



World Health Organization

# **SURVEILLANCE** *de la* **SÉCURITÉ** **D'EMPLOI** *des* **MÉDICAMENTS**

---

Guide pour la création et le fonctionnement d'un  
centre de pharmacovigilance

---





## Publié par

---

Le Centre de collaboration de l'OMS pour  
la surveillance internationale des médicaments (UMC),  
Stora Torget 3, S-753-20 Uppsala, Suède  
Téléphone : +46 18 65 60 60  
Fax : +46 18 65 60 60  
E-mail : [info@who-umc.org](mailto:info@who-umc.org)



Copyright © 2000 Uppsala Monitoring Centre (UMC)

ISBN 91-974750-0-9

Ce document n'est pas une publication officielle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et tous les droits sont réservés au centre de collaboration de l'OMS pour la surveillance internationale des médicaments (UMC). Le document peut néanmoins être librement passé en revue, soustrait, produit ou traduit en n'importe quelle autre langue (sans être en vente) à condition que la pleine reconnaissance soit donnée à la source.

Traduction en français assurée par  
Pr R. Soulaymani Bencheikh

Conçu et produit par  
EQUUS, UK

## **TABLE DES MATIÈRES**

---

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
|            | <b>Introduction</b>   | <b>6</b>  |
| <b>1.</b>  | <b>Pourquoi la pharmacovigilance?</b>   | <b>9</b>  |
| <b>2.</b>  | <b>Définition et objectifs</b>  | <b>10</b> |
| <b>3.</b>  | <b>Comment créer un centre de pharmacovigilance</b>                             | <b>10</b> |
| <b>3.1</b> | <b>Étapes de base pour créer un centre de pharmacovigilance</b>                 | <b>11</b> |
| <b>4.</b>  | <b>Notification des effets indésirables des médicaments</b>                     | <b>12</b> |
| <b>4.1</b> | <b>La fiche de notification</b>   | <b>12</b> |
| <b>4.2</b> | <b>Qui doit notifier?</b>   | <b>13</b> |
| <b>4.3</b> | <b>Que doit-on notifier?</b>  | <b>13</b> |
| <b>4.4</b> | <b>Notification obligatoire ou volontaire?</b>                                  | <b>14</b> |
| <b>5.</b>  | <b>Cas particuliers</b>   | <b>15</b> |
| <b>5.1</b> | <b>Notification centralisée ou décentralisée?</b>                               | <b>15</b> |
| <b>5.2</b> | <b>Amélioration de la notification</b>  | <b>15</b> |
| <b>5.3</b> | <b>Sous-notification</b>  | <b>16</b> |
| <b>6.</b>  | <b>Modalités pratiques dans l'organisation d'un centre de pharmacovigilance</b> | <b>17</b> |
| <b>6.1</b> | <b>Personnel</b>  | <b>17</b> |
| <b>6.2</b> | <b>Équipement nécessaire</b>  | <b>17</b> |
| <b>6.3</b> | <b>Continuité</b>   | <b>17</b> |
| <b>6.4</b> | <b>Comité technique</b>   | <b>18</b> |
| <b>6.5</b> | <b>Service d'information</b>  | <b>18</b> |
| <b>6.6</b> | <b>Communication</b>  | <b>19</b> |
| <b>6.7</b> | <b>Centres anti-poison et centres d'information sur le médicament</b>           | <b>19</b> |
| <b>7.</b>  | <b>Évaluation des cas</b>   | <b>19</b> |
| <b>7.1</b> | <b>Traitement des données</b>   | <b>20</b> |
| <b>8.</b>  | <b>Utilisation des données</b>  | <b>21</b> |
| <b>8.1</b> | <b>Formulation d'hypothèses et confirmation</b>                                 | <b>21</b> |
| <b>8.2</b> | <b>Réglementation des médicaments</b>   | <b>21</b> |

|            |   |              |
|------------|---|--------------|
| <b>8.3</b> | <b>Information</b>  | <b>22</b>    |
| <b>8.4</b> | <b>Formation et feedback</b>                                      | <b>22</b>    |
| <b>8.5</b> | <b>Limites de l'utilisation des données</b>                       | <b>22</b>    |
| <b>9.</b>  | <b>Relations avec les autres partenaires</b>                      | <b>23</b>    |
| <b>9.1</b> | <b>Autorité de réglementation du médicament</b>                   | <b>23</b>    |
| <b>9.2</b> | <b>Firmes pharmaceutiques</b>                                     | <b>23</b>    |
| <b>9.3</b> | <b>Associations professionnelles médicales et pharmaceutiques</b> | <b>23</b>    |
| <b>9.4</b> | <b>Organisation Mondiale de la Santé</b>                          | <b>23</b>    |
| <b>9.5</b> | <b>Centres nationaux de pharmacovigilance</b>                     | <b>23</b>    |
| <b>9.6</b> | <b>Université</b>   | <b>23</b>    |
| <b>9.7</b> | <b>Médias et associations de consommateurs</b>                    | <b>23</b>    |
| <b>10.</b> | <b>Autres sources d'information</b>                               | <b>24</b>    |
| <b>11.</b> | <b>Financement</b>  | <b>24</b>    |
|            | <b>Références</b>   | <b>26</b>    |
|            | <b>Glossaire</b>  | <b>27-28</b> |
|            | <b>Méthodes d'imputabilité</b>                                    | <b>29</b>    |
|            | <b>Sources</b>  | <b>30</b>    |
|            | <b>Contacts à l'OMS</b>   | <b>31</b>    |

## INTRODUCTION

---

Ce manuel a pour objectif de fournir les modalités pratiques ainsi que des éléments d'information pour la création d'un nouveau centre de pharmacovigilance.

L'histoire de la pharmacovigilance internationale remonte à plus de trente ans, quand la vingtième Assemblée de l'Organisation Mondiale de la Santé a adopté une résolution sur la création d'un système international de surveillance des Effets Indésirables des médicaments. Cette résolution était la base du programme de l'OMS pour la surveillance internationale des effets indésirables des médicaments.

À ce jour plus de soixante-dix pays participent au programme. Le monde d'aujourd'hui est confronté à des défis bien différents de ceux rencontrés au moment de la création du programme. Les nouveaux développements exigent des réactions appropriées et soulèvent de nouvelles questions sur les modalités de surveillance des effets indésirables des médicaments.

A titre d'exemple, le climat financier actuel oblige les autorités nationales à trouver les moyens pour réduire le coût des traitements. Dans certains pays, il existe une forte tendance à l'automédication et plusieurs spécialités pharmaceutiques, normalement vendues sur prescription médicale sont disponibles sans ordonnance. La question qui se pose est celle des conséquences que peuvent engendrer de telles pratiques sur la sécurité sanitaire des patients.

La médecine traditionnelle se développe de plus en plus dans le monde occidental, et l'utilisation des plantes médicinales risque d'échapper au contrôle des autorités de réglementation. La plupart des plantes médicinales étant pharmacologiquement actives, elles peuvent être responsables d'effets nuisibles nécessitant une vigilance continue.

La présence de plus en plus importante, sur le marché, de médicaments de contrefaçon a suscité un intérêt grandissant ces dernières années. Des décès d'enfants, suite à l'utilisation d'un solvant toxique, ont été bien documentés. La pharmacovigilance peut être un bon instrument pour détecter de tels produits.

