

L'imputabilité correspond à l'analyse au cas par cas du lien de causalité entre la prise de médicament et la survenue d'un EI. L'imputabilité est une démarche de type probabiliste (19) qui vise à évaluer la responsabilité du (ou des) médicament(s) suspecté(s) dans la survenue de l'EI. C'est une analyse individuelle pour une notification donnée évaluant l'imputabilité intrinsèque fondée uniquement sur les informations du cas clinique et imputabilité extrinsèque fondée sur les connaissances bibliographiques.

1.3.1.3.2. Imputabilité intrinsèque

L'ensemble des tableaux de décisions permettant de déterminer l'imputabilité intrinsèque sont disponibles en Annexe 2.

Ce type d'imputabilité concerne le lien de causalité entre l'EI et les divers médicaments pris par le malade. Elle repose sur l'analyse de deux critères :

- ✓ Le critère chronologique qui correspond au délai de survenue de l'EI et son évolution dans le temps lors de l'administration, de l'arrêt et de la réadministration du médicament. En fonction des résultats, un score chronologique (C) sera attribué sur une échelle allant de C0 - chronologie exclue, C1 - chronologie douteuse, C2 - chronologie plausible à C3 - chronologie vraisemblable.
- ✓ Le critère séméiologique qui correspond aux :
 - Signes cliniques évocateurs,
 - Facteurs favorisants éventuels,
 - Autres étiologies non médicamenteuses recherchées,

- Examens complémentaires spécifiques réalisés.

La combinaison des résultats des 4 critères ci-dessus aboutit à un score sémiologique (S) allant de S1 - sémiologie douteuse, S2 - sémiologie plausible à S3 - sémiologie vraisemblable.

Puis grâce à une table de décision finale croisant les scores chronologique et sémiologique, on aboutit à l'imputabilité intrinsèque s'étalant de à I0 - incompatible, I1 - douteuse, I2 - plausible, I3 - vraisemblable à I4 - très vraisemblable.

1.3.1.3.3. Imputabilité extrinsèque

L'imputabilité extrinsèque repose sur la connaissance bibliographique des effets indésirables identiques attribués à un médicament donné. Elle est établie par le CRPV à partir des ouvrages de référence en pharmacovigilance, des publications préalables ou des banques de données de pharmacovigilance (nationale et internationale). Dans ce cas également un score sera attribué, le score bibliographique s'étalant de : B0 - nouveau jamais publié, B1 - autres éventualités, B2 - Effet publié au moins une fois, décrit avec une sémiologie proche ou rapporté avec un médicament apparenté, B3 - Effet déjà décrit dans au moins un des ouvrages pharmacologiques de référence.

1.3.1.3.4. Avantages / Inconvénients

La notification spontanée a permis de démontrer la nocivité de plusieurs médicaments et a entraîné leur retrait du marché (tableau 7) :

Tableau 7 : Les principaux les alertes de sécurité médicamenteuse en Europe entre 1995 – 2007 et leur méthode de mise en évidence (20)

Drug	Safety concern	Key evidence	Regulatory action
Trovofloxacin	Hepatotoxicity	Spontaneous ADRs	Withdrawn
Tolcapone	Hepatotoxicity	Spontaneous ADRs	Suspended
Cisapride	QT prolongation; cardiac arrhythmias	Spontaneous ADRs	Patient registration licences subsequently cancelled
Bupropion	Seizures; drug interaction	Spontaneous ADRs	Posology change, Warnings
Cerivastatin	Rhabdomyolysis	Spontaneous ADRs	Withdrawn
Hormone replace therapy	CVS risk; cancer long term	Epidemiological studies	Warnings and restriction of indication
SSRIs	Suicidal behaviour in children	Clinical trials	Warnings accompanied by clinical guidance
COX II	CVS risk	Clinical trials	Warnings and clinical guidance
Topical macrolide immunosuppressants	Risk of cancer	Spontaneous reports	Restriction of use, Risk management plan

SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors. CVS, cardiovascular safety; ADR, adverse drug reaction

Elle constitue donc aujourd’hui encore la principale méthode de détection du risque médicamenteux en France. Cependant, elle présente des avantages et des inconvénients (tableau 8).

Tableau 8 : Avantages et inconvénients de la notification spontanée (21-23)

Avantages	Inconvénients
<p>Surveillance d'une très grande taille de population. Cela compense en partie la sous-notification des cas. En matière de détection, un million de personnes surveillées, même avec un taux de notification de 5%, confère une puissance beaucoup plus grande qu'une cohorte de 10000 personnes.</p>	<p>Sous-notification importante Des études ont montrées que plus de 94% des EI médicamenteux n'était pas notifiés (24). Cette sous-notification ne permet pas une collecte exhaustive de l'ensemble des cas et peut mener à la conclusion fausse qu'un risque réel soit absent.</p>
<p>Cette méthode n'altère pas la réalité L'absence de mise en place d'un protocole d'étude précis où des hypothèses de départ sont prises ne peut fausser les résultats.</p>	<p>Notification sélective La majorité des notifications correspondent à des EIGI, cela peut donner la fausse impression qu'un risque existe alors qu'il n'existe pas.</p>
<p>Système générateur d'alertes crédibles En effet, seules les associations fortes entre un médicament et un symptôme auront de bonne chance de surmonter de la notification.</p>	<p>Quantification du risque difficile Le nombre de cas déclarés n'est qu'une fraction du nombre de cas réellement survenus sur le territoire au cours de la période de temps, aucun renseignement sur la taille, et sur les caractéristiques de la population surveillée n'est fourni. La taille de la population est appréciée, faute de mieux, avec le chiffre de vente du médicament suspecté et la durée moyenne de traitement et son utilisation. Donc le calcul du taux d'incidence est approximatif puisque le numérateur est amputé par une sous-notification d'ampleur inconnue et que le dénominateur est probablement surestimé.</p>
<p>S'exerce autant sur les médicaments remboursés ou que ceux non remboursés. Or les médicaments les plus « anodins » se révèlent être parfois très toxiques.</p>	<p>Inadapté lorsque le délai de survenue de l'EI est important par rapport à l'administration du médicament</p>
<p>Peu coûteuse</p>	

1.3.2. *Enquêtes de pharmacovigilance*

Lorsque la notification spontanée a permis de détecter une alerte, un suivi renforcé ou des enquêtes de pharmacovigilance doivent être mises en place pour fournir des données complémentaires et évaluer le risque réel du médicament suspecté.

1.3.2.1. *Suivi de pharmacovigilance*

Le suivi de pharmacovigilance est réalisé dans le but de renforcer la surveillance du profil de tolérance d'un médicament. Elle s'adresse avant tout aux nouveaux médicaments mis sur le marché. C'est le Directeur Général de l'AFSSAPS qui décide de la mise en place d'un suivi renforcé de la surveillance. Il désigne un rapporteur parmi les responsables des CRPV et notifie cette décision, par courrier, aux titulaires d'AMM concernés. Lors de chaque réunion, le rapporteur du CRPV présente, sous la forme d'un rapport, un bilan actualisé des données. En cas d'apparition d'un problème, le suivi peut faire l'objet d'une présentation en CTPV et en CNPV avec la mise en place d'une enquête de pharmacovigilance.

1.3.2.2. *Enquête de pharmacovigilance*

1.3.2.2.1. Déroutement

D'après les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance, l'enquête doit se dérouler de la manière suivante (13)

- 1) Ouverture de l'enquête de pharmacovigilance. Elle est décidée par le Directeur Général de l'AFSSAPS ou par l'EMA dans le cadre d'un travail européen. De la même façon que pour le suivi de pharmacovigilance, le Directeur Général de l'AFSSAPS désigne un rapporteur parmi les responsables des CRPV et informe les titulaires concernés par l'AMM. Dans son courrier, l'AFSSAPS précise les motifs de l'enquête, les effets indésirables concernés, les spécialités touchées ou la classe (pharmacologique, thérapeutique...) concernée, les formes pharmaceutiques concernée si nécessaire, le

nom du ou des responsables de l'enquête. Un calendrier d'enquête doit être établi entre le rapporteur du CRPV et le titulaire de l'AMM.

- 2) Collecte des données de sécurité. Le rapporteur du CRPV et le titulaire d'AMM doivent mettre en commun le maximum de données en rapport avec l'objectif de l'enquête.
- 3) Evaluation et détermination d'un profil particulier de l'EI et recherche des facteurs favorisant à partir de l'ensemble des données recueillies.
- 4) Calcul du taux de notification.
- 5) Rédaction d'un rapport final par le rapporteur du CRPV proposant des solutions pour prévenir le risque médicamenteux. Ce rapport est envoyé au titulaire d'AMM, il est aussi rendu au CTPV. Après examen du dossier, le CTPV le transmet, si nécessaire, à la CNPV.
- 6) La CNPV émet un avis au Directeur Général de l'AFSSAPS qui, à son tour, prend la décision finale.

1.3.2.2.2. Types de données de sécurité pris en compte

Lors de l'enquête, le rapporteur du CRPV doit rassembler le plus d'informations possibles provenant de la notification spontanée. Il sera en droit de demander au titulaire de l'AMM des notifications venant d'autres pays et une revue des cas avec analyse d'experts. De plus, il devra prendre en compte d'autres types de données de sécurité fournies par le titulaire de l'AMM en fonction de leur disponibilité : résultats d'études pharmaco-épidémiologiques, d'essais cliniques post-AMM, de publications.

1.3.2.2.2.1. Essais cliniques post-AMM

On entend par recherche biomédicale « *tout essai clinique d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité* » (25). En pharmacovigilance, les études cliniques post-AMM permettent de préciser l'utilisation du médicament sur des terrains particuliers, de comparer la sécurité du médicament à d'autres dans la même indication, d'affiner sa posologie, de mieux comprendre son mécanisme d'action. La mise en place d'études cliniques permettent

de révéler des EI de fréquence modérée à élevée. Un essai clinique peut présenter différentes caractéristiques, il peut être :

- ✓ **comparé.** Cela signifie que plusieurs groupes sont formés, généralement 2. Un groupe prend le médicament à l'essai, l'autre groupe prend soit un placebo (médicament de même forme galénique que le médicament à l'essai mais ne contenant pas de principe actif), soit un traitement de référence.
- ✓ **randomisé.** Cela signifie que la répartition des sujets entre les différents groupes se fait de manière aléatoire par tirage au sort. Cela permet d'obtenir la plus grande similitude possible entre les groupes pour tous les facteurs connus et inconnus ayant trait aux patients et susceptibles d'influencer le résultat de l'étude.
- ✓ **en aveugle.** L'essai clinique sera dit en simple aveugle si seul le patient ignore quel traitement (médicament à l'essai ou comparateur) lui est administré, en double aveugle si ni le patient, ni le médecin ne le savent. La levée du voile ne se fait qu'après le traitement statistique de l'étude. Cette pratique permet d'éviter de nombreux biais de nature à influencer le résultat de l'étude.

L'essai clinique sera par contre toujours de nature prospective et le protocole détaillera de manière très précise l'ensemble des conditions de l'étude (critères d'inclusion et d'exclusion de la population à étudier, conditions de la prise du traitement, conditions du suivi des participants). Les études cliniques sont souvent réalisées de manière concomitante dans plusieurs centres hospitaliers répartis dans différents pays.

Les études cliniques post-AMM présentent les avantages suivants (22) :

- Elles sont efficaces même si le bruit de fond élevé (informations parasites gênant la mise en évidence d'un signal).
- Elles présentent peu de biais grâce à la randomisation qui assure des groupes comparables. Et le double aveugle empêche les médecins et les patients d'être influencés.
- Elles sont utiles pour quantifier un excès de risque par rapport à un traitement de référence.
- Elles sont utiles lorsqu'un risque est déjà suspecté (identifié ou potentiel) et que la fréquence d'apparition de l'EI est modérée à élevée.

En revanche, les études cliniques post-AMM présentent les inconvénients suivants (22) :

- Elles sont longues à réaliser car le suivi est prospectif.
- Les conditions sont strictes et peuvent altérer la réalité. Dans ce type d'étude, on ne prend en compte que les patients répondant strictement à l'indication du produit alors que dans les conditions réelles, la population utilisant le médicament est plus large. Ainsi dans ces études cliniques post-AMM, certaines sous-populations ne sont pas représentées (ex : enfant, femmes enceintes, personnes âgées).
- Elles sont extrêmement coûteuses car l'effectif est plus grand qu'en développement pré-AMM.
- Elles sont inadaptées pour un EI de fréquence d'apparition rare.
- Elles sont à l'origine de problème éthique lorsqu'un EI dangereux a déjà été identifié en faisant encourir un risque à la personne participant à la recherche biomédicale.

L'essai clinique constitue l'un des niveaux de preuve scientifique les plus élevés surtout s'il est comparatif, randomisé, en double aveugle et de forte puissance mais présente le désavantage de ne pas forcément refléter ce qui se passe dans les conditions réelles d'utilisation.

1.3.2.2.2. La méta-analyse

Dans le cadre d'une méta-analyse, des données provenant de plusieurs études cliniques s'intéressant à la même question seront rassemblées. Ces données seront ré-analysées au moyen d'outils statistiques adéquats. L'objectif est de délivrer une synthèse reproductible, qualitative et quantitative.

Les méta-analyses présentent les avantages suivants (22) :

- Elles sont utiles si le risque identifié ou potentiel est de fréquence modérée à élevée.
- Elles sont puissantes car elles regroupent les résultats de plusieurs essais cliniques donc un nombre de patient important.
- Elles sont peu coûteuses puisque les études ont déjà été faites.
- Elles permettent d'identifier des sous-groupes de population à risque.
- Elles permettent de conclure lorsque des essais cliniques sont contradictoires.
- Elles sont efficaces même lorsque le bruit de fond est élevé.

Cependant, les méta-analyses présentent également des inconvénients suivants (22) :

- Elles sont représentatives des seules populations incluses dans les essais cliniques étudiés.
- La ré-analyse des données peut s'avérer difficile car les protocoles d'essais cliniques peuvent être très variables (au niveau des critères d'inclusion ou d'exclusion...).
- Elles peuvent présenter un biais de publication (les essais cliniques publiés seront surtout ceux pour lesquels l'hypothèse a été confirmée).
- Elles peuvent présenter des conclusions discordantes entre elles suivant les essais cliniques inclus dans la méta-analyse.

1.3.2.2.3. Les études de pharmaco-épidémiologie

Alors que les études cliniques permettent de mettre en évidence l'efficacité et la sécurité du médicament dans des conditions expérimentales strictes, les études de pharmaco-épidémiologie permettent d'explorer l'efficacité et le risque du médicament dans les conditions réelles d'utilisation. Les études de pharmaco-épidémiologie ayant une approche observationnelle et populationnelle, elles nécessitent une grande rigueur méthodologique afin de minimiser les biais pouvant conduire à des conclusions erronées. Dans la mesure du possible, les études de pharmaco-épidémiologie devront respecter les principes des Bonnes Pratiques de Pharmaco-épidémiologie (26). Les études pharmaco-épidémiologiques se fournissent des données complémentaires aux données issues de la notification spontanée puisqu'elles apportent des réponses que la notification spontanée, ne peut pas apporter : Existe-t-il réellement une association entre la prise de médicament et la survenue d'un EI? Quelle est la force de cette association ? Quelle est l'ordre de grandeur du risque chez les patients traités ? Existe-t-il des facteurs modifiant ce risque ?. Ces études sont généralement mises en place par l'industrie pharmaceutique sur demande des autorités de santé.

1) Les études transversales

Les études transversales appelées également études de prévalence analysent la présence d'un facteur donné (exposition à un médicament) et d'une maladie particulière (survenue d'un EI) dans une population bien définie à un moment donné précis sans référence au passé et sans suivi dans le futur. Un échantillon représentatif de la population est tiré au sort. Après leur sélection, les participants sont examinés, observés ou interrogés. On

recueille simultanément des informations sur un événement et sur une exposition. Elles présentent cependant des inconvénients.

Les études transversales présentent les avantages suivants (22) (27) :

- Elles sont faciles et rapides à mettre en œuvre.
- Elles sont sources d'hypothèses car elles étudient simultanément plusieurs expositions aux médicaments et plusieurs EI.
- Elles caractérisent la population rejointe (population à qui le médicament est réellement prescrit).
- Elles identifient une utilisation hors AMM du médicament en vérifiant que la population rejointe correspond à la population cible (celle correspondant aux indications du médicament).
- Elles sont relativement peu coûteuses.

Cependant, les études transversales présentent également des inconvénients suivants (22) (27) :

- Elles ne permettent pas la quantification du risque.
- Elles ne permettent pas de mettre en évidence une relation causale. Même si une association entre l'exposition à un médicament et la survenue d'un EI est constatée, cela ne permet pas d'en déduire une relation causale car elle n'intègre pas la temporalité du risque.
- Elles peuvent présenter des biais, notamment :
 - Biais de confusion liés à l'influence de tiers facteurs sur l'association entre l'exposition et la survenue de l'EI.
 - Biais de sélection lorsque les groupes comparés ne sont pas représentatifs de la population à laquelle on veut comparer les résultats.

2) Les études de cohorte

Dans ce type d'étude, on suit dans le temps l'apparition d'un événement (survenue d'un EI) entre 2 groupes: un groupe de sujets traités par le médicament suspecté (groupe exposé) et

un groupe de sujets de référence non traité par le médicament suspecté (groupe non exposé) (figure 5)



Figure 5 : Principe d'une étude de cohorte (23)

Les deux groupes doivent être aussi semblables que possible (âge, sexe,...) pour permettre leur comparaison. Cependant les conditions de l'étude de cohorte ne sont pas régies par un protocole précis. Aussi l'étude de cohorte est représentative de ce qui se passe dans les conditions réelles d'utilisation contrairement aux essais cliniques. Le risque est estimé par le calcul du risque relatif qui constitue le nombre de fois par lequel est multiplié le risque de survenue de l'EI dans le groupe exposé au médicament par rapport au groupe non exposé au médicament. Une telle étude présente néanmoins des inconvénients.

Les études de cohorte présentent les avantages suivants (22,27) :

- Elles sont adaptées pour les EI de fréquence d'apparition modérée à élevée ou lorsqu'un risque est suspecté au cours du développement du médicament.
- Elles mesurent de manière non biaisées l'exposition.
- Elles permettent d'étudier plusieurs risques de survenue d'EI.
- La quantification directe du risque entre population exposé et population non exposée est possible.
- Elles permettent de recueillir la survenue d'EI de manière exhaustive.
- Elles permettent d'estimer l'incidence (fréquence d'apparition sur une période donnée) de la survenue d'EI dans les conditions réelles.
- Elles permettent d'identifier une sous-population à risque quand la population est représentative de celle dans les conditions réelles.
- La population étudiée est représentative de la population dans la vie réelle.

Cependant, les études de cohorte présentent également des inconvénients suivants (22,27) :

- Elles sont inadaptées pour les EI de fréquence d'apparition rare ou long à apparaître.
- Elles peuvent présenter des biais tels que le biais de sélection, le biais de confusion, le biais lié aux perdus de vue.
- Elles ne permettent d'étudier qu'une seule exposition.
- Elles ont longues à réaliser car le suivi est prospectif.
- Elles sont coûteuses.
- Le choix du comparateur peut s'avérer difficile.

3) Les études cas-témoin

Les études cas-témoin sont des études rétrospectives. Dans ce type d'étude, on cherche a posteriori l'exposition à un médicament dans deux groupes de sujets : un groupe de cas, présentant ou ayant présenté l'EI, un groupe témoins ne présentant pas l'EI (figure6).

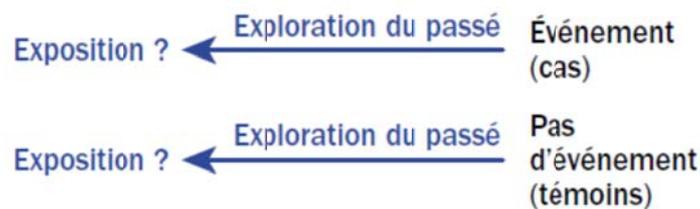


Figure 6 : Principe d'une étude cas-témoin (23)

Le risque relatif de maladie ne peut pas être estimé dans une enquête cas-témoin, mais on pourra calculer l' « Odds ratio » qui est une bonne approximation du risque relatif surtout quand la fréquence de survenue de l'EI est rare. Ces études présentent également des inconvénients.

Les études cas-témoins présentent les avantages suivants (22,27) :

- Elles sont adaptées pour les EI d'apparition tardive après la prise du médicament.
- Elles sont adaptées pour les EI de fréquence d'apparition très rare.
- Elles sont relativement peu coûteuses.
- Elles permettent d'étudier plusieurs facteurs de risque.
- La quantification du risque possible avec ce type d'études.

- Elles sont relativement rapides à réaliser.
- Elles ne nécessitent pas un grand nombre de sujets.

Les études cas-témoins présentent les inconvénients suivants (22,27) :

- L'exposition au médicament et la période étudiée doivent être pertinentes vis-à-vis du mécanisme physiopathologique supposé de survenue de l'EI.
- Le biais de mémoire rend difficile la mesure de l'exposition.
- Elles peuvent présenter un biais de sélection. En effet, le choix du groupe témoins est difficile, il doit avoir la même probabilité d'avoir été exposé au médicament et il doit être issu de la même population que le groupe des cas.
- Elles ne permettent d'étudier qu'un seul type d'EI.
- La quantification du risque se fait de manière indirecte.

Pour conclure, les études de pharmaco-épidémiologie fournissent un niveau de preuve scientifique variable : l'étude transversale apporte le niveau de preuve scientifique le plus faible, l'étude de cohorte un niveau de présomption scientifique de niveau plus élevé et l'étude cas-témoins se situe entre les deux. Les études qui offrent le plus haut niveau de preuve scientifique sont les essais cliniques comparatifs randomisés de forte puissance et les méta-analyses d'essais comparatifs randomisés.

2. LE SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE EUROPEEN

Avant 1995, l'autorité compétente de chaque Etat Membre (EM) de l'Union Européenne (UE) délivrait sa propre AMM pour tout nouveau médicament. Cette organisation dans laquelle l'évaluation des demandes d'AMM se faisait de manière nationale et parallèle aboutissait à une mauvaise utilisation des ressources, mais surtout à des divergences de pré-requis, de procédure et d'opinions et, par voie de conséquence, à des différences d'accès aux médicaments innovants et d'information sur les produits entre les EM.

Dans ce contexte, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a été créée. Elle est une interface de coopération et de coordination des activités des autorités compétentes nationales des EM. Elle est opérationnelle depuis le 1er janvier 1995 et se situe à Londres. Son objectif premier est de favoriser l'excellence scientifique en matière d'évaluation, de surveillance et de pharmacovigilance des médicaments à usage humain et vétérinaire. Elle garantit la mise sur le marché européen de produits innovants et sûrs, également l'harmonisation des pratiques réglementaires dans l'ensemble de l'UE.

L'EMA est une agence d'expertise de la Commission Européenne (CE) de Bruxelles. L'EMA et la Commission Européenne travaillent donc en partenariat. Pour les médicaments à usage humain, l'EMA par l'intermédiaire du CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use, Comité thérapeutique des médicaments à usage humain) émet un avis auprès de la CE, mais c'est la CE qui prend la décision.

Comme il a été vu précédemment, le système de pharmacovigilance européen et donc l'EMA interviennent essentiellement pour les procédures centralisées, mais aussi dans les procédures de renvoi des MRP et DCP.

2.1. ORGANISATION

L'organisation du système de pharmacovigilance européen repose sur une structure parallèle à l'organisation française avec une structure décentralisée représentée par les systèmes nationaux de pharmacovigilance et une structure centralisatrice représentée par

l'agence européenne du médicament. L'EMA est donc l'organe de coordination des systèmes de pharmacovigilance de chaque état membre, soit 27 pays (figure7).

