

Revue de la littérature

## Revue de la littérature sur la pharmacovigilance 2008-2018

Soyer J, Labarre JS, Mégrouèche E, Pettersen-Coulombe F, Lebel D, Bussièrès JF

Julie Soyer, Assistante de recherche, Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine, Montréal, Qc, Canada

Jean-Simon Labarre, Pharm.D, candidat au M.Sc., Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine, Montréal, Qc, Canada

Émilie Mégrouèche, Pharm.D, candidate au M.Sc., Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine, Montréal, Qc, Canada

Flavie Pettersen Coulombe, Pharm.D, candidate au M.Sc., Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine, Montréal, Qc, Canada

Denis Lebel, B.Pharm., M.Sc., F.C.S.H.P., adjoint, soins pharmaceutiques, enseignement et recherche, Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine, Montréal, Qc, Canada

Jean-François Bussièrès, B.Pharm., M.Sc., M.B.A. F.C.S.H.P., F.O.P.Q., Chef, Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine, Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada

Pour toute correspondance: Jean-François Bussièrès, CHU Sainte-Justine, Montréal, Qc, Canada, H3T1C5 – 514.345.4603 – jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca

### Introduction

En vertu des standards de pratique de l'Ordre des pharmaciens du Québec, « le pharmacien doit évaluer et analyser toute situation afin de déceler les problèmes liés à la thérapie », incluant les effets indésirables [1]. Ainsi, la pharmacovigilance fait partie intégrante de l'exercice de la pharmacie. Dans le cadre des travaux de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP) et de l'accueil réservé aux étudiants, aux résidents et pharmaciens au CHU Sainte-Justine, nous avons mené une revue de la littérature afin d'assurer une bonne pratique de la pharmacovigilance au sein de notre établissement.

### Méthode

Une revue de la littérature a été réalisée de 2008 à 2018 sur PubMed en utilisant le mot MeSH «Pharmacovigilance» [2]. Nous avons recherché également des documents relatifs à tous les aspects de la pharmacovigilance, incluant les aspects réglementaires et pratiques, en procédant par une recherche manuelle sur Google et Google Scholar et en ciblant des sites gouvernementaux, des sites professionnels et des publications générales. La revue a permis d'identifier 89 articles pertinents. À partir des articles identifiés, nous avons procédé à la rédaction de résumés de ces articles qui ont été présentés selon une

hiérarchie des idées (c.-à-d. du général au spécifique), en tenant compte d'une table des matières établies après avoir cartographié les différentes thématiques.

L'article proposé met en valeur un ensemble de publications sur la thématique de la pharmacovigilance au cours des 10 dernières années. Il devrait contribuer à soutenir les pharmaciens intéressés par la pharmacovigilance.

### Historique de la pharmacovigilance

L'homme a toujours surveillé les produits qu'il consommait. Dès la Préhistoire les premiers hommes surveillaient la comestibilité des fruits et les doses toxiques de baies.

On recense les premières traces de pharmacovigilance à l'Antiquité. Les médecins prescrivaient des drogues (p.ex. digitale, opium, strychnine) et en surveillaient la tolérance selon l'une des règles d'Hippocrate : « *primum non nocere* » (d'abord ne pas nuire). Pourtant, l'histoire de la pharmacovigilance, à l'inverse de celle de la médecine, est récente. La naissance de la pharmacovigilance et son développement se sont opérés tardivement et pas à pas, à la suite de polémiques et de « scandales » qui sont apparus depuis le milieu du 19<sup>ème</sup> siècle. Caron et coll. [3] ont retracé l'histoire de la pharmacovigilance en

priviliégiant certains exemples représentatifs des grandes étapes dans l'utilisation sécuritaire des médicaments :

Le chloroforme est le premier exemple cité. Son utilisation en tant qu'agent anesthésique obstétrical a fortement augmenté dans les années 1850, notamment en France et en Angleterre, en remplacement de l'éther. Dès les premières années, des accidents mortels sous forme de syncopes dites « chloroformées » ont été rapportés suite à son utilisation. La revue médicale britannique *The Lancet* incita les médecins à déclarer les cas de décès suite à une anesthésie générale. Les résultats de ces déclarations ont été publiés en 1893 et furent largement en défaveur du chloroforme. Plus de 40 ans après le début de son utilisation, le produit fut abandonné. L'exemple du chloroforme illustre la première demande de notification spontanée d'un événement indésirable relatif à un médicament ainsi que la publication des résultats.