Les méthodes utilisées pour la surveillance des médicaments ont changé à l'échelle nationale et internationale. Le programme OMS pour la surveillance des effets indésirables des médicaments a débuté avec la participation de dix pays, tous hautement développés. Progressivement, de plus en plus de pays se sont investis pour développer leur propre système national de pharmacovigilance, ce qui leur a permis de rejoindre le programme.

Le développement d'un système de pharmacovigilance efficace ne repose pas uniquement sur le développement d'un centre de pharmacovigilance, mais nécessite également la présence d'une autorité nationale de réglementation des médicaments efficace, capable de réagir aux signaux émanant du centre et de prendre les mesures réglementaires nécessaires. ***Un système de pharmacovigilance doit être soutenu par l'autorité nationale de réglementation du médicament.***

Les cinq dernières années ont vu un engouement important des pays pour participer au programme, et un certain nombre de pays sont en contact avec l'OMS et avec le centre de collaboration de l'OMS pour la surveillance internationale des médicaments (UMC) en

Suède, demandant un soutien au développement de leurs programmes nationaux. Pratiquement tous les pays industrialisés sont déjà membres, les nouvelles requêtes émanent aujourd'hui des pays en voie de développement. Dans plusieurs cas, les nouveaux pays demandent assistance et collaboration à l'OMS pour établir leur système de pharmacovigilance.

Au niveau national, de nombreux changements sont en train de se réaliser. Si, dans le modèle originel, le système de pharmacovigilance était fortement centralisé et composé d'un centre national rassemblant les déclarations des professionnels de santé dans le pays, beaucoup de pays préfèrent aujourd'hui un système plus décentralisé, avec un centre national fonctionnant comme point focal pour des centres régionaux ou locaux. La plupart des nouveaux pays choisissent le modèle décentralisé lors du développement de leurs systèmes; les pays ayant une longue expérience dans le domaine sont en train de s'orienter vers une organisation décentralisée. Les deux situations sont semblables sous beaucoup d'aspects.

Les centres de pharmacovigilance commencent toujours d'une manière très modeste, souvent à l'initiative d'un professionnel (à temps partiel) enthousiaste. Ces pionniers dans leur domaine méritent aide et conseils. Les centres naissants ont besoin d'informations concernant:

- le matériel et les ressources requises
- les modalités de fonctionnement
- les appuis nécessaires
- les sources de documentation
- le type d'assistance à demander
- le type de relations à développer avec les centres anti-poison et les centres d'information sur le médicament.

L'OMS a répondu au besoin exprimé, en organisant une réunion consultative ayant pour but de partager l'expérience et la compétence d'experts pour la discussion d'une ébauche de document préparée par le Dr Ronald H B Meyboom. Le présent document est le fruit de cette discussion; il sera utilisé par les nouveaux centres de pharmacovigilance afin de prévenir les pertes inutiles en temps et en ressources pouvant être générées par le manque d'expérience. Il discute les aspects pratiques et techniques nécessaires au bon fonctionnement d'un centre de pharmacovigilance. Nous espérons que ce livret pourra contribuer à l'amélioration de l'organisation et du fonctionnement des centres de pharmacovigilance.

*Ce guide est basé sur les travaux d'une consultation pour l'établissement et le fonctionnement d'un centre de pharmacovigilance, Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 26-27 juin 1996.*

*Participants:*

Dr T. Kurokawa, Ministère de la Santé et du bien-être, Tokyo, Japon (Président)

Dr Ana Maria Corrêa-Nunes, Institut National de la Pharmacie et du Médicament, Lisbonne, Portugal

Dr Andrzej Czarnecki, Institut de la Recherche et du Contrôle des Médicaments  
Centre de Pharmacovigilance, Varsovie, Pologne

Professeur Iwan Darmansjah, Université de l'Indonésie, Faculté de Médecine,  
Département de Pharmacologie et de Thérapeutique, Jakarta, Indonésie

Mr Henry Irunde, Service d'Information Toxicologique et sur le Médicament, Centre  
médical de Muhimbili, P.O. Box 65088, Dar es-Salaam, Tanzanie

Dr Guillermo Lombardo, Administration nationale des médicaments, de l'alimentation  
et de la technologie médicale, Buenos Aires, Argentine

Dr Rachida Soulaymani-Bencheikh, Institut national d'hygiène, Centre anti-poison et  
de pharmacovigilance, Rabat, Maroc

Dr Bengt-Erik Wiholm, Division de l'épidémiologie, de l'information et de  
l'inspection, Agence médicale de produits de santé, Uppsala, Suède

*Secrétariat:*

Dr Ronald H.B. Meyboom, Uppsala Monitoring Centre, Uppsala, Suède (consultant)

Mr Sten Olsson, Uppsala Monitoring Centre, Uppsala, Suède (rapporteur)

Dr Martijn ten Ham, Division de la gestion et des politiques pharmaceutiques,  
Organisation Mondiale de la Santé, Genève, Suisse

## 1. POURQUOI LA PHARMACOVIGILANCE?

---

Les informations collectées durant les essais précédant l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament sont insuffisantes pour prédire tous les effets indésirables possibles (pour la définition voir le glossaire):

- les essais chez les animaux sont insuffisamment prédictifs de la sécurité d'utilisation du médicament
- durant les essais cliniques les patients sont sélectionnés et sont en nombre limité, les conditions d'utilisation du médicament diffèrent de ceux de la pratique clinique quotidienne et la durée des essais est limitée dans le temps.
- les informations sur les effets indésirables rares mais graves sur la toxicité chronique, sur l'utilisation dans certains groupes de patients (enfants, sujets âgés ou femmes enceintes) ou sur les interactions médicamenteuses sont souvent incomplètes, voire inexistantes.

Chaque pays a besoin de développer son propre système de pharmacovigilance. En effet, le profil des effets indésirables ainsi que les problèmes liés à l'utilisation des médicaments peuvent différer d'un pays à un autre, voire d'une région à une autre dans un même pays. Ceci peut se produire en raison des différences dans:

- les modalités de fabrication du médicament
- sa distribution et son utilisation (par exemple indications, dose, disponibilité)
- la génétique, le régime, les habitudes
- la qualité et la composition (excipients) des produits pharmaceutiques localement produits
- l'utilisation des médicaments non orthodoxes (cas de certaines plantes médicinales) qui peuvent poser des problèmes toxicologiques particuliers en cas d'utilisation isolée ou en association à d'autres thérapeutiques.

Les données collectées dans un pays ou dans une région sont d'une grande pertinence et d'une valeur éducative indéniable, et peuvent aider les organismes de réglementation dans la prise de décision. En effet, l'information obtenue dans un pays donné (par exemple le pays d'origine du médicament) peut ne pas être adaptée à d'autres régions du monde où les circonstances d'utilisation peuvent différer. Par ailleurs, la non-disponibilité de l'information dans une région donnée peut retarder l'alerte des autorités de réglementation, des médecins, des pharmaciens, des patients et de l'industrie pharmaceutique.

L'existence d'un réseau international de surveillance des effets indésirables des médicaments comme celui de l'OMS peut fournir des informations importantes sur la sécurité d'utilisation des médicaments avant que ces informations ne soient générées par les banques de données nationales. La pharmacovigilance est nécessaire pour prévenir des pathologies induites par l'utilisation des médicaments et pour réduire les conséquences économiques liées aux effets indésirables. En conclusion, les médicaments mis sur le marché nécessitent une surveillance continue dans chaque pays.