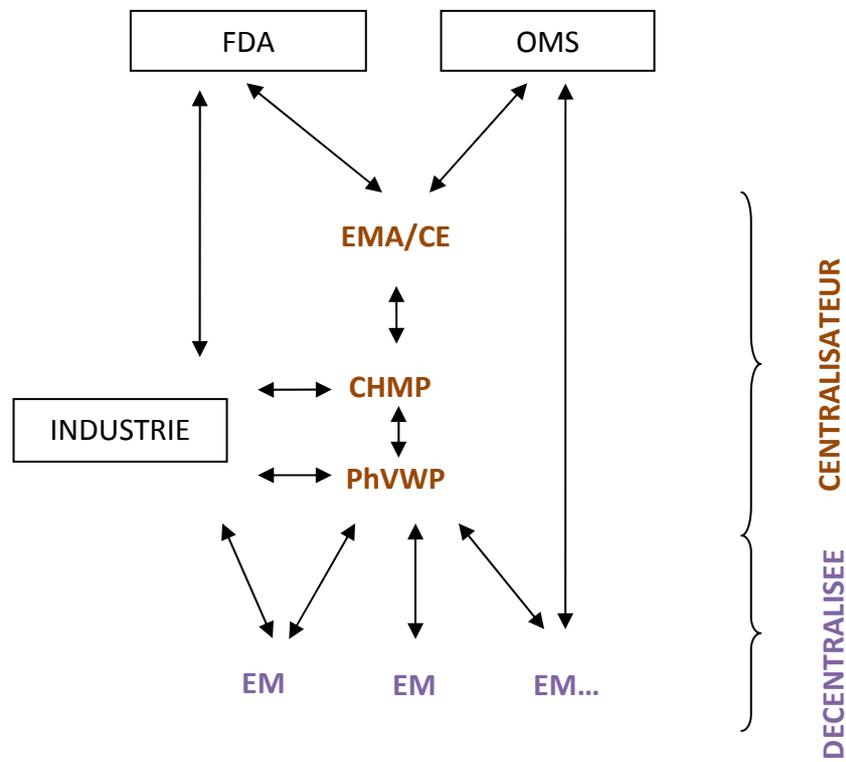


Figure 7: Organisation du système de pharmacovigilance européen

EM : Etat Membre, PhVWP : PharmacoVigilance Working Party, groupe européen de travail de pharmacovigilance, CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use, comité pour les médicaments et produits à usage humain, EMA: European Medicine Agency, agence européenne du médicament, CE : Commission Européenne, FDA : Food and Drug Administration, autorité compétente américaine avec laquelle l'EMA a une collaboration rapprochée, OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Considérons que l'EI détecté provient d'un produit enregistré par une procédure centralisée. Tous les EI de ce produit seront enregistrés par chaque EM. En France l'EI est enregistré dans la Base Nationale de Pharmacovigilance par les CRPV. Chaque autorité compétente nationale en fait de même selon un processus qui lui est propre, mais l'ensemble des EI provenant des 27 EM est mis en commun dans une base commune européenne : Eudravigilance.

Eudravigilance a été créée en décembre 2001 par l'EMA. Elle représente l'un des principaux piliers de la stratégie de gestion des risques européens (European Risk Management Strategy), effort commun entre l'EMA et les autorités compétentes des EM pour renforcer la gestion de la pharmacovigilance en Europe. Eudravigilance constitue le point de collecte unique de toutes les informations de pharmacovigilance pré- et post-AMM provenant des autorités compétentes nationales, mais aussi des titulaires d'AMM. Elle vise à assurer notamment:

- l'échange électronique des notifications d'EI survenus avec des médicaments en cours d'essai clinique ou autorisés sur le sol européen,
- la détection précoce de signaux associés à des médicaments, notamment des EI de fréquence très faible qui ne peuvent pas être observés à l'échelle d'un pays,
- la surveillance continue et l'évaluation des signaux de pharmacovigilance,
- les processus de prise de décision, basés sur une connaissance élargie des profils d'EI des médicaments.

Après transmission de l'ensemble de ces EI au niveau européen par la base de données Eudravigilance, le groupe européen de travail de pharmacovigilance (PhWP) va évaluer l'ensemble de ces données. Ce PhWP est saisi à la demande du CHMP (Commission d'AMM des médicaments au niveau européen) ou à la demande des autorités compétentes nationales des EM. Le PhWP intervient lors de procédures centralisées mais aussi lors des procédures de renvoi. Le PhWP est constitué :

- d'un président nommé par le CHMP,
- d'un représentant de chacun des 27 EMs nommé par l'autorité compétente nationale,
- de 2 représentants d'organisation de patients,
- un représentant de la commission européenne,
- un représentant du secrétariat de l'EMA.

Le PhWP se réunit 11 fois par an. Les réunions ont lieu parallèlement à celles du CHMP afin de faciliter les interactions entre les représentants du PhVWP et du CHMP. En fonction de l'importance du signal de l'EI détecté, il faudra ou pas mettre en place des investigations complémentaires. Cela pourra consister, par exemple, à mettre en place des études

cliniques de sécurité post-AMM par les détenteurs d'AMM ou des études de pharmaco-épidémiologie par le réseau européen de pharmaco-épidémiologie (ENCePP). L'ENCePP est l'un des autres points forts de l'European Risk Management Strategy. L'objectif est de faciliter la réalisation d'études post-AMM multi-centriques, indépendantes de sécurité des médicaments en utilisant un réseau de compétences (centre hospitalier, centre de recherche...) à travers l'Europe.

Si le signal est suffisamment fort, le PhWP émet un avis au CHMP sur les mesures à prendre. Le CHMP émet un avis final au nom de l'EMA et le transmet à la Commission Européenne. C'est la Commission Européenne qui prend la décision finale mais elle suit généralement l'avis du CHMP. Les mesures s'appliqueront pour l'ensemble des pays membre de l'espace économique européen (27 pays EM plus Norvège, Islande, Lichtenstein).

Aussi, le système de pharmacovigilance européen est organisé autour de l'EMA, structure de coordination qui s'appuie sur le travail de détection et d'expertise réalisé au niveau des EM.

2.2. ROLE DES ACTEURS

2.2.1. Agence européenne du médicament

En matière de pharmacovigilance, l'EMA a un rôle de coordination au sein du système de pharmacovigilance européen. Elle doit assurer :

- ✓ la mise en place et la gestion de la base de données Eudravigilance,
- ✓ la mise en place du système européen permettant d'apporter une réponse adéquate rapide à toute nouvelle donnée de sécurité,
- ✓ les activités du PhVWP qui conseille le CHMP et les autorités compétentes des EM,
- ✓ la rédaction du volume 9A des lignes directrices (28) sur les règles et les standards de pharmacovigilance qui gouvernent les médicaments en Europe. Ce document est considéré comme un ouvrage de référence en matière de pharmacovigilance,
- ✓ la collaboration internationale avec l'agence américaine, Food and Drug Administration (FDA) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

- ✓ le parrainage de l'European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP), réseau européen de pharmaco-épidémiologie.

Le système de pharmacovigilance européen, permet une identification rapide et efficace sur les alertes de pharmacovigilance, une coopération dans l'évaluation des risques liés à l'utilisation des médicaments, la prise de mesures pour répondre à une alerte de pharmacovigilance et une information commune sur les médicaments.

2.2.2. Comité des Médicaments à usage humain (CHMP)

Le CHMP est le comité responsable de la préparation de l'avis de l'EMA pour toute question concernant des médicaments à usage humain y compris dû à la pharmacovigilance. Après avoir pris en compte l'avis du PhWP, le CHMP émet un avis final sur les mesures à prendre pour traiter le risque (modification, suspension, retrait d'AMM...) et le transmet à la Commission Européenne. Pour toutes les questions de risques sanitaires, il fait appel à son groupe d'experts spécialisés : le PhWP. Le CHMP délègue donc certaines tâches spécifiques associées à l'évaluation scientifique de l'AMM. Cependant, le travail du PhWP est revu par le CHMP.

2.2.3. Groupe européen de travail sur la pharmacovigilance (PhWP)

Le PhVWP propose au CHMP des recommandations pour toute question relative à la pharmacovigilance et la surveillance des médicaments sur le marché.

Il travaille au service :

- du CHMP, dans le cadre des procédures centralisées ou des procédures de renvoi, où une décision doit être prise pour l'ensemble de l'Union Européenne. Dans ce cas, il émet des recommandations qui permettent de résoudre le risque et qui serviront de base aux décisions finales de la Commission Européenne.
- des autorités compétentes des EM, dans le cadre de procédure RMP, DCP, nationales où aucune procédure de renvoi n'a été déclenchée. Dans ce cas, le PhWP fonctionne

plutôt comme un véritable forum européen de discussion et d'échanges en matière de pharmacovigilance. Il joue surtout un rôle de conseil.

Ses missions sont définies dans le tableau 9.

Tableau 9 : Missions du groupe de travail sur la pharmacovigilance

Mission 1 : Veille sanitaire et alerte	
1	Centraliser toutes les différentes sources possibles d'informations (Eudravigilance, base de données épidémiologiques, littérature, données des titulaires d'AMM...)
2	Détecter et évaluer des signaux à partir de toutes ces données
Mission 2 : Formation	
3	Etablir des procédures et des méthodologies standards afin de promouvoir les bonnes pratiques de pharmacovigilance. Le PhWP participe donc à la formation des titulaires d'AMM et des régulateurs
Mission 3 : Communication	
4	Promouvoir la communication et l'échange d'informations entre l'EMA et les autorités compétentes nationales. Le PhWP permet d'assurer une meilleure réactivité des autorités compétentes entre elles
5	Participer à la collaboration internationale. Le PhVWP a des contacts réguliers avec l'autorité compétente américaine, la FDA. L'objectif est d'identifier, de confirmer des signaux de sécurité, de s'informer sur les données de pharmacovigilance disponible, sur les résultats de l'évaluation, et sur les nouvelles alertes. Le PhVWP est aussi en relation avec l'Organisation Mondiale de la Santé par l'intermédiaire du Centre de coordination internationale de la pharmacovigilance d'Uppsala en Suède dans le cadre du Programme International de Pharmacovigilance
Mission 4 : Collaboration avec le CHMP (procédure centralisée et procédure de renvoi)	
6	Pré-AMM : Soutenir le CHMP pour répondre aux questions pré-cliniques et cliniques pouvant avoir un impact sur la sécurité du médicament, sur les plans de gestion de risque
7	Post-AMM : rôle dans le suivi et l'analyse des questions de sécurité soulevées par un médicament en matière de plans de gestion de risques, d'études de post-AMM, de détection de nouveaux signaux, de confirmation et de quantification d'un signal, de mise à disposition de recommandations auprès du CHMP permettant de gérer le risque (mise en place d'études pharmaco-épidémiologiques, restriction d'utilisation...)
Mission 5 : Collaboration avec les EM (avec le RMS en dehors des « referral » procédures)	
8	Pré-AMM : Conseille le RMS sur des questions pré-cliniques ou cliniques pouvant avoir un impact sur la sécurité du médicament en post-AMM, sur les plans de gestion de risque
9	Post AMM : Conseille le RMS sur la confirmation et la quantification du risque en procédant à une réévaluation du signal à partir de toutes les sources possibles (Eudravigilance, base de pharmaco-épidémiologie...), et sur les options réglementaires (modifications de Résumé des Caractéristiques du Produit, plans de gestion de risque, études post-AMM...)
Mission 6 : Gérer le risque	
10	Mise en place d'investigations pour une connaissance plus approfondie du risque Mise en place de mesures de sécurité pour protéger la population de la communauté

3. LE SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE INDUSTRIEL

Les titulaires d'AMM doivent mettre en place un système de pharmacovigilance pour tous les médicaments qu'ils commercialisent. Ils doivent être en quelque sorte les « experts pharmacovigilants » des médicaments qu'ils ont dans leur portefeuille tout au long du cycle de vie du médicament (pré-AMM, post-AMM) et pour tous les pays dans lesquels le médicament est commercialisé.

3.1. ORGANISATION

Le système de pharmacovigilance des titulaires d'AMM est non seulement en lien avec le système de pharmacovigilance français et européen, mais également avec tous les systèmes de pharmacovigilance nationaux de tous les pays où le médicament est commercialisé. De la même manière, les titulaires d'AMM sont amenés à être en lien de manière directe ou indirecte avec des professionnels de santé au niveau mondial. Les patients du monde entier ayant pris l'un des médicaments du laboratoire peuvent demander des informations et signaler auprès du laboratoire pharmaceutique tout EI. Dans ce système de pharmacovigilance « privé », les EI d'un médicament suspecté sont signalés au titulaire d'AMM au niveau mondial par les prescripteurs, les patients et les autorités compétentes nationales. Le service de pharmacovigilance des industries pharmaceutiques assure donc la centralisation de l'ensemble des données. Ils détiennent une source très importante d'informations concernant la sécurité de leurs médicaments. Les titulaires d'AMM sont chargés tout au long de la vie du médicament d'enregistrer, de documenter, de centraliser, d'évaluer l'ensemble de ces informations pour apprécier régulièrement l'équilibre bénéfice / risque du médicament. Ainsi, les titulaires d'AMM peuvent, de leur propre initiative, juger que l'EI est trop fréquent ou trop grave et vouloir retirer le médicament du marché, ou mettre en place une étude clinique pour démontrer qu'il existe ou pas un sur-risque par rapport à un médicament de référence... Un double contrôle du risque médicamenteux est donc assuré : un par les industriels eux-mêmes, un par les autorités sanitaires publiques présentées précédemment.

L'organisation interne du système de pharmacovigilance des titulaires d'AMM ne pourra pas être entièrement exposée ici, car cette information est d'ordre confidentiel et peut différer d'un laboratoire à l'autre. Cependant, en France, tout titulaire d'AMM doit désigner sur le territoire national une personne responsable de la pharmacovigilance (médecin ou pharmacien). Elle sera l'interlocuteur privilégié de l'AFSSAPS pour tout problème de sécurité relatif à un produit que le titulaire d'AMM a dans son portefeuille de produits. Ce responsable de pharmacovigilance doit disposer d'un personnel qualifié en nombre suffisant pour mener à bien l'ensemble des missions qui lui incombent. L'organigramme du service de pharmacovigilance de l'industrie doit être régulièrement actualisé et doit indiquer clairement les relations hiérarchiques du responsable de pharmacovigilance avec le pharmacien responsable et les autres services. Ce personnel, mis à disposition du responsable de pharmacovigilance, ainsi que les visiteurs médicaux devront être formés de façon continue sur les dispositions réglementaires, leur rôle dans le recueil, l'enregistrement, l'évaluation d'EI et la transmission des informations.

3.2. MISSION

Les missions du système de pharmacovigilance des titulaires d'AMM sont présentées dans le tableau 10 et correspondent à l'ensemble des obligations que le titulaire d'AMM doit accomplir sur le territoire français.

Tableau 10 : Missions de pharmacovigilance des titulaires d'AMM

Mission 1 : Gérer les données de pharmacovigilance du médicament	
1	Enregistrer, dans une base de donnée, tout EI susceptible d'être dû à un médicament qui lui a été signalé directement ou par l'intermédiaire des visiteurs médicaux
2	Valider les données par rapport aux documents originaux accessibles
3	Documenter tous les cas, particulièrement les cas graves ou inattendus
4	Réaliser une surveillance de la littérature scientifique et des bases de données accessibles
5	Evaluer le lien de causalité entre le médicament et la survenue des EI en France par la méthode d'imputabilité officielle
6	Informé le notificateur des suites données à sa déclaration d'EI
7	Conserver tout élément relatif au recueil et à la documentation du cas signalé
8	Estimer l'incidence des EI susceptibles d'être dus à un médicament et rechercher des facteurs de risque ainsi que des mécanismes physiopathologiques
9	Assurer la traçabilité de la déclaration des EI et de la transmission des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance aux autorités de santé
Mission 2 : Respect des obligations de déclaration à l'AFSSAPS	
10	Transmettre le Plan de Gestion de Risque (PGR) du médicament en vue de l'obtention de l'AMM
11	Déclarer, au plus tard 15 jours après réception de l'information, <ul style="list-style-type: none"> - les EIG survenus en France, - les EIG survenus dans un autre EM quand la France est l'EM de référence d'une procédure de reconnaissance mutuelle, - les EIGI en dehors de l'EEA, survenus dans les conditions normales d'emploi, lors d'un mésusage, résultant d'un surdosage ou d'un abus (sauf pour les substances psychoactives)
12	Transmettre les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) post-AMM
13	Transmettre toute information relative à la mise en place d'une étude ayant pour objectif la sécurité d'emploi du médicament (protocole d'étude, déclarations de pharmacovigilance, résultat d'étude...)
14	Transmettre toute autre information présentant un intérêt pour l'évaluation des risques et des bénéfices du médicament
15	Communiquer immédiatement à l'AFSSAPS toute interdiction ou restriction d'utilisation du médicament imposée par les autorités compétentes d'un autre pays ainsi que toute autre information nouvelle qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices / risques du médicament
16	Informé immédiatement l'AFSSAPS de toute action engagée pour des raisons de pharmacovigilance pour suspendre la commercialisation ou retirer du marché un médicament
17	Transmettre à l'AFSSAPS, pour validation avant sa diffusion, tout projet de communication relatif à la pharmacovigilance destiné aux professionnels de santé
Mission 3 : Coopération avec l'AFSSAPS et les CRPV	
18	Transmission de données utiles aux enquêtes de pharmacovigilance (données sur les effets indésirables, les ventes, l'utilisation du médicament)
Mission 4 : Informations et communication	
19	Promouvoir une information actualisée sur la sécurité d'emploi des médicaments auprès des professionnels de santé et du public
20	Renseigner les professionnels de santé et le public sur les conditions de sécurité d'emploi du médicament

En somme, le système de pharmacovigilance du titulaire d'AMM est chargé d'enregistrer, de centraliser et d'évaluer les informations relatives aux EI susceptibles d'être dus à un médicament qu'il commercialise lors d'un usage conforme aux conditions d'utilisation, d'un mésusage, d'un surdosage ou d'un abus. Ce service doit assurer une évaluation continue des risques et des bénéfices des médicaments qu'il commercialise ainsi que la mise à jour régulière de l'information sur les médicaments ou produits au regard des données de pharmacovigilance recueillies et évaluées. Ce département de pharmacovigilance veille également à respecter l'ensemble des obligations de déclarations auprès des autorités compétentes nationales qui s'exercent tout au long du cycle de vie du médicament par :

1) Les déclarations de pharmacovigilance lors des essais cliniques avant l'AMM

Avant que le médicament n'obtienne une AMM, les informations sur la sécurité du médicament sont fournies par les essais cliniques qui ont été mis en place durant les différentes phases de développement du médicament. Les études cliniques de phase I renseignent sur la pharmacocinétique du médicament, les études cliniques de phase II et III apportent la preuve d'une efficacité dans l'indication visée, proposent des modalités d'utilisation et permettent également de dresser un premier profil d'EI du médicament. Durant ces études cliniques, le promoteur des essais cliniques (personne physique ou morale qui prend l'initiative de l'essai clinique) et par extrapolation les industries pharmaceutiques sont tenues de faire des déclarations de pharmacovigilance immédiate (délai de 15 jours) et périodiques (tous les 6 mois) auprès de l'AFSSAPS. Pour toute étude clinique ayant une durée supérieure à un an, un rapport annuel de sécurité listant l'ensemble des EI doit être transmis à l'AFSSAPS. Ce rapport représente une évaluation annuelle globale, concise de toute l'information de sécurité disponible sur le médicament pour la période concernée.

2) La réalisation d'un Plan de Gestion du Risque (PGR) en vue de l'obtention de l'AMM :

Depuis 2005 les laboratoires pharmaceutiques ont l'obligation de soumettre aux autorités compétentes un Plan de Gestion du Risque (PGR) en même temps que leur demande d'AMM pour tout médicament contenant une substance active nouvelle. Ce dispositif anticipatoire permet de mieux caractériser ou prévenir les risques associés à un médicament, de compléter les données disponibles au moment de la mise sur le marché et de surveiller les conditions réelles d'utilisation. Les PGR s'appuient sur l'ensemble des données cliniques et non cliniques et proposent des actions de pharmacovigilance, comme la mise en place :

- ✓ d'études complémentaires de sécurité d'emploi post-AMM ou des études d'utilisation,
- ✓ d'une pharmacovigilance renforcée sur certains risques,
- ✓ des mesures de minimisation de risque spécifique de la molécule développée (exemple : support d'information pour les professionnels de santé...).

Les PGR permettent de prendre en compte les risques identifiés importants, les risques potentiels non identifiés importants ou encore les informations manquantes importantes (ex : populations non étudiées au cours des essais cliniques). Les PGR peuvent aussi être mis en place après l'obtention d'AMM et la commercialisation du médicament si des changements significatifs interviennent tels qu'une nouvelle indication ou un risque important identifié...

3) Les déclarations de pharmacovigilance post-AMM

Tout EIGI devra être déclaré de manière immédiate auprès de l'AFSSAPS durant tout le cycle de vie du médicament que ce soit en phase pré- ou post-AMM. De plus, les titulaires d'AMM devront fournir à l'AFSSAPS un rapport de sécurité périodique actualisé (PSUR). C'est un rapport rédigé par le laboratoire pharmaceutique. Il contient une mise à jour des données de pharmacovigilance recueillies dans le monde pendant une période donnée. Son objectif est de suivre le profil de sécurité d'emploi d'un médicament au regard des connaissances acquises et de l'information disponible et d'envisager, si nécessaire, une modification de l'information sur le médicament, voire une réévaluation du rapport bénéfice/risque. Il doit

être transmis à l'AFSSAPS à sa demande ou suivant une périodicité définie après l'enregistrement du médicament.

**PARTIE 2 : LES REFORMES AU SEIN DES
SYSTEMES FRANÇAIS ET EUROPEEN DE
PHARMACOVIGILANCE**

1. SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE FRANÇAIS

1.1. LES RAISONS D'UNE REFORME

Le système de pharmacovigilance français est réputé pour être l'un des meilleurs au monde. Notre modèle décentralisé ayant inspiré différents pays (Canada, Italie, Espagne), pourquoi vouloir aujourd'hui le modifier ? D'un point de vue historique, les systèmes de pharmacovigilance ont été façonnés par des drames sanitaires. Ils sont responsables de remises en cause et de prises de conscience. De la même façon, le drame récent de Médiator® a profondément entaché la confiance de l'ensemble des français dans le système régissant l'évaluation et la surveillance des médicaments.

1.1.1. *Faits marquants de la pharmacovigilance française*

Les faits présentés ci-dessous ne sont pas exhaustifs, mais montrent comment certains drames sanitaires ont permis de faire évoluer notre système de pharmacovigilance.

Thalidomide : Cet hypnotique utilisé chez les femmes enceintes a marqué l'année 1961. Il fût à l'origine d'environ 5 000 à 10 000 naissances d'enfants souffrant de phocomélie. Ce drame a entraîné une prise de conscience internationale de la nécessité de la mise en place de centres nationaux de surveillance des médicaments et a conduit au renforcement des exigences d'études de tératogénèse avant l'octroi d'une AMM à un nouveau médicament.

Distilbène® : C'est un estrogène de synthèse indiqué chez les femmes enceintes en prévention des avortements spontanés jusqu'à la fin des années 1970 alors que son inefficacité était connue dès les années 1950. La catastrophe sanitaire est apparue chez les filles exposées in utero au produit. Elles présentaient des cancers du vagin à un âge inhabituel (19 ans). Cette catastrophe a révélé que les effets délétères pouvaient impliquer la génération suivante à une distance de 15 à 30 ans après le contact avec le produit. C'est la preuve qu'une surveillance systématique et de longue durée était nécessaire. En France, le Centre National de Pharmacovigilance sera créé en 1973.

Sels de bismuth : L'observation d'encéphalopathies liées à l'utilisation de ces sels en 1979 aboutiront à la structuration actuelle du système français de pharmacovigilance : mise en place d'un système décentralisé, de la notification spontanée, de la méthode d'imputabilité.

Anti-vitamine K : La nécessité de devoir quantifier le risque a entraîné la mise en place d'études de pharmaco-épidémiologie au cours des années 1990. Elles ont permis de se rendre compte de l'importance des conséquences économiques et sociales de l'iatrogénie médicamenteuse notamment des hémorragies liées à l'utilisation d'anti-vitamine K. Le système de pharmacovigilance est devenu un acteur en matière d'information (ex : grandes campagnes sur le bon usage des médicaments...)

Vioxx® : Cet anti-inflammatoire non stéroïdien a été mis sur le marché car il devait présenter l'avantage de ne pas entraîner d'EI digestifs. En 2004, il est retiré du marché à cause de dizaines de milliers d'accidents cardiovasculaires imputables à ce produit recensés rien qu'aux États-Unis. L'affaire de Vioxx® associée à la multiplication générale des alertes de pharmacovigilance (cérvastatine et le risque de rhabdomyolyse, le traitement hormonal substitutif de la ménopause et les cancers du sein et de l'endomètre, les antidépresseurs sérotoninergiques et le risque suicidaire...) ont conduit les autorités de santé à réfléchir au moyen d'élaborer une stratégie globale, prospective et proactive. Ainsi est né le Plan de Gestion de Risque (PGR) en 2005.

1.1.2. Le drame Médiator®

En France, c'est l'affaire de Médiator® qui est à l'origine de la volonté de réformer le système de pharmacovigilance français. Ce médicament prescrit comme adjuvant au traitement du diabète est mis en cause dans la survenue d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et de valvulopathies. Un résumé des faits est présenté ci-dessous :

1^{er} septembre 1976 : Commercialisation de Médiator® en France par les Laboratoires Servier

29 octobre 1979 : La monographie prévoit deux indications :

- hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies,
- adjuvant du régime dans le diabète asymptomatique avec surcharge pondérale.