L'héroïne est le deuxième exemple cité. Synthétisée en 1897 et commercialisée en 1898 comme antalgique et antitussif, son pouvoir addictif ne tarda pas à se révéler et plusieurs centaines de milliers de personnes furent déclarées dépendantes dès 1910. Les premières mesures limitant son utilisation eurent lieu en 1912 et sa production fut arrêtée en 1913. En dépit de cet arrêt de production, l'exemple de l'héroïne illustre un problème de pharmacovigilance qui continue de faire des ravages dans le monde avec la crise des opioïdes.

Le sulfanilamide est ensuite également cité. Ce produit est solubilisé dans du diéthylène glycol et mis sur le marché en 1937 sous forme d'Elixir Sulfanilamide® sans qu'aucun contrôle toxicologique ne soit réalisé. Un lien est rapidement identifié entre une série de décès par insuffisance rénale et la mise sur le marché de cette nouvelle forme de sulfanilamide impliquant la responsabilité du solvant. L'exemple du sulfanilamide illustre le premier rappel de lot de l'histoire, organisé à l'époque par la Food and Drug Administration (FDA), qui n'empêcha pas la survenue de 105 décès. Cet événement a conduit, un an plus tard en 1938, à la signature par le Président Franklin Roosevelt du «Federal Food, Drug and Cosmetic Act». Cette nouvelle loi vient renforcer les pouvoirs de l'administration fédérale et en particulier de la FDA en matière d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou d'avis de conformité des médicaments et des produits cosmétiques. C'est la première fois que l'on demande à un tiers de fournir, pour un médicament, des données d'innocuité. Le concept d'évaluation avantage/risque des médicaments fait son apparition.

Enfin, Caron et coll. commente le cas du thalidomide. Cet exemple reste le plus marquant dans l'histoire de la pharmacovigilance tant en terme de conséquences humaines que pour les changements qui en ont découlés à l'échelle internationale. Mis sur le marché en 1957 principalement en Allemagne et en Angleterre, le thalidomide fut d'abord utilisé comme hypnotique et sédatif puis comme anti-nauséeux chez la femme enceinte. Les études réalisées à l'époque (c.-à-d. tests de toxicité chronique sur l'animal ainsi que les essais cliniques chez l'homme), conformes à la réglementation de l'époque, n'avaient pas démontré de toxicité particulière. De plus, les connaissances sur la « barrière placentaire » laissaient supposer que le fœtus était protégé par cette dernière, des médicaments (c.-à-d. xénobiotiques) circulants. Au niveau mondial, le thalidomide fut commercialisé sous plus de 68 marques de commerce différentes. Les premiers signaux relatifs à l'innocuité apparaissent sous forme de neuropathies périphériques observées suite à la prise du médicament. Des cas de malformations congénitales sont également déclarés mais attribués à la réalisation d'essais nucléaires concomitants à l'époque. Une relation de cause à effet impliquant le thalidomide est envisagée pour la première fois lors d'un congrès en 1961 et cette relation sera confirmée quelques mois plus tard par une lettre adressée au *Lancet*. Un médecin australien a suggéré qu'une augmentation des malformations congénitales de l'ordre de 20% pourrait être liée à l'utilisation du produit lors de son utilisation en grossesse. Le retrait du marché débute en novembre 1961. Toutefois, au Canada, le médicament fut distribué aux femmes enceintes jusqu'en août 1962. Plus de 12000 malformations congénitales furent enregistrées. Cet exemple illustre un scandale sanitaire qui a mené à plusieurs changements réglementaire en matière de pharmacovigilance au niveau mondial avec notamment l'apparition de nouvelles agences nationales d'enregistrement et de surveillance des médicaments, le développement de la pharmacovigilance comme discipline au sein des sociétés pharmaceutiques, et la mise en place d'échanges internationaux concernant les effets indésirables médicamenteux. Les études de tératogénèse animale effectuées sur les rongeurs sont désormais également complétées pour d'autres espèces animales notamment le lapin. En 1963, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a fondé un premier centre mondial de pharmacovigilance initialement basé à Genève.

