

par Cécile LESCRAINIER*,
Guy BEUKEN**,
Thierry ROISIN* et
Jamila HAMDANI ***

* Pharmacien
agence fédérale des médicaments
et des produits de santé (afmps)
** Médecin généraliste
Responsable de la cellule
Médicaments de la SSMG
*** Docteur en sciences
pharmaceutiques afmps

cecile.lescraulier@afmps.be

Notifier les effets indésirables : pourquoi et comment ?

Moins de 5 % des effets indésirables observés par des professionnels de la santé sont rapportés à un centre de pharmacovigilance. Il est, dès lors, primordial de rappeler l'importance de la notification dans le cadre de la santé publique. Quelques exemples permettront aux lecteurs d'apprécier l'intérêt de notifier des effets indésirables et de mieux comprendre le lien avec les mesures réglementaires qui peuvent en découler.

ABSTRACT

Adverse drug reactions potentially related to drugs are a major issue in public health. Only 1-5% of adverse effects are reported to pharmacovigilance centers and yet the notification is part of the evaluation of the risk-benefit balance of drugs and should be incorporated into clinical practice.

Keywords:

Adverse Drug Reaction,
pharmacovigilance, risk
assessment

PRÉTEST

1. Toute suspicion d'effet indésirable (EI) doit être déclarée, même en l'absence de certitude de lien de causalité
2. Les EI survenant dans le contexte d'un mésusage (abus, prise « off-label ») ne doivent pas être notifiés
3. Un dossier sera à remplir après toute notification d'EI

VRAI

FAUX

☐
☐
☐
☐
☐
☐

[Réponses ici.](#)

Les effets indésirables (EI) potentiellement liés aux médicaments comptent parmi les dix principales causes de mortalité dans les pays développés. Ils constituent un enjeu majeur en matière de santé publique¹.

L'objectif de cet article est d'encourager les professionnels de la santé à notifier les EI à la Division Vigilance de l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (afmps). À cette fin, un rappel du système de pharmacovigilance sera d'abord exposé ; ensuite, quelques exemples illustreront l'importance de la notification.

Cet article ne traitera donc pas de la pharmacovigilance dans le cadre



des essais cliniques ni des activités de pharmacovigilance effectuées par l'industrie pharmaceutique.

Les activités de pharmacovigilance se sont structurées en Belgique à travers un centre national de pharmacovigilance qui fait aujourd'hui partie de l'afmps. Ce centre a débuté ses activités en 1976, après avoir adhéré au programme international de pharmacovigilance de l'OMS, « International Drug Monitoring Programme », lancé huit ans plus tôt. En octobre 2012, 111 pays sont membres officiels de ce programme².

Qu'est-ce que la pharmacovigilance ?

La pharmacovigilance peut se définir comme la science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des EI ou de tout autre problème potentiellement lié aux médicaments commercialisés³. Les autres produits de santé ne sont pas discutés dans cet article, mais ils font bien entendu l'objet d'une vigilance particulière (matérovigilance, hémovigilance, biovigilance). Le but ultime de la pharmacovigilance est de garantir la protection des patients en évaluant continuellement la balance bénéfices/risques (B/R) des médicaments. Cette notion de balance B/R est préférée à la notion unilatérale d'efficacité du médicament car elle tient compte en outre de la sécurité du médicament, de l'existence de thérapies alternatives et de la gravité de la situation pour laquelle le médicament est choisi.

La balance B/R est un processus dynamique : elle peut varier en fonction de l'évolution des connaissances relatives au médicament⁴. Ces connaissances proviennent notamment des informations reçues par le biais des notifications spontanées (fiches jaunes).

Effets indésirables ... Oui, mais encore ?

Les EI des médicaments font l'objet d'une définition légale : ce sont des réactions nocives et non voulues à un médicament. Cette définition, élar-

RÉSUMÉ

Les effets indésirables potentiellement liés aux médicaments constituent un enjeu majeur en matière de santé publique. Seuls 1 à 5 % des effets indésirables sont rapportés à des centres de pharmacovigilance et pourtant, la notification fait partie intégrante de l'évaluation de la balance bénéfice-risque des médicaments et devrait être intégrée à la pratique clinique.