1991 - 1992 : La dexfenfluramine (Isoméride®) et la fenfluramine (Pondéral®), molécules anorexigènes de structure proche du benfluorex, sont placées sous surveillance.

7 mars 1995 : Les résultats de l'étude « International Pulmonary Primary Hypertension Study » concluent à l'existence d'un risque d'HyperTension Artérielle Pulmonaire (HTAP) lié à l'usage des anorexigènes en général et des fenfluramines en particulier.

18 mai 1995 : Inscription du benfluorex sur la liste des substances interdites dans l'exécution et la délivrance des préparations magistrales en même temps que les autres anorexigènes.

octobre 1995 : Restriction de prescription seulement pour Isoméride® et Pondéral®, mais pas pour le benfluorex.

15 septembre 1997 : Arrêt mondial de la commercialisation d'Isoméride® et Pondéral® en raison de la survenue d'HTAP et de valvulopathies cardiaques liées à ces médicaments, aux USA.

Mars 1998 : L'URCAM de Bourgogne montre que plus d'un tiers des prescriptions de Médiator® se situent hors AMM dans des traitements à visée amaigrissante.

10 février 1999 : Un cas de valvulopathie aortique imputé au Médiator® est notifié au CRPV de Marseille par un cardiologue.

22 juin 1999 : Un cas d'HTAP imputé au Médiator® est porté à la connaissance du CTPV.

12 octobre 1999 : Un rapport franco-italien issu d'un groupe de travail de l'EMA fait état d'une suspicion d'une exposition toxique comparable entre le benfluorex et les fenfluramines due à la norfenfluramine, le métabolite commun.

3 octobre 2003 : l'autorité compétente des médicaments espagnole informe d'un cas de valvulopathie et de l'arrêt de la commercialisation du benfluorex depuis avril 2003.

Décembre 2006 : Publication par le CRPV de Toulouse du premier cas confirmé de fuite mitrale chez une femme traitée par Médiator® et ayant nécessité un remplacement valvulaire, avec des lésions anatomopathologiques caractéristiques des anomalies rapportées avec les fenfluramines.

25 juillet 2007 : L'AMM de Médiator® est renouvelée pour le diabète avec surcharge pondérale et supprimée pour les troubles du métabolisme des lipides.

Février 2009 : Onze cas de valvulopathies chez des patients traités par Médiator® sont signalés à l'AFSSAPS par le docteur Irène Frachon du CHU de Brest.

29 septembre 2009 : Réunion de la CNPV avec la présentation d'une étude cas-témoin du CHU de Brest qui conclut à un risque de valvulopathie associé à l'exposition au benfluorex.

Octobre 2009 : Une étude de la base de données de la CNAM montre que, chez un million de diabétiques, le risque de chirurgie valvulaire est multiplié par quatre pour les patients exposés au Médiator®

30 novembre 2009 : L'AFSSAPS suspend l'AMM de Médiator®, jugeant que le rapport bénéfice / risque du benfluorex est défavorable.

7 juin 2010 : Parution du livre du docteur Irène Frachon «Médiator®, 150 mg combien de morts ?». Le sous-titre est interdit par décision de justice.

20 juillet 2010 : Décision du directeur général de l'AFSSAPS du retrait de Médiator®.

Novembre 2010 : A partir d'une étude épidémiologique de la CNAM, l'AFSSAPS procède à une extrapolation et estime à 500 le nombre de décès de patients ayant pris du Médiator®.

15 janvier 2011 : Remise du premier rapport de l'IGAS. Ce premier rapport reconstitue la succession d'événements et des choix concernant le benfluorex afin d'analyser les mécanismes de prise de décisions.

Le drame de Médiator® est le résultat d'une ambiguïté entre la classification ATC du produit et ses propriétés pharmacologiques. Selon la classification ATC, le benfluorex est considéré comme faisant partie des « autres médicaments du diabète » et possède l'indication « adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale ». Or sa structure chimique se révèle être celle d'un dérivé amphétaminique proche de la fenfluramine, ce qui confère au benfluorex la même activité anorexigène et les mêmes EI que la fenfluramine. C'est d'ailleurs la propriété anorexigène qui était recherchée lors de prescriptions hors AMM.

L'affaire de Médiator® a éclaté au grand jour en 2010, et a interpellé l'ensemble des acteurs du domaine de la santé, suscitant de nombreuses réactions et de nombreuses publications. L'annonce par l'AFSSAPS de l'estimation du nombre de morts liés à la prise de Médiator® a déclenché la nécessité d'un rapport sur l'ensemble des mécanismes qui ont conduit au retrait tardif du marché français. L'ensemble de ces informations ont été révélées par le rapport IGAS (29). Les conclusions de ce rapport sont dures et mettent en exergue :

- la responsabilité du laboratoire pharmaceutique « qui, dès l'origine, a déployé *une stratégie de positionnement en décalage avec la réalité pharmacologique de ce médicament* » (29),

- la responsabilité de l'AFSSAPS, « *gravement défailante dans les méthodes et l'organisation de son système de pharmacovigilance* ». L'agence « *n'a pas été en mesure de conduire un raisonnement pharmacologique clairvoyant* », elle « *est apparue (...) comme une structure lourde, lente, peu réactive, figée* », « *un certain nombre d'anomalies majeures de fonctionnement ont été identifiées* ». Par ailleurs, « *le dispositif de pharmacovigilance a failli à sa mission (...) cet échec collectif est à rechercher dans l'insuffisance de culture de santé publique et en particulier dans un principe de précaution fonctionnant à rebours* » (29).

Même si l'affaire de Médiator® est un cas particulier, les conclusions du rapport de l'IGAS associées à la perte de la confiance des français dans le système d'évaluation et de surveillance des médicaments ont conduit le Ministre de la Santé à vouloir réformer le système pour que ce qui s'est passé avec le Médiator® ne puisse plus se reproduire.

1.2. LA REFORME, UNE LOI SUR LE RENFORCEMENT DE LA SECURITE SANITAIRE (30)

La réforme repose sur des changements internes de l'AFSSAPS, mais surtout sur le renforcement de la sécurité sanitaire par une loi, la loi Bertrand du nom de Xavier Bertrand, Ministre de la Santé à cette période.

1.2.1. Travaux préparatoires

Désormais, une réforme est voulue et s'avère nécessaire. Cependant, pour que les changements soient le plus pertinents possibles, il faut qu'ils s'appuient sur des travaux préparatoires, des résultats d'auditions de l'ensemble des acteurs de la santé et la synthèse de l'ensemble des informations disponibles sur ce sujet. Quatre rapports ont permis l'élaboration du texte de loi sur le renforcement de la sécurité sanitaire (tableau 11).

Tableau 11 : Les différents rapports ayant servi à l'élaboration de la loi sur le renforcement sanitaire

1	Rapport sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament (31)	Instance	Inspection Générale des Affaires Sociales
		Rapporteur	Anne-Carole BENSADON, Etienne MARI, Aquilino MORELLE
		Date de Publication	22 juin 2011
2	Rapport d'information en conclusion des travaux de la mission sur le Médiateur® et la pharmacovigilance (32)	Instance	Assemblée Nationale
		Rapporteur	Jean-Pierre Door
		Date de Publication	22 juin 2011
3	Médiateur® : évaluation et contrôle des médicaments » Tome I : Rapport, Tome 2 : Auditions (33)	Instance	Sénat
		Rapporteur	Marie-Thérèse HERMANGE
		Date de Publication	28 juin 2011
4	Les Assises du médicament - Rapport de synthèse (34)	Instance	Ministère du travail, de l'emploi et de la Santé
		Rapporteur	Edouard Couty
		Date de Publication	23 juin 2011

Le rapport des Assises du Médicament (34) a tout particulièrement servi de « guide » à l'élaboration du projet de loi puisque ce rapport est le résultat d'une large concertation de l'ensemble des acteurs de la santé. Plus de 350 personnes ont participé aux assises du médicament entre février et mai 2011. Six groupes avaient été formés, chacun ayant un axe de travail différent :

- Groupe 1 : Faire évoluer l'autorisation de mise sur la marché,
- Groupe 2 : Renforcer le système de surveillance du médicament,
- Groupe 3 : Encadrer les prescriptions « hors AMM »,
- Groupe 4 : Développer l'information sur les produits de santé à destination des professionnels de santé et du grand public,
- Groupe 5 : Optimiser la gouvernance et clarifier les missions des organismes intervenant sur les produits de santé,
- Groupe 6 : Renforcer le contrôle et l'évaluation des Dispositifs Médicaux.

La composition de chaque groupe a été conçue pour favoriser l'expression de points de vue différents et respecter un équilibre entre les acteurs de la santé. On y trouvait la présence de

prescripteurs, de dispensateurs, d'utilisateurs, de régulateurs, de chercheurs et de fournisseurs de produits de santé.

L'ensemble de ces rapports présentent de nombreuses propositions de changements, toutes devant rendre notre système plus sûr, plus éthique, plus transparent, plus réactif et plus efficace et concourir à l'amélioration de la protection de la santé publique. Seules celles qui ont été retenues dans le texte de loi seront présentées.

1.2.2. Evolution du texte de loi en 2011

Ce texte de loi a été promulgué selon une procédure législative dite accélérée dont l'évolution en 2011 a suivi le schéma indiqué dans la figure 8.

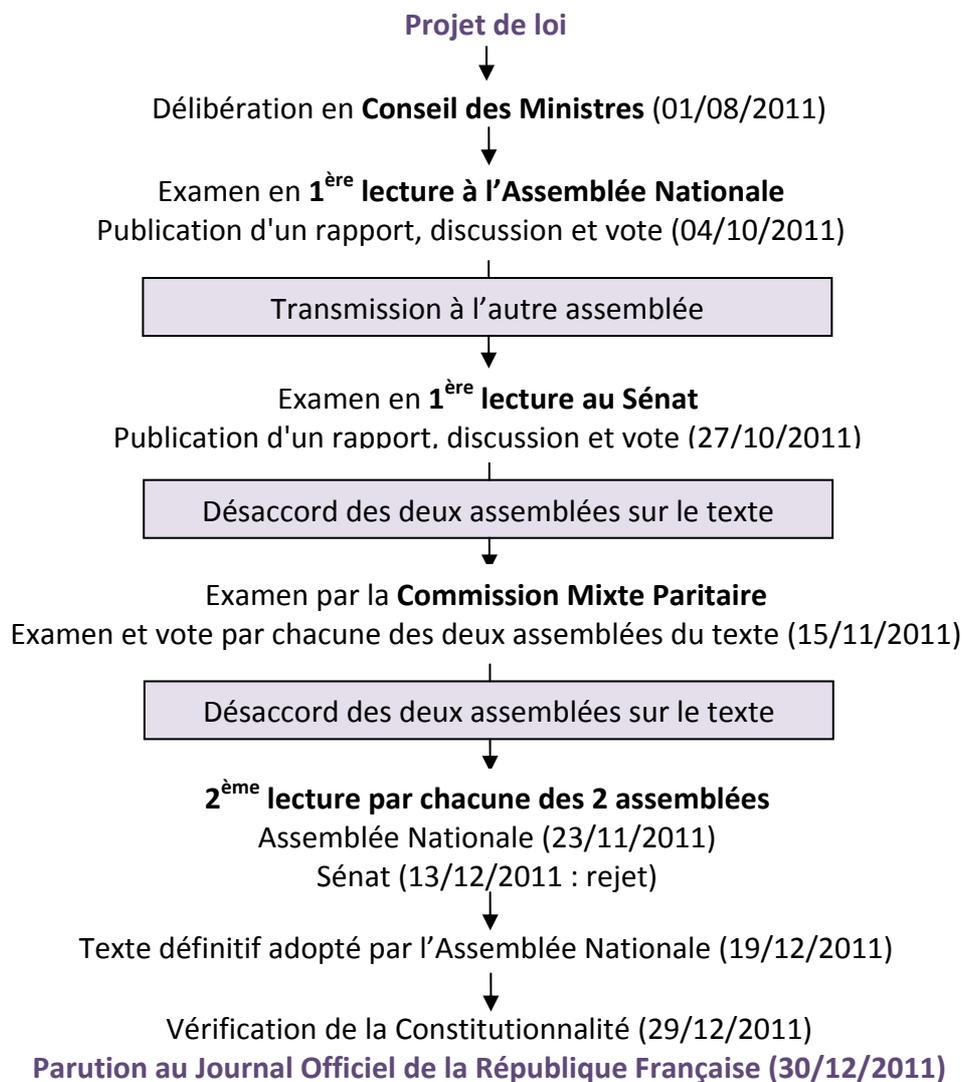


Figure 8 : Evolution du texte de loi sur le renforcement de la sécurité sanitaire en procédure accélérée

1.2.3. Contenu général

L'objectif de ce texte de loi est de renforcer la sécurité sanitaire en France et de transposer en droit français la directive européenne 2010/84/UE du 15 décembre 2010 relatif à la pharmacovigilance (35). Le texte de loi s'articule autour de trois grands axes :

- La prévention contre les conflits d'intérêts et la transparence des décisions,
- Un doute qui bénéficie systématiquement aux patients,
- Des patients mieux informés, des médecins mieux formés et mieux informés.

Par ailleurs, il faut rappeler que ce texte de loi énonce les principes fondamentaux de nouveaux dispositifs visant à améliorer la sécurité sanitaire mais que les détails des procédures seront explicités après la publication des décrets. Toutes les mesures de ce texte de loi touchent le système de pharmacovigilance de manière plus ou moins directe, toutes ayant pour objectif de garantir la sécurité sanitaire. Pour chaque mesure, une analyse du besoin et de l'impact sur chacun des acteurs de santé sera présentée. Les dispositions qui concernent les dispositifs médicaux ne seront pas abordées ici puisque ne faisant pas l'objet de ce travail.

1.3. LES NOUVELLES MESURES

1.3.1. Un système plus exigeant

1.3.1.1. Suivi renforcé des études cliniques de sécurité post-AMM

Le texte de loi prévoit que des études complémentaires d'efficacité et de sécurité puissent être exigées à tout moment par l'AFSSAPS au moment de l'octroi de l'AMM ou après que l'AMM ait été délivrée. Ces études post-AMM peuvent donc être exigées à tout moment s'il existe des craintes quant à la sécurité du médicament. Si ces études ne sont pas réalisées, l'AMM pourra être suspendue ou retirée et le titulaire de l'AMM pourra faire l'objet d'une sanction financière infligée par l'AFSSAPS.

Besoin : Lors des assises du médicament, un des groupes avait pour axe de travail de renforcer le système de surveillance des médicaments. Il propose notamment de « *permettre la mise à disposition des données en vue d'études « post-inscription » destinées aux autorités de santé* » (34). En effet, le Code de Santé Publique ne dispose pas à l'heure actuelle de dispositions relatives aux études post-AMM qui pourraient être demandées après l'octroi d'AMM. De même, si l'AMM peut être assortie de conditions, aucune précision n'est apportée sur les délais de réalisation d'études post-AMM. Le rapport de l'IGAS va dans le même sens et souligne l'importance majeure « *de pouvoir disposer de données de sécurité d'emploi post-AMM* », « *d'élargir le cadre temporel du contrôle* » (31). Le rapport des assises du médicament précise que « *s'agissant des études complémentaires demandées par les autorités sanitaires à l'industriel concerné, à l'occasion ou ultérieurement à l'octroi de l'AMM, le non respect des délais doit être assorti de sanctions dissuasives* » (34). Donner la possibilité de sanctions à l'AFSSAPS est une mesure importante. Dans l'affaire Médiator®, la non-réalisation d'études cliniques de sécurité d'emploi que le laboratoire s'était engagé à réaliser a concouru au retard dans la prise de décision. Le même constat peut être fait avec les plans de gestion de risque. Dans une étude (36) sur les PGR européens de 15 médicaments approuvés par le CHMP entre 2006 et 2007 pour les 13 médicaments pour lesquels une étude de sécurité post-AMM était proposée, seules 5 études étaient en cours de réalisation deux ans après leur commercialisation. Comme le recommande le rapporteur du Sénat, « *les études post-AMM doivent être conduites par les laboratoires de manière plus systématique et rigoureuse* » (33).

Impact : Cette mesure est le résultat de la transposition de la directive 2010/84/UE (35). Elle vise à permettre au directeur général de l'AFSSAPS de demander aux titulaires d'AMM la mise en place d'études cliniques au moment et après l'octroi de l'AMM. Les résultats issus de ces études constitueront une source d'informations complémentaires aux données disponibles au moment de l'AMM, le moyen d'évaluer la sécurité ou l'efficacité des médicaments dans la pratique médicale quotidienne tout au long de la vie du médicament, le moyen de suspendre ou de retirer un médicament du marché. Par conséquent, ces données permettront la détection plus précoce et plus fiable des risques par l'agence et les titulaires d'AMM. La mesure dote l'AFSSAPS d'un nouveau pouvoir de sanctions si le titulaire d'AMM ne respecte pas ses engagements : pénalité financière, retrait d'AMM.... Cela permet

que les études post-AMM soient réellement réalisées. Cette mesure garantit le passage d'un système réactif à un système proactif. Cependant, à plus long terme, il faudra veiller à ce que cette mesure n'ait pas vocation à diminuer le niveau d'exigence de délivrance des AMM sous prétexte que des études post-AMM doivent être mises en place. Pour les professionnels de santé, cette mesure permet d'assurer une meilleure adaptation thérapeutique des traitements et offre donc aux patients la garantie d'une meilleure protection sanitaire. Du point de vue des industriels, il est à craindre que la mise en place de cette disposition ait un impact financier. Les études post-AMM demandées seront de nature très variée, leur coût également allant de quelques milliers à plusieurs millions d'euros. Il faudra également veiller à ce que les délais imposés par l'AFSSAPS soient réalisables par les industries pharmaceutique. Cette mesure sera en revanche pour eux le moyen d'être plus réactifs et d'informer les professionnels de santé sur les meilleures conditions d'utilisation du médicament.

1.3.1.2. Mise en place plus systématique d'essais cliniques contre des stratégies thérapeutiques

Le texte de loi donne la possibilité à l'AFSSAPS de demander à l'industrie pharmaceutique que les essais cliniques nécessaires à l'obtention de l'AMM soient effectués contre comparateurs actifs. Si l'industrie pharmaceutique s'y oppose, elle devra alors le justifier.

Le texte de loi prévoit aussi que la demande d'inscription d'un médicament sur la liste des médicaments remboursables soit subordonnée à la réalisation d'essais cliniques contre des stratégies thérapeutiques lorsqu'elles existent (dans des conditions définies par décret en Conseil d'État).

Besoin : Les requis pour obtenir une AMM ont évolué au cours du temps. Ils sont de plus en plus sévères. Cependant, selon l'expression d'Aquilino Morelle reprise dans le rapport de l'Assemblée Nationale, une firme qui développe un médicament estime avoir « *une sorte de droit à le commercialiser* » (32). Par ailleurs, en l'état des dispositions réglementaires les firmes pharmaceutiques peuvent obtenir une AMM sur la base d'essais cliniques contre placebo (médicament ne renfermant aucun principe actif) à partir du moment où l'équilibre

bénéfice /risque paraît acceptable. Les industries peuvent aussi obtenir une AMM sur la base d'essais cliniques dits de non-infériorité par rapport à des médicaments existants, ce qui signifie que le médicament n'est pas moins bon que le traitement de référence mais ne permet pas d'affirmer que le médicament est meilleur que le médicament de référence. Ainsi la nouveauté peut être autorisée bien qu'elles n'apportent pas de progrès par rapport aux thérapeutiques existantes. Le projet de loi souhaite faire changer cet état d'esprit pour que seuls soient développés de nouveaux médicaments qui soignent mieux.

Impact : Cette mesure introduit la notion de progrès thérapeutique dans l'évaluation de l'équilibre bénéfice / risque dans l'obtention de l'AMM. Elle renforce les conditions d'obtention d'AMM et force les industriels à développer des molécules plus innovantes offrant aux patients des solutions thérapeutiques réellement nouvelles. Cependant, l'introduction de cette notion dans la loi française n'est valable que pour les procédures nationales qui concernent essentiellement des médicaments génériques, médicaments pour lesquels on ne réalise pas d'essais cliniques mais seulement une étude de bioéquivalence. Aussi pour que la mesure ait un impact plus important, le Ministre de la Santé prévoyait de faire adopter cette nouvelle notion au niveau européen en modifiant la directive 2001/83/CE (37). Mais d'après une déclaration du Ministre français de la Santé en octobre 2011, « *le commissaire européen John Dalli ne partage pas le même souhait d'évolution de la législation* » (38). Le texte de loi a donc prévu la mise en place d'un second levier d'action sur un processus entièrement national, le remboursement des médicaments. L'inscription sur la liste des médicaments remboursables sera soumise à la réalisation d'essais cliniques par rapport à des stratégies thérapeutiques lorsqu'elles existent. En effet le remboursement du médicament est un enjeu majeur pour les industries pharmaceutiques pour garantir la vente des médicaments qu'ils proposent ; sans ce remboursement il est probable que l'industriel ne commercialisera pas le médicament sur le territoire français.

Le premier volet de cette disposition peut contribuer à l'amélioration de la sécurité des patients (exemple : pas de nouvelles indications de produits anciens autorisés par procédure nationale en l'absence d'essais contre un traitement actuel de référence) ; cela peut améliorer les pratiques professionnels si le médicament étudié s'avère plus efficace que le traitement de référence. Pour les industriels, le choix du comparateur va devenir très stratégique. Le deuxième volet de la mesure devrait, sous réserve des conditions fournies

par le décret, permettre à l'assurance maladie d'économiser l'argent public en ne remboursant pas les spécialités peu innovantes, parfois plus chères que d'autres déjà bien connues. Pour les molécules innovantes (nouvelle classe thérapeutique, traitement des maladies orphelines), il convient de préserver la possibilité de recourir à des essais cliniques contre placebo sans quoi cette mesure pourrait dissuader les industriels de commercialiser des médicaments apportant un progrès thérapeutique sur le marché français et priver les patients d'options thérapeutiques. Le développement et la commercialisation d'un médicament se font au niveau mondial. Aussi pour que cette mesure ait un impact sur les pratiques industrielles, il faudrait qu'elle soit requise au niveau mondial et pas uniquement en France. Dans le même temps, il faudrait s'assurer que cette mesure soit économiquement viable pour les industries pharmaceutiques.

1.3.2. Un système plus réactif

1.3.2.1. Accès à des données complémentaires

1.3.2.1.1. Accès au Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM)

La base de données SNIIRAM a été créée pour mieux connaître les modalités de recours aux soins et les dépenses des assurés (39). Cette base contient les données de 63 millions de français et est conservé pendant 2 ans, mais l'Echantillon Généraliste de Bénéficiaire anonyme contient actuellement 600000 personnes et peut être conservé pendant 20 ans.

Cette base regroupe un certains nombre d'informations dont :

- ✓ les actes et prestations remboursés par l'assurance maladie,
- ✓ les données relatives au séjour dans un établissement de santé grâce au couplage à la base PMSI (ou Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information),
- ✓ les données sur les patients (sexe, âge, caisse d'affiliation, département, commune de résidence),
- ✓ des informations sur les professionnels de santé et les établissements de soins,

- ✓ le code CIP des médicaments remboursés, le code des actes de biologie et des dispositifs médicaux...

Le texte de loi instaure l'ouverture de l'accès à la base de données SNIIRAM d'un groupe d'intérêt public (Etat, AFSSAPS, HAS, INVS, CNAM) pour réaliser des études de pharmacovigilance et de pharmaco-épidémiologie. Le groupe d'intérêt public sera chargé notamment :

- ✓ d'autoriser l'accès ou l'extraction des données du SNIIRAM, dans le respect de la protection des données personnelles ou relevant du secret médical,
- ✓ de conduire des études de pharmacovigilance et de pharmaco-épidémiologie visant notamment à éclairer les politiques de santé,
- ✓ de lancer des appels à projets afin de financer ces études.