Ces différents exemples nous permettent de mieux comprendre le développement de la pharmacovigilance à l'échelle internationale et de retenir quelques dates pivot de son histoire (Tab I).

**Tab I** Dates pivots de l'histoire de la pharmacovigilance

1906	« <i>Pure Food and Drug Act</i> », loi fédérale américaine sur les aliments et drogues qui mènera à la création de la Food and Drug Administration
1920	Loi sur les aliments et drogues, Canada
1938	« <i>Federal Food, Drug and Cosmetic Act</i> », loi fédérale américaine qui inclut la nécessité, pour les compagnies pharmaceutiques, de soumettre à la Food and Drug Administration un rapport concernant la sécurité de tout nouveau médicament.
1942	Règlement sur les aliments et drogues, Canada
1962	<i>Amendement Kefauver-Harris</i> , amendement américain à la loi de 1938. Les industriels doivent maintenant démontrer l'efficacité et la sécurité avant commercialisation d'un médicament, notamment chez la femme enceinte.
1963	Création d'un centre international de pharmacovigilance basé à Genève lors de la seizième assemblée de l'Organisation mondiale de la santé.
1967	Mise en place d'un système international de détection des « Adverse Drug Reactions » lors de la vingtième assemblée de l'Organisation mondiale de la santé.
1968	Création du premier centre de pharmacovigilance aux États-Unis.
1971	Création du premier centre de pharmacovigilance en Europe.
1978	Transfert du centre mondial de pharmacovigilance à Uppsala en Suède.
2013	Lignes directrices sur les bonnes pratiques de pharmacovigilance, Santé Canada
2014	Loi Vanessa, loi canadienne visant à protéger les Canadiens contre les drogues dangereuses qui renforce la réglementation des produits thérapeutiques et améliore la déclaration des réactions indésirables.

La pharmacovigilance est née de la survenue de plusieurs événements phares qui auraient pu être prévenus en menant des études animales et cliniques structurées et en encadrant la détection des effets indésirables médicamenteux.

## Définitions et classifications

### *Pharmacovigilance*

Il existe de nombreuses définitions de la pharmacovigilance. L'OMS définit la pharmacovigilance comme la science et les activités liées à la détection, l'évaluation, la compréhension et la

prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié au médicament [4].

Tous les produits de santé disponibles sur un marché donné comportent des avantages et des risques. Au moment de la commercialisation, les données des essais cliniques ne nous apportent pas suffisamment de données sur l'innocuité d'un produit pour les raisons suivantes :

- La taille des essais n'est pas suffisante pour détecter des effets indésirables rares ;
- La durée des essais n'est pas suffisante pour détecter les potentiels effets indésirables avec un long temps de latence ;
- Les patients ne sont pas tous représentatifs de « la vraie vie » : il est difficile d'extrapoler les données à une population plus large, les femmes enceintes, les sujets âgés, les enfants, les patients poly-pathologiques sont généralement sous représentés ;
- Les conditions d'utilisation ne sont pas représentatives de « la vraie vie » en termes d'indications, de doses, de durée, d'interactions médicamenteuses et de suivi.

Ainsi, certains effets indésirables médicamenteux ne se manifestent qu'une fois les produits utilisés par la population générale. C'est à ce moment-là que le médicament doit faire l'objet d'une surveillance accrue et qu'intervient la pharmacovigilance.

Les missions de la pharmacovigilance peuvent se résumer en trois actions: identifier, évaluer et prévenir. L'identification ou la détection des effets indésirables médicamenteux repose sur la déclaration par des professionnels de santé, des industriels ou des patients et sur le suivi des données d'un médicament durant tout son cycle de vie. L'évaluation des effets indésirables identifiés repose sur la recherche d'imputabilité et sur l'analyse continue du ratio avantage/risque des médicaments. Enfin, la prévention repose sur la mise en place de mesures suite aux éléments identifiés incluant le retrait de marché d'un médicament, l'ajout de nouvelles contre-indications et précautions d'emploi, la limitation des indications ou des praticiens autorisés à prescrire. On réfère à la pharmacovigilance dite descendante lorsque la communication des décisions aux professionnels de santé et à la population se fait de la société pharmaceutique et de l'autorité réglementaire vers les cliniciens.

