

Les enjeux scientifiques de la sécurité sanitaire des médicaments

LES FRONTIÈRES
DE LA SCIENCE

La politique du médicament et de l'évaluation des risques afférents est relativement autonome de la politique de santé publique, elle relève de processus décisionnels et d'institutions qui lui sont spécifiques.

Les conditions d'étude des effets des médicaments au cours des essais thérapeutiques sont très éloignées de ce que seront ses conditions réelles d'utilisation. Dans un tel contexte, la fonction de pharmacovigilance est donc importante et sa fiabilité doit être maximisée, ce qui pose de nombreux problèmes méthodologiques.

Parmi les différentes méthodes permettant l'évaluation des risques au sein de populations importantes figure la pharmacoépidémiologie, une approche initialement réservée à l'étude de la propagation des maladies infectieuses.

Par Lamiae GRIMALDI-BENSOUDA *, Jérôme SALOMON **, Mounia N HOCINE ***, Laura TEMIME *** et William DAB ****

« **P**oudre Baumol », « Stalinon », « Thalidomide », « Distilbène® » : autant d'affaires qui expliquent pourquoi c'est dans le domaine du médicament que le besoin d'organiser la sécurité des soins fut historiquement ressenti en premier. Les conséquences de l'insécurité sanitaire ont vite été évidentes, au point que, depuis plus de cinquante ans, le législateur a bâti une large réglementation allant de la qualité des matières premières et des chaînes de production, à l'évaluation de l'efficacité expérimentale, l'autorisation de mise sur le marché, la détection des effets indésirables, la sécurité des conditionnements, l'encadrement de la publicité et les règles de remboursement fondées sur l'appréciation de la balance bénéfique/risque. Cet arsenal réglementaire, sans équivalent en matière de produits de consommation, a valeur de modèle tant au niveau français qu'au niveau européen.

La crise du Mediator® a révélé des failles dans les processus mis en place pour détecter les effets indésirables des médicaments. Indépendamment des questions de responsabilité de personnes ou d'éventuels conflits d'intérêt, ce dossier met aussi en évidence que l'évaluation des risques des médicaments soulève des questions complexes qui appellent des innovations scientifiques.

Dans cet article, nous présenterons la problématique de la sécurité sanitaire des médicaments qui inclut non seulement la détection et l'interprétation des

* Professeure associée, Cnam, Hygiène et Sécurité, et LA-SER.

** Professeur associé, Cnam, Hygiène et Sécurité, et Institut Pasteur.

*** Maître de conférence, Cnam, Hygiène et Sécurité.

**** Professeur, Cnam, Hygiène et Sécurité.

signaux d'alerte, mais aussi la capacité à évaluer le rapport bénéfice/risque des médicaments tout au long de leur vie et dans les conditions réelles de leur utilisation.

RAPPEL DU CADRE RÉGLEMENTAIRE

Le médicament est l'un des instruments d'action les plus efficaces de la santé publique, entendue comme l'analyse et la prise en charge des problèmes de santé au niveau des groupes d'individus et non au cas par cas [1]. Les quelque 340 classes thérapeutiques absorbent environ 20 % du budget des soins médicaux. La France est l'un des pays où la consommation est la plus forte. Cependant, la politique du médicament est relativement autonome de la politique de santé publique : elle relève de processus décisionnels et d'institutions qui lui sont spécifiques [2].

Le médicament fait l'objet d'une définition juridique donnée par l'article L. 5111-1 du Code de la santé publique : « 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 organiques. »

On recense environ 12 000 spécialités pharmaceutiques. L'autorisation de leur mise sur le marché (AMM) est strictement encadrée par l'article L. 5121-8 du Code de la santé publique, qui donne à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) un pouvoir de décision en la matière, un pouvoir exercé au nom de l'État. Cette autorisation de mise sur le marché peut être délivrée au niveau français ou au niveau européen (par l'Agence européenne du médicament) dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle.

Il faut classiquement une dizaine d'années d'études et de recherches pour concevoir, mettre au point, évaluer et commercialiser un nouveau médicament. Pour cela, l'expérimentation chez l'homme est obligatoire, et ses conditions de réalisation font l'objet de règles précises qui découlent de la directive européenne 2001/20.