Besoin : La base SNIIRAM, créée à l'origine pour maîtriser les dépenses de santé, s'avère être un excellent outil, complémentaire à la notification spontanée, permettant d'apporter parfois une réponse à une question sur un EI. Dans le cas de l'affaire Médiator®, c'est bien l'utilisation de cette base de données qui a permis de mettre en évidence de manière statistiquement significative la relation entre la prise de Médiator® (données de consommation de médecine de ville) et la survenue d'atteintes valvulaires (données hospitalières contenues dans le PMSI) (40). Cette conclusion n'arrivait pas à être obtenue avec le système de notification spontanée en raison de la sous-notification de l'EI. Tous les travaux préparatoires du projet de loi soutiennent cette mesure :

- Rapport de l'Assemblée Nationale : « *Pour pouvoir mener des études pharmaco-épidémiologiques et compléter ainsi les signaux issus de la pharmacovigilance traditionnelle, il importe que l'agence ait accès à des bases de données fiables.* » (32)
- Rapport IGAS : « *La mission recommande l'ouverture du SNIIR-AM aux agences sanitaires et à l'HAS afin que ces institutions puissent réaliser en interne leurs propres études.* » (31)
- Rapport du Sénat : « *Améliorer le recueil et l'exploitation des données de santé en étendant à 15 ans (et non plus 2 ans plus l'année en cours) la durée de conservation des données, et en adaptant les modalités d'archivage de la CNAM (durée et archivage en ligne), en organisant le croisement des données issues des différentes*

bases (régimes obligatoires d'assurance maladie, régimes complémentaires, PMSI, SNIIRAM, registre des décès, dossier pharmaceutique), en raccourcissant la durée des décisions nécessaire pour avoir accès aux données. » (33)

- Rapport des Assises du Médicament : « *Renforcer les ressources humaines (pharmaco-épidémiologie, informatique...) du gestionnaire du SNIIRAM pour permettre l'évolution et l'enrichissement du système et d'accompagner les demandes d'extraction. » (34)*

Impact : L'utilisation des données du SNIIRAM offrira une puissance statistique importante aux études menées, plus importante encore que la base de données anglaise reconnue internationalement, la General Practice Research Database (GPRD) (21). En effet, le SNIIRAM contient 63 millions de français alors que la GPRD ne contient que 5 millions de personnes. Les données du SNIIRAM sont fiables, structurées, codées de manière harmonisées. Cependant le SNIIRAM présente des limites (39) :

- Les données sont conservées seulement 2 ans en plus de l'année en cours (contrairement à la GRPD qui les conserve pendant 20 ans).
- Les données ne concernent que les médicaments remboursés. Aucune information sur l'automédication ou les médicaments non remboursés ne pourra être obtenue du SNIIRAM.
- Les données contiennent des informations médicales, mais pas d'informations sur le diagnostic. Dans le cas de Médiator®, l'EI « insuffisance valvulaire » provoqué par la prise de ce médicament correspondait à une maladie codée dans le PMSI, mais cela ne pourra pas fonctionner pour tous les EI. En revanche, la GRPD contient des données cliniques précises puisque les informations proviennent directement de prescripteurs répartis dans tous le Royaume-Uni.
- La base de données est d'utilisation complexe.

Malgré ces limites, l'ouverture de l'accès au SNIIRAM permettra de répondre rapidement à certaines interrogations concernant le lien entre médicament et EI. Il faudra évaluer à plus long terme si le groupe d'intérêt public permet un accès au SNIIRAM suffisant ou trop restrictif. Par ailleurs, comme l'extraction et la manipulation des données du SNIIRAM sont complexes, le développement d'une culture de pharmaco-épidémiologie en France ne

pourra se faire que si le personnel chargé du SNIIRAM est augmenté. Pour l'AFSSAPS, les données fournies serviront de données complémentaires à la notification spontanée, ce qui renforce ainsi la sécurité sanitaire des patients. Pour les industriels, cette mesure pourra avoir une conséquence financière puisqu'ils seront sollicités pour la réalisation des études de pharmacovigilance ou de pharmaco-épidémiologie.

1.3.2.1.2. Déclaration des EI par les patients et les associations de patients

Depuis le décret du 10 juin 2011 (41), les patients et les associations de patients ont la possibilité de déclarer un EI sans forcément passer par un professionnel de santé. Cette mesure s'inscrit dans le cadre de la transposition en droit français de la directive 2010/84/UE (35) relative à la pharmacovigilance. Pour faire une déclaration, les patients ou associations de patients doivent compléter un formulaire disponible en ligne (cf Annexe 3). Si besoin, un guide d'utilisation (42) est également à leur disposition. Une fois rempli, il doit être envoyé, comme pour les professionnels de santé, au CRPV dont ils dépendent géographiquement. Les patients doivent déclarer les EI qu'ils suspectent être liés à l'utilisation d'un médicament dans les conditions normales d'utilisation, lors d'un mésusage, d'un abus ou d'une erreur médicamenteuse. Il sera surtout important qu'ils fassent un effort de description des EI et qu'ils joignent les comptes-rendus médicaux autant que possible.

Besoin : Cette mesure vise à répondre au principal inconvénient de notre système de pharmacovigilance : la sous-notification. Comment est-il possible d'assurer la surveillance des médicaments si les EI ne sont pas notifiés ? Par conséquent, l'objectif de cette mesure est d'optimiser le système de pharmacovigilance, d'élargir la base de recueil des EI, de détecter des signaux complémentaires de ceux qui sont rapportés par les professionnels de santé. Cette mesure avait été mise en pratique au cours d'une étude pilote (43) et à l'occasion de la pandémie grippale 2009-2010 où 20 % du total des signalements (900 fiches) concernant les EI des vaccins et des antiviraux utilisés pendant cette période provenaient de déclarations de patients (44). La mise en place de la déclaration par les patients est en adéquation avec un système de pharmacovigilance plus ouvert.

Impact : Les patients sont désormais acteurs de la surveillance des médicaments. Comme ce sont eux qui vivent les EI, ils sont capables de les décrire. Grâce à ce type de déclarations des signaux précoces devraient être identifiés. En effet, la notification par les patients permettrait l'identification d'EI dits « mineurs », avant que ces derniers deviennent graves et qu'ils soient notifiés tardivement par les médecins, il ne faut pas attendre pour agir. Dominique Maraninchi, directeur général de l'AFSSAPS, veut identifier tous les types de signaux et souhaite que chaque signal impose une enquête sans attendre des complications graves (45). Cependant, les déclarations faites par les patients soulèvent deux questions : la quantité et la qualité des déclarations. Bien que les CRPV aient déjà pris l'habitude de notifier les déclarations de patients avant le décret, on peut craindre que son « officialisation » fasse augmenter la quantité des déclarations et on peut se demander si la capacité humaine des CRPV et de l'AFSSAPS pour collecter, valider, identifier et enquêter sur toutes ces informations sera suffisante. L'autre limite constitue la qualité de la déclaration. Est-ce qu'on peut donner le même « poids » aux déclarations faites par les patients et aux déclarations faites par les professionnels de santé ? Par ailleurs, avec les déclarations faites par les prescripteurs, des difficultés étaient constatées pour regrouper sous un même EI un ensemble de descriptions médicales. Ce problème ne sera-t-il pas accru avec les déclarations des patients ? C'est pourquoi les professionnels de santé, notamment le pharmacien, jouent à un rôle extrêmement important dans l'accompagnement des patients pour déclarer un EI.

1.3.2.2. Facilités pour modifier, suspendre ou retirer une AMM

Le texte de loi prévoit que l'agence puisse modifier, suspendre ou retirer une AMM dans les conditions suivantes :

- le médicament est nocif,
- le médicament ne permet pas d'obtenir de résultats thérapeutiques,
- le rapport bénéfice / risque n'est pas favorable,
- la spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée,
- le titulaire de l'AMM ne respecte pas les conditions imposées par la loi.

Tout retrait, suspension ou modification de l'AMM sera rendu public sans délai, par tous les moyens permettant une large diffusion, au frais du titulaire.

Par ailleurs, les titulaires d'AMM ont désormais l'obligation d'informer immédiatement l'agence :

- de toute interdiction ou restriction décidée par une autre autorité compétente dans quelque pays que ce soit,
- de toute information de nature à influencer l'évaluation du rapport bénéfice / risque,
- de tout arrêt de commercialisation dans un autre pays que la France et doivent communiquer les motifs de cet arrêt.

Besoin : Auparavant les conditions de modification, de suspension et de retrait d'un médicament étaient associées au fait que l'EI devait se présenter dans les conditions normales d'utilisation du médicament. En effet, pour toute tentative de modification, de suspension et de retrait d'AMM par l'agence, les industries pharmaceutiques pouvaient argumenter sur le fait que les EI n'apparaissent que quand les recommandations d'utilisation n'étaient pas respectées. Par ailleurs, selon le terme employé dans le rapport IGAS, la « culture du juridisme » à l'AFSSAPS empêchait d'agir.

- Rapport IGAS : « *La culture du juridisme s'est longtemps imposée devant la culture du risque (...). Une sorte d'autocensure a pu amener à ne pas demander la suspension d'une AMM compte tenu du poids des avis du service des affaires juridiques et de la crainte de recours devant le conseil d'Etat en particulier* » (31).
- Rapport de l'Assemblée Nationale : « *Le régime juridique actuel est protecteur de l'autorisation de mise sur le marché plus que de son retrait ou de sa suspension. Comme de nombreux observateurs l'ont relevé, il suffit d'une forme de probabilité pour obtenir l'autorisation alors qu'on tend à exiger une certitude pour pouvoir la suspendre ou la retirer* » (32)
- Rapport du Sénat : « *La mise sur le marché d'un médicament apparaît beaucoup plus facile que sa suspension ou son retrait, alors que les décisions relèvent toutes deux de la commission d'AMM. Si l'AMM se fonde sur un rapport bénéfices-risques préjugé favorable, le retrait suppose des preuves montrant que ce rapport est défavorable.* » (33)

- Rapport des Assises du Médicament : « *Fonder plus facilement un retrait, une suspension ou une modification de l'AMM sur la combinaison d'un doute sérieux sur l'évolution de la balance bénéfice / risque et d'une absence d'éléments nouveaux en réponse* » (34)

Impact : Cette mesure est en premier lieu la transposition en droit français de la directive 2010/84/UE (35). Elle est le premier pas vers une nouvelle mentalité de l'agence vers une simplification de la modification, suspension ou retrait d'une demande d'AMM puisque les données pourront concerner des EI résultant du respect ou non des recommandations d'utilisation. Cette mesure devrait assurer une meilleure protection des patients. Par contre, pour les industriels, cette mesure pourrait avoir un impact financier en fonction du nombre d'AMM suspendues ou de retraits du marché français. D'autre part, il faudra veiller à ce que cette mesure ne s'accompagne pas d'un nombre trop important de retraits d'AMM privant le patient d'options thérapeutiques et pouvant entraîner des difficultés financières (fermeture de site, licenciements...) pour les industriels en raison d'une diminution des ventes.

1.3.2.3. Réévaluation plus fréquente du rapport bénéfice / risque

1.3.2.3.1. Des AMM nouvellement octroyées

Le texte de loi prévoit la suppression de l'AMM illimitée pouvant être octroyée à la suite du premier renouvellement quinquennal d'AMM. Le texte de loi réinstaura l'AMM renouvelable tous les cinq ans pour les procédures nationales.

Besoin : En effet, le rapport de l'Assemblée Nationale met en lumière qu' « *en pratique, ces dernières années, il était peu fréquent que le rapport bénéfices/risques fût réexaminé au-delà de la réévaluation quinquennale* » (32). Pour rétablir cette vigilance, le texte de loi rétablit cette obligation pour que l'AMM soit « *conçue comme une autorisation de maintien sur le marché* » (32).

Impact : Comme le souligne le rapport de l'IGAS, l'objectif serait de faire de ce rendez-vous quinquennal « *une véritable réévaluation de la valeur ajoutée thérapeutique* » (31), et donc une adaptation régulière de l'arsenal thérapeutique. Mais une surcharge de travail est à prévoir du côté des industriels avec la préparation de ces dossiers, du côté de l'AFSSAPS pour leur évaluation. La restauration du renouvellement quinquennal ne devra pas entraîner uniquement un travail administratif.

1.3.2.3.2. Des AMM anciennement octroyées

Depuis juillet 2011, l'AFSSAPS a instauré une politique systématique de réévaluation du rapport bénéfice / risque des médicaments. Les AMM obtenues par procédure nationale ne seront donc plus figées dans le temps. L'entrée des médicaments dans ce processus se fera à l'occasion :

- de la détection d'un signal récent de risque ou de perte de bénéfice,
- du renouvellement quinquennal d'AMM pour les médicaments enregistrés par procédure nationale,
- d'une démarche systématique. Cette démarche de révision des produits anciens est nouvelle.

Depuis septembre 2011, l'AFSSAPS réévalue l'ensemble des produits ayant eu une AMM par procédure nationale avant 2005. Mais comme le travail s'avère important, l'AFSSAPS a également mis en place une méthode de priorité des médicaments à réévaluer. Elle repose sur deux critères :

1) Critère automatisable réalisable à partir d'une base de données :

- ✓ médicaments présents sur le marché Français depuis au moins 7 ans,
- ✓ existence d'un Service Médical Rendu faible ou insuffisant,
- ✓ produits dont la forme pharmaceutique est susceptible d'entraîner un risque en raison d'une biodisponibilité importante ou variable et mal établie,
- ✓ produits dont le volume de ventes est important ou très restreint.

2) Critère manuel qui nécessite une recherche individuelle :

- ✓ produits retirés du marché dans un autre pays,
- ✓ médicaments associés à un risque identifié ou potentiel, qu'il s'agisse :
 - a. d'un signal de pharmacovigilance ayant conduit au déclenchement d'une enquête,
 - b. d'un signalement comme cas marquant lors des réunions du CTPV,
 - c. d'un produit appartenant à une classe connue pour un risque potentiel,
 - d. d'un signal préclinique ou toxicologique chez l'animal,
- ✓ utilisation hors-AMM identifiée en dehors du cadre de protocoles thérapeutiques ou de recommandations officielles,
- ✓ utilisation dans une population dite « à risque » (ex : enfants...)
- ✓ produits non enregistrés dans d'autres pays européens.

Pour chaque médicament d'une classe thérapeutique, une note de 0 à 20 est attribuée à chaque critère automatisable. Cette note est multipliée par le coefficient d'importance du critère automatisable, puis tous les scores obtenus sont additionnés. Les médicaments ayant le plus haut score seront analysés prioritairement. Mais la liste obtenue sera affinée, dans un deuxième temps, par la prise en compte des critères manuels puis validée par unités cliniques ainsi que la pharmacovigilance et les experts des groupes de travail concernés. Cette approche de hiérarchisation des révisions permet donc le passage prioritaire des produits ayant le rapport bénéfice / risque le moins favorable.

Besoin : Le rapport des Assises du Médicament de 2011 rappelle que le système de sécurité sanitaire doit « *s'inscrire dans un mécanisme de régulation global des médicaments* » (34). En effet, un « *engorgement thérapeutique* » sur le territoire français est constaté par le rapport Debré-Even : « *1.120 molécules originales* » et « *12.000 médicaments en officine* » (46) (comprenant les génériques, les différentes formes galéniques, les vaccins, les produits homéopathiques). Or dans sa dernière édition, la liste des médicaments essentiels de l'OMS ne comporte pas plus de 350 médicaments (47). D'après le rapport IGAS, l'« *infinité de choix possibles en matière de protection sociale* » s'avère être « *financièrement impossible, paradoxalement inefficace* »

et inéquitable et potentiellement dangereuse » (31). L'Australie s'accommode de seulement 650 substances actives entrant dans la composition d'environ 1600 médicaments (31). D'autre part, les Assises du Médicament précisent que « *cette régulation doit s'exercer en continu sur les médicaments commercialisés et non pas uniquement lors de l'AMM initiale* » (34). La mission de l'Assemblée Nationale rapporte qu'« *Il faut absolument éviter à l'avenir que, comme dans l'affaire du Médiator®, un médicament puisse être évoqué à dix-sept reprises en CTPV sans jamais déclencher de processus de réévaluation* » (32). Ce changement d'état d'esprit semble avoir été compris par le nouveau directeur général de l'AFSSAPS, Dominique Maraninchi qui a déclaré : « *la balance bénéfice / risque n'est pas statique : ce qui pouvait être vrai à un moment donné peut ne plus l'être cinq ans plus tard.* » (32)

Impact : Pour les professionnels de santé, cette mesure garantit la mise à jour, la régulation et la sécurité de l'arsenal thérapeutique disponible, surtout pour les molécules anciennes, puisque chaque médicament est réévalué : Présente-il des risques ou des nouveaux risques ? Présente-il encore des bénéfices par rapport aux médicaments existant ? Mais, il ne faudrait pas que ce processus de réévaluation systématique soit trop sévère et prive les prescripteurs d'options thérapeutiques. En effet, les médecins apprécient pour certains patients qui ne supportent pas un médicament de pouvoir se tourner vers un médicament équivalent de la même classe thérapeutique qu'ils supportent mieux. Un équilibre reste à trouver dans la régulation de l'arsenal thérapeutique. Du côté des patients, cette mesure permet d'assurer des réévaluations régulières des médicaments et devrait donc renforcer la sécurité sanitaire. Pour l'AFSSAPS, cette mesure représente une charge additionnelle considérable de travail, mais la méthode de hiérarchisation devrait aider à « cibler » les besoins les plus urgents. Pour les industriels, l'impact de cette mesure s'avérera variable suivant le nombre de molécules qui seront retirées du marché à la suite de leur réévaluation. S'il s'agit d'un produit pour lequel la vente et donc les profits sont importants, cela pourra se traduire par la fermeture de site, des licenciements...

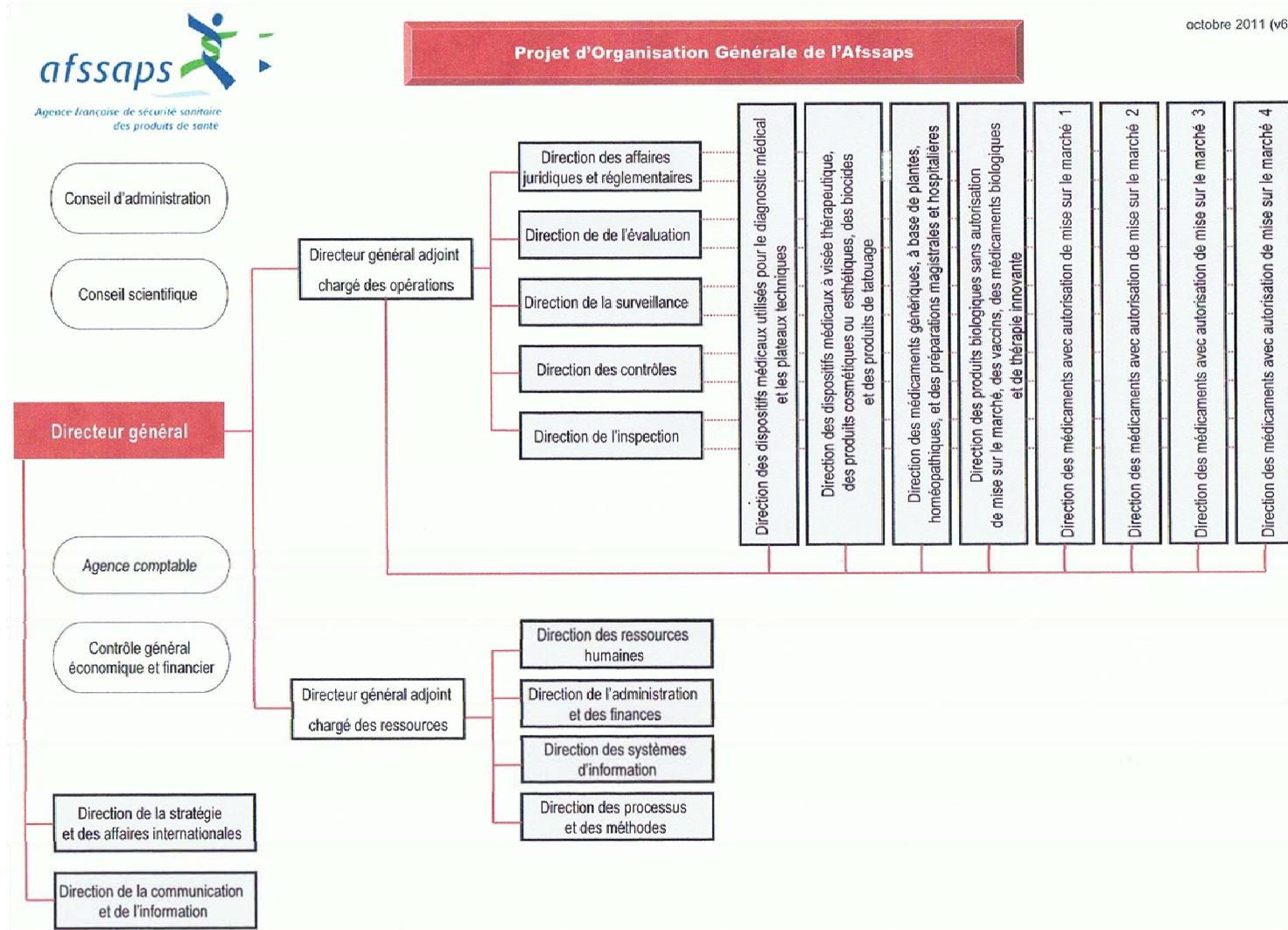
1.3.2.4. Réorganisation de l'AFSSAPS

Depuis l'entrée en vigueur de la loi sur le renforcement de la sécurité sanitaire en décembre 2011 (30), l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) s'appelle Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Mais cette mesure n'est pas uniquement un changement de nom, elle s'accompagne d'un profond remaniement de l'organisation interne de l'agence. Le conseil d'administration s'enrichit de trois sénateurs, trois députés, de représentants d'associations de patients ainsi que de professionnels de santé autorisés à prescrire et à dispenser. Le 19 octobre 2011, ce nouveau conseil d'administration a adopté les grands axes d'une nouvelle organisation qui devrait être effective au printemps 2012 (48). Le nouvel organigramme repose sur :

- 8 directions « produit » et 5 directions « métier » répondant à une organisation matricielle,
- 1 direction des affaires stratégiques et internationales,
- 1 direction de la communication et de l'information,
- 4 directions supports (directions ressources humaines, direction de l'administration et des finances, direction des systèmes d'information, direction des processus et méthodes)

L'AFSSAPS adopte donc une structure matricielle bidimensionnelle (figure 9) croisant des directions « produits » responsables de l'ensemble des activités d'expertise de l'AFSSAPS pour un portefeuille de produits donné, et les directions « métier » qui assurent en transversal la cohérence des méthodes de travail et d'expertise ainsi que le pilotage des dossiers pour une activité d'expertise donné de l'AFSSAPS.

Figure 9 : Projet de réorganisation de l'AFSSAPS voté en octobre 2011 (48)



Les 8 directions « produits » seront chargées :

- de l'instruction de l'ensemble des dossiers produits relevant de leur portefeuille, toutes procédures confondues et de la proposition d'une décision à la direction générale, par une analyse du bénéfice / risque,
- des délais d'instruction et des actes administratifs (notifications) pour chacun des produits de leur portefeuille, en fonction des procédures et des actions entreprises,
- de la pertinence des actions pour le suivi du profil bénéfice / risque des produits de leur portefeuille, tout au long de leur cycle de vie, pour une sécurité renforcée,
- de la représentation, nationale et européenne, de l'agence pour présenter ses positions relatives aux produits de leur portefeuille,
- de l'information scientifique relative aux produits de leur portefeuille.

Les 5 directions « métiers » doivent assurer :

- la pertinence et la cohérence des méthodes de travail et de leur application au sein d'un même métier par les personnels affectés dans les directions produits,
- le lien avec les fonctions supports,
- la gestion des dossiers transverses rattachés à un métier,
- l'appui aux directions « produits » pour l'instruction des dossiers complexes,
- l'instruction des missions sollicitées par les directions « produits »,
- la représentation permanente de l'Agence au niveau européen pour les domaines de leur champ de compétence métier et transverses aux produits,
- le cas échéant, le pilotage et l'animation des réseaux (CRPV...).

Ainsi la direction métier « surveillance » sera chargée de garantir toutes les actions de vigilance et de suivi du marché des produits de santé notamment par la recherche, le recueil et l'analyse des signaux, l'animation des réseaux, le développement d'études de pharmacologie et le contrôle de leur publicité. Le nombre de personnes chargées de la gestion des bases de données de pharmacovigilance a été augmenté.

Par ailleurs, l'AFSSAPS renforce sa capacité d'expertise interne en embauchant 20 nouveaux collaborateurs au début de l'année 2012. Le directeur général Dominique Maraninchi propose, pour les sujets les plus controversés, l'instauration d'une commission mixte

statuant sur les avis du rapport bénéfice / risque. Dans cette commission mixte, le nombre de personnes qui analysent les risques serait égal au nombre de personnes qui analysent les bénéfices. Le principe du contradictoire serait ainsi parfaitement respecté. Les mandats des personnes membres des commissions seront plus courts.