## 2. DÉFINITION ET OBJECTIFS

---

La pharmacovigilance s'intéresse à la détection, l'évaluation et la prévention des effets indésirables des médicaments. Les principaux objectifs de la pharmacovigilance sont:

1. la détection précoce des effets et interactions indésirables nouveaux
2. la détection des augmentations de fréquence des effets indésirables connus
3. l'identification des facteurs de risque et des mécanismes pouvant expliquer les effets indésirables
4. l'évaluation du rapport bénéfice/risque et la diffusion de l'information nécessaire à l'amélioration de la prescription et de la réglementation du médicament.

Le but final de la pharmacovigilance est:

- l'utilisation rationnelle et en toute sécurité du médicament,
- l'évaluation et la communication du rapport bénéfice/risque des médicaments mis sur le marché, et
- l'éducation et l'information des patients.

*Notification spontanée* – Système régional ou national de déclaration des événements indésirables des médicaments. C'est la méthode de base en pharmacovigilance. D'autres méthodes de collecte des données existent ou sont en cours de développement (voir les § 8.5 et 10).

## 3. COMMENT CRÉER UN CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE

---

La création d'un nouveau centre de pharmacovigilance peut se faire rapidement. Cependant, le développement d'un système de pharmacovigilance opérationnel et efficace est un long processus nécessitant vision, dévouement, expertise et continuité. La meilleure domiciliation d'un nouveau centre de pharmacovigilance dépendra de l'organisation et du développement du système de soins dans le pays et des conditions locales.

Un département gouvernemental (autorité sanitaire, agence de réglementation du médicament) peut être le lieu adéquat pour abriter un centre de pharmacovigilance. Cependant, n'importe quel département hospitalier ou universitaire, compétent en pharmacologie clinique, en pharmacie clinique, en toxicologie clinique ou en épidémiologie, peut être un point de départ approprié pour la pharmacovigilance. La collecte des effets indésirables des médicaments peut commencer dans un seul hôpital, puis s'étendre à d'autres hôpitaux et centres de santé de la région pour devenir une activité nationale. Dans certains pays, les corps professionnels, tels que les associations médicales, peuvent abriter un centre de pharmacovigilance.

Au moment de sa création, si le centre de pharmacovigilance a une portée nationale, un effort important doit être consacré à la communication pour sensibiliser les praticiens à la notification spontanée.

Quand le centre fait partie d'une plus grande organisation (centre anti-poison, département de pharmacologie clinique ou pharmacie hospitalière etc...) lui fournissant le support administratif, il est tout à fait envisageable de réussir l'activité à condition qu'un professionnel (médecin ou pharmacien) soit spécifiquement responsable de la pharmacovigilance.

Quelle que soit la domiciliation du centre, la pharmacovigilance doit être étroitement liée à l'organisme de réglementation sur le médicament. L'appui gouvernemental est nécessaire pour la coordination nationale. La pharmacovigilance n'est le privilège de personne. Collaboration, coordination et relations publiques sont nécessaires pour un développement cohérent et pour prévenir la concurrence inutile et la duplication des efforts.

### **3.1 Étapes de base pour créer un centre de pharmacovigilance**

---

Pour créer un système de pharmacovigilance, préparer un plan d'action en accord avec les points ci-dessous.

- 1.** Etablir le contact avec les autorités sanitaires, les institutions locales, régionales ou nationales et avec les groupes travaillant en médecine, en pharmacologie et en toxicologie afin de souligner l'importance du projet et ses buts.
- 2.** Concevoir une fiche de notification (voir le § 4.1), la distribuer aux différents départements hospitaliers et aux praticiens et commencer la collecte des données.
- 3.** Produire du matériel promotionnel afin d'informer les professionnels de santé sur les définitions, les objectifs et les méthodes utilisées en pharmacovigilance.
- 4.** Créer le centre: personnel, local, téléphone, unité de traitement de texte, système de gestion de base de données, bibliographie, etc.
- 5.** Assurer la formation du personnel de pharmacovigilance dans le domaine, par exemple, dans:
  - la collecte et la vérification des données
  - l'interprétation et le codage de la description des effets indésirables
  - le codage des médicaments
  - l'imputabilité des cas
  - la détection d'un signal
  - la gestion du risque.
- 6.** Établir une base de données (système administratif pour le stockage et la récupération des données; voir également le § 7.1).

7. Organiser des réunions dans les hôpitaux, en milieu universitaire et au sein des associations professionnelles, en expliquant les principes de la pharmacovigilance et l'importance de la notification.
8. Promouvoir l'importance de la notification des effets indésirables des médicaments dans les journaux médicaux et d'autres publications professionnelles.
9. Entretenir des contacts avec les établissements internationaux travaillant dans le domaine de la pharmacovigilance, comme le département sécurité et assurance qualité des médicaments OMS (Genève) et le centre de collaboration de l'OMS pour la surveillance internationale des médicaments (UMC) à Uppsala, Suède (voir [page 31](#) pour les coordonnées en détail).

## 4. NOTIFICATION DES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS

---

La notification spontanée - système régional ou national de déclaration des événements indésirables des médicaments - est actuellement la source majeure d'information en pharmacovigilance.

### 4.1 La fiche de notification

---

Une déclaration en pharmacovigilance peut être définie comme *une notification relative à un patient présentant un événement indésirable (ou une anomalie de laboratoire) suspectée être induite par un médicament.*

Une déclaration doit comporter (au minimum) l'information concernant les éléments suivants:

1. Le patient: âge, sexe et résumé de l'histoire de la maladie (si besoin). Dans certains pays, l'indication de l'origine ethnique peut s'avérer nécessaire.
2. L'événement indésirable: description (nature, localisation, gravité, caractéristiques), résultats des investigations et des tests, date de début, évolution, aboutissement.
3. Le(s) médicament(s) suspecté(s): nom (nom commercial ou nom de la Dénomination Commune Internationale + fabricant), dose, voie d'administration, dates du début et de l'arrêt, indication (pour certains médicaments, comme les vaccins, le numéro du lot est important).
4. Les autres médicaments associés (y compris ceux pris par automédication): noms, doses, voies d'administration, dates du début et de l'arrêt.
5. Les facteurs de risque (insuffisance rénale, exposition antérieure au médicament suspecté, allergies antérieures, modalités d'utilisation).
6. Nom et adresse du notificateur (confidentiels, à n'utiliser que pour vérifier les données ou pour le suivi du cas).

La notification devrait être aussi facile et aussi peu chère que possible. L'utilisation de la franchise postale sur des fiches de notification, mentionnant les points 1-6 ci-dessus, peuvent être distribuées de manière ciblée aux professionnels de santé à intervalles réguliers (par exemple, quatre fois par an).

La distribution annuelle de centaines de milliers de fiches de notification peut n'aboutir qu'à la collecte de quelques centaines de cas. Il serait judicieux d'inclure des fiches de notification affranchies dans le dictionnaire national des médicaments, dans le bulletin du médicament et dans les journaux professionnels. Téléphone, fax, courrier électronique ou internet peuvent être des supports faciles pour la notification chaque fois que les moyens technologiques le permettent.

## 4.2 Qui doit notifier?

---

Les professionnels exerçant dans le système de soins de santé sont la source d'information privilégiée en pharmacovigilance. Médecins généralistes ou spécialistes, pharmaciens, dentistes, sages-femmes, infirmiers ainsi que tout autre professionnel de santé, pouvant prescrire ou administrer des médicaments, sont tenus de notifier les événements indésirables rencontrés lors de leur pratique.

En outre, les pharmaciens et les infirmières peuvent jouer un rôle important dans l'amélioration de la notification et pour fournir des informations supplémentaires (co-médication, utilisations antérieures du médicament, etc...).