Mots-clefs: effets indésirables, pharmacovigilance, évaluation des risques

Quelques définitions

Effet indésirable (EI):

Toute réaction nocive et non voulue à un médicament

EI grave:

EI qui ont nécessité une hospitalisation ou une prolongation de celle-ci, ont mis la vie en danger, ont entraîné un décès, une invalidité ou incapacité durable ou importante ou une anomalie, ou malformation congénitale.

EI inattendus:

EI dont la nature, la sévérité et/ou l'évolution ne correspond pas à ce qui est mentionné dans le résumé des caractéristiques du Produit (RCP) du médicament.

EI suspects:

EI qui sont connus mais dont la fréquence, la gravité ou l'issue est anormale.



gie depuis juillet 2012 et l'entrée en vigueur de la nouvelle réglementation européenne en matière de pharmacovigilance, s'applique désormais aux conditions normales d'utilisation du médicament mais aussi aux contextes spéciaux d'erreur médicamenteuse et d'utilisation « off-label » (en dehors des indications et recommandations autorisées) incluant les cas de mésusage et d'abus médicamenteux⁵.

Pourquoi notifier ?

Avant sa mise sur le marché, tout médicament fait l'objet d'essais cliniques. Mais ces essais, aussi sérieux soient-ils, correspondent mal à la vraie vie du médicament. En effet, le nombre de patients inclus, les conditions standardisées et la durée limitée de ces essais ne permettent pas d'identifier tous les risques liés au médicament. Ainsi, il a été calculé que pour détecter de façon statistiquement significative un EI avec une fréquence attendue de 1/100.000, il faudrait exposer au moins 300.000 patients. En outre, ces EI rares sont aussi souvent les plus graves⁶.

Après avoir observé une réaction susceptible d'avoir été causée par un médicament, le professionnel de la santé est invité à notifier le cas à l'afmps. Il ne doit pas établir de lien de causalité entre la réaction observée et le médicament pour notifier, une *suspicion* suffit.

Que deviennent les notifications ?

La notification d'EI est alors analysée par un évaluateur scientifique de la Division Vigilance de l'afmps; un lien de causalité peut ensuite être attribué. Ce lien de causalité, allant de *certain* à *non classifiable*, répond à des critères définis par l'OMS.

Le notificateur recevra un rapport détaillé de l'évaluation du cas.

La notification est ensuite encodée dans les banques de données internationales de l'OMS (Vigibase) et de l'Agence Européenne des Médicaments (European Medicines Agency-EMA) (Eudravigilance). Une analyse régulière des flux de notifications permet de dépister des EI inconnus dont l'incidence semble anormalement élevée ; elle peut aussi permettre de mettre en évidence une augmentation de l'incidence d'un EI déjà documenté pour un médicament. Ces observations constituent alors des signaux. Une multiplication de notifications individuelles, même si le lien de causalité n'a pu être évalué comme certain, peut donc mener à la détection d'un signal. L'analyse des cas est d'une valeur considérable en pharmacovigilance. Ainsi, on observe que, lorsqu'il y a un retrait du marché, les notifications individuelles interviennent dans l'argumentation scientifique motivant ce retrait dans plus de trois cas sur quatre⁶!

Signal ?

Un signal, dans le cadre de la pharmacovigilance, a été défini par l'OMS comme « une information rapportée concernant l'existence possible d'une relation causale entre un EI et la prise d'un médi-





cament, relation jusqu'alors inconnue ou insuffisamment documentée⁷ ».

Si un signal est confirmé (par un faisceau d'observations concordantes ou par des études ultérieures), une réévaluation de la balance bénéfices/risques a lieu et des mesures réglementaires peuvent être prises au niveau national et/ou au niveau européen ; il peut, par exemple, s'agir de nouvelles recommandations et mises à jour du résumé des caractéristiques du produit (RCP), appelé anciennement « notice scientifique », de l'envoi de lettres aux médecins/pharmaciens (DHPC - *Direct Healthcare Professional Communication*) ou d'une publication dans les Folia Pharmacotherapeutica de l'asbl Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP), voire de la suspension ou du retrait du médicament.