Besoin : En parlant de l'AFSSAPS, le rapport de l'IGAS faisait état d'une « *organisation trop cloisonnée et inadaptée* » (31), le rapport du Sénat parle « *d'une organisation trop complexe (...) et des lacunes évidentes en termes d'efficacité et de transparence* » (32) avec de trop nombreuses commissions et groupes de travail. L'IGAS préconise également « *un renforcement indispensable de l'expertise interne* » (31). En France l'expertise est essentiellement externe. Cette situation est peu fréquente puisque le Royaume Uni, l'Allemagne et les Etats-Unis ont des systèmes de pharmacovigilance fondés sur une expertise interne forte. L'IGAS rapporte également « *un affaiblissement du poids de la CNPV au profit de la commission d'AMM* » (31). La CNPV évalue les risques liés à l'utilisation du médicament, la commission d'AMM évalue le rapport bénéfice / risque en vue de l'obtention de l'AMM ou de son renouvellement. Même si juridiquement ce n'est pas indispensable, l'avis émis par la CNPV pouvait transiter par la commission d'AMM et l'avis final rendu par la commission d'AMM au directeur général pouvait contredire celui de la CNPV. Dans ce type de processus on peut craindre que la commission d'AMM soit « *réticente à retirer une autorisation qu'elle aurait elle-même donnée* » (32). L'IGAS rappelle aussi « *l'indispensabilité du développement d'un véritable département de pharmaco-épidémiologie* » (31). Le rapport de l'Assemblée Nationale évoque également une « *trop grande segmentation entre les deux principales commissions de l'agence* » (32).

Impact : L'organisation matricielle offre l'avantage de mieux coordonner les activités multiples et complexes. Cela permettra à l'AFSSAPS d'avoir une plus grande réactivité et de suivre le portefeuille des produits tout au long de leur cycle de vie (essais cliniques, AMM, pharmacovigilance...). Cependant, l'organisation matricielle est connue pour provoquer une dualité d'autorité. C'est pourquoi des conflits au sein de la structure sont à craindre. Mais d'un point de vue général, l'organigramme de l'AFSSAPS apparaît plus simple et lisible. La fonction de « surveillance » regroupe désormais la pharmacovigilance et le contrôle de la publicité qui, auparavant, faisaient partie de deux directions différentes (figure 3). Elle intègre aussi le développement de l'épidémiologie de l'usage des produits. En renforçant sa

capacité d'évaluation interne, l'AFSSAPS montre sa volonté de réaliser sa propre évaluation, ce sont les évaluateurs internes qui devront faire le travail de réflexion et de décision, l'expert donnera seulement un avis sur des questions spécifiques. Les évaluateurs internes devront veiller à garantir la séparation stricte entre expertise et décision. La mise en place d'une commission mixte AMM-pharmacovigilance permet un rapprochement des deux grandes commissions, permettra d'accélérer les procédures et d'organiser une discussion équilibrée entre les membres des deux commissions, chacun faisant valoir son point de vue.

1.3.3. Un système plus indépendant

L'AFSSAPS est un organisme d'expertise qui prend des décisions au nom de l'Etat français. Pour cette raison, l'AFSSAPS doit être indépendante. La lutte contre les conflits d'intérêts constitue l'une des priorités de ce texte de loi. Selon la mission de la Commission Sauvé, le conflit d'intérêt représente « *toute situation d'interférence entre une mission de service public et l'intérêt privé d'une personne qui concourt à l'exercice de cette mission, lorsque cet intérêt, par sa nature et son intensité, peut raisonnablement être regardé comme étant de nature à influencer ou paraître influencer l'exercice indépendant, impartial et objectifs de ses fonctions* » (49)

1.3.3.1. Déclaration Publique d'Intérêt par de nombreux acteurs de la santé

Le texte de loi propose une déclaration concernant les liens d'intérêts de l'intéressé, sous la forme d'un formulaire unique, rendue publique, actualisée dès qu'une évolution intervient, pour tous ceux qui exercent des responsabilités dans le champ de la santé (membres des commissions siégeant auprès des ministres en charge de la santé et de la sécurité sociale, ainsi que des agences et des organismes publics...). La DPI doit mentionner les liens d'intérêts de toute nature, directs ou indirects, que le déclarant a, ou qu'il a eus pendant les cinq dernière années précédant sa prise de fonctions. Le texte dote également l'organisme contrôleur de sanctions dissuasives en cas de manquement à cette obligation (amende, interdiction d'exercer...).

Besoin : Dans le domaine de la santé, des dispositions pour prévenir ces conflits d'intérêts existaient de manière très dispersée dans le Code de la Santé Publique, au gré de l'apparition de nouveaux organismes. A l'AFSSAPS, des efforts avaient été réalisés ces dernières années en matière de gestion des conflits d'intérêts. Cependant des irrégularités subsistaient : déclarations inexistantes ou non mises à jour, personne concernée par un conflit d'intérêt majeur restant présente lors des débats, le syndicat des entreprises du médicament (LEEM) invité permanent des commissions d'AMM. Le rapport de l'Assemblée nationale est clair : *« l'imbrication entre l'industrie pharmaceutique, d'une part, et les professions et autorités de santé, d'autre part, est excessive et surtout insuffisamment publique »* (32). Cette imbrication est soutenue par le principe selon lequel *« l'indépendance totale d'un expert est le gage de son incompétence »* (31). Mais depuis l'affaire du Médiateur®, *« le soupçon qui s'est emparé de l'opinion publique exige désormais la mise en place d'un dispositif clair assorti de garanties solides. Les déclarations publiques d'intérêt doivent être centralisées et contrôlées »* (32), souligne le rapport des assises du médicament. La mission du Sénat souhaite *« élargir et mieux appliquer »* les dispositions existantes (33). Le rapport de l'Assemblée Nationale précise qu'*« il ne s'agit pas (...) d'interdire l'existence de tout lien avec l'industrie, mais d'en assurer la publicité »* (32)

Impact : Cette mesure permet l'élargissement de l'obligation de déclaration d'intérêt à de nombreux acteurs dans le domaine de la santé (commissions et conseils siégeant auprès des ministres, AFSSAPS, mais aussi Institut National contre le Cancer...). Cela crée un chapitre unique dans le Code de la Santé Publique sur les règles déontologiques communes à tous ces acteurs. Le formulaire sera unique et permettra de collecter des informations homogènes. Cependant, le détail de son contenu ne sera précisé que dans un décret. Les sanctions dissuasives en cas de manquement contribuent au respect de ces obligations, mais pour que ces sanctions soient appliquées, il est primordial d'assurer le contrôle de la véracité des informations délivrées. C'est tout l'enjeu de cette mesure. Sur ce point, il est prévu qu'une commission éthique au sein de chaque structure de santé (HAS, AFSSAPS...) contrôle la véracité des informations collectées. En tout cas, il faudra évaluer la qualité du contrôle à long terme. Plus le contrôle sera efficace, plus les déclarations seront pertinentes et plus la prévention contre les conflits d'intérêts pourra s'effectuer. Ce travail de contrôle représentera une charge de travail importante (que ce soit au niveau de l'agence ou d'une

cellule centralisée). Des moyens, du personnel et la gestion d'un site internet devront être prévus pour sa mise en œuvre. Par ailleurs, la publication de ces déclarations offre au public une plus grande transparence, l'occasion pour tout observateur de vérifier les situations lors des prises de décisions qui seront elles-mêmes plus transparentes. L'indépendance des experts est une problématique difficile à résoudre car difficile à définir : qu'est-ce qu'un lien d'intérêt ? Où commence le conflit d'intérêt ? Existe-t-il des conflits d'intérêts négatifs si les experts ayant des liens d'intérêt fort avec des entreprises concurrentes participent aux débats ? Différentes solutions peuvent être envisagées : experts ayant une absence de lien avec les industriels ou contrôle renforcé des conflits d'intérêts. En France, il semble que la recherche publique ne soit pas assez soutenue financièrement par le gouvernement pour que les experts puissent se passer du travail en partenariat avec les industriels. Aussi cette mesure ne vise pas à interdire les liens d'intérêts avec des laboratoires pharmaceutiques dans le recrutement des experts, mais cherche à ne pas faire intervenir les experts qui pourraient être potentiellement influencés dans l'évaluation et les prises de décisions du dossier. L'efficacité de ce dispositif ne pourra se mesurer qu'après un recul d'un an après sa mise en place.

1.3.3.2. Déclaration des conventions et avantages consentis par les industries pharmaceutiques

Avec ce texte de loi, les laboratoires pharmaceutiques seront obligés de déclarer l'existence de conventions conclues avec de nombreux acteurs de la santé (professionnels de santé, établissement de santé, les étudiants se destinant aux professions de santé, les entreprises éditrice de presse, les associations de patients, les sociétés savantes...) ainsi que l'existence d'avantages en nature ou en espèce qu'elles leur ont consentis. Tout manquement à cette obligation sera accompagné de sanctions pénales (amendes, impossibilité de siéger dans les commissions, interdiction de fabriquer, conditionner, importer des produits de santé pendant au maximum 5 ans...). Un décret fixera les conditions d'applications de ces dispositions et notamment la nature des informations qui seront rendues publiques

Besoin : Depuis le 22 mars 2010, aux Etats-Unis, le « *Physician Payments Sunshine Act* » est venu encadrer et clarifier les conflits d'intérêts. Cette loi américaine oblige tout fabricant de

médicaments, de dispositifs, de matériels médicaux ou biologiques à déclarer par l'intermédiaire d'un formulaire électronique toute transaction en nature ou monétaire consentie à un médecin ou à un centre hospitalier universitaire. Cette loi est entrée en vigueur au 1^{er} janvier 2012. Les informations à déclarer sont précises : le nom, l'adresse, le numéro d'identification de l'hôpital ou du praticien, le montant du paiement, sa date et la nature précise du « service » fourni par le médecin ainsi que la spécialité pharmaceutique impliquée. Les industries pharmaceutiques doivent déclarer tout ce dont la valeur est équivalente à 10 dollars. En cas de non-respect de ces obligations, des sanctions seront appliquées. A compter de 2013, ces informations seront disponibles sur un site internet et donc accessibles au public. Cette loi a été adoptée aux Etats-Unis le constat fait que sur le territoire 94% des médecins ont des liens avec l'industrie pharmaceutique et que les dépenses annuelles de l'industrie pharmaceutique en matière de promotion représentent 20 milliards de dollars (cadeaux, repas, échantillon pharmaceutique...) (50). Les mêmes constatations ont pu être faites en France. L'IGAS de 2007 rapporte que « *les dépenses promotionnelles de l'industrie pharmaceutique en France sont estimées, par le LEEM, à une moyenne de (...) 12,2 % du chiffre d'affaires en 2004, soit 2,8 milliards d'euros* » (51). Tous les travaux préparatoires sont en faveur de l'application d'une mesure similaire en France :

- Rapport IGAS : « *La mission propose l'affichage de toutes les contributions des firmes pharmaceutiques aux parties prenantes de la politique de santé, quelle qu'en soit la nature, sur le modèle du Sunshine Act américain.* » (31)
- Rapport de l'Assemblée Nationale : « *La mission propose l'affichage de toutes les contributions des firmes pharmaceutiques aux parties prenantes de la politique de santé, quelle qu'en soit la nature, sur le modèle du Sunshine Act américain.* » (32)
- Rapport du Sénat : « *La mission souhaite également qu'un dispositif analogue au Sunshine Act soit introduit en droit français¹ afin que les règles de transparence puissent être observées à la fois par le bénéficiaire et l'entreprise qui accorde cet avantage.* » (33)
- Rapport des assises du médicament : « *Envisager la transposition en France du Sunshine Act en vigueur aux Etats-Unis.* » (34)

Impact : Cette mesure permet la transposition en droit français du « *Sunshine Act* » américain, mesure rigoureuse, véritable référence pour garantir la transparence des

relations. Le « *Sunshine Act* » français profite d'une application plus large que le « *Sunshine Act* » américain puisque les déclarations concernent l'ensemble des acteurs de la santé y compris la presse médicale, les sociétés savantes... Désormais, le public pourra disposer, s'il le souhaite, de tous les liens existants entre l'industrie pharmaceutique et les différents acteurs du domaine de la santé et poser un regard critique sur les informations qu'on lui donne. Il pourra même procéder à une comparaison des déclarations entre celles qui sont fournies par les experts et celles qui sont fournies par les industries pharmaceutiques. Cependant, comme pour la déclaration publique d'intérêt, cette mesure prend tout son sens si un contrôle de la véracité des informations mises à disposition est exercé. L'idée du contrôle par les ordres professionnels n'a pas été retenue car « *le champ d'application de la déclaration est ouvert à tous les acteurs du champ de la santé et non uniquement aux professionnels de santé dotés d'un ordre* » (52). Ainsi la responsabilité de la publication de ces déclarations revient entièrement aux industriels. Cette mesure représente, pour eux, une surcharge importante de travail, entraînant une réorganisation interne probable, la mise en place de moyens et le recrutement de personnes pour fournir ces données. En fonction de la nature des informations publiées, des problèmes d'atteintes à la vie privée et à la protection des données personnelles pourraient également survenir.

1.3.3.3. *Financement public de l'agence*

La loi sur le financement de la sécurité sociale (53) prévoit de modifier le mode de financement de l'agence au 1^{er} janvier 2012 : l'AFSSAPS ne percevra plus directement les taxes et redevances de l'industrie pharmaceutique, mais ces dernières seront directement perçues par l'Etat qui versera à l'AFSSAPS une subvention. Les tarifs des taxes seront modifiés, un décret en fixera les montants exacts.

Besoin : En 2011, le contrôleur (AFSSAPS) était financé directement et en totalité par le contrôlé (industries pharmaceutiques). Dans ce type de système, l'indépendance de l'AFSSAPS peut toujours être remise en cause.

Impact : La mise en œuvre de cette réforme conduit à rompre le lien financier entre l'AFSSAPS et les industries concernées, garantissant ainsi l'indépendance de l'Agence.

Cependant dans ce type de système, il est à craindre que la subvention attribuée à l'AFSSAPS diminue au fur et à mesure des années. Pour faire face à ce risque, un fonds financé par les industriels et exclusivement dédié au fonctionnement de la sécurité sanitaire des médicaments (agences, formation, information) devrait être créé.

1.3.4. Un système plus vigilant

1.3.4.1. Encadrement renforcé des prescriptions hors-AMM

Le texte de loi prévoit qu'en l'absence d'alternative thérapeutique, les prescriptions hors-AMM soient possibles à condition que l'indication ait fait l'objet d'une Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) par l'AFSSAPS, que le prescripteur informe le patient de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques et des bénéfices encourus, qu'il inscrive sur l'ordonnance la mention « *Prescription hors autorisation de mise sur le marché* » et qu'il motive sa prescription dans le dossier médical du patient.

Besoin : En France, les médecins bénéficient de la liberté de prescriptions. Mais le rapport des Assises du Médicament montre que les prescriptions hors-AMM est une pratique courante en France, représentant 15% à 20% de l'ensemble des prescriptions (34). Il existe diverses raisons à ce phénomène : un décalage entre l'AMM et les avancées scientifiques, l'absence fréquente d'AMM chez les enfants... Or même si ce type de prescription peut s'avérer légitime voire indispensable dans certaines situations, elles doivent être encadrées, les risques maîtrisés. Dans l'affaire Médiator®, cette pratique hors-AMM excessive a duré dans le temps et a entraîné des conséquences graves sur la santé publique

Impact : Cette mesure ne vise pas à interdire les prescriptions hors-AMM mais vise à améliorer la sécurité des prescriptions hors-AMM grâce à leur validation par l'AFSSAPS. Cette mesure devrait contribuer à l'amélioration de la santé publique et permettre de responsabiliser les patients face aux risques encourus grâce à l'information du médecin. Pour les médecins, les RTU doivent permettre d'harmoniser et d'actualiser leurs pratiques (validation de l'innovation thérapeutique...). En limitant la validité des RTU à 3 ans au

maximum, on évite que les prescriptions hors-AMM perdurent. Cependant, il est du rôle de l'AFSSAPS de s'assurer que la mise en place des RTU n'empêche pas les patients d'avoir accès à des thérapeutiques indispensables par une restriction de la liberté de prescriptions des médecins. Pour l'AFSSAPS, les RTU permettent de cautionner ou de proscrire certaines utilisations, de surveiller et de réguler les prescriptions hors-AMM. Mais l'AFSSAPS devra prendre en compte le fait que l'élaboration ainsi que la diffusion des RTU auprès des prescripteurs sera une charge de travail supplémentaire. L'octroi de RTU encouragera les industriels à déposer une extension d'AMM dans l'indication de la RTU et les obligera à assurer un suivi systématique des patients ayant une prescription hors-AMM. Ainsi l'AFSSAPS disposera d'une meilleure connaissance des prescriptions hors-AMM. Le pharmacien d'officine joue également un rôle dans la surveillance des prescriptions hors-AMM et dans le signalement d'une trop forte fréquence de prescriptions injustifiées. Cependant, une évaluation de ce système pendant un an après sa mise en place permettra de déterminer si cela participe à l'amélioration de la santé publique ou concourt à une perte de chance pour les patients.

1.3.4.2. Prescription en Dénomination Commune Internationale (DCI)

Le projet de loi prévoit de rendre obligatoire la prescription en dénomination commune internationale avec l'ajout facultatif du nom de fantaisie.

Besoin : Selon les chiffres de la mutualité française cités dans l'étude d'impact du projet de loi (52), seulement 12% des prescriptions sont réalisées en DCI. Or la prescription en nom de fantaisie (nom commercial) peut être source d'erreur. Dans le cas de l'affaire Médiator[®], si sa DCI « benfluorex » avait figuré sur les ordonnances cela aurait peut-être permis aux professionnels de santé d'identifier le Médiator[®] par son suffixe « -orex » comme faisant parti des anorexigènes et donc susceptible des mêmes EI que l'Isoméride[®].

Impact : Cette mesure contribue à l'amélioration des bonnes pratiques. Pour les médecins, cette mesure leur permet d'identifier la classe chimique de la molécule prescrite, ses propriétés et ses EI, d'identifier les copies, les associations d'un même principe actif, les

contre-indications, les interactions... Cela devrait participer à la sécurisation des ordonnances. Mais pour que ce principe soit appliqué par les prescripteurs, des actions de sensibilisation sont à prévoir aussi bien dans leur formation initiale que dans leur formation continue. Pour les pharmaciens, cette mesure favoriserait la délivrance de génériques car la substitution se ferait de manière plus spontanée, ce qui, par voie de conséquence pourrait faire réaliser des économies à l'assurance maladie. Pour les patients, cette mesure va peut-être entraîner un manque de clarté. En effet, les dénominations communes se mémorisent moins facilement que les noms commerciaux. Le pharmacien d'officine a un rôle à jouer dans la prévention de ces risques de confusion auprès des patients.

1.3.4.3. Certification des Logiciels d'Aide à la Prescription (LAD) et des Logiciels d'Aide à la Dispensation (LAD)

Le texte de loi prévoit l'obligation de certification des LAP et LAD par une procédure de la HAS.

Besoin : L'offre en LAP certifiés, selon la procédure élaborée par la HAS, et l'utilisation qui en est faite par les médecins restent encore marginales (52). En revanche, l'utilisation de LAD par les pharmaciens est très répandue, mais aucun n'a fait l'objet d'une procédure de certification (52). Or, si les médecins ou les pharmaciens manquent de temps, c'est bien ce type d'outil dont la qualité serait certifiée qui pourrait aider à la sécurisation des ordonnances.

Impact : Grâce à cette mesure, d'ici à 2015 les LAP intégreront, les recommandations et avis médico-économiques de la HAS, permettant de prescrire directement en DCI, afficheront les prix des produits au moment de la prescription et le montant total de la prescription et indiqueront l'appartenance d'un produit au répertoire des génériques. Pour inciter les médecins à se munir d'un LAP certifié, cette mesure est accompagnée d'aide financière. Pour les professionnels de santé, la certification selon la procédure de la HAS des LAD et LAP assure un accès rapide à une information indépendante, sécurise la prescription et la

dispensation de médicaments et facilite le bon usage des médicaments, mais représente malgré l'aide, un investissement financier qui peut limiter l'influence de cette mesure.

1.3.4.4. *Visite médicale collective à l'hôpital*

Le texte de loi propose de lancer une expérimentation à l'hôpital : la visite médicale collective. Cette visite se passera en présence de plusieurs prescripteurs et du pharmacien de l'hôpital. Cette mesure sera d'abord mise en place à l'hôpital compte tenu du fait que de nombreuses prescriptions hospitalières sont poursuivies en ville. Suivant le bilan de cette mesure au 1er janvier 2013, elle pourra être adaptée à la ville.

Besoin : La visite médicale est la présentation verbale d'un médicament par un représentant du laboratoire pharmaceutique, aux personnes habilitées à le prescrire ou à le délivrer. Elle a donc un caractère promotionnel. Malgré la réduction des effectifs des visiteurs médicaux ces dernières années et la mise en place de la charte de la qualité de la visite médicale en décembre 2004 signée entre le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et le LEEM, la visite médicale reste le meilleur moyen pour les industries pharmaceutiques d'influencer les habitudes de prescriptions des professionnels de santé. En effet, le rapport de l'IGAS de septembre 2007 relatif à l'information des médecins généralistes sur le médicament qui compile un ensemble de d'études médicales sur l'influence de la visite médicale, conclut en disant que « *même si chaque marché a ses spécificités, la promotion a une influence certaine sur les prescriptions* » (51). Une étude anglaise réalisée auprès de 1097 médecins généralistes montre que « *les généralistes qui reçoivent le plus fréquemment les visiteurs médicaux sont ceux qui produisent les prescriptions les plus coûteuses, qui ont le plus tendance à prescrire de nouveaux médicaments, à répondre positivement, aux demandes formulées par le patients, de médicaments non indiqués, à s'estimer insatisfaits par les consultations qui se terminent par de simples conseils, à exercer de manière isolée* » (54,55). Les études françaises sont rares, mais une étude de la société CEGEDIM réalisée dans le cadre de la mission IGAS entre 2003 et 2006 sur la classe des antidépresseurs montre un « *lien entre intensité de la visite et part de marché des divers produits* » (51). Le rapport du Sénat met en avant le ciblage des visites médicales notamment auprès des médecins qui prescrivent le plus et des chefs d'opinions de l'hôpital, la fréquence des liens entretenus :

« un tiers des médecins reçoit plus de sept délégués médicaux par semaine » et le fait que la visite médicale « constitue toujours aujourd'hui le mode de promotion privilégié des laboratoires » (33). Or, comme le souligne le rapport de l'IGAS de 2007 « la promotion peut contribuer à élargir les indications de base d'un produit, à étendre la population prise en charge au - delà des critères promus par les recommandations, à substituer des produits de deuxième intention à des produits de première intention, à diffuser largement des innovations dont la supériorité clinique n'est pas avérée, au détriment des produits éprouvés en pratique réelle » (51).

Impact : Le dispositif n'interdit pas la visite médicale puisque, comme le précise l'Assemblée Nationale, la visite médicale « conserve son intérêt pour éclairer les praticiens sur les nouveaux médicaments » (32). D'ailleurs, cela poserait un problème social : qu'advierait-il des 18000 visiteurs médicaux français (56) ? La mesure prise par la loi s'inspire de la proposition faite lors des assises du médicament. En étant confronté à plusieurs praticiens ayant des niveaux de connaissance différents sur la pathologie, les stratégies thérapeutiques et le médicament présenté, le visiteur médical devra ainsi mieux préparer ces visites. L'amélioration de la qualité des informations fournies aux praticiens favorise le bon usage des médicaments et participe à la protection des patients. Ce dispositif offre aussi aux professionnels de santé la possibilité d'échanges sur leurs expériences avec le médicament présenté et de confrontation de leur pratique à celle d'autres praticiens. Le pharmacien de l'hôpital pourra aussi faire valoir sa connaissance sur l'ensemble des médicaments. La visite médicale sera donc plus interactive réduira l'effet de la promotion « persuasive » qui peut influencer les médecins. Pour les industriels, les visiteurs médicaux devraient servir de relais de « terrain » aux industries pharmaceutiques car ils sont en contact direct avec les prescripteurs, l'activité de pharmacovigilance exercée devrait permettre une anticipation par les industriels des problèmes de pharmacovigilance. Même si cela n'est pas prévu par le texte, on pourrait imaginer que la présence d'une personne issue d'un CRPV soit bénéfique.

1.3.4.5. *Instauration d'un contrôle a priori de la publicité faite aux professionnels de santé*

Le texte de loi prévoit que la publicité faite aux professionnels de santé soit soumise à une autorisation *a priori* de l'AFSSAPS par le visa de publicité. Les demandes de visa seront effectuées selon un calendrier et durant une période fixée par décision du directeur général de l'AFSSAPS. Les conditions d'autorisation seront fixées par décret. Cependant, il est prévu que les nouvelles dispositions prévoient un mécanisme d'acceptation implicite au terme d'un délai qui reste à préciser (on parle en l'état de 2 ou 3 mois). L'AFSSAPS se dote également d'une capacité de sanctions pénales en cas de non respect de cette disposition.