Les firmes pharmaceutiques, étant les principaux responsables de la sécurité d'emploi de leurs produits, doivent s'assurer que les effets indésirables suspectés sont déclarés à l'autorité compétente. Si l'effet indésirable est directement rapporté par les patients au centre régional ou national de pharmacovigilance, il est nécessaire de contacter ses médecins pour confirmation et pour collecter de plus amples informations.

## 4.3 Que doit-on notifier?

---

Aux premiers stades du développement de n'importe quel système de pharmacovigilance, la déclaration de tout effet indésirable coïncidant avec la prise d'un médicament - connu ou non connu, grave ou bénin - est utile et nécessaire afin de créer une 'culture de notification' permettant le développement du réflexe de déclaration devant toute réaction indésirable suspectée être due à un médicament. Les professionnels de santé doivent apprendre comment et quoi notifier et le personnel des centres de pharmacovigilance doit développer ses aptitudes pour l'évaluation, le codage et l'interprétation des cas.

Quand le système de pharmacovigilance est bien implanté, la déclaration de tous les effets, y compris les effets mineurs, relatifs aux nouveaux médicaments est nécessaire. Pour les anciens médicaments, il est important de se focaliser sur les effets indésirables

graves et inhabituels; les effets mineurs et les effets connus sont relégués au second plan (voir le glossaire pour la définition d'un effet grave.) Par contre, toute augmentation de la fréquence d'un effet indésirable doit être déclarée quelle que soit l'ancienneté du produit.

Bien que la pharmacovigilance ne se soit initialement intéressée qu'aux produits pharmaceutiques (incluant médicaments, produits de contraste radiologique, vaccins et produits de diagnostic), il est important aujourd'hui de notifier également les effets indésirables associés aux produits utilisés en médecine traditionnelle (cas des plantes médicinales). D'autres champs d'intérêt spécifique sont la pharmacodépendance et l'utilisation des médicaments chez la femme enceinte (tératogénéicité) et pendant l'allaitement.

Par ailleurs, la notification de cas relatifs à un manque d'efficacité ou à un défaut de qualité d'un médicament est particulièrement recommandée quand il existe des problèmes de fabrication, de contrefaçon ou de résistance (cas des antibiotiques).

Pharmacovigilance et centres anti-poison ont des activités étroitement liées, les conséquences d'un surdosage accidentel ou volontaire peuvent attirer l'attention sur la sécurité d'emploi d'un médicament.

Il est également recommandé de notifier les effets indésirables relatifs aux produits de cosmétologie, particulièrement quand ces produits contiennent des ingrédients obsolètes ou toxiques (cas des dérivés du mercure ou des corticoïdes dans les crèmes de blanchiment). Quoique nécessitant une certaine expertise, le centre de pharmacovigilance peut également couvrir les problèmes liés aux dispositifs médicaux et à l'équipement, particulièrement dans les pays où n'existent pas de structures spécifiques à ces domaines.

La notification des effets indésirables se produisant pendant les essais cliniques n'est pas couverte par ces directives. Les recommandations concernant l'enregistrement et la notification de tels événements sont incluses dans les directives sur les Bonnes Pratiques Cliniques pour les essais sur les produits pharmaceutiques (BPC).

#### **4.4 Notification obligatoire ou volontaire?**

---

Dans beaucoup de pays, la déclaration des effets indésirables des médicaments est volontaire, mais de plus en plus de pays ont instauré des réglementations imposant la déclaration obligatoire aux professionnels de santé (bien qu'aucune poursuite légale ne soit généralement réservée à la non-déclaration). Très peu d'information est disponible quant aux avantages et inconvénients de cette obligation. Par ailleurs, dans beaucoup de pays, les firmes pharmaceutiques sont tenues de déclarer aux autorités sanitaires des effets indésirables causés par les médicaments qu'ils commercialisent.

## 5. CAS PARTICULIERS

---

### 5.1 Notification centralisée ou décentralisée?

---

En règle générale, la pharmacovigilance vise, à l'échelle d'un pays, la collecte des notifications et l'élaboration d'une base de données centralisée permettant d'obtenir une vision globale sur la situation. La collecte des données peut néanmoins être plus rentable en nombre et en qualité si l'activité est organisée à l'échelle régionale, particulièrement dans les pays étendus ou formés de régions culturellement différentes. Les centres régionaux, avec possibilités de liaison rapide avec les professionnels de santé, peuvent améliorer la communication et le feedback. Dans ce dernier cas de figure, il est nécessaire d'assurer une bonne collaboration et un échange de données entre le centre national et les centres régionaux. La régionalisation nécessite plus de moyens humains et matériels et est donc une organisation plus onéreuse.

### 5.2 Amélioration de la notification

---

La notification des effets indésirables doit être continuellement stimulée. Il est important de développer parmi les professionnels de santé une attitude positive envers la pharmacovigilance de telle manière que la notification spontanée devienne un geste routinier, admis et assimilé.

En résumé, certaines actions peuvent améliorer la notification à savoir:

- accéder facilement aux fiches de notification pré-payées et aux autres moyens de notification
- accuser réception de la notification d'un effet indésirable par lettre personnelle ou par un appel téléphonique
- assurer le feedback au notificateur, par l'envoi d'articles scientifiques, de bulletins ou de newsletters spécialisés dans les effets indésirables
- donner au personnel du centre une formation universitaire et post-universitaire et dans les réunions scientifiques
- collaborer avec les comités locaux du médicament ou de pharmacovigilance
- collaborer avec les associations professionnelles
- intégrer de la pharmacovigilance dans le développement de la pharmacie clinique et de la pharmacologie clinique dans le pays.

## 5.3 Sous-notification

---

La sous-notification est un phénomène commun à tous les pays. Corriger la sous-notification est généralement difficile et sa portée peut être variable, voire méconnue. Même dans les centres bien établis, on estime que la notification des effets graves ne dépasse guère les 10%. Par ailleurs, les premiers pays ayant participé au programme international de pharmacovigilance de l'OMS reçoivent en général 200 notifications par million d'habitants et par an, provenant de 10% des médecins. Dans beaucoup d'autres pays, cependant, les taux de notification sont bien inférieurs.

La sous-notification peut retarder la détection de signal et peut sous-estimer l'ampleur d'un problème. En pharmacovigilance la détection d'un signal dépend du nombre de notifications mais également de la pertinence des rapports et de la qualité des données rapportées.

Il est à noter que certains éléments peuvent participer à la sous-notification et exigent un minimum d'attention. Certains professionnels de santé craignent que la reconnaissance d'un effet indésirable puisse avoir un effet négatif sur leur compétence, voire même avoir des répercussions légales. D'autres professionnels sont réticents à déclarer un cas d'effet indésirable car ils n'arrivent pas à établir le lien de causalité entre la manifestation de l'effet indésirable et le médicament (sachant qu'il est essentiel de déclarer toute réaction suspecte). La sous-notification est sous-tendue par des causes techniques et psychologiques. Clarifier les critères de notification, simplifier les procédures de notifications et établir les bonnes pratiques de motivation sont des actions qui peuvent améliorer positivement la notification.

## 6. MODALITÉS PRATIQUES DANS L'ORGANISATION D'UN CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE

---

### 6.1 Personnel

---

L'expertise souhaitée dans le fonctionnement d'un centre de pharmacovigilance comprend les spécialités suivantes (voir le § 7):

- médecine clinique
- pharmacologie
- toxicologie, et
- épidémiologie.