Sous-notification

En Belgique, comme dans tous les pays européens où la notification d'EI est spontanée, il a été estimé que seuls 1 à 5 % des EI observés par des professionnels de la santé étaient rapportés à un centre de pharmacovigilance⁸. Une des causes de sous-notification évoquées par les professionnels de la santé, est la crainte de devoir remplir des questionnaires supplémentaires. Notons cependant que l'afmps ne contacte le notificateur que si une donnée importante, pouvant jouer un rôle dans l'évaluation du lien de causalité, est manquante.

Les problèmes liés à cette sous-notification sont, entre autres, un retard dans la détection d'événements signaux et la sous-estimation possible de l'incidence des EI.

Une amélioration de la connaissance du système de pharmacovigilance et de son importance et une plus grande collaboration entre professionnels de la santé et autorités compétentes pourraient contribuer à augmenter le nombre de notifications⁹.

Que faut-il notifier ?

Il faut notifier :

- toute suspicion d'EI grave ;
- toute suspicion d'EI inattendu et/ou suspect ;
- tout événement médicalement significatif (voir définitions dans l'encadré) ;
- toute suspicion d'EI chez un patient appartenant à une population spéciale (par exemple : femme enceinte ou allaitante, enfant, personne âgée, insuffisant rénal ou hépatique) ;
- toute réaction survenant dans le contexte d'un mésusage, d'un abus médicamenteux ;
- toute réaction survenant après une vaccination ;
- toute réaction survenant après une première administration, qu'il s'agisse d'un nouveau médicament (« black triangle drug »^a : nouveau principe actif ou nouveau médicament biologique commercialisé depuis moins de 3 ans) ou non.

a. Dans le répertoire commenté des médicaments, tout médicament récemment commercialisé est signalé par un triangle noir.

Comment notifier ?

Pour notifier, deux moyens sont à la disposition des professionnels de la santé : la fiche jaune papier et la fiche jaune électronique accessible via www.fichejaune.be. Un contact peut également être pris avec l'équipe de pharmacovigilance de l'afmps à l'adresse adversedrugreactions@fagg-afmps.be. Les professionnels de la santé encouragés à notifier sont les médecins, pharmaciens et dentistes et, depuis juillet 2012 les infirmiers et sages-femmes. Depuis juillet 2012, les patients eux-mêmes, ont également cette possibilité (via le site www.afmps.be); bien que souvent pertinentes, ces notifications auront un impact plus fort si les cas sont « médicalement confirmés » au sens légal du terme, c'est-à-dire envoyés par un médecin, un pharmacien ou un dentiste. L'afmps a l'obligation légale de transmettre aux firmes pharmaceutiques concernées les notifications qu'elle reçoit ; ceci se fait toujours de façon anonymisée afin de respecter la confidentialité de la fiche jaune.

Quelques exemples de situations particulières

Mon patient est décédé. Il avait 42 ans et souffrait d'épilepsie. Il prenait du lévétiracétam et de la rispéridone depuis des années. Quelques semaines avant son décès, son spécialiste lui avait également prescrit de la lamotrigine. Il a été admis à l'hôpital pour différents symptômes : fièvre, dysphagie, amaigrissement, œdème de la face et des mains, polyadénopathies ainsi que des lésions urticariennes. L'état du patient a continué à se dégrader avec, en outre, une altération des tests hépatiques annonçant une insuffisance hépatique. Toutes les causes infectieuses, virales et tumorales ont été raisonnablement exclues. Pendant ce temps, le nouveau traitement antiépileptique a été poursuivi. Il s'agissait en fait probablement d'un cas d'hypersensibilité à la lamotrigine.

• Puis-je notifier ce cas alors que je n'ai pas personnellement prescrit le médicament suspecté ?

Oui ! Le notificateur ne doit pas nécessairement être le prescripteur. A partir du moment où un professionnel de la santé prend connaissance d'un cas suspect et qu'un minimum de données est disponible, il est encouragé à le notifier.