Après leur mise sur le marché, les médicaments continuent d'être surveillés, en particulier quant à leur efficacité réelle et à leurs effets secondaires (plan de gestion des risques). La pharmacovigilance est placée en France sous la responsabilité de l'Afssaps, mais l'essentiel des responsabilités et des décisions en la matière relève du niveau européen. Cette pharmacovigilance implique l'ensemble des professionnels de santé (qui ont une obligation de déclaration spontanée des effets indésirables graves ou inattendus), et elle s'appuie sur un réseau de centres régionaux de pharmacovigilance intégrés dans les centres

hospitalo-universitaires. Les industriels du médicament doivent aussi mettre leurs données à la disposition des autorités.

La politique du médicament procède d'un ensemble d'étapes qu'il convient d'articuler. Pour simplifier, nous nous en tiendrons aux principaux organes publics.

L'Afssaps fonctionne selon un paradigme juridique (le respect des textes). Sa commission d'Autorisation de mise sur le marché raisonne à partir des données toxicologiques constatées chez l'animal et des essais thérapeutiques réalisés chez l'homme (1 500 autorisations sont délivrées chaque année). Sa commission de pharmacovigilance travaille principalement sur un modèle clinique d'imputation individuelle des effets sanitaires (*cf. infra*).

L'apport thérapeutique d'un médicament est apprécié par la Haute Autorité de Santé (HAS), dont la Commission de la transparence évalue le « service médical rendu » ; pour cela, elle s'appuie sur l'analyse de la qualité des preuves scientifiques disponibles.

Enfin, l'admission au remboursement est négociée par le Comité économique des produits de santé et elle est signée par le ministre chargé de la Santé et de la Sécurité sociale. Cette compétence de définition administrative du prix d'un produit est strictement nationale.

Chaque étape est nécessaire et répond à sa logique propre ; toute la difficulté est d'avoir une vision d'ensemble de l'apport des médicaments à l'amélioration de l'état de santé de la population. Le système français est un de ceux qui favorisent un large accès au médicament. Jusqu'à ce qu'éclate l'affaire du Mediator®, ce dispositif jouissait d'une grande confiance. Mais on peut noter que la réforme de la pharmacovigilance était à l'ordre du jour au niveau européen avant même que ne survienne l'épisode malheureux du Mediator® : en effet, une nouvelle directive et un règlement européens doivent entrer en vigueur en 2012.

LA PHARMACOVIGILANCE ET SES ENJEUX SCIENTIFIQUES

Si aucun produit de consommation n'est aussi étudié que le médicament avant sa mise sur le marché, il n'est pourtant pas possible d'en anticiper tous les effets indésirables. En effet, les conditions d'étude des médicaments au cours des essais thérapeutiques sont très éloignées de ce que seront ses conditions réelles d'utilisation. Cet état de fait est lié à la méthode qui est appliquée au cours de ces essais : le nombre des patients sélectionnés est réduit ; ceux-ci doivent présenter un profil bien défini de maladie ; ils ne sont pas autorisés à consommer certains médicaments ; etc. Le profil de tolérance d'un médicament établi au cours de ces essais est par conséquent insuffisant pour per-



© Chagnon/BSIP

L. GRIMALDI-BENSOUDA, J. SALOMON, M. HOCINE, L. TEMIME, W. DAB

« L'apport thérapeutique d'un médicament est apprécié par la Haute Autorité de Santé (HAS), dont la Commission de la transparence évalue le « service médical rendu » ; pour cela, elle s'appuie sur l'analyse de la qualité des preuves scientifiques disponibles ». *Réunion du collège de la Haute Autorité de Santé (en 2005).*

mettre un diagnostic complet sur la sécurité d'un médicament.

La fonction de pharmacovigilance est donc importante, et sa fiabilité doit être maximisée, ce qui pose de nombreux problèmes méthodologiques. Les événements indésirables rares ou décalés dans le temps et même ceux, plus fréquents et immédiats, mais de risque de base élevé avec des risques relatifs faibles, ne peuvent être détectés que par les méthodes de notification spontanée ou de pharmacoépidémiologie. Ces méthodes doivent permettre l'évaluation des risques au sein de populations importantes, non sélectionnées pour leurs facteurs de risque et incluant l'analyse de la coprescription, des cofacteurs et de la comorbidité. C'est une tâche complexe qui relève de deux modèles complémentaires : la notification spontanée et la pharmacoépidémiologie [3].