Un nouveau centre de pharmacovigilance peut commencer par un seul expert à temps partiel – généralement un médecin ou un pharmacien – supporté par une activité de secrétariat. L'activité peut rapidement exiger la présence d'un expert à temps plein avec renforcement de l'activité de secrétariat (voir le § 6.3, Continuité). Quand la notification des effets indésirables augmente, les besoins en personnel peuvent être calculés en estimant que le temps moyen nécessaire à l'imputabilité d'un cas est d'environ une heure.

### 6.2 L'équipement nécessaire comprend

---

- téléphone multi-connexion
- ordinateur (base de données, voir le § 7.1; Traitement de texte)
- imprimante
- fax
- e-mail
- photocopieur.

### 6.3 Continuité

---

La continuité dans l'accessibilité et le service est la condition nécessaire pour la réussite de tout centre de pharmacovigilance. Le centre doit disposer d'un secrétariat permanent pour recevoir les appels téléphoniques, assurer la correspondance, entretenir la base de données, développer la documentation et assurer la coordination des activités, etc.

## 6.4 Comité technique

---

Il est souhaitable qu'un comité technique multi-disciplinaire puisse soutenir le centre de pharmacovigilance pour assurer la qualité des procédures concernant:

- la collecte et l'évaluation de données
- l'interprétation des données, et
- la publication de l'information.

Un comité technique peut représenter les disciplines suivantes:

- médecine générale
- sciences pharmaceutiques
- pharmacologie clinique
- toxicologie
- épidémiologie
- anatomie pathologique
- réglementation et assurance qualité des médicaments
- information sur le médicament
- phytothérapie.

En outre un réseau de conseillers expérimentés dans diverses spécialités est utile. Si le centre est à l'intérieur d'un hôpital, l'expertise est habituellement à proximité.

## 6.5 Service d'information

---

L'offre d'un service d'information de qualité, à l'intention des professionnels de santé, est une activité essentielle pour tout centre de pharmacovigilance et est un instrument important pour favoriser la notification. À cette fin et également pour l'évaluation et l'imputabilité des cas, le personnel du centre a besoin d'avoir accès à une documentation complète et à jour (une liste des références appropriées peut être obtenue de l'UMC).

Le centre peut avoir recours au centre de documentation de l'hôpital s'il est à proximité. Les centres nationaux de pharmacovigilance peuvent avoir l'accès en ligne à la base de données de l'UMC et être sur listes de diffusion des bulletins sur le médicament et les effets indésirables publiés par l'Organisation mondiale de la Santé et par les centres nationaux ou régionaux à travers le monde (demandez à l'UMC les adresses ou voir liste de contact de l'OMS [page 31](#)).

## 6.6 Communication

---

La publication d'un bulletin ou d'articles, à distribuer à tous les professionnels de santé, de manière régulière dans des journaux réputés (de médecine ou de pharmacie) est un bon moyen de diffusion de l'information. Certes, la production de brochures est importante mais leur impression irrégulière peut ne pas avoir un impact éducatif large. Si l'urgence l'exige, une simple lettre « cher Docteur... » peut être suffisante pour alerter la profession.

## 6.7 Centres anti-poison et centres d'information sur le médicament

---

D'un point de vue organisationnel et scientifique, les centres anti-poison et les centres d'information sur le médicament ont beaucoup de similitudes avec les centres de pharmacovigilance. Lors du développement d'un centre de pharmacovigilance, si un centre anti-poison ou un centre d'information sur le médicament est déjà mis en place, il est judicieux de développer le système de pharmacovigilance au niveau de ces centres. Les équipements, le secrétariat, les ressources en informatique et en documentation peuvent être utilisées en commun.

Dans tous les cas, une collaboration étroite entre ces différents organismes est souhaitable.

## 7. ÉVALUATION DES CAS

---

L'évaluation des cas d'effets indésirables notifiés nécessite une expertise en médecine, en pharmacologie, en toxicologie et en épidémiologie cliniques. Cette expertise peut être développée par la formation du personnel du centre et par le recours à des consultants spécialisés. Dans l'évaluation des cas, les éléments suivants peuvent être identifiés:

1. **Qualité de l'information** : (exhaustivité et intégrité des données, qualité du diagnostic, suivi). Les éléments de base d'un cas notifié sont énumérés dans le § 4.1.
2. **Codage** : les noms des médicaments devraient être codés d'une manière systématique, en utilisant, par exemple, le dictionnaire des médicaments de l'OMS (basé sur la nomenclature INN et sur la classification ATC). Pour le codage des effets indésirables, la terminologie de l'OMS (WHOART) ou toute autre terminologie internationalement reconnue (par exemple, MedDRA) devrait être employée.
3. **Pertinence** : relative à la détection d'une nouvelle réaction, à la réglementation du médicament, ou à la valeur scientifique ou éducative de l'observation. Les questions suivantes peuvent être posées:
  - Nouveau médicament? Tout produit mis sur le marché depuis moins de cinq ans est considéré comme nouveau médicament.

- Effet inconnu? (c'est-à-dire non mentionné dans les mentions légales du produit du produit). Il est important de rechercher si l'effet est décrit dans la littérature, le dictionnaire national des médicaments, le Martindale, le Meyler's Side Effects of Drugs. (Demandez à l'UMC les références des livres et des autres sources d'information).
  - Effet grave? (voir le glossaire).
- 4.** Identification des doublons. Certaines caractéristiques de l'observation (sexe, âge ou date de naissance, dates d'exposition au médicament, etc) peuvent être utilisées pour identifier les cas doublement déclarés.
- 5.** Imputabilité ou détermination de la relation de cause à effet. À peu d'exceptions près, les observations de pharmacovigilance décrivent des cas suspectés d'effets indésirables. Diverses approches ont été développées pour évaluer, de manière systématique, la relation de cause à effet entre l'exposition à un médicament et la survenue d'un événement indésirable. Certaines méthodes ont été développées : celle du Centre de collaboration de l'OMS pour la surveillance internationale des médicaments (UMC), (voir le glossaire), celle de la Commission européenne, la méthode française d'imputabilité. Ces méthodes sont en grande partie basées sur quatre considérations:
- la relation chronologique entre l'administration du médicament et l'événement
  - les données pharmacologiques (connaissances actuelles sur la nature et la fréquence des effets indésirables)
  - la probabilité médicale ou pharmacologique (signes et symptômes, tests de laboratoire, données pathologiques, mécanisme)
  - présence ou absence d'autres causes.

La méthode d'imputabilité de l'OMS a l'avantage d'être internationalement acceptée et est facile d'emploi. Des définitions relatives à certains effets indésirables ont été établies par consensus international. Pour certaines de ces réactions, des algorithmes spéciaux de causalité ont été également développés (Bénichou, 1994).

## 7.1 Traitement des données

---

Au début, les observations notifiées peuvent être gérées manuellement. Avec l'augmentation du nombre de déclarations, un système informatisé permettant le traitement des données et leur exploitation par médicament ou par effet indésirable est généralement recommandé.

Le système exigé devrait inclure une structure hiérarchisée sur le médicament permettant de saisir le médicament par nom commercial, par dénomination commune internationale et par famille thérapeutique. De la même manière, une terminologie hiérarchisée relative à l'effet indésirable est nécessaire. Les systèmes hiérarchisés de saisie de l'information

relative au médicament et à l'effet indésirable sont utiles pour permettre l'enregistrement spécifique de l'information détaillée de certaines observations tout en permettant l'exploitation des données à des niveaux plus élevés.