• Et si l'hôpital rapporte aussi le cas, n'y aura-t-il pas de doublon ?

Les doublons sont repérés grâce aux informations relatives au patient, telles que ses initiales, sa date de naissance (ou son âge), son sexe, les dates d'administrations, reprises dans les bases de données.

• Est-ce intéressant de rapporter ce cas même si je ne suis pas sûr qu'il s'agisse d'une réaction d'hypersensibilité ?

Cet EI est repris dans le RCP du médicament mais il est très rare et donc parfois méconnu par les professionnels de la santé. Même si l'imputabilité du médicament n'a pas pu être formellement établie, un communiqué peut par exemple être publié dans les Folia Pharmacotherapeutica ou encore dans le VIG-NEWS qui est une publication disponible sur le site www.afmps.be ; ceci afin de rappeler les recommandations de surveillance lors de l'initiation de certains traitements¹⁰. De plus, il est important de notifier les cas d'EI graves, a fortiori les cas de décès. Lors du questionnement des banques de données, il est primordial que les décès y soient bien répertoriés.



• **Est-ce intéressant de rapporter ce cas même si je ne suis pas sûr qu'il s'agisse d'une réaction d'hypersensibilité ?**

Cet EI est repris dans le RCP du médicament mais il est très rare et donc parfois méconnu par les professionnels de la santé. Même si l'imputabilité du médicament n'a pas pu être formellement établie, un communiqué peut par exemple être publié dans les Folia Pharmacotherapeutica ou encore dans le VIG-NEWS qui est une publication disponible sur le site www.afmps.be ; ceci afin de rappeler les recommandations de surveillance lors de l'initiation de certains traitements¹⁰. De plus, il est important de notifier les cas d'EI graves, a fortiori les cas de décès. Lors du questionnement des banques de données, il est primordial que les décès y soient bien répertoriés.

Une patiente est venue à ma consultation et présentait une réaction de photosensibilité suite à l'application d'un gel de kétoprofène qui lui avait été prescrit par un confrère. Je ne sais pas s'il lui avait recommandé d'éviter une exposition au soleil ou si le pharmacien a averti la patiente de ce risque, toujours est-il qu'elle présentait une brûlure du deuxième degré ...

• **Dois-je notifier ce cas alors que le risque de photosensibilité est bien connu avec le kétoprofène ?**

Oui ! En effet, le risque de photosensibilité est bien connu. Cet EI potentiellement grave a conduit à une réévaluation du produit ; sa balance B/R a été maintenue positive mais des mesures ont été prises : le statut de délivrance a été modifié ; il est désormais soumis à une prescription médicale et la firme a apposé un pictogramme sur l'emballage, indiquant le risque de photosensibilité. Dans le cadre d'un plan de gestion des risques, les autorités évalueront, d'ici quelques temps, si ces mesures ont été suffisantes pour diminuer le nombre de réactions cutanées. C'est pourquoi il est primordial de rapporter tous les cas observés afin que l'évaluation de l'efficacité des mesures prises soit la plus correcte possible^{11,12}.

Je fais une injection intra-veineuse de 10 mg de métoclopramide à une enfant de douze ans (40 kg). Cinq minutes après l'injection, ma patiente présente des hallucinations intenses qui nécessitent une hospitalisation.

• **Dois-je notifier cet EI déjà connu ?**

Oui ! Bien que déjà connu, l'EI est inattendu de par son intensité et il est grave puisqu'il a nécessité une hospitalisation. De plus, il est important de notifier les EI apparaissant chez les enfants afin de mieux évaluer le profil de sécurité du médicament au sein de cette population spéciale. Il en est évidemment de même pour toutes les populations spéciales (par exemple enfants, femmes enceintes, personnes âgées), car elles ne sont que rarement incluses dans les essais cliniques précédant la mise sur le marché des médicaments.

J'ai prescrit à mon patient un médicament à prendre une fois par semaine mais il l'a pris une fois par jour pendant plus d'une semaine. Il n'a toutefois présenté aucun EI ...