La notification spontanée

Cette approche est la première à avoir été mise en œuvre. Les événements indésirables sont identifiés et analysés au sein d'une population de manière ouverte par des observateurs (les médecins principalement), qui ont l'initiative du signalement. Deux méthodes de

collecte de la notification spontanée existent : une approche qualitative, qui renvoie à la fameuse « méthode française de pharmacovigilance » [4], et une approche plus quantitative, qui est plus de tradition anglo-saxonne.

L'approche qualitative

Cette approche repose sur l'analyse logique au cas par cas de chacun des cas rapportés par les cliniciens. Elle demande de la part des différents intervenants, en particulier des médecins de pharmacovigilance, l'application d'une méthode d'imputabilité individuelle des médicaments pris par chacun des patients concernés. Il s'agit d'une approche clinique, qualitative et en grande partie binaire : l'effet est imputable au médicament ou il ne l'est pas.

Le signalement par déclaration spontanée est loin d'être exhaustif, puisque l'on estime que seuls 1 à 10 % des effets indésirables graves sont notifiés [5]. Cela retarde, voire empêche, l'identification des effets très rares ou décalés dans le temps, et la prise éventuelle d'une décision de santé publique les concernant. Le nombre de cas notifiés au système de pharmacovigilance (environ 30 000 par an) correspond à moins d'un cas par médecin et par période de deux ans, alors que des enquêtes exhaustives de terrain

montrent qu'un médecin généraliste observe en moyenne entre 1 et 2 effets indésirables (tous types et gravité confondus) par jour de pratique ! [6].

L'approche quantitative

L'approche anglo-saxonne est statistique et populationnelle. Elle repose sur la collecte exhaustive de tout événement indésirable qui survient au cours d'un traitement [7]. Il n'y a pas d'analyse de l'imputabilité au niveau individuel, mais plutôt une comparaison globale de fréquence testée statistiquement de l'événement au sein de différents groupes. Les données sont traitées selon diverses méthodes : calcul de fréquence, *data-mining* dans de grandes bases de données, méthodes bayésiennes...

Avantages de la notification spontanée

L'avantage principal de la notification spontanée est sa puissance statistique. En effet, la très grande taille de la population surveillée (de fait, la totalité des patients traités à l'échelle d'un territoire) compense en partie la sous-notification des cas ; en matière de détection, pour des événements peu fréquents, un million de personnes surveillées, même dans l'hypothèse d'un taux de notification de seulement 5 %, confère une puissance statistique beaucoup plus grande qu'une cohorte de 10 000 patients parfaitement surveillés. De plus, le fait que la notification des patients se fasse dans des conditions naturelles de surveillance signifie que la réalité n'est pas modifiée par le protocole d'étude.

Limites de la notification spontanée

Si elle reste irremplaçable pour l'alerte, la limite de la notification spontanée réside dans le fait qu'elle ne permet pas de quantifier le risque correspondant et ce, pour deux raisons : d'une part, du fait de la sous-notification que nous avons déjà soulignée ; d'autre part, à cause de l'absence de dénominateur, le bassin de population n'étant pas définissable de façon explicite. Par ailleurs, les effets retardés dans le temps (comme les cancers) ou les effets à haut risque de base (comme l'infarctus du myocarde) constituent une autre limite de la notification spontanée. De surcroît, elle n'est pas exempte de biais comme le « biais de nouveauté » : les cliniciens ont tendance à rapporter les événements indésirables avec un nouveau médicament, alors qu'ils ne les rapportent pas avec un ancien, ce qui créera artificiellement l'impression d'un risque plus élevé pour les nouveaux médicaments. Autre biais classique : une introduction de masse va engendrer des associations entre le médicament et la survenue d'événements, sans que l'on puisse déterminer facilement s'il s'agit d'une simple coïncidence ou au contraire d'une réelle association. Un parfait exemple en est l'introduction de la vaccination contre l'hépatite B et la survenue de sclérose en plaques. Ces limites justi-

fient d'autres approches qui relèvent de la pharmacopépidémiologie.