Besoin : Jusqu'à maintenant, la publicité faite aux professionnels de santé est d'abord diffusée aux professionnels de santé avant d'être analysée par l'AFSSAPS : le contrôle se fait donc *a posteriori*. Par contre la publicité directe à destination des patients fait l'objet d'un contrôle *a priori* par l'AFSSAPS. Pour l'année 2010, l'AFSSAPS a reçu 8200 dossiers (15) de publicité à destination des professionnels de santé, qui ont été analysés dans un délai pouvant varier de 3 mois à 2 ans et dont 14% ont fait l'objet de correction, mise en demeure ou interdiction. D'après le groupe 4 des assises du médicament, « *ce sont les outils de la promotion du Médiator® à destination des professionnels de santé qui sont en grande partie à l'origine de l'explosion des prescriptions hors AMM. Si un contrôle a priori des documents promotionnels à destination des professionnels de santé avait existé, ces publicités auraient très probablement été interdites, car non-conforme à l'AMM.* » (34)

Impact : Cette mesure permet de devenir pro-actif. Elle évite de diffuser une information erronée qu'il n'est pas toujours possible de corriger dans l'esprit des professionnels de santé et qui peut entraîner des habitudes de prescription et créer des erreurs de prescription surtout lorsque le délai de contrôle est long. Pour les professionnels de santé, cette mesure assure une information de meilleure qualité de la part des laboratoires pharmaceutiques. Pour l'AFSSAPS, cette mesure s'accompagne de la nécessité de recruter des personnes pour faire face à la demande et pouvoir répondre dans des délais acceptables pour les industriels. Les firmes pharmaceutiques devront elles anticiper, au sein de leur campagne publicitaire, le temps nécessaire à l'obtention du visa de publicité.

1.3.4.6. *Encadrement renforcé des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)*

En France, il existe deux types d'ATU :

- ✓ **L'ATU de cohorte** concerne un groupe de patients pour une indication précise. Elle est délivrée par l'AFSSAPS avant l'AMM sur demande de la firme pharmaceutique lorsque l'efficacité et la sécurité d'un médicament sont fortement présumées et que le stade de développement du médicament est suffisamment avancé. Elle constitue en quelque sorte une pré-AMM. Ainsi en cas de délivrance d'ATU de cohorte par l'AFSSAPS, la firme s'engage à déposer une demande AMM dans un délai déterminé, à fournir un RCP et une notice au produit, à traiter et à surveiller les patients suivant des critères établis dans un protocole d'utilisation thérapeutique. Toutes les informations recueillies par la firme sont ensuite analysées par l'AFSSAPS. Ce type d'ATU est octroyé pour une durée d'un an qui peut être renouvelable.
- ✓ **L'ATU nominative** concerne un seul patient nommément désigné ne pouvant pas participer à un essai clinique car il ne correspond pas aux critères d'inclusion et d'exclusion de l'essai. Ce type d'ATU est délivré par l'AFSSAPS à la demande d'un médecin lorsque le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour le patient soit parce que l'efficacité et la sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques, soit parce qu'une issue fatale à court terme pour le patient est inéluctable en l'état des thérapeutiques. L'ATU est accordée pour la durée du traitement et est renouvelable.

Suivant le texte de loi, l'AFSSAPS prévoit de modifier la politique à l'égard des ATU. Désormais, l'AFSSAPS s'engage à accorder une ATU sous des conditions plus strictes. Lorsque le laboratoire dispose d'une AMM à l'étranger, l'ATU nominative ou de cohorte ne sera octroyée que si la firme s'engage à déposer une AMM en France. Par ailleurs, toute demande d'ATU nominative ne sera considérée par l'AFSSAPS que si une demande d'ATU de cohorte ou d'AMM a été soumise en France, ou si un essai clinique d'enregistrement ou d'accès étendu a été mis en place en France, ou si exceptionnellement un engagement du pronostic vital à court terme est constaté. Le suivi des patients bénéficiant d'une ATU

nominative sera systématisé. Pour inciter la mise en place des ATU de cohorte, l'AFSSAPS s'engage à évaluer ces demandes dans un délai plus réduit allant de 2 à 4 mois.

Besoin : Lorsque les ATU ont été mises en place en 1994, elles constituaient un dispositif dérogatoire à l'AMM (en dehors des essais cliniques) accordé à titre exceptionnel. Mais au fur et à mesure des années, des dérives ont pu être constatées notamment avec la pérennisation des ATU nominatives. Cela concerne essentiellement des molécules anciennes qui bénéficient d'AMM à l'étranger mais pas en France, soit parce qu'aucune demande d'AMM n'a été sollicitée pour la France, soit parce que la firme pharmaceutique a jugé que le marché français ne représentait pas un marché assez rentable pour commercialiser le médicament. Ces ATU nominatives sont donc renouvelées sans pour autant déboucher sur une AMM. Toujours dans le cadre des ATU nominatives, la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique n'est pas systématique, ce qui constitue une perte de données pour l'AFSSAPS sur l'efficacité et la sécurité de ces médicaments. Le dispositif d'ATU nominative est ressenti comme étant complexe et lourd, d'autant plus qu'il concerne un nombre important de demandes (22 800 demandes en 2010 (15)). Il existe également une forte pression des prescripteurs pour obtenir des ATU nominatives pour des médicaments de nième ligne, en l'absence de données d'efficacité et de tolérance et alors qu'un grand nombre de patients est potentiellement concerné et que la mise en place d'essais cliniques serait plus profitable. Les ATU sont donc ressenties comme remplaçant ou freinant la mise en place d'essais cliniques en France.

Ce constat a été fait dans les différents travaux préparatoires au projet de loi. Le rapport des assises du médicament dit qu'il est souhaitable que ces ATU « *aient désormais vocation, autant que possible, à n'avoir qu'une durée limitée et à déboucher sur une modification de l'AMM, chaque fois que cela s'avère pertinent* », « *de prévoir lors de leur mise en œuvre un référentiel de prescription sous forme de protocoles d'utilisation thérapeutique* » (34). L'Assemblée Nationale insiste sur le fait que « *il importe de s'assurer qu'elles ne sont pas détournées de leur fin au détriment de la sécurité sanitaire* » (32). Les ATU doivent permettre un accès précoce des patients à l'innovation médicamenteuse et répondre à un besoin thérapeutique non couvert. Elles ne doivent pas à contourner l'AMM ni défavoriser la mise en place d'études cliniques.

Impact : Grâce à la mise en place de cette mesure, l'AFSSAPS souhaite favoriser l'AMM, l'ATU de cohorte, voire la mise en place d'essais cliniques par rapport aux ATU nominatives. Par cette mesure, elle souhaite limiter les usages hors AMM qui perdurent et freinent l'aboutissement à des AMM ou à des études cliniques. Pour les patients, le niveau d'exigences pour l'octroi d'ATU nominatives va augmenter, mais cela devrait être compensé par la mise en place d'études cliniques ou d'ATU de cohorte sur le territoire national leur offrant un meilleur encadrement et de meilleures garanties de sécurité. Pour les industriels, cette mesure a un impact financier puisqu'ils seront obligés d'assurer le suivi des ATU nominatives de façon beaucoup plus systématique, de mettre en place davantage d'essais cliniques et d'ATU de cohorte sur le territoire national, ce qui nécessite la mobilisation de personnes et de fonds. Pour l'AFSSAPS, cette mesure devrait alléger le travail des ATU nominatives. Pour les professionnels de santé, si cette mesure a l'effet escompté, cela devrait permettre d'offrir plus de solutions thérapeutiques aux patients. Cette nouvelle politique est en train d'être appliquée avec le pomalidomide dans le traitement du myélome multiple (57). Dans un point information de l'AFSSAPS, il était mentionnée que le laboratoire s'engageait à déposer avant fin septembre 2011 une demande d'ATU de cohorte afin de permettre aux patients qui ne peuvent être inclus dans les essais cliniques de ce médicament et qui ne répondent pas ou plus aux traitements déjà disponibles, d'avoir accès à cette molécule de manière plus équitable qu'avec les ATU nominatives, et d'avoir accès à un encadrement optimal de l'utilisation du produit. De plus, le laboratoire prévoit d'élargir l'accès à la molécule en mettant en place un nouvel essai clinique dès que possible.

Pour conclure, il faudra attendre pour savoir si cette mesure répond bien à l'objectif premier de garantir un accès précoce à l'innovation sans freiner les efforts d'enregistrements et sans perte d'accès des patients à des traitements indispensables.

1.3.5. Une meilleure communication

1.3.5.1. Portail internet d'information sur les médicaments

Le texte de loi prévoit également la mise en place d'un portail public du médicament proposant aux professionnels de santé et aux patients une information claire, précise, accessible et synthétique. Il regroupera des informations provenant de l'AFSSAPS, de la HAS et de l'assurance maladie.

Besoin : Comme le dit le rapport IGAS de 2007 (51), les industries pharmaceutiques, par l'importance des moyens qu'elles déploient pour la promotion de leurs produits, sont les acteurs prédominants du dispositif d'information auprès des médecins. Mais leurs objectifs commerciaux ne correspondent pas systématiquement aux règles de bon usage. Par ailleurs, l'information fournie par les pouvoirs publics (HAS, AFSSAPS, l'Assurance maladie) est jugée timide et peut être source de confusion pour les prescripteurs notamment entre les actions de la HAS et de l'AFSSAPS. L'ensemble des informations mises à la disposition des professionnels de santé est donc éparpillé, si bien que ces derniers éprouvent des difficultés à hiérarchiser les informations disponibles.

Impact : Pour les professionnels de santé et les patients, cette mesure permettra de rendre plus visible, plus lisible et plus compréhensible l'information en matière de médicament ; en regroupant l'ensemble de l'information publique indépendante, ce portail devrait devenir une référence en matière d'information sur le médicament. Pour les prescripteurs, cette disposition devrait permettre de contrebalancer l'information de la visite médicale (moins indépendante) ou en tout cas de limiter son influence éventuelle. Mais il faudra toutefois veiller à ce que chaque cabinet médical soit informatisé et que les médecins utilisent ce moyen de communication. Cette base de données sera sous la responsabilité de la HAS, ce qui représentera pour elle une charge importante de travail.

1.3.5.2. AFSSAPS-Info

L'AFSSAPS met à disposition un nouveau service réservé aux professionnels de santé : AFSSAPS-info. Ce service leur permettra de recevoir immédiatement par courriel les dernières informations de sécurité sanitaire.

Besoin : La nécessité de diversifier les canaux d'informations pour informer les professionnels de santé est une des recommandations des assises du médicament.

Impact : Ainsi, les professionnels disposeront d'une information actualisée, indépendante.

1.3.6. Un système plus transparent dans ses prises de décisions

1.3.6.1. Publication de la liste des médicaments sous surveillance renforcée

Depuis janvier 2011, l'AFSSAPS a publié sur son site internet une liste de médicaments bénéficiant d'une attention particulière (58). Cette liste est divisée en trois parties :

- les médicaments retirés du marché,
- les médicaments sous surveillance renforcée, soit parce qu'une réévaluation du rapport bénéfice / risque est en cours, soit parce qu'un signal d'alerte a été détecté (effets secondaires, résultats d'études expérimentales, cliniques ou épidémiologiques...),
- les médicaments soumis à un plan de gestion de risque contenant une nouvelles substance active.

Cette liste est évolutive et sera continuellement mise à jour en fonction des nouvelles données de surveillance (nouveaux EI, augmentation du nombre d'EI...) et des décisions prises (restriction des conditions d'utilisation, résultats d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque, suspension de la commercialisation...)

Besoin: La diffusion de cette information a été mise en place par l'AFSSAPS dans une démarche de transparence du processus de décisions, avec les professionnels de santé et le public. En effet, auparavant l'annonce du retrait d'un médicament provoquait un effet de surprise auprès des prescripteurs et des patients, les laissant parfois démunis dans le choix de l'alternative thérapeutique. Désormais, avec cette liste, les prescripteurs et les patients sont informés quasiment en « temps réel » de l'évolution du médicament, soit parce que le médicament est retiré du marché, soit parce qu'un rapport bénéfice / risque positif a été prouvé et que le médicament n'est plus inscrit sur la liste. La diffusion de cette liste a aussi pour objectif de responsabiliser les patients : prendre un médicament n'est pas un geste anodin car tous présentent des risques ; tous sont surveillés mais certains le sont plus que d'autres en fonction des conditions réelles d'utilisation.

Impact : Cette mesure permettra de mieux informer les professionnels de santé sur les médicaments à surveiller, de favoriser les déclarations d'EI de ces médicaments entraînant une évaluation meilleure et plus rapide du risque, d'anticiper la transition thérapeutique si un retrait a lieu. La liste permet également aux patients d'être mieux informés et de participer activement à la surveillance des médicaments visés. L'enjeu est de passer d'une confiance aveugle dans le système de santé à une confiance éclairée et proactive. Cependant, il faut prévoir un comportement craintif excessif des patients (comme lors de sa première publication) vis-à-vis des médicaments de la liste, les considérant alors comme dangereux et arrêtant net leur prise. Ce comportement pourrait alors avoir au contraire un effet néfaste sur la sécurité de la santé publique surtout pour les traitements chroniques. Un effort d'accompagnement devra être réalisé de la part des médecins et des pharmaciens. Du côté des industriels, on peut envisager un effet néfaste sur les ventes d'un médicament si celui-ci apparaît sur la liste, les médecins préférant prescrire un autre médicament non inscrit sur la liste.

1.3.6.2. Enregistrement vidéo, publication des comptes rendus des réunions de l'agence

Depuis avril 2011, l'AFSSAPS procède à la publication de l'ordre du jour de chaque séance de la commission d'AMM. Les conflits d'intérêts sont communiqués à l'ensemble des

membres de la commission et les personnes ayant un conflit d'intérêt majeur quittent la salle lorsque le produit pour lequel ils ont un conflit d'intérêt est abordé. Les débats donnant lieu à une délibération sont filmés et rendus publics. Enfin, un verbatim des séances est dorénavant publié sur le site internet de l'agence. Concernant la commission Nationale de Pharmacovigilance, seuls les comptes rendus sont également publiés sur le site de l'AFSSAPS. Il est également prévu d'inscrire dans les règlements intérieurs des commissions que si un expert concerné par un conflit d'intérêt est présent lors d'une séance, toute décision ou avis pris lors de cette séance est frappé de nullité.

Besoin : L'un des principaux points évoqués lors des assises du médicament consistait à « *renforcer la transparence des procédures et maîtriser les conflits d'intérêts* » (34). De plus, « *les efforts de transparence entrepris par l'AFSSAPS doivent être amplifiés, notamment la diffusion en ligne des débats des commissions et l'établissement de comptes-rendus détaillés assortis, lorsqu'il y a lieu de l'expression des avis minoritaires des membres* » (34). En effet, à la suite de l'affaire Médiateur®, la confiance des Français dans le système de santé a été ébranlée et l'un des meilleurs moyens de la rétablir est de montrer comment les décisions sont réellement prises.

Impact : Pour le public et les professionnels de santé, la mise en place de cette disposition a une vertu pédagogique réelle pour le grand public, car elle leur montre en quoi consiste le métier d'évaluateur, ce qu'est la notion de rapport bénéfice /risque et l'existence de positions divergentes. Pour l'agence, cette mesure s'inscrit dans une démarche de transparence ; elle garantit aussi un haut niveau de traçabilité des informations, évite toute accusation de parti pris ou d'influence et valorise les échanges contradictoires. Cette mesure met fin à l'irresponsabilité collective où nul ne sait qui formule les recommandations au directeur général car la décision repose sur la recherche d'un consensus scientifique. Cependant, on pourrait regretter que cette démarche de transparence ne soit pas exactement la même pour toutes les commissions. Pour les industriels, les publications sur le site de l'agence permettent aux concurrents d'avoir accès à des informations considérées autrefois comme confidentielles. Cela va probablement accroître la veille concurrentielle, mais permettre dans le même temps une meilleure anticipation des problèmes de sécurité : si le produit d'une classe thérapeutique est suspecté, on peut penser que l'industriel qui a un

produit de la même classe thérapeutique réagira de manière proactive en mettant en place des études cliniques appropriées alors même que son produit n'est pas suspecté.

2. LE SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE EUROPEEN

2.1. LES RAISONS DE LA REFORME

La directive 2010/84/UE du 15 décembre 2010 (35) et le règlement 1235/2010 (59) modifient la législation européenne existante sur la pharmacovigilance, notamment la directive 2001/83/UE (37) et le règlement n°726/2004 (6). La réforme a un impact important sur tous les niveaux du système de santé : autorités compétentes, laboratoires pharmaceutiques, professionnels de santé et patients. Pourquoi avoir voulu changer fin 2010 le système ? La volonté de faire évoluer le système de pharmacovigilance européen est motivé d'une part par la forte incidence des effets nocifs non voulus après la prise d'un médicament, c'est ce qu'on appelle l'iatrogénie médicamenteuse. D'après l'EMA, au niveau européen, les réactions nocives d'un médicament représentent 5% des admissions hospitalières et constituent la cinquième cause de mortalité à l'hôpital (60). Cela représente approximativement 197000 décès par an et engendre un coût pour la société d'environ 79 milliards d'euros par an au niveau européen (60). D'autre part, une consultation publique des acteurs du système de la santé au cours des années 2006-2007 a mis en avant la nécessité de rationaliser et de renforcer le système communautaire de contrôle de la sécurité des médicaments (61). Le cadre juridique communautaire actuel étant complexe, il entraîne souvent une redondance des activités ; de plus les rôles et les responsabilités sont insuffisamment précisés. Différentes modalités d'application par les EM ont conduit à l'instauration d'obligations de déclaration disparates et complexes imposées à l'industrie. Ainsi, le processus décisionnel au niveau communautaire se caractérise par une complexité excessive.

L'objectif de cette réflexion vise à protéger la santé publique, à sauver des vies, à réduire les dépenses de santé dues à l'iatrogénie médicamenteuse et à optimiser le système européen de pharmacovigilance. Cette réflexion a abouti, après la concertation collective des parties prenantes, à la directive 2010/84/UE (35) et au règlement 1235/2010 (59) relatifs à la pharmacovigilance ainsi qu'à une réorganisation interne de l'EMA.

2.2. LA REFORME, LA DIRECTIVE 2010/84/UE ET LE REGLEMENT 1235/2010

2.2.1. Evolution au cours de 2011

Ces textes, entreront en vigueur à partir du 21 juillet 2012. Ils représentent des changements majeurs au sein du système de pharmacovigilance européen. C'est pourquoi, au cours de l'année 2011-2012, des réunions ont été et seront organisées entre les différents acteurs du système pour préparer la mise en application des changements, exposer la nouvelle approche à adopter, échanger sur les avis et les inquiétudes. Un agenda des changements est disponible sur internet (62).

2.2.2. Contenu général

La directive 2010/84/EC (35) et le règlement 1235/2010 (59) souhaitent un système de pharmacovigilance proactif grâce auquel des données de qualité sur la sécurité des médicaments sont collectées, où les rôles et les responsabilités de chacun des acteurs sont bien identifiés, renforçant la communication entre les autorités compétentes nationales du réseau européen, faisant participer activement les professionnels de santé et les patients, offrant une meilleure communication sur les médicaments, assurant un processus de décisions plus transparent et réduisant les travaux redondants.

Les mesures proposées au niveau européen sont dans le même esprit que la loi française. De nombreuses mesures de la loi française constituent en réalité la transposition directe en droit français de la directive européenne (35). L'analyse du besoin et des conséquences sur les acteurs de pharmacovigilance ont été énoncées précédemment dans l'ensemble. Ainsi, pour éviter des redondances, le contenu des nouveaux textes et de la réorganisation sera présenté de manière plus globale, l'objectif étant de montrer que la prise de conscience se situe non seulement à l'échelon national mais également à l'échelon européen.

2.3. LES MESURES

2.3.1. Un système où les rôles sont clarifiés

2.3.1.1. Autorités compétentes nationales

La coopération entre les autorités compétentes nationales des EM doit être renforcée en favorisant le partage systématique de tout risque médicamenteux et l'identification de nouveaux signaux.

2.3.1.2. Titulaires d'AMM

La responsabilité des titulaires d'AMM a été clarifiée. Ils ont désormais clairement l'obligation de surveiller continuellement la sécurité du produit au cours de son cycle de vie et de communiquer immédiatement aux autorités de santé toute information nouvelle étant de nature à influencer l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament ou entraîner des modifications de l'AMM.

2.3.1.3. Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC)

Un comité à part entière de pharmacovigilance sera mis en place à partir de juillet 2012 : le « Pharmacovigilance Risk Assessment Advisory Committee (PRAC) ». Il remplacera l'actuel groupe de travail (PhWP) « informel » qui était sous la responsabilité du CHMP. Le PRAC est composé de la manière suivante :

- ✓ un président,
- ✓ un représentant de chaque EM (27 pays),
- ✓ un représentant d'une organisation de patients,
- ✓ un représentant des professionnels de santé,
- ✓ 6 représentants capables d'assurer l'expertise.

Le président et les membres du PRAC sont nommés pour une durée de trois ans. Le PRAC sera chargé de tous les aspects liés à la gestion des risques médicamenteux depuis leur détection jusqu'à leur évaluation, leur communication et leur minimisation. L'évaluation d'un sur-risque médicamenteux tiendra compte de l'effet thérapeutique du médicament, de la méthodologie et des résultats des études de sécurité post-AMM, des études pharmaco-épidémiologiques et des inspections. Les domaines d'activités du PRAC sont présentés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Domaines d'activités et implications du « Pharmacovigilance Risk Assessment Advisory Committee (PRAC) » (63)

Activités	Missions du PRAC
Système de gestion des risques	Evaluation des plans des PGR Surveillance de l'efficacité du système de gestion du risque des titulaires d'AMM
Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)	Elaboration de la fréquence de soumissions des PSUR et des produits impliqués Evaluation Elaboration de recommandations
Liste des produits sous surveillance renforcée	Actualisation régulière de la liste (ajout, retrait de médicaments de la liste)
Eudravigilance	Précise les modalités de déclarations des EI
Détection des signaux	Hiérarchisation des priorités Evaluation des données disponibles dans Eudravigilance Elaboration de recommandations
Etudes de sécurité post-AMM	Consultation pour des demandes d'études post-AMM Evaluation des protocoles et amendements Evaluation des résultats des études Elaboration de recommandations
Procédure urgente dans l'Union Européenne	Evaluation du problème de sécurité Auditions ouvertes au public Elaboration de recommandations
Publications scientifiques	Surveillance des EI apparaissant dans ces publications

Pour toute question relative aux activités de pharmacovigilance ou aux systèmes de gestion des risques, le PRAC émet des recommandations qu'il fournit au CHMP. Les opinions émises par le CHMP doivent s'appuyer sur l'évaluation scientifique et sur les recommandations du PRAC.

La création du PRAC a été voulue pour renforcer la visibilité et donner plus de valeur aux activités de pharmacovigilance au sein de l'EMA. Cependant, on peut craindre que la

création de ce nouveau comité ralentisse le processus de décision de l'EMA. En effet, le CHMP est un comité tourné vers l'évaluation de l'efficacité du médicament, tandis que le PRAC est un comité tourné vers la sécurité du médicament. Ces deux points de vue différents peuvent aboutir à des conclusions différentes. Comme la nature des interactions du PRAC avec le CHMP n'est pas clairement définie, cela pourrait conduire à une diminution de la réactivité de l'EMA dans la prise de décision.

2.3.2. Un système plus transparent

2.3.2.1. Mise en place d'un portail internet sur le médicament

Un portail internet européen dédié à l'information sur les médicaments sera mis en place par l'EMA et les EM. Ce portail internet est destiné à améliorer l'information à la disposition des professionnels de santé et du public. On pourra y trouver les informations suivantes :

- ✓ les rapports publics d'évaluation des médicaments et leurs synthèses,
- ✓ les noms et les déclarations des membres du comité,
- ✓ les ordres du jour, les procès-verbaux et les comptes rendus des réunions des comités,
- ✓ les RCP et les notices des médicaments,
- ✓ une information sur les modalités de notification des EI aux autorités compétentes nationales,
- ✓ des renseignements pour participer aux auditions publiques pour les médicaments concernés par une alerte de pharmacovigilance,
- ✓ la liste des lieux où sont tenus les dossiers permanents du système de pharmacovigilance ainsi que les coordonnées des personnes à contacter pour obtenir des informations en matière de pharmacovigilance,
- ✓ les synthèses des PGR,
- ✓ les protocoles et les résumés des résultats des études de sécurité post-AMM,
- ✓ la «liste des médicaments sous surveillance supplémentaire». L'inscription d'un médicament sur cette liste s'accompagnera de l'ajout d'un symbole spécifique et de

l'inclusion d'une mention particulière dans le RCP et dans la notice du médicament. Cette liste comprendra tous les médicaments contenant une nouvelle substance active et ceux pour lesquels un signal est en cours d'évaluation. Les médicaments resteront sur la liste pendant une durée minimum de 5 ans.