• **Dois-je rapporter ce cas alors qu'il n'y a eu aucun EI ?**

Oui ! La nouvelle réglementation en matière de pharmacovigilance entrée en vigueur en juillet 2012 considère le mésusage des médicaments comme un type d'information à enregistrer. Dans ce cas-ci, on pourra vérifier si la notice disponible pour le patient est suffisamment claire en ce qui concerne la posologie ; si ce n'est pas le cas, on peut ajouter, dans la notice, un avertissement supplémentaire concernant la prise hebdomadaire du médicament ou envoyer une DHPC rappelant ce risque.



Un autre exemple de mésusage est le cas du vaccin oral contre le rotavirus : peu après sa mise sur le marché, des cas d'injections parentérales d'un vaccin ont été rapportés, probablement à cause de la présence d'une seringue et d'une aiguille pour préparer le vaccin extemporanément. Dès lors, un article a été publié dans les *Folia Pharmacotherapeutica*¹⁴ pour attirer l'attention des professionnels de la santé ; le RCP et la notice ont, en outre, été modifiés afin d'éviter ce risque d'erreur de voie d'administration. La firme qui commercialise le vaccin concerné a ensuite adapté sa présentation ; il est aujourd'hui « prêt à l'emploi ».

Conclusion

Les professionnels de la santé sont invités à notifier à l'afmps tout effet indésirable grave, inattendu, suspect ou tout évènement médicalement significatif.

La notification d'EI fait partie intégrante des informations nécessaires à une bonne évaluation de la balance B/R des médicaments. En tout état de cause, devant un tableau clinique peu clair, il est important de penser à l'implication d'un médicament afin de prendre à temps les mesures nécessaires pour contrer un éventuel effet délétère. Le but ultime de la pharmacovigilance est de garantir la protection des patients.

En pratique, nous retiendrons

Il faut notifier (www.fichejaune.be) :

1. toute suspicion d'EI grave ;
2. toute suspicion d'EI inattendu et/ou suspect ;
3. tout évènement médicalement significatif ;
4. toute suspicion d'EI chez une femme enceinte ou allaitante, un enfant, une personne âgée, un insuffisant rénal ou hépatique ;
5. toute réaction survenant dans le contexte d'un mésusage, d'un abus médicamenteux ;
6. toute réaction survenant après une vaccination ;
7. toute réaction survenant après une première administration.

RÉFÉRENCES

- 1 Hamdani J, Schlusberg J, Vroenhove M, Roisin T. Soyons pharmacovigilants. RMG. 2008 ; 255:276-281.
- 2 [Introduction to the WHO Programme for International Drug Monitoring](#)
- 3 Lindquist M. The Need for Definitions in pharmacovigilance. DrugSafety. 2007; 30:825-30.
- 4 Curtin F, Schulz P. Assessing the benefit:risk ratio of a drug—randomized and naturalistic evidence. Dialogues in Clinical Neuroscience. 2011 ; 13 :83-190.
- 5 [Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010.](#)
- 6 Pariente A, Moride Y. Pharmacovigilance. In : Beaulieu P, Lambert C, editors. Précis de pharmacologie. Les Presses de l'Université de Montréal. p. 825-838.
- 7 World Health Organisation. What is a signal?
- 8 International Society of Drug Bulletins «Déclaration de Berlin sur la pharmacovigilance». La revue Prescrire. 2005; 260:276-80.
- 9 Lopez-Gonzalez E et al. Determinants of Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. A Systematic Review. DrugSafety. 2009; 32:19-31.
- 10 [Centre Belge de Pharmacovigilance : réaction d'hypersensibilité d'issue fatale avec la lamotrigine](#)
- 11 [Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Kétoprofène à usage local](#)
- 12 [Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Communication directe aux professionnels de la santé sur les mesures destinées à minimiser les risques liés aux formulations topiques de kétoprofène](#)
- 13 [Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Utilisation pédiatrique du métoclopramide : nouvelles recommandations](#)
- 14 [Centre Belge de Pharmacovigilance.](#)