La pharmacopépidémiologie

Longtemps réservée à l'étude de la propagation des maladies infectieuses, l'approche épidémiologique est aujourd'hui utilisée pour l'analyse de tous les problèmes de santé au niveau populationnel. Les méthodes épidémiologiques peuvent s'appliquer à l'évaluation du risque ou du bénéfice des médicaments, à des études d'utilisation des produits ou même de définition des populations d'indication. Ces études relèvent de trois grands types : l'étude de cohorte, l'étude cas-témoins et, plus récemment, les études dites « de cas », qui constituent une innovation méthodologique particulièrement pertinente pour la problématique de la sécurité sanitaire des médicaments.

Les études de cas recouvrent essentiellement deux types d'approches : l'approche cas-croisé (*case-crossover*) de Maclure [8] et l'approche de la série de cas (*the self-controlled case-series*) de Farrington [9]. Ces deux approches s'apparentent à une étude cas-témoins, laquelle compare malades et non malades, et à une étude de cohorte qui, elle, compare exposés et non exposés, le sujet étant pris comme son propre témoin. Outre une simplification du recueil des données, cet appariement offre un avantage majeur par rapport aux études de cohorte et de cas-témoins classiques : les biais de confusion et de sélection sont réduits grâce à l'ajustement systématique sur tout cofacteur fixe au cours du temps, puisque les malades sont comparés à eux-mêmes. Sous certaines conditions, l'approche de la série de cas a une efficacité proche de celle d'une cohorte. Cette approche est actuellement la méthode de référence dans l'évaluation de la sécurité vaccinale. Ces études ont chacune leur propre domaine de validité et leurs conditions d'application [10]. Elles donnent lieu à de nouveaux développements, notamment PGRx, un système d'information qui alimente une base de données médicale, conçu pour répondre à des contraintes d'évaluation rapide d'événements rares avec des diagnostics validés en situation réelle [11]. Dans PGRx, sont collectés prospectivement des cas de pathologies dont une augmentation du risque associé à un médicament est à évaluer. L'originalité du système est que, parallèlement et indépendamment, des données sont collectées sur un large échantillon de patients en médecine générale, cet échantillon constituant un *pool* de témoins potentiels, parmi lesquels seront éventuellement choisis par la suite des témoins aux cas. Les expositions (médicaments, vaccins...) sont mesurées grâce à une interview téléphonique structurée et standardisée, appliquée aux cas et aux témoins. Le recueil des données sur l'exposition médicamenteuse est habituellement réalisé sur deux ans. Les autres informations col-

lectées lors de l'interview sont les données démographiques, la consommation de tabac et d'alcool, l'exercice d'une activité physique, les comorbidités, les antécédents médicaux personnels et familiaux, etc. Les prescriptions médicamenteuses sont obtenues auprès des médecins traitants des cas et des témoins.

Du fait qu'elles sont observationnelles, ces études peuvent présenter une grande variété de biais susceptibles de fausser ou d'invalider les résultats. La plupart de ces biais peuvent néanmoins être évités ou contrôlés, à la condition que l'étude soit bien conçue et correctement conduite et analysée. L'amélioration de la sécurité sanitaire des produits de santé passe par le développement de ce type d'études.

EFFICACITÉ EXPÉRIMENTALE ET EFFICACITÉ PRAGMATIQUE

La détection fiable des effets indésirables des médicaments est un premier pan de la sécurité sanitaire. Le second est l'appréciation du bénéfice pour le patient. Là encore, entre ce qui est mis en évidence par les méthodes expérimentales et la réalité sur le terrain, il existe des écarts qu'il faut prendre en compte.