Il est recommandé d'utiliser les terminologies et les classifications reconnues à l'échelle internationale, que ce soit pour le médicament (ATC, INN) ou pour les effets indésirables (WHOART, MedDRA). Cette condition est nécessaire pour faciliter les comparaisons internationales des résultats et pour le transfert international des données. Un soin particulier doit être réservé au codage des données afin d'atteindre le niveau de compatibilité exigé par le centre de collaboration de l'OMS pour la surveillance internationale des médicaments (UMC). Il n'est pas rentable de développer *ex nihilo* un système informatisé pour la gestion des données de pharmacovigilance; plusieurs systèmes de gestion sont disponibles sur le marché, ils ont l'avantage d'avoir été testés et peuvent être adaptés aux besoins locaux, y compris la langue.

## **8. UTILISATION DES DONNÉES**

---

Les données collectées en pharmacovigilance peuvent être utilisées de différentes manières.

### **8.1 Génération et validation d'hypothèses**

---

L'objectif principal de la pharmacovigilance est la génération précoce d'hypothèses ou de signaux (voir le glossaire) relatifs aux effets indésirables des médicaments. Les signaux précoces peuvent être incertains; pour aboutir à des conclusions définitives et à une action de réglementation, ils nécessitent des études de confirmation (voir le § 8.5). Un signal peut être renforcé en combinant les expériences rapportées dans plusieurs pays, d'où l'intérêt de la collaboration internationale.

### **8.2 Réglementation du médicament**

---

Après approbation d'un produit pharmaceutique, l'information nationale et internationale sur la sécurité d'emploi du produit est suivie en continu par les autorités de réglementation du médicament et par la compagnie pharmaceutique concernée. Dans la plupart des cas, le problème peut être résolu par l'adaptation des mentions légales du produit (rajout de nouveaux effets indésirables, précaution d'emploi ou changement d'indication). Dans d'autres cas, des actions plus restrictives sont nécessaires, pouvant aller jusqu'au retrait de l'autorisation de mise sur le marché. Lors de la mise sur le marché d'un médicament dans un pays, il peut être très utile de recueillir l'information émanant de l'expérience des pays où le produit est déjà commercialisé (à travers le Centre international de pharmacovigilance (UMC) par exemple).

## 8.3 Information

---

La diffusion aux praticiens de l'information, relative à la sécurité d'emploi des médicaments, peut se faire par le bulletin des effets indésirables ou dans les journaux médicaux et pharmaceutiques. Si l'information exige une dissémination urgente, une lettre directement adressée à tous les médecins et pharmaciens s'impose. Habituellement de telles actions ont lieu en collaboration avec l'autorité de réglementation et avec les experts de la firme pharmaceutique.

## 8.4 Formation et feedback

---

La formation continue des professionnels de santé, en période universitaire et en période post-universitaire, est une composante importante de la pharmacovigilance. Les activités éducatives appropriées amélioreront les connaissances sur les effets indésirables des médicaments et stimuleront la notification. Les centres d'information sur le médicament et les comités locaux ou nationaux responsables de la rédaction des monographies sur le médicament peuvent tirer bénéfice d'une collaboration étroite avec le centre de pharmacovigilance.

## 8.5 Limites de l'utilisation des données

---

Généralement, les observations relatives à la suspicion d'un effet indésirable peuvent être influencées par toutes sortes de biais. De ce fait, l'interprétation des données en pharmacovigilance peut s'avérer difficile. Souvent les signaux sont inconsistants et exigent davantage d'études, pour confirmer ou infirmer une hypothèse et pour évaluer la fréquence d'un effet indésirable. Ces études sont nécessaires à la prise de décision par les organismes de réglementation.

Un centre de pharmacovigilance doit encourager l'utilisation des données collectées par les professionnels de santé. Par ailleurs, il doit s'assurer que les données, souvent hétérogènes et en grande partie non encore prouvées, sont utilisées de manière scientifique et responsable.

Le système de notification spontanée est particulièrement utile pour la détection des effets indésirables spécifiques, ayant une chronologie de survenue consécutive à la prise du médicament (cas du choc anaphylactique), mais peut être moins efficace dans l'étude d'autres effets indésirables (développement de cancer). Sa capacité à déterminer la vraie fréquence des effets indésirables est par ailleurs limitée.

La production de rapports détaillés concernant l'histoire clinique des patients souffrant de pathologies iatrogènes et l'utilisation de ces données doit répondre aux règles de confidentialité et de secret médical. La confidentialité de toutes les données personnelles

est nécessaire. Dans ses détails, la complexité de l'histoire clinique du patient peut être aussi personnelle qu'une empreinte digitale. Il est recommandé que le centre de pharmacovigilance puisse établir des procédures de gestion des données, identifiant les utilisateurs légitimes et décrivant le niveau de confidentialité autorisé par utilisateur. La confidentialité concerne en premier lieu l'identité du patient, du notificateur, du médecin traitant et des établissements (hôpitaux) impliqués. Dans plusieurs pays, le résumé du cas clinique n'est pas considéré comme confidentiel.

En dehors des obligations légales, la pharmacovigilance repose sur l'engagement des praticiens et des patients à rendre l'information disponible. Si des données de pharmacovigilance sont utilisées contre le souhait des notificateurs, le système dans l'ensemble pourrait s'effondrer.

## 9. RELATIONS AVEC LES AUTRES PARTENAIRES

---

- 9.1** *L'Autorité de réglementation du médicament* du pays concerné doit être informée dans les plus brefs délais des effets indésirables suspectés, particulièrement s'il s'agit d'un effet peu commun (c'est-à-dire non mentionné dans les caractéristiques légales du médicament) ou ayant un caractère de gravité. Par ailleurs, le centre de pharmacovigilance doit communiquer à l'autorité de réglementation du médicament, tout rapport ayant un intérêt particulier et chaque fois que la fréquence d'un effet indésirable paraît forte ou en augmentation.
- 9.2** *Les firmes pharmaceutiques* ont besoin de la même information que l'autorité de réglementation sur le médicament. Le circuit d'information dépendra de la situation locale; il se fera soit directement, soit par l'intermédiaire de l'autorité de réglementation.
- 9.3** Un centre de pharmacovigilance devrait chercher *le support des associations professionnelles médicales et pharmaceutiques*. Dans les situations d'urgence, ces associations doivent être informées dans des délais appropriés.
- 9.4** Un nouveau centre de pharmacovigilance devrait prendre contact avec *l'Organisation Mondiale de la Santé* à Genève et avec le *Centre de collaboration de l'OMS pour la surveillance internationale des médicaments* (UMC) à Uppsala, Suède.
- 9.5** Il est par ailleurs très utile d'établir des contacts avec *les centres nationaux de pharmacovigilance* des pays voisins. Si ces centres ont plus d'expérience, ils peuvent rendre d'énormes services, particulièrement dans la formation du personnel.
- 9.6** *Université*: la nécessité de la pharmacovigilance et la nature de ses procédures en font un élément incontournable du curriculum universitaire. En outre, un centre de pharmacovigilance peut contribuer et participer à la formation continue des professionnels de santé après l'acquisition de leurs diplômes. Par ailleurs, les

résultats et les hypothèses générés par le système de pharmacovigilance peuvent constituer la base de travaux de recherche sur les mécanismes et la fréquence des effets indésirables pour les départements et les académies de pharmacologie et d'épidémiologie.