### *Évènements indésirables / effets indésirables médicamenteux*

Différents termes et définitions sont à distinguer lorsque l'on parle d'évènements indésirables. Les deux termes à distinguer selon l'OMS sont : un évènement indésirable (EI) ou « adverse event »

et une réaction indésirable aux médicaments ou « adverse drug reaction », aussi appelé effet secondaire médicamenteux ou effet indésirable médicamenteux (EIM) [5].

L'OMS utilise les définitions suivantes : EI regroupe à la fois les erreurs médicamenteuses (EM) et les EIM. Une EM est un événement indésirable pouvant survenir lors d'un traitement avec un produit pharmaceutique, mais qui résulte d'une erreur de procédure. Un EIM est une réponse nocive et non désirée à un produit qui se produit à des doses thérapeutiques chez l'humain pour le diagnostic, la prophylaxie ou le traitement d'une maladie ou pour la modification d'une fonction physiologique. Le Conseil National de Coordination pour la prévention et la déclaration des erreurs médicamenteuses (MERP NCC) définit les EM comme « tout événement évitable pouvant être causé ou entraîné par des médicaments utilisés de façon inappropriée entraînant un dommage au patient pendant que le médicament est sous le contrôle du professionnel de santé, du patient ou du consommateur » [6].

Les EM sont beaucoup plus fréquentes que les EI, mais elles causent des dommages dans moins de 1% des cas. Inversement, environ le quart des EI sont dus à des EM. [7]

D'autres définitions sont proposées dans la littérature. Par exemple, l'American Society of Health-System Pharmacists définit un EIM comme « toute réponse imprévue, involontaire, indésirable ou excessive à un médicament qui nécessite l'arrêt du médicament, le changement du médicament, la modification de la dose, l'admission à l'hôpital ou la prolongation du séjour, un traitement de soutien, ou encore un événement qui complique considérablement le diagnostic, qui affecte négativement le pronostic ou qui entraîne des dommages permanents, incluant l'invalidité ou le décès » [8].

### *Classifications et terminologies*

#### Différents types

Edwards et coll. [9] proposent un classement des différents types d'EIM avec les mesures à prendre pour chaque type d'EIM rencontré (Tab. II).

#### Sévérités

Quant à eux, Hartwig et coll. [10] proposent un score permettant de classer les EIM en fonction de leur sévérité (Tab. III).

**Tab II** Types d'effets indésirables médicamenteux

Types	Définitions	Exemples	Conduites à tenir
<b>A :</b> « Augmenté » Relié à la dose	Commun, mécanisme pharmacologique, fréquence élevée, mortalité faible	Hémorragies sous AVK, cytopénies sous antimitotiques, sécheresse buccale sous antidépresseurs tricycliques	Diminution de la dose, dosage plasmatique pour ajustement posologique
<b>B :</b> « Bizarre » Non relié à la dose	Rare, non relié à la pharmacologie, mécanisme immuno-allergique ou pseudo-anaphylactique ou idiosyncrasique, imprévisible, mortalité élevée	Rash maculopapuleux aux antibiotiques, Anémie hémolytique, hyperplasie gingivale à la phénytoïne	Arrêt définitif du médicament incriminé
<b>C :</b> « Chronic » Relié à la dose	Rare, relatif à la dose cumulée, mécanisme inconnu, mortalité faible	Ostéonécrose de la mâchoire sous biphosphonates	Réduire la dose ou arrêt du médicament
<b>D :</b> « Delayed » Relié au temps	Rare, généralement lié à la dose, apparaît parfois après l'utilisation du médicament	Leucopénie sous Lomustine, Tératogénèse	Souvent intraitable
<b>E :</b> « End of use » Relié à l'arrêt de traitement	Rare, se produit peu après l'arrêt du médicament	Syndrome de sevrage des opiacés	Réintroduction et arrêt progressif
<b>F :</b> « Failure » Echec inattendu du médicament	Commun, lié à la dose et souvent causé par les interactions médicamenteuses	Résistance aux antibiotiques, dosage inadapté d'un contraceptif oral avec prise d'inducteur enzymatique	Augmentation de la posologie, considérer la thérapie concomitante