On désigne par efficacité pragmatique (*effectiveness*) l'impact d'un médicament sur la population dans les conditions réelles de son utilisation, par opposition à l'efficacité expérimentale qui découle des résultats des essais thérapeutiques randomisés en double insu *versus* placebo chez des patients ayant fait l'objet d'une sélection minutieuse [12]. Cette dernière renseigne sur l'efficacité pharmacologique propre de la molécule. Non seulement l'efficacité pragmatique d'un médicament n'est pas prévisible avant sa mise sur le marché sur la base de données expérimentales, mais elle dépend aussi des interactions dudit médicament avec les caractéristiques du système de soins (prescripteurs, patients, ensemble des thérapeutiques disponibles...). Les modes de prescription et d'usage du produit dans la population sont très variables, évoluent à mesure que le médicament est mieux connu des prescripteurs et ne vont pas forcément respecter les recommandations émises lors de l'autorisation de mise sur le marché. Des patients vont le prendre sans qu'ils en aient réellement besoin. *A contrario*, des patients qui pourraient en bénéficier ne se le voient pas prescrit. Des patients chez qui le produit est prescrit à bon escient ne vont pas en faire une utilisation conforme aux indications (changement de la dose, de la durée de la prise, interférences avec d'autres médicaments, etc.). Par conséquent, entre l'efficacité attendue (l'efficacité expérimentale) et l'efficacité constatée (l'efficacité pragmatique), des écarts plus ou moins importants sont constatés. Ainsi, on ne peut pas garantir qu'en situation réelle les bénéfices des médicaments seront ce qui a été prévu au moment où l'AMM a été délivrée.

Dans cette discussion, deux éléments importants sont donc à prendre en considération : d'une part, la variabilité de la réponse aux médicaments et, d'autre part, la capacité à couvrir de façon optimale la population à traiter [13]. La compréhension de ces facteurs et de leur importance respective demande la réalisation d'études observationnelles en population afin d'estimer et de surveiller l'efficacité réelle des médicaments. Le déploiement du dossier médical informatisé ouvre ici des perspectives intéressantes pour permettre une évaluation continue du bénéfice/risque des médicaments.

CONCLUSION : QUELLES COMPÉTENCES SONT REQUISES ?

La sécurité sanitaire des médicaments est une nécessité ambitieuse au regard du nombre de produits concernés, du nombre de prescripteurs et du nombre de patients. Un excès de risque individuel, même faible, peut créer un nombre important de cas lorsque la population exposée est grande. L'évaluation des risques et des bénéfices doit être assurée et améliorée de façon continue, ce qui demande un ensemble de compétences de natures diverses : médicales, juridiques, toxicologiques, épidémiologiques, statistiques, économiques et en santé publique. C'est la capacité de déployer une approche pluridisciplinaire qui détermine l'efficacité de l'évaluation de l'impact réel des médicaments. Ces compétences peuvent être organisées au sein des départements de pharmacovigilance des firmes pharmaceutiques, au sein du service public ou de bureaux d'étude. Au-delà des faiblesses, voire des fautes qui ont été pointées dans les rapports qui ont analysé le cas du Mediator®, il faut aussi s'interroger sur la pertinence des outils de surveillance des risques et des bénéfices qui sont mis en œuvre. Comme nous l'avons vu, la gamme de ces outils est vaste et toute la question est de les mobiliser à bon escient. L'encadrement réglementaire est indispensable, mais il ne suffit pas.

L'impact positif et négatif des médicaments tout au long de leur vie doit être systématiquement surveillé [14]. Les approches cliniques sont utiles, mais elles doivent nécessairement être complétées par des approches en population. Est-on à même d'anticiper les effets indésirables des médicaments à partir de leurs propriétés chimiques ? Pour identifier les effets indésirables des médicaments, quand faut-il avoir recours aux études toxicologiques, de notification spontanée ou de pharmacoépidémiologie ? Et quel est le niveau de preuve requis pour fonder des décisions dont les implications sont tout autant sanitaires qu'économiques ? Il existe certes des formations de haut niveau dans chacune des disciplines concernées, mais il y en a peu qui visent à répondre à ce type de questions de façon pluridisciplinaire [15].