**9.7 Médias et associations des consommateurs.** L'appui des associations nationales de consommateurs et de patients peut renforcer l'acceptation générale de la pharmacovigilance. Développer de bonnes relations avec des journalistes leaders constitue un élément de la stratégie générale de la gestion du risque. Les médias et les associations de consommateurs doivent être impliqués chaque fois qu'un problème aigu relatif au médicament apparaît. Les limites des données de pharmacovigilance doivent être expliquées (voir le § 8.5).

## 10. AUTRES SOURCES D'INFORMATION

---

La notification spontanée est particulièrement utile pour la génération de signaux relatifs aux effets indésirables rares, graves et inattendus. Pour les effets indésirables fréquents, d'autres méthodes peuvent être utilisées, essais cliniques ou études de cohorte. Par ailleurs, en dehors de la notification spontanée, d'autres méthodes sont disponibles pour fournir des données à la pharmacovigilance telles que la surveillance des événements de la prescription, les études cas-témoin et l'exploitation de différentes bases de données. Les statistiques relatives à la consommation des médicaments sont également d'une valeur inestimable dans l'évaluation de la sécurité des médicaments.

## 11. FINANCEMENT

---

Le budget nécessaire pour la pharmacovigilance peut être évalué en fonction du taux de notification exigé et de la taille de la population (voir les § 5.3 et 6.1). La collecte de données, quantitativement et qualitativement, de qualité, l'évaluation des données ainsi que la dissémination de l'information nécessite évidemment des dépenses. Un centre de pharmacovigilance devrait avoir des ressources de base régulières afin d'assurer la continuité dans le travail. Un tel budget peut être prélevé sur les frais d'enregistrement des médicaments ou sous forme d'une subvention obligatoire pour la pharmacovigilance. Dans les deux cas, le budget peut être inclus dans le budget de l'autorité de réglementation sur le médicament.

Indépendamment des ressources de base le centre peut bénéficier d'un financement additionnel provenant d'organismes ou d'organisations ayant un intérêt pour la pharmacovigilance. Les établissements qui peuvent être approchés incluent:

- les compagnies d'assurance maladie et fonds d'assurance maladie
- les départements universitaires
- les associations professionnelles
- les départements gouvernementaux ayant un intérêt pour la sécurité d'utilisation du médicament.

En raison des conséquences sanitaires et économiques importantes que peuvent générer les effets indésirables des médicaments, la continuité dans le financement de la pharmacovigilance devrait être garantie tout en assurant son indépendance vis-à-vis de toute pression ou changement politique ou économique.

## RÉFÉRENCES GÉNÉRALES

---

Stephens MDB. Detection of New Adverse Drug Reactions. MacMillan Publishers, 1998, ISBN 0-333-693914.

Strom B (Ed). Pharmacoepidemiology (3rd ed). Wiley, Chichester, 2000. ISBN 0-471-89925-9.

International Drug Monitoring: The Role of National Centres. WHO Technical Report Series, No. 498, Geneva, 1972.

Rawlins MD. Spontaneous reporting of adverse drug reactions. Br J Clin Pharmacol 1988; 26:1-11.

Bégaud B, Chaslerie A, Fourrier A, Haramburu F, Miremont G (Eds). Methodological approaches in pharmacoepidemiology. Applications to spontaneous reporting. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1993. ISBN 0-444-81-577-5.

Griffin JP, Weber JCP. Voluntary systems of adverse reaction reporting. In: Griffin JP, D'Arcy PF, Harron DWG (Eds). Medicines: Regulation, Research and Risk. Greystone Books, Antrim, 1989.

Bénichou C (Ed). Adverse drug reactions. A practical guide to diagnosis and management. Wiley, Chichester, 1994. ISBN 0 471 94211.

Olsson S (Ed) National Pharmacovigilance Systems. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden 2nd ed 1999, ISBN 91-630-7678-0

## GLOSSAIRE

---

**Médicament** : toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques.

**Effet indésirable inattendu** : effet indésirable dont la nature ou la sévérité ne sont pas mentionnés dans la fiche signalétique ni sur le résumé des caractéristiques du produit. Cette définition insiste sur le fait qu'il s'agit d'un phénomène non connu.

**Effet secondaire** : réponse médicamenteuse nocive et non voulue se produisant aux doses normalement utilisées chez l'homme. Cette description souligne l'importance de l'intervention des facteurs de risque individuels dans la survenue de cette réaction nocive (une réponse thérapeutique inattendue, par exemple, peut être un effet secondaire mais non un effet indésirable).

**Événement indésirable** : manifestation clinique nocive survenant au cours d'un traitement médicamenteux sans pour cela qu'il y ait une relation de cause à effet. Il s'agit là d'une coïncidence temporelle sans préjuger de la relation de cause à effet.

**Effet indésirable** : réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du produit de santé, constituant un syndrome de sevrage lors de l'arrêt du produit ou d'un syndrome de dépendance ainsi que toute réaction découlant d'un usage abusif. Il comprend également toute réaction nuisible pouvant découler d'une mauvaise qualité du produit de santé.

**Signal** : fait référence à une information notifiée concernant une possible relation de cause à effet entre la survenue d'un événement et la prise d'un médicament, la relation étant inconnue jusqu'alors ou bien incomplètement documentée. Il faudrait habituellement plus d'un cas pour générer un signal, cela dépend de la gravité du cas et de la qualité de l'information.

Ces définitions incluent les interactions médicamenteuses et les interactions entre médicaments et aliments. Il serait important d'ajouter que pour la majorité des patients il s'agit d'effets présumés indésirables pour lesquels l'implication du médicament n'est pas prouvée et pourrait être douteuse. Les données de la pharmacovigilance font généralement référence à des effets indésirables ou secondaires suspectés.

**Effet indésirable grave** : est évoqué quand l'effet indésirable est à l'origine de l'une des situations suivantes :

- a. mise en jeu du pronostic vital ou décès
- b. hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- c. incapacité persistante ou invalidité
- d. mésusage ou réaction de dépendance.

**Effets indésirables type A** (action du médicament) : effets indésirables liés à un effet pharmacologique (exagéré). Ils sont fréquents, dose-dépendants et peuvent être évités par l'utilisation de doses appropriées pour chaque patient. Ces effets peuvent être reproduits et étudiés expérimentalement et ont souvent déjà été identifiés avant la commercialisation du médicament.

**Les Interactions médicamenteuses**, spécialement celles d'origine pharmacocinétique sont souvent classées comme étant des réactions de type A, bien qu'elles se limitent à un sous-groupe de patients bien défini (ceux utilisant les médicaments à l'origine d'interactions).

**Effets indésirables type B** (réaction du patient) : effets indésirables qui ne surviennent que chez une minorité de patients et sont indépendants de la dose du médicament utilisée. Ils sont en général rares, imprévisibles, graves et très difficiles à étudier. Les effets indésirables type B relèvent d'un mécanisme immunologique ou non immunoallergiques et surviennent chez des patients ayant des conditions prédisposantes (souvent méconnues). Les réactions immunoallergique peuvent se manifester sous forme de rash cutané, d'anaphylaxie, de vascularite, de réaction inflammatoire d'un organe, voire de syndrome **auto-immun** hautement spécifique. Les réactions type B d'origine non immunologiques surviennent chez une minorité des patients prédisposés et intolérants. Ce sont de patients qui possèdent un déficit enzymatique congénital ou acquis aboutissant à une cascade métabolique anormale ou à l'accumulation d'un métabolite toxique. Exemples du chloramphénicol et de l'anémie aplastique, et de l'hépatite sous isoniazide.