**Tab III** Score d'Hartwig pour l'évaluation de la sévérité des effets indésirables médicamenteux

Niveau	Description
1	L'EIM n'a nécessité aucun changement dans le traitement suspecté.
2	L'EIM a nécessité un arrêt temporaire, un arrêt définitif ou une modification du traitement suspecté. Aucun antidote ou autre traitement n'a été nécessaire. Pas d'augmentation de la durée de séjour.
3	L'EIM a nécessité un arrêt temporaire, un arrêt définitif ou une modification du traitement suspecté. ou Un antidote ou un autre traitement a été nécessaire. Pas d'augmentation de la durée de séjour.
4	(A) Niveau 3 avec une augmentation de la durée de séjour d'au moins un jour. ou (B) L'EIM est la cause de l'admission.
5	Niveau 4 avec un EIM ayant nécessité des soins intensifs
6	L'EIM a causé une séquelle permanente chez le patient.
7	L'EIM a directement ou indirectement contribué au décès du patient.

Légende : EIM : effet indésirable médicamenteux

Au 1<sup>er</sup> avril 2018, le *Règlement sur les aliments et drogues* [11] qualifie une réaction indésirable de :

- grave lorsqu'elle « nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort ».
- grave et imprévue lorsque « la nature, la sévérité ou la fréquence ne sont pas mentionnées dans les renseignements sur les risques qui figurent dans la brochure du chercheur ou sur l'étiquette de la drogue »

Ces définitions sont utilisées comme critères pour la déclaration des EIM au Canada.

La terminologie WHO-ART

La terminologie internationale actuellement acceptée pour la notification et le codage des EIM est la terminologie de l'OMS (*WHO-ART: WHO's Adverse Reaction Terminology*) [12]. Elle permet le codage rationnel des termes désignant les signes

cliniques ou biologiques survenant lors de l'utilisation d'un médicament ou tout autre produit de santé. Sa structure est composée de quatre niveaux hiérarchiques pour désigner les termes d'EIM. Cette terminologie est flexible et est destinée à être utilisée en parallèle de la Classification internationale des maladies (CIM).

Le dictionnaire MedDRA

Une autre initiative est mise en place à la fin des années 1990 par la Conférence Internationale sur l'Harmonisation (ICH) : le dictionnaire MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) [13]. Il s'agit d'une terminologie médicale standardisée pour faciliter le partage d'informations réglementaires sur les produits médicaux utilisés chez les humains. MedDRA permet également la classification des EIM. MedDRA est à la disposition de tous et peut être utilisé pour l'enregistrement, la documentation et la surveillance de la sécurité des produits de santé avant et après leur mise sur le marché. Les produits couverts par le domaine d'application de MedDRA comprennent les produits pharmaceutiques, les produits biologiques, les vaccins et les produits associant un dispositif et un médicament. Le dictionnaire MedDRA est largement utilisé à l'échelle internationale, y compris aux États-Unis, dans l'Union Européenne et au Japon.

Outre les définitions, les diverses classifications et terminologies utilisées pour l'encadrement des EIM, il faut également discuter de l'impact des EIM pour mieux comprendre le rôle essentiel de la pharmacovigilance.

### Impact des effets indésirables médicamenteux

#### *Incidence, impact clinique et évitabilité*

Les EIM peuvent entraîner des impacts cliniques de sévérité multiples, allant d'un effet sans impact clinique chez le patient jusqu'à son décès. Les EIM font partie des causes les plus fréquentes de mortalité et de morbidité en établissements de santé. De nombreuses études ont démontré qu'ils peuvent représenter jusqu'à 5% de toutes les admissions à l'hôpital, ce chiffre étant basé en grande partie sur de petites études, dont beaucoup ont été effectuées avant 1990.

En 1998, Lazarou et coll. concluent que les EIM représentaient la quatrième cause de décès aux États-Unis, et qu'ils étaient une cause fréquente d'hospitalisations non planifiées et de visites aux urgences