Il est vrai que l'on est très exigeant à l'égard des industries du médicament, sûrement plus que pour beaucoup d'autres. Une telle exigence s'explique par le rôle thérapeutique de ces produits qui requiert une démonstration scientifique, par l'asymétrie d'information entre le patient et le prescripteur et par la prise en charge des dépenses de médicaments par la solidarité nationale. La sécurité sanitaire d'un médicament doit être étudiée bien avant sa commercialisation et tout au long de son développement. Elle ne se résume pas uniquement à la prévention des erreurs, mais elle doit aussi intégrer une stratégie d'évaluation fondée sur les risques potentiels du médicament et sur son efficacité pragmatique, ainsi que sur son apport par rapport aux autres alternatives thérapeutiques existantes. Il faut pour cela des processus d'évaluation des risques qui soient pertinents et performants. Le problème n'est pas que les médicaments soient dangereux, mais plutôt que leur usage puisse être inapproprié sans que les autorités compétentes ni les industriels ne s'en aperçoivent en raison d'un système de surveillance défaillant, et que leurs effets négatifs ne soient pas détectés à temps. L'efficacité de cette surveillance requiert des règles renforcées pour garantir la transparence de l'évaluation du bénéfice/risque des produits, mais également la mise en œuvre de nouvelles approches scientifiques.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] FASSIN (D.) & HAURAY (B.), « Santé publique : l'état des savoirs », *La Découverte*, 2010.
- [2] BOURDILLON (G.), BRÜCKER (G.) & TABUTEAU (D.), *Traité de sécurité sanitaire*, Flammarion, 2007.
- [3] BEGAUD (B.), « La pharmacovigilance : l'apport de la pharmacoépidémiologie », *Actualité et Dossiers en Santé Publique*, Juin 1999.
- [4] MOORE (N.), BIOUR (M.), PAUX (G.) & al, *Adverse drug reaction monitoring: doing it the French way*, *Lancet*, 326 : 1056-8, 1985.
- [5] MORIDE (Y.), HARAMBURU (F.), REQUEJO (A.A.) & BEGAUD (B.) *Under-reporting of adverse drug reactions in general practice*, *Br J Clin Pharmacol*, 43 : 177-81, 1997.
- [6] HIESSARD (F.), ROUX (E.), MIREMONT-SALAME (G.) & al, *Trends in spontaneous adverse drug reaction reports to the French pharmacovigilance system (1986-2001)*, *Drug Saf*, 28 : 731-40, 2005.
- [7] MEYBOOM (R.H.), EGBERTS (A.C.), EDWARDS (I.R.) & al, *Principles of signal detection in pharmacovigilance*, *Drug Saf*, 16 : 355-65, 1997.
- [8] MACLURE (M.), *The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events*, *Am J Epidemiol*, 133 : 144-53, 1991.
- [9] WHITAKER (H.J.), FARRINGTON (C.P.), SPIESSENS (B.) & MUSONDA (P.), "Tutorial in Biostatistics: The self-controlled case series method", *Statistics in Medicine*, 25 : 1768-1797, 2006.
- [10] BEGAUD (B.), *Dictionnaire de Pharmacoépidémiologie*, Arme-Pharmacovigilance Editions, 1995.
- [11] GRIMALDI-BENSOUDA (L.), ALPÉROVITCH (A.), BESSON (G.) & al, for the GBS-PGRx Study Group, Guillain-Barre syndrome, influenzalike illnesses, and influenza vaccination during seasons with and without circulating A/H1N1 viruses, *Am J Epidemiol*, 174 : 326-35, 2011.
- [12] European Commission, the Pharmaceutical Forum. Core principles on the relative effectiveness : http://ec.europa.eu/pharmaforum/effectiveness_en.htm
- [13] EICHLER (H.G.), ABADIE (E.), BRECKENRIDGE (A.) & al, "Bridging the efficacy-effectiveness gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response", *Nat Rev Drug Discov*, 10 : 495-506, 2011.
- [14] GUO (J.J.), PANDEY (S.), DOYLE (J.) & al, *A Review of Quantitative Risk - Benefit Methodologies for Assessing Drug Safety and Efficacy - Report of the ISPOR Risk-Benefit Management Working Group*, *Value in Health*, 5: 657-666, 2010.
- [15] Cnam. Certificat de spécialisation « Médicaments et produits de santé : intérêt de santé publique – accès au marché – sécurité sanitaire ». <http://securite-sanitaire.cnam.fr>