**Effets indésirables type C** : effets indésirables qui réfèrent aux situations où l'utilisation d'un médicament, pour une raison indéterminée, va augmenter la fréquence d'apparition d'une maladie 'spontanée'. Les effets type C peuvent être bénins ou graves (incluant les tumeurs malignes) et peuvent avoir des répercussions en santé publique. Les effets type C résultent généralement d'une prise chronique du médicament. Souvent la chronologie d'apparition de l'événement par rapport à la prise médicamenteuse n'est pas suggestive et les liens de causalité sont difficiles à établir.

**Confidentialité** : respect du secret de l'identité des patients, des professionnels de santé et des institutions y compris l'identité des personnes et toute information médicale personnelle.

**Vérification** : procédures préconisées en pharmacovigilance pour s'assurer que les données contenues dans le rapport final correspondent à celles présentes dans les observations d'origine. Ces procédures peuvent s'appliquer aux données du dossier médical, de la fiche de déclaration (informatisées ou non), des documents imprimés et des analyses statistiques et aux tableaux produits.

**Validation** : consiste à prouver que n'importe quelle procédure, processus, équipement (informatique et logiciel), matériel, activité ou système utilisé actuellement en pharmacovigilance conduit aux résultats attendus.

## METHODES D'IMPUTABILITÉ

---

Les degrés de causalité proposés par l'Uppsala Monitoring Centre sont les suivants :

1. **Certain**: un événement clinique ou biologique, survenant dans un délai compatible avec la prise du médicament, ne pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique. La régression de l'effet doit coïncider avec l'arrêt du médicament (déchallenge). L'événement doit être expliqué par un mécanisme pharmacologique, ou répondre logiquement à une ré-administration si nécessaire.
2. **Probable**: un événement clinique ou biologique survenant dans un délai raisonnable après la prise du médicament, ne pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique. L'évolution clinique est favorable à l'arrêt du médicament (déchallenge). L'information sur la ré-administration (rechallenge) n'est pas nécessaire pour répondre à la définition.
3. **Possible**: un événement clinique ou biologique survenant dans un délai raisonnable après la prise du médicament, pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique. L'information se rapportant à l'arrêt du médicament manque ou bien elle est peu claire.
4. **Improbable**: le délai d'apparition de l'événement clinique ou biologique après la prise du médicament rend la relation de cause à effet improbable. Par ailleurs, l'implication de la maladie sous-jacente ou la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique est à l'origine d'une explication plausible.
5. **Conditionnelle / non classée**: un événement clinique ou biologique rapporté comme étant un effet indésirable, nécessitant plus d'informations pour être imputé ou bien les données supplémentaires sont à l'étude.
6. **Non évaluable /non classée**: une notification suggérant un effet indésirable qui ne peut être imputé car les informations disponibles sont insuffisantes ou contradictoires, et qui ne peuvent être ni complétées ni vérifiées.

Comme étape à l'harmonisation de la réglementation des médicaments dans l'Union Européenne, le groupe de travail en pharmacovigilance a proposé les trois classes d'imputabilité suivantes:

- **Catégorie A**: rapport d'événement indésirable médicamenteux comprenant des raisons justifiées et une documentation suffisante pour assurer une relation de cause à effet vraisemblable, concevable, ou probable sans pour cela qu'elle soit très vraisemblable.
- **Catégorie B**: rapport d'événement indésirable médicamenteux comportant des informations suffisantes pour accepter une possible relation de cause à effet évitant d'exclure la cause médicamenteuse bien que le score d'imputabilité soit douteux ou peu vraisemblable du fait des données qui sont incomplètes ou de l'existence d'une autre explication non médicamenteuse.
- **Catégorie O**: rapport d'événement indésirable médicamenteux pour lequel, pour une raison ou une autre, la relation de cause à effet ne peut être établie car les informations sont manquantes voire contradictoires.

## SOURCES

---

Edwards IR, Biriell C. **Harmonisation in pharmacovigilance**. Drug Safety 1994,10:93-102.

Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. **Unexpected or toxic drug reaction assessment (imputation). Actualisation of the method used in France**. Thérapie 1985; 40:111-8.

Meyboom RHB, Hekster YA, Egberts ACG, Gribnau FWJ, Edwards IR. Causal or casual? **The role of causality assessment in pharmacovigilance**. Drug Safety 1997,16:374-389.

Meyboom RHB, Egberts ACG, Edwards IR, Hekster YA, De Koning FHP, Gribnau FWJ. **Principles of signal detection in pharmacovigilance**. Drug Safety 1997; 16:355-365.

## CONTACTS A L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

---

### Essential Drugs and Medicines Policy

World Health Organisation  
1211 Geneva 27  
Switzerland

Tel: +41 22 791 2111  
Fax: +41 22 791 3111  
Website: [www.who.int](http://www.who.int)

### WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring the Uppsala Monitoring Centre

Stora Torget 3  
S-753 20 Uppsala  
Sweden

Tel: +46 18 65 60 60  
Fax: +46 18 65 60 80  
E-mail: [info@who-umc.org](mailto:info@who-umc.org)  
Website: [www.who-umc.org](http://www.who-umc.org)

### WHO Collaborating Centre for Drug Policy, Information and Safety Monitoring (Joint Centre)

Department of Pharmacology, Medical School,  
University of Cape Town K45,  
Old Main Building,  
Groot Schuur Hospital Observatory - 7925,  
South Africa

Tel: +27 21 447 1618  
Fax +27 21 448 6181  
E-mail: [pfolb@uctgshl.uct.ac.za](mailto:pfolb@uctgshl.uct.ac.za)  
<http://web.uct.ac.za/depts/pha/whoccdp.php>

### WHO Regional Office for the Americas, Pan American Sanitary Bureau (AMRO/PASB)

525, 23<sup>rd</sup> Street, N.W.  
Washington, D.C. 20037  
USA

Tel: +1 202 974 3000  
Fax: +1 202 974 3663  
E-mail: [webmaster@paho.org](mailto:webmaster@paho.org)

### WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean (EMRO)

Abdul Razzak Al Sanhoury Street  
P.O.Box 7608,  
Nasr City, Cairo 11371  
Egypt

Tel: +202 670 25 35  
Fax: +202 670 24 92/24 94  
E-mail: [Postmaster@emro.who.int](mailto:Postmaster@emro.who.int)

### WHO Regional Office for Europe (EURO)

8, Scherfigsvej  
DK-2100 Copenhagen  
Denmark

Tel: +45 3917 1717  
Fax: +45 3917 1818  
E-mail: [fap@who.dk](mailto:fap@who.dk)

### WHO Regional Office for South-East Asia (SEARO)

Indraprastha Estate  
Mahatma Gandhi Road  
New Delhi 110002  
India

Tel: +91 11 3370804/78805  
Fax: +91 11 3379507/70972  
E-mail: [pandeyh@whosea.org](mailto:pandeyh@whosea.org)

### WHO Regional Office for the Western Pacific (WPRO)

P.O. Box 2932  
1000 Manila  
Philippines

Tel: +632 528 8001  
Fax: +632 521 1036 or 536 0279  
E-mail: [postmaster@wpro.who.int](mailto:postmaster@wpro.who.int)

### WHO Regional Office for Africa (AFRO)

Cite du Djoue,  
P.O.Box 06 Brazzaville,  
Congo

Tel: +47 241 39100/ + 242 8 39100  
Fax: +47 241 39503/ + 242 8 39503

ISBN 91-974750-0-9

**Publié par**

*the* Uppsala Monitoring Centre  
(*the* UMC), WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring  
Uppsala, Sweden