Une certaine opacité était reprochée à l'EMA (64), désormais de réels efforts de transparence seront réalisés. S'il le souhaite, le patient pourra être beaucoup facilement au courant des alertes de sécurité médicamenteuse qui inquiètent l'EMA. Avec l'ensemble de ces mesures, les industriels devront pour anticiper les problèmes de sécurité de leur propre initiative et augmenter la qualité des informations fournies pour ne pas subir les conséquences néfastes de ces publications.

2.3.2.2. Données d'Eudravigilance accessibles au public

Avec Eudravigilance, l'idée est de rassembler l'ensemble des données de pharmacovigilance de l'Union Européenne et de les partager. Ainsi Eudravigilance sera pleinement accessible aux autorités compétentes nationales, aux titulaires d'AMM pour leur permettre de s'acquitter de leurs obligations en matière de pharmacovigilance et au public à un niveau approprié pour garantir la protection des données à caractère personnel. Suivant les informations mises à la disposition du public, l'impact peut être plus ou moins important pour les industriels. Pour les patients, une plus grande transparence est assurée.

2.3.2.3. Publication de la surveillance bibliographique dans Eudravigilance

L'EMA surveillera certaines publications médicales à la recherche de notifications de cas d'EI liés à des médicaments contenant certaines substances actives et publiera dans Eudravigilance les informations pertinentes tirées des publications médicales sélectionnées.

2.3.3. Un système plus réactif

2.3.3.1. Eudravigilance, point de collecte unique des EI

La base de données européenne de pharmacovigilance, Eudravigilance, deviendra le point de collecte unique de toutes les notifications d'EI pour l'ensemble des produits autorisés dans l'Union Européenne. Jusqu'alors, les industriels devaient notifier les EI à chaque EM, chaque pays ayant des requis réglementaires différents. Avec les nouveaux textes, le travail de notification des industriels sera simplifié : les industriels notifieront tous les EI survenus dans l'EEA uniquement dans Eudravigilance. La notification des EI auprès de chaque autorité compétente nationale ne devrait plus être un requis à terme. Les EI notifiés par les industriels dans Eudravigilance seront retransmis par voie électronique, dès réception, à l'autorité compétente du territoire sur lequel ils se sont produits. De plus, l'élargissement de la définition d'EI à toute réponse nocive et non voulue résultant de l'utilisation d'un médicament permet de s'assurer que, pour les pays de l'EEA, tous les EI survenant dans les conditions normales d'utilisation sont présents dans Eudravigilance ainsi que tous les EI survenant lors de situations de mésusage, de surdosage, d'erreur médicamenteuse ou d'abus. Avec cette approche, Eudravigilance permettra d'éviter toute déperdition d'information, les données contenues seront le plus proche possible des conditions réelles d'utilisation et la quantité d'informations présentes offrira la possibilité d'identifier des signaux d'EI dont la fréquence de survenue ne peut pas d'être détectée à l'échelle nationale. D'ailleurs il est prévu que le PRAC et les EM utilisent plus qu'à l'heure actuelle. L'utilisation de la base Eudravigilance pour la détection de nouveaux EI et la surveillance du risque médicamenteux va donc devenir continue et non plus ponctuelle lors des soumissions de PSUR.

2.3.3.2. Encourager la déclaration par les patients

Les nouveaux textes, comme le recommande certains scientifiques (65) souhaitent que les EM encouragent les patients à notifier les EI médicamenteux en mettant à leur disposition des moyens de déclaration simplifiés et en prenant des mesures utiles pour obtenir des

informations exactes et fiables. Comme on l'a vu précédemment, cela devrait permettre de pallier la sous-notification des EI, mais la gestion informatique de l'ensemble de ces données s'avère complexe. Par ailleurs l'égalité des poids entre une notification par un patient et par un professionnel de santé pourrait avoir un impact important sur les industries pharmaceutiques.

2.3.3.3. Procédure d'urgence de l'Union Européenne

Une procédure d'urgence pourra être déclenchée lorsqu'une autorité compétente nationale ou l'EMA :

- envisage de suspendre ou de retirer une AMM,
- envisage d'interdire la délivrance du médicament,
- envisage de ne pas renouveler une AMM,
- estime nécessaire de signaler une nouvelle contre-indication, de restreindre les indications, de réduire le dosage recommandé,
- est informé que le titulaire d'AMM souhaite faire retirer l'AMM à cause d'inquiétude sur la sécurité du produit.

Cette mesure permet de regrouper en une seule procédure l'ensemble des procédures de renvoi qui faisaient l'objet d'articles différents. Avec cette nouvelle procédure, le PRAC sera systématiquement impliqué dans le processus d'évaluation du risque suspecté, que le médicament ait été enregistré par procédure centralisée ou par procédure nationale. Tout problème de sécurité sera donc discuté en priorité au niveau européen. Le PRAC a donc un pouvoir renforcé car il élabore les recommandations à la lumière desquelles le CHMP ou le groupe de coordination européen (suivant le type de procédure) délivrera l'opinion finale de l'EMA qui, une fois adoptée par la Commission Européenne, s'appliquera à l'ensemble de l'EEA. De plus, l'agence pourra déterminer que si l'alerte de sécurité est commune à plusieurs médicaments et pourra décider d'élargir la procédure en y incluant des médicaments appartenant à la même gamme ou à la même classe thérapeutique. Le déclenchement d'une telle procédure sera rendu public et le PRAC pourra décider, s'il l'estime approprié et justifié, d'organiser des auditions publiques. Le grand public sera donc plus conscient des problèmes

d'actualité concernant la sécurité des médicaments. L'augmentation de la transparence force les industriels à anticiper tout problème de sécurité pour ne pas subir les conséquences néfastes du déclenchement d'une telle procédure et à respecter les lignes directrices sur la pharmacovigilance (28).

2.3.4. Un système plus exigeant

2.3.4.1. PSUR intégrant l'évaluation des bénéfices et des risques

La finalité des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) sera modifiée avec la directive 2010/84/EU et le règlement 1235/2010. Jusqu'à présent, pour le titulaire d'une AMM, le PSUR consistait à recenser la survenue des EI au cours d'une période donnée, cet objectif pourra être réalisé directement à partir d'extraction de la base de données Eudragilance. C'est pourquoi, il est plus important de recentrer le PSUR sur l'évaluation du risque d'un médicament. Désormais, le PSUR devra démontrer que le rapport bénéfice / risque du médicament reste favorable au cours du temps, détecter et évaluer des signaux, assurer aux patients une notice actualisée, publier le profil connu de sécurité de la substance active et estimer la population exposée. La fréquence de soumissions du PSUR sera établie par le PRAC et sa soumission se fera de manière électronique, les données devant être structurées en utilisant une terminologie contrôlée. Les industriels auront la possibilité de soumettre à l'EMA un PSUR unique regroupant l'ensemble des médicaments issus d'un même titulaire d'AMM contenant la même substance active. Pour les industriels, cette mesure devrait diminuer les redondances de travail, augmenter la transparence des données de sécurité des médicaments auprès des autorités compétentes. Une meilleure préparation et l'anticipation des questions des autorités de santé devraient être prévues. Du côté de l'agence, cette mesure devrait augmenter la qualité des données fournies et par conséquent améliorer les prises de décision en matière de gestion du risque médicamenteux. Comme toute prise de décision à la suite de l'évaluation d'un PSUR s'accompagnera d'actions réglementaires (exemple : variation, suspension...), la protection de la santé publique sera renforcée concrètement. Cependant, les PSUR ne seront plus demandés pour les génériques

ni pour des vieux produits, ce qui est justifié car ces produits ont des profils de sécurité bien connus, d'où une diminution du travail « inutile ». Cependant l'histoire de Médiator® rappelle que cette mesure n'est pas sans risque.

2.3.4.2. Généralisation des PGR

Mis en place depuis 2005, le Plan de Gestion de Risque est un outil d'anticipation des problèmes de pharmacovigilance. Le PGR était jusqu'à maintenant surtout demandé par les autorités de santé pour les médicaments contenant une nouvelle substance active. Le PGR sera désormais obligatoire pour tout nouveau médicament autorisé, que la substance active soit nouvelle ou non, et pour tout médicament déjà sur le marché soulevant une inquiétude concernant la sécurité. D'autres nouveautés sont prévues dans les nouveaux textes comme la soumission du PGR sous un nouveau format électronique, la surveillance par l'EMA de l'impact des mesures de minimisation des risques, la possibilité pour l'EMA de demander une description précise du système de gestion des risques de l'industriel, l'implication systématique du PRAC dans l'évaluation du PGR, la publication de la synthèse du PGR sur internet et l'inclusion d'études de sécurité mais également d'efficacité post-AMM. Ces mesures pourront nécessiter des ressources supplémentaires de la part des industriels suivant le nombre de PGR demandés. Dans tous les cas, les mesures mises en place par les industriels devront être proportionnées aux risques encourus. Le contrôle de l'impact des mesures mises en place est primordial pour que le PGR joue son rôle de manière concrète, mais il est difficile de savoir à l'heure actuelle quel processus sera choisi par l'EMA et donc quelles conséquences cela va avoir.

2.3.4.3. Demande renforcée de la mise en place d'études d'efficacité et de sécurité post-AMM

Grâce à la réforme, les études de sécurité et d'efficacité post-AMM possèdent maintenant un statut légal. Il devient possible d'imposer au titulaire d'AMM leur réalisation dans le but de compléter les données disponibles au moment de l'AMM et d'évaluer la sécurité ou l'efficacité des médicaments dans la pratique médicale quotidienne.

Les études de sécurité post-AMM seront mises en place pour identifier, évaluer un risque, confirmer le profil d'innocuité du médicament et mesurer l'efficacité des mesures de minimisation de risque. Ces études de sécurité post-AMM peuvent être demandées à tout moment lors de l'obtention de l'AMM, mais aussi en post-AMM. Elles peuvent constituer une condition de l'AMM. Les industriels devront faire valider le protocole de l'étude de sécurité post-AMM et ses amendements par le PRAC ou par l'autorité compétente nationale si elle est réalisée dans un seul pays, fournir le rapport final sur les résultats de l'étude au PRAC et à tous les autorités compétentes nationales ayant participé à l'étude dans les 12 mois suivant la fin du recueil des données ; le PRAC pourra recommander une modification du RCP ou de la notice. On peut prévoir que les demandes pour la mise en place de ces études va s'accroître au fil du temps. Aussi, des ressources en personnes sont à prévoir autant pour le PRAC que pour les industriels. Ces études étant financées par les industriels, des budgets complémentaires sont à prévoir. Pour les patients, ces études devraient contribuer à améliorer leur santé car les décisions seront prises sur des données scientifiques.

2.3.4.4. Mise en place d'un dossier permanent du système de pharmacovigilance (PSMF)

Le titulaire d'AMM doit tenir à jour le dossier permanent du système de pharmacovigilance mis en place pour garantir le suivi et la surveillance d'un médicament autorisé. Lors de la demande d'AMM, l'industriel ne fournira qu'un résumé descriptif de ce dossier en indiquant le lieu où est conservé ce dossier permanent. Jusqu'à présent les titulaires d'AMM devaient fournir une description détaillée du système de pharmacovigilance (DDPS), ce qui causait un travail important car chaque modification du DDPS faisait l'objet d'une demande de variation. Cette mesure simplifie ce travail. Néanmoins, les textes précisent que les autorités exerçant le contrôle de pharmacovigilance sont les autorités compétentes de l'EM où se trouve le dossier permanent du système de pharmacovigilance. Le nombre d'inspections du système de pharmacovigilance avant l'obtention d'AMM risque donc d'augmenter. La qualité du système de pharmacovigilance des industriels sera donc plus contrôlée. De manière générale, à tout moment, à la demande d'une autorité compétente, le titulaire

d'AMM doit être capable de fournir à l'autorité compétente le dossier complet du système de pharmacovigilance dans un délai de 7 jours.

2.3.4.5. Davantage d'études de pharmaco-épidémiologie provenant du ENCePP

Dans la continuité de la réforme européenne, l'EMA va encourager les titulaires d'AMM à mettre en place un plus grand nombre d'études de pharmaco-épidémiologie en partenariat avec le réseau européen de pharmaco-épidémiologie et de pharmacovigilance (ENCEPP).

L'ENCEPP mis en place en 2006 regroupe des établissements un peu partout dans l'Union Européenne. Il comprend des centres universitaires, des centres hospitaliers et autres structures spécialisés dans la pharmacovigilance et la pharmaco-épidémiologie. Les chercheurs ont accès aux déclarations d'EI, aux données issues des ordonnances, du remboursement des soins, etc. Grâce à ce réseau, des études post-AMM visant à mieux identifier, caractériser et évaluer les risques liés aux médicaments. Ce réseau d'excellence contribue à rendre la pharmacovigilance européenne plus active par rapport à la sécurité des médicaments.

D'autre part, pour s'assurer que les études de pharmaco-épidémiologie de l'ENCEPP sont conformes à des exigences rigoureuses, le réseau a mis en place en 2010 :

- un code de conduite, « ENCePP Code of Conduct » fournissant un ensemble de règles et de principes garantissant des pratiques transparentes et indépendantes,
- la liste de vérification des protocoles d'études de l'ENCEPP, « ENCePP Checklist for Study Protocols », développée pour encourager les chercheurs à prendre en compte des principes épidémiologiques importants lors de la conception d'une étude pharmaco-épidémiologique.

De plus, l'E-Registre de la base de données de l'ENCEPP, « Database of Research Resources », publiera les résultats de toutes les études de pharmaco-épidémiologie qui ont été menées. Cette mesure garantira au public la transparence sur les recherches qui sont réalisées.

Le principal inconvénient du réseau ENCePP est que les titulaires d'AMM doivent financer les études post-AMM qu'ils commandent au réseau ENCePP ce qui affaiblit l'indépendance des études menées (64). Cependant le Code de Conduite devrait garantir que les évaluations sont rigoureuses et objectives. Il régit le protocole de l'étude, la propriété des données et exige la publication des résultats, la déclaration de conflit d'intérêt de la part des chercheurs et la déclaration stipulant que la recherche suivra des normes méthodologiques rigoureuses.

3. APERÇU DES SYSTEMES DE PHARMACOVIGILANCE AUX ETATS-UNIS ET AU ROYAUME-UNI

La protection de la santé publique vis-à-vis des médicaments est un devoir mondial. Cependant, chaque pays a sa propre stratégie et chaque stratégie présente ses forces et ses faiblesses. Certains points forts issus stratégies étrangères ont pu inspirer certains aspects des réformes des systèmes français et européen de pharmacovigilance. Par ailleurs, comme aujourd'hui la pharmacovigilance tend vers une harmonisation et une globalisation des systèmes de pharmacovigilance, on peut penser que les futures stratégies française et européenne de pharmacovigilance puissent même provenir de systèmes de pharmacovigilance reconnus internationalement, tels que les systèmes américain et anglais.

3.1. LA STRATEGIE AMERICAINE DE PHARMACOVIGILANCE

Les Etats-Unis ont opté pour un système de pharmacovigilance entièrement centralisé puisque les professionnels de santé déclarent directement les EI à la FDA, autorité compétente américaine. Mais ces déclarations ne représentent que 5% de toutes les déclarations envoyés à la FDA, 95% étant réalisées par l'industrie pharmaceutique (64).

Aux Etats-Unis, le système de pharmacovigilance est réactif, c'est-à-dire que la mise en place du suivi post-AMM d'un médicament ne se fait qu'à la suite d'un signal de risque médicamenteux provenant des données disponibles (notification spontanée, article scientifique, données d'essais cliniques...). Dans ce système, il faut démontrer la nécessité de mettre en place une surveillance post-AMM active. La FDA analyse chaque problème de sécurité au cas par cas et le type de suivi post-AMM (surveillance active, études d'observation, études cliniques) sera adapté au problème de sécurité.

Ces dernières années, la FDA a choisi une démarche plus pro-active vis-à-vis des problèmes de sécurité des médicaments en mettant au point le système Sentinel. Cette initiative permet à la FDA d'interroger de vastes bases de données du système de santé et de faire progresser les méthodologies à appliquer à la pharmacovigilance. Le système Sentinel est un

outil complémentaire qui pourra aider à répondre à certaines questions. En établissant des partenariats avec des centres universitaires, la FDA commande des études indépendantes grâce à deux réseaux :

- ✓ le réseau « Centers for Education and Research Therapeutics » qui permet de réaliser des études de pharmaco-épidémiologie ;
- ✓ le réseau « Developing Evidence to Inform Decisions about Effectiveness » qui mène des études dans les bases de données des régimes d'assurance maladie. Les questions de la FDA parviennent aux chercheurs qui évaluent les données et transmettent à la FDA des résumés de leurs résultats dans le respect de la protection et de la confidentialité des données. Le centre Eisenberg a la responsabilité de diffuser les résultats des études du réseau « Developing Evidence to Inform Decisions about Effectiveness ».

Ces études de pharmaco-épidémiologie sont réalisées selon les lignes directrices de la FDA, ce qui garantit un haut niveau de validité des résultats. Ces dispositions donnent la possibilité à la FDA d'avoir des réponses de qualité aux questions qu'elle se pose provenant d'organismes totalement indépendants. La FDA est donc moins contrainte que l'AFSSAPS et l'EMA de passer par l'intermédiaire des titulaires d'AMM dont les réponses pourront toujours être remises en question étant donné leurs conflits d'intérêts.

Seulement cette démarche d'indépendance n'étant possible que si elle est financée par les organismes publics, il faut une réelle volonté politique pour arriver à financer cette approche. Aux Etats-Unis, la recherche en pharmacovigilance est subventionnée en partie par la FDA de manière directe ou par des partenariats. Le niveau de financement public est le plus élevé des systèmes de pharmacovigilance (tableau 18). La FDA finance également six « Evidence-based Practice Centers » qui résument les données déjà disponibles au moyen de méta-analyses. Elle sous-traite donc auprès des organismes indépendants.

Par ailleurs, contrairement à l'AFSSAPS ou à l'EMA, la FDA exige de la part des titulaires d'AMM les données brutes des études cliniques pour s'assurer qu'en faisant elle-même l'analyse, elle retrouve les mêmes résultats que ceux qui sont soumis par les titulaires d'AMM. Cette démarche d'indépendance nécessite aussi d'avoir des ressources suffisantes tant sur le plan financier que sur le plan personnel.

Les Etats-Unis disposent d'un système de pharmacovigilance très transparent comme en témoignent l'entrée en vigueur du « *Physician Payments Sunshine Act* » et la publication des délibérations des comités, la publication d'une partie du dossier d'AMM. Selon la revue *Prescrire*, sur les 81 requêtes de documentation faites à l'EMA entre 2005 et 2008, il semblerait que l'EMA reste réticente à divulguer des informations mais que l'EMA soit en pleine mutation (64).

L'expertise de la FDA est essentiellement fondée sur une expertise interne où les experts interrompent toute fonction dans la recherche publique et dans les firmes pharmaceutiques durant leur mandat (31). Cela met en avant la volonté d'indépendance du système américain.

Contrairement à la France, il existe aux Etats-Unis des actions de groupes (33). Ce sont des actions qui permettent à un grand nombre de personnes d'engager ensemble en justice une seule procédure en justice afin d'obtenir réparation d'un préjudice. Les actions de groupe permettent aux victimes et aux associations de victimes d'agir de manière très efficace.

La grande force du système américain est d'être transparent et indépendant.

3.2. LA STRATEGIE ANGLAISE DE PHARMACOVIGILANCE

Le système de pharmacovigilance au Royaume-Uni est un système décentralisé dont le rôle des centres régionaux est centré sur l'information, la sensibilisation à l'usage de la « *Yellow Card* » permettant la notification d'EI et la réalisation des travaux spécifiques demandés par l'autorité compétente, la « *Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency* » (MHRA) (31).

La « *Yellow Card* » permet le recueil d'informations sur les EI médicamenteux émanant à la fois des professionnels de santé et des patients (31). La notification par la « *Yellow Card* » est volontaire, mais les professionnels de santé et les patients sont sensibilisés à son importance. La notification par la « *Yellow Card* » est peut-être plus simple que la déclaration française d'EI et peut se faire par courrier, par internet et par téléphone. Au

Royaume-Uni la notification d'EI est volontaire par les professionnels de santé alors qu'en France elle est obligatoire.

En 2006, le système anglais a subi une restructuration qui a permis de clarifier les responsabilités de chacun. Les activités de pharmacovigilance ont été confiées à une nouvelle division et des équipes multidisciplinaires ont été mises en place pour améliorer la communication entre les unités et faciliter la prise de décision.

Dans le système de pharmacovigilance du Royaume-Uni, les médicaments présentant des risques particuliers sont suivis au moyen de registres de patients tenus par les titulaires d'AMM et de registres de maladies tenus par des médecins et des universitaires. Les registres de maladies sont intéressants car ils permettent de réaliser des études épidémiologiques de qualité. Ils permettent de mieux comprendre la maladie et l'utilisation du médicament dans les conditions réelles d'utilisation.

Le système de pharmacovigilance du Royaume-Uni dispose d'une base de données performante : la « General Practice Research Database » (GPRD). La GPRD est l'une des bases de données de dossiers médicaux anonymes les plus importantes. Les données contenues dans la GPRD proviennent de 630 cabinets de médecins généraux du Royaume-Uni ; elles sont prospectives et conservées pendant 20 ans. La GPRD couvre 5 millions de personnes, elle est simple d'accès et facile d'utilisation (66).

Le système de pharmacovigilance du Royaume-Uni utilise aussi des méthodes de détection automatique des signaux à partir de 3000 notifications spontanées codées en termes MEDRA. Des seuils de statistiques sont fixés selon une méthode empirique de détermination de la moyenne géométrique, ce qui permet de savoir si le nombre de cas observés d'un EI est disproportionné par rapport au contenu de la base de données (31).

Par ailleurs, l'évaluation post-AMM d'un médicament est réalisée, à la demande du ministère de la Santé, par le « National Institute for Health and Clinical Excellence » (NICE). Le NICE émet des recommandations intégrant une évaluation fondée sur les preuves cliniques et le rapport coût / efficacité du médicament. Ces recommandations participeront à la détermination du remboursement ou non du médicament. Le NICE peut aussi recommander des recherches plus poussées sur un médicament s'il estime que les données

disponibles ne permettent pas de justifier son financement. Cependant, le NICE n'a pas la capacité de subventionner la recherche qu'il recommande.

La grande force du système de pharmacovigilance du Royaume-Uni réside dans sa capacité à réaliser de nombreuses études de pharmaco-épidémiologie.

3.3. COMPARAISON DES DIFFERENTS SYSTEMES DE PHARMACOVIGILANCE

Depuis plusieurs années, les dirigeants canadiens souhaitent que leur système de la pharmacovigilance soit renforcé. En Novembre 2010, le Conseil de santé canadien a publié un document de travail indépendant sensibilisant davantage les Canadiens aux questions de surveillance de la sécurité et de l'efficacité des médicaments. Ce document présente le système actuel de pharmacovigilance canadien ainsi que ces initiatives récemment lancées. Il établit également une comparaison avec différents systèmes de pharmacovigilance : celui du Royaume-Uni, celui des Etats-Unis, celui de la France et de l'Union Européenne (cf. tableau 13).

Tableau 13: Comparaison des différents systèmes de pharmacovigilance au niveau international (64)

RECHERCHE EN PHARMACOVIGILANCE	ÉTATS-UNIS	ROYAUME-UNI	FRANCE	UNION EUROPÉENNE
Financement public	Élevé	Modéré	Aucun	Faible
Normes de recherche et indépendance	Oui	Non	Non	Oui
Processus transparent	Oui	Non	Non	Non
Processus de prise de décision	Réactif/ Proactif	Réactif	Proactif	Réactif
Participation des régimes publics de remboursement	Modérée (organismes fédéraux)	Modérée : Via le NICE	Élevée : Commission de la transparence	Faible
Participation des organismes de réglementation	Élevée	Élevée	Élevée	Élevée
Résolution des problèmes juridiques d'accès aux données	Processus de résolution en place	Oui (GPRD)	Oui	Non
Propriété des données	Publique	Organisme de réglementation MHRA	Industrie	Publique
Réanalyse des données	Oui	Non	Non	Non

Financement public :

- ✓ Élevé – niveau élevé de financement de la recherche par les pouvoirs publics (financement public de 10 millions de dollars ou plus par an)
- ✓ Modéré – niveau modéré de financement de la recherche par les pouvoirs publics; l'industrie subventionne aussi une bonne partie de la recherche (financement public de 1 à 10 millions de dollars par an)
- ✓ Faible – niveau limité de financement de la recherche par les pouvoirs publics; la plus grande partie de la recherche est subventionnée par l'industrie (financement public inférieur à 1 million de dollars par an)
- ✓ Aucun – toute la recherche est financée par l'industrie

Normes de recherche et indépendance :

- ✓ Oui – obligation de respecter les lignes directrices et les normes de recherche
- ✓ Non – pas de lignes directrices explicites; chaque étude se négocie avec le titulaire de l'AMM

Processus transparent :

- ✓ Oui – le protocole expérimental et les objectifs de l'étude sont accessibles au public
- ✓ Non – le protocole expérimental et les objectifs de l'étude ne sont pas toujours accessibles au public

Processus de prise de décision :

- ✓ Proactif – pratique une surveillance active et prend connaissance des signaux avant que les produits médicamenteux causent des problèmes généralisés
- ✓ Réactif – ne commande des études qu'après l'apparition de problèmes généralisés

Réanalyse des données :

- ✓ Oui – demande les données brutes des essais cliniques du titulaire d'AMM et les réanalyse régulièrement.
- ✓ Non – demande un résumé des données; n'analyse pas régulièrement les données brutes des essais cliniques du titulaire d'AMM.

Ce tableau fait ressortir les trois points forts du système américain de pharmacovigilance par rapport aux autres systèmes de pharmacovigilance : un financement public important permettant une recherche indépendante, un processus transparent, une réanalyse des données fournies par les industries pharmaceutiques. Sur ces points les systèmes français, anglais, ainsi qu'euro-péen présentent des faiblesses qui pourraient être améliorées. Cependant, le système français de pharmacovigilance présente par rapport aux autres systèmes un atout majeur : une prise de décision proactive. En effet, en pratiquant une surveillance active grâce aux échanges de proximité existants entre les CRPV et les médecins des CHU, la France prend connaissance des signaux avant même que les médicaments causent des problèmes généralisés. Le modèle français se caractérise par la sélection d'informations de qualité qui permettront de détecter un signal. Concernant le Royaume-Uni, c'est la capacité du système à réaliser de nombreuses études de pharmaco-épidémiologie et à disposer d'une base de données telle que la GPRD qui représente un point fort par rapport aux autres systèmes de pharmacovigilance.

CONCLUSION

Les systèmes français et européen de pharmacovigilance présentent des similitudes. En effet, dans chacun de ces deux systèmes, l'organisation repose sur une structure pyramidale composée d'une structure décentralisée (CRPV à l'échelle française, Etat Membre à l'échelle européenne) et d'une structure centralisatrice (AFSSAPS à l'échelle française, l'EMA à l'échelle européenne). Actuellement, ces systèmes sont tous les deux en pleine mutation avec la promulgation de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 en France et de la directive européenne 2010/84/UE. Les réformes engendrées par l'arrivée de nouveaux textes réglementaires ont un même objectif : renforcer la sécurité sanitaire des médicaments. Les mesures énoncées dans ces textes touchent la majorité des points sensibles de la vie du médicament (AMM, suivi post-AMM, remboursement, prescription, délivrance, visite médicale, publicité, vigilance) et concernent l'ensemble des acteurs du domaine de la santé (professionnels de santé, industries pharmaceutiques, autorités compétentes, patients). Les dispositifs proposés ont pour but d'améliorer les systèmes de pharmacovigilance actuels en les rendant plus exigeants, plus réactifs, plus transparents, plus indépendants et plus vigilants. S'il est incontestable que certaines mesures représentent des avancées (possibilité de sanctions pour l'AFSSAPS, remboursement uniquement si des études cliniques de comparaison aux stratégies thérapeutiques sont mises en place, lorsqu'elles existent, ouverture de l'accès à la base SNIIRAM, mise en place du réseau ENCePP...), ces nouveaux textes introduisent par la même occasion une lourdeur qui pourrait bien limiter l'intérêt d'autres dispositifs (déclaration des conventions et des avantages en nature ou en espèce liées à neuf catégories d'acteurs, publicité a priori...). Le principal obstacle à la réalisation de ces nouveaux requis réglementaires est le manque de ressources matérielles, financières et humaines de la part des titulaires d'AMM et des autorités compétentes. Aussi, les conséquences de ces mesures sur les systèmes actuels sont-elles aujourd'hui difficilement chiffrables et dépendront-elles en grande partie de la façon dont elles seront mises en application.

Les systèmes français et européen de pharmacovigilance reposent en grande partie sur la notification spontanée. Ces systèmes ont déjà fait leur preuve et sont reconnus au niveau international. Cependant, l'exigence des populations en matière de sécurité sanitaire étant

de plus en plus grande, les systèmes seront en perpétuel évolution. Aujourd'hui, comme le recommande de nombreux scientifiques, les systèmes français et européen s'orientent vers un modèle de pharmacovigilance proactif où les patients sont notificateurs, réalisant plus d'études de pharmaco-épidémiologie. Demain, ils s'inspireront probablement des points forts d'autres modèles étrangers, comme par exemple le financement public important de la recherche aux Etats-Unis.

ANNEXES

Annexe 1 : Formulaire Cerfa n°10011*02 à remplir par les professionnels de santé (67)



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

DECLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÙ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150

Art. L 5121-20 et R 5121-150 à R 5121-196 du Code de la Santé publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (afssaps). 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 et l'afssaps veilleront à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. 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.



N° 10011*02

DECLARATION À ADRESSER AU
CRPV

Patient traité

Nom (3 premières lettres)

Prénom (première lettre)

Sexe F M

Département de résidence

Antécédents / Facteurs favorisants :

Date de naissance

ou

Age

Poids

Taille

S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris :

par le nouveau-né

lors de l'allaitement

par la mère durant sa grossesse.

Trimestre de grossesse : inscrire 1, 2, ou 3

Cachet du Praticien déclarant

ou

du Médecin désigné par le patient

Produits

Nom	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
1					
2					
3					
4					
5					
6					

Un ou des produits ont-ils été arrêtés ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°	Un ou des produits ont-ils été réintroduits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°
Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°	Réapparition de la réaction après réintroduction ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°

En cas d'administration de : **médicament dérivé du sang** ▶ Indiquer son N°

Nom du prescripteur	Numéro de lot du produit
Service hospitalier dans lequel le produit a été administré	Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration de : **produits sanguins labiles** ▶ préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot

Effet

Département de survenue

Date de survenue

Durée de l'effet

Nature et description de l'effet :
utiliser le cadre CI-APRES

Gravité

Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation

Incapacité ou invalidité permanente

Mise en jeu du pronostic vital

Décès

Evolution

Guérison sans séquelle

Décès dû à l'effet

Décès sans rapport avec l'effet

Sujet non encore rétabli

Guérison avec séquelles

Décès auquel l'effet a pu contribuer

Inconnue

Description de l'effet indésirable :

Les obligations de signalement.

Article R.5121.170
du Code de la Santé publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

Les médicaments dérivés du sang.

Article R.5121-196
du Code de la Santé publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5121-170 :

-au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ;

-au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;

-au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance

1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :

-toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments,

-toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage,

-tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3. Informer les patients en application de la loi du 6 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.

4. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

5. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

6. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.

Annexe 2: Tableaux de décisions permettant de déterminer l'imputabilité intrinsèque des effets indésirables médicamenteux (68)

METHODE D'IMPUTABILITE DES EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX

Tableau I : Table de décision des critères chronologiques

Administration du médicament*	Apparition de l'évènement						
	Délai très suggestif			Délai compatible			Déai incompatible
Arrêt du médicament **	Réadministration du médicament *** (R)						
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
Evolution suggestive : régression de l'évènement, coïncidant avec cet arrêt. ** Evolution non concluante : régression paraissant au contraire plus spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles ou évolution inconnue, ou recul insuffisant, ou lésions de type irréversible (ou médicament arrêté) Evolution non suggestive : absence de régression d'un évènement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament).	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

Tableau II : score sémiologique

Sémiologie (clinique et paraclinique)	Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)			Autres éventualités sémiologiques		
Autre explication non médicamenteuse	Examen complémentaire spécifique fiable (L)					
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Absence (après bilan approprié) Possible (non recherchée ou présente)	S3 S3	S3 S2	S1 S1	S3 S3	S2 S1	S1 S1

Tableau III : score d'imputabilité intrinsèque

Chronologie	Sémiologie		
	S1	S2	S3
C0	10	10	10
C1	11	11	12
C2	11	12	13
C3	13	13	14

BIBLIOGRAPHIE

1. Trinh-Duc A., Doucet B., Bannwarth B. et al. Admissions des sujets âgés aux Services d'Accueil des Urgences pour effets indésirables médicamenteux. *Thérapie*. 2007;62(5):437-41. doi: 10.2515/therapie:2007063.
2. Lazarou J., Bruce H., Pomeranz B. et al. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(15):1200-5. doi: 10.1001/jama.279.15.1200.
3. Pirmohamed M., James S., Meakin S. et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329(7456):15-19. doi: 10.1136/bmj.329.7456.15.
4. Organisation Mondiale de la Santé. Pharmacovigilance : assurer la sécurité d'emploi des médicaments. Adresse URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6165f/s6165f.pdf>. [page consultée le 10 octobre 2011].
5. Ministre de la santé, de la jeunesse et des sports. Décret n° 2007-1860 du 26 décembre 2007 relatif à la pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique. Journal officiel de la République Française n°0302 du 29 décembre 2007.
6. Parlement et Conseil européen. 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. Journal officiel de l'Union Européenne n° L 136 du 30 mars 2004.
7. Parlement et Conseil européen. Directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Journal Officiel de l'Union Européenne n° L 136/34 du 30 avril 2004.
8. Agence Européenne du Médicament. Referral Procedures. Adresse URL : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000150.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800240d0. [page consultée le 15 novembre 2011].
9. Moore N., Krefth-Jais C., et Dhanani A. (2007) Spontaneous Reporting – France (chap.16). Dans Mann R. (éd.), Andrews E. (éd.), *Pharmacovigilance*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, p. 217-26.
10. Association Française des Centres Régionaux de PharmacoVigilance. Cartes de France des CRPV. Adresse URL : <http://www.centres-pharmacovigilance.net/>. [page consultée le 26 octobre 2011].
11. CRPV de Lorraine. L'équipe du CRPV de Lorraine. Adresse URL : <http://crpv.chu-nancy.fr/pharmacovigilance/le-crpv-de-lorraine>. [page consultée le 26 octobre 2011].

12. AFSSAPS. Organisation de la pharmacovigilance. 2011. Adresse URL : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/L_organisation_de_la_pharmacovigilance.pdf. [page consultée le 5 novembre 2011].
13. AFSSAPS. Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance. 2011. Adresse URL : http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/13df5d1566a748c2f08299233451fe5c.pdf. [page consultée le 10 novembre 2011].
14. Code de la Santé Publique. Article R5121-170 du 13 juin 2011.
15. AFSSAPS. Rapport annuel 2010. Adresse URL : http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/22ff491137ec2003f7a10db14177134e.pdf. [page consultée le 10 octobre 2011].
16. Montastruc J-L. De la pharmacovigilance à la pharmacoépidémiologie et aux plans de gestion des risques. *Rev Med Interne*. 2009;30(S4):S281-90. doi : 10.1016/j.revmed.2009.07.004.
17. Code de la Santé Publique. Article R5121-153 du 8 août 2004.
18. Begaud B., Evreux J., Jouglard J. et al. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments: actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie*. 1985;40(2):111-8.
19. Montastruc J-L., Sommet A., Lacroix I. et al. La pharmacovigilance et l'évaluation du risque médicamenteux: intérêt, fonctionnement et méthodes. *Revue du Rhumatisme*. 2006;73(10-11):1021-4. doi :10.1016/j.rhum.2006.09.008.
20. Raine J. (2007) Risk Management – a European Regulatory View (chap.44). Dans Mann R. (éd.), Andrews E. (éd.), *Pharmacovigilance*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, p. 553-8.
21. Härmark L., Grootheest AC. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:743-52. DOI : 10.1007/s00228-008-0475-9.
22. Tubach F., Lamarque-Garnier V., Castot A. et al. Place des études post-AMM dans le suivi des risques du médicament : cahier des charges et méthodologies. *Thérapie*, 2011;66(4):347-54. doi: 10.2515/therapie/2011041.
23. Bégaud B., La pharmacovigilance. *adsp*. 1999, pp. 32-7. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr/docspdf/adsp/adsp-27/ad273337.pdf>. [page consultée le 10 octobre 2011].
24. Hazell L., Shakir S. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions: A Systematic Review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385-96.
25. Code de la Santé Publique. Article R1121-1 du 6 mai 2008.
26. Ispc. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). *Pharmacoepidemiol. Drug Saf*. 2008;17(2):200-8. doi: 10.1002/pds.1471.
27. Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement. Etudes épidémiologiques. Décembre 2006. Adresse URL : <http://www.isped.u>

bordeaux2.fr/cdd/BASES/Telephonie/Fiche_Epidemiol_12-06.pdf. [page consultée le 14 octobre 2011].

28. Commission Européenne. Volume 9A - Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. 2008. Adresse URL: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9_10-2004_en.pdf. [page consultée le 25 octobre 2011].

29. Morelle A., Bensadon AC., Marie E. Enquête sur le Mediator®. 2011, éd par IGAS. Adresse URL : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/114000028/index.shtml>. [page consultée le 10 octobre 2011].

30. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Journal Officiel de la République Française n°0302 du 30 décembre 2011.

31. Morelle A., Bensadon AC., Marie E. Rapport sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament. 2011, éd par IGAS. Adresse URL : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/114000331/index.shtml>. [page consultée le 10 octobre 2011].

32. Door JP. Assemblée Nationale, Commission des Affaires sociales. Médiator®: comprendre pour réagir. 2011, éd par l'Assemblée Nationale. Adresse URL : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/114000342/index.shtml>. [page consultée le 10 octobre 2011].

33. Hermange MT. Sénat. La réforme du système du médicament, enfin (Tome 1 : Rapport, Tome 2 : Auditions). 2011, éd par Sénat. Adresse URL Tome 1: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/114000361/index.shtml>. Adresse URL Tome 2: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/114000395/index.shtml>. [page consultée le 10 octobre 2011].

34. Couty E., Lesueur T. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Les Assises du médicament - Rapport de synthèse. 2011, éd par le Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Adresse URL: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/114000339/index.shtml>. [page consultée le 10 octobre 2011].

35. Parlement et Conseil Européen. Directive 2010/84/UE du 15 décembre 2010 modifiant modifiant la pharmacovigilance des médicaments à usage humain. Journal Officiel de l'Union Européenne n°L348/74 du 31 décembre 2010.

36. Frau S., Font Pous M., Luppino MR. et al. Risk Mangament Plans : are they a tool for improving drug safety ? *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(8):785-90.

37. Parlement et Conseil Européen. Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Journal Officiel de l'Union Européenne n°L311/67 du 28 novembre 2001.

38. Ministre de la santé, du travail, de l'emploi et de la santé. Discours Xavier Bertrand: Examen du projet de loi relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, le 26 octobre 2011. Adresse URL : <http://www.sante.gouv.fr/discours-de-xavier-bertrand-examen-du-pjl-relatif-au-renforcement-de-la-securite-sanitaire-du->

medicament-et-des-produits-de-sante-le-26-octobre-2011.html. [page consultée le 10 novembre 2011].

39. Fender P., Weill A. Épidémiologie, santé publique et bases de données médico-tarifaires. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2004;52(2):113-7.

40. Weill A., Païta M., Tuppinet P. et al. Utilisation du Programme de médicalisation des systèmes d'information en pharmacovigilance : à propos du retrait du benfluorex en France. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2011;59(2)S55. doi: 10.1016/j.respe.

41. Premier Ministre. 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. Journal Officiel de la République Française n°0136 du 12 juin 2011.

42. AFSSAPS. Guide d'utilisation du remplissage du formulaire-patient de déclaration d'effet indésirable. 2011. Adresse URL : <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Points-d-information/Les-patients-et-les-associations-de-patients-peuvent-desormais-declarer-directement-les-effets-indesirables-des-medicaments-Point-d-information>. [page consultée le 6 novembre 2011].

43. Nasrallah-Irles D., Castot A., Thomas L. et al. Signalement d'événements indésirables par les patients : étude pilote réalisée avec la collaboration d'associations de patients. *Therapie*. 2008;63(5):385-92. doi: 10.2515/therapie:2008060.

44. AFSSAPS. Les patients et les associations de patients peuvent désormais déclarer directement les effets indésirables des médicaments - Point d'information. 2011. Adresse URL : <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Points-d-information/Les-patients-et-les-associations-de-patients-peuvent-desormais-declarer-directement-les-effets-indesirables-des-medicaments-Point-d-information>. [page consultée le 6 novembre 2011].

45. Maraninchi D. Audition des travaux de commission "Mediator : évaluation et contrôle des médicaments". 2011. Adresse URL <http://videos.senat.fr/video/videos/2011/video8187.html>. [page consultée le 10 novembre 2011].

46. Debré B., Even P., Rapport de la mission sur la refonte du système français de contrôle de l'efficacité et de la sécurité des médicaments. 2011, éd par Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Adresse URL : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/114000141/index.shtml>. [page consultée le 10 octobre 2011].

47. Organisation Mondiale de la Santé. Liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels. 2011. Adresse URL : http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95968_fre.pdf. [page consultée le 20 novembre 2011].

48. AFSSAPS. Vers une réorganisation de l'AFSSAPS. 2011. Adresse URL: <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Points-d-information/Vers-une-reorganisation-de-l-Afssaps-Point-d-info>. [page consultée le 30 novembre 2011].

49. Sauvé JM., Migaud D, Magendie JC. Pour une nouvelle déontologie de la vie publique - Rapport de la Commission de réflexion pour la prévention des conflits d'intérêts dans la vie

publique. 2011. Adresse URL : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/114000051/index.shtml>. [page consultée le 10 novembre 2011].

50. Laude A. Présentation : Le Sunshine Act. 2011. Adresse URL : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Le_Sunshine_Act_-_Anne_Laude_Professeur_Universite_Paris_Descartes_Institut_Droit_et_Sante.pdf. [page consultée le 16 décembre 2011].

51. Bras PL., Ricordeau P., Roussille B. et al. L'information des médecins généralistes sur le médicament. 2007, éd IGAS. Adresse URL : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/074000703/index.shtml>. [page consultée le 20 novembre 2011].

52. Etude d'impact du projet de loi relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. 2011. Adresse URL : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichLoiPubliee.do?idDocument=JORFDOLE000024418911&typ=general>. [page consultée le 30 novembre 2011].

53. Assemblée Nationale. Loi n° 2011-1906 du 21 décembre 2011 de financement de la sécurité sociale pour 2012. Journal Officiel de la République Française n°0296 du 22 décembre 2011.

54. Watkins C., Harvey I., Carthy P. et al. Attitudes and behaviour of general practitioners and their prescribing costs: a national cross sectional survey. *Qual.Saf.Health Care*. 2003;12:29-34. doi: 10.1136/qhc.12.1.29.

55. Watkins C. Moore L., Harvey I. et al. Characteristics of general practitioners who frequently see drug industry representatives: national cross sectional study. *BMJ*. 2003;326:1178-9. doi: 10.1136/bmj.326.7400.1178.

56. LEEM. Statistiques des visites médicales. 2010. Adresse URL : <http://www.leem.org/fr/article/statistiques-de-visite-medicale>. [page consultée le 20 novembre 2011].

57. AFSSAPS. Informations sur l'accès précoce des patients à un nouveau traitement du myélome multiple réfractaire - Point d'information. 2011. Adresse URL : <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Points-d-information/Nouvelle-politique-de-l-Afssaps-en-matiere-d-Autorisations-Temporaires-d-Utilisations-ATU-informations-sur-l-acces-precoce-des-patients-a-un-nouveau-traitement-du-myelome-multiple-refractaire-Point-d-information>. [page consultée le 15 novembre 2011].

58. AFSSAPS. Liste des médicaments sous surveillance renforcée. Adresse URL : <http://www.afssaps.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee2/%28offset%29/2>. [page consultée le 10 novembre 2011].

59. Parlement et Conseil Européen. Règlement (UE) n°1235/2010 du 15 décembre 2010 modifiant la pharmacovigilance des médicaments à usage humain. Journal Officiel de l'Union Européenne n° L348/1 du 31 décembre 2010.

60. Fitt H. Présentation de l'EMA: The new Pharmacovigilance legislation: an EMA perspective. 2011. Adresse URL :

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/06/WC500107888.pdf. [page consultée le 15 décembre 2011].

61. Commission Européenne. Renforcement du contrôle de la sécurité des médicaments. 2011. Adresse URL :

<http://europa.eu/rapid/pressReleasesAction.do?reference=IP/07/240&format=HTML&aged=0&language=FR&guiLanguage=en>. [page consultée le 15 novembre 2011].

62. EMA. Planning for the Implementation of the New Legislation on Pharmacovigilance. 2011. Adresse URL :

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/04/WC500105349.pdf. [page consultée le 15 novembre 2011].

63. De Lisa R. Presentation EMA: The PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. 2011. Adresse URL :

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/06/WC500108031.pdf. [page consultée le 15 novembre 2011].

64. Wiktorowicz M., Lexchin J., Moscou K. et al. Systèmes actifs de surveillance de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments au Canada et dans le monde. 2010. Adresse URL : http://www.healthcouncilcanada.ca/docs/rpts/2010/DSE/DSE_ES_FR_Nov2010.pdf. [page consultée le 12 décembre 2011].

65. Edwards IR. The future of pharmacovigilance: a personal view. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(2):173-81. doi: 10.1007/s00228-007-0435-9.

66. General Practice Data Research. Adresse URL: <http://www.gprd.com/home/>. [page consultée le 15 octobre 2011].

67. AFSSAPS. Déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'art. R.5121-150. Adresse URL : https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_10011.do. [page consultée le 5 décembre 2011].

68. Montastruc JL. De la pharmacovigilance à la pharmacoépidémiologie et aux plans de gestion des risques. *Rev Med Interne*. 2009; 30(S4): S281–90. Doi:10.1016/j.revmed.2009.07.004.

69. AFSSAPS. Signalement patient d'effet(s) indésirable(s) lié(s) à un médicament. Adresse URL : http://www.afssaps.fr/Activites/Pharmacovigilance/Declarer-un-effet-indesirable-lie-a-l-utilisation-d-un-medicament/%28offset%29/4#paragraph_35657. [page consultée le 5 décembre 2011].

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 15/05/2012

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par CECILE DURET

Sujet : LA PHARMACOVIGILANCE AUX
NIVEAUX FRANÇAIS ET EUROPEEN EN 2011Jury :Président : PHILIPPE MAINCENT, PROFESSEUR
Directeur : MICHELE GERMAN, PROFESSEURJuges : PHILIPPE TRECHOT, PRATICIEN HOSPITALIER
PIERRE BAC, PROFESSEUR

Vu,

Nancy, le 02 Avril 2012

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse

M. MAINCENT



Mme GERMAN



Vu et approuvé,

Nancy, le 5.04.2012

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le 10.04.2012.

L'Administrateur Provisoire de l'UDL,



Jean-Pierre FINANCE

N° d'enregistrement : 3947.

N° d'identification :

TITRE

**LA PHARMACOVIGILANCE
AUX NIVEAUX FRANÇAIS ET EUROPEEN
EN 2011**

Thèse soutenue le 15 mai 2012

Par Cécile Duret

RESUME :

Les médicaments permettent à de nombreux patients de guérir de nombreuses pathologies. Cependant, aussi bénéfiques soient-ils, ils peuvent être responsables de la survenue d'effets indésirables plus ou moins graves. En France, l'iatrogénie médicamenteuse représente l'une des causes principales d'hospitalisation. Pour pallier cette réalité, la pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque de survenue d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments. Ainsi la sécurité sanitaire de la population française repose entre autre sur les systèmes de pharmacovigilance aux niveaux français et européen. Ce travail a pour objectif de présenter la manière dont ces deux systèmes de pharmacovigilance fonctionnent, puis d'analyser leurs évolutions récentes liées à la promulgation de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 en France et de la directive européenne 2010/84/UE. Ces nouveaux dispositifs réglementaires concernent tous les acteurs du domaine de la santé (professionnels de santé, industries pharmaceutiques, autorités compétentes, patients) et ont pour objectif de rendre ces systèmes de pharmacovigilance plus exigeants, indépendants, vigilants, réactifs et transparents. Ainsi, un bouleversement des comportements et des mentalités est en train de s'amorcer, mais nul n'en connaît aujourd'hui les conséquences à long terme.

MOTS CLES : Pharmacovigilance, effets indésirables, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), Agence Européenne du Médicament (EMA), loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, directive 2010/84/UE.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme le Professeur Michèle German	Université Paris-Sud XI – Faculté de Pharmacie – Laboratoire d'Immunologie	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème 3

<u>Thèmes</u>	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
----------------------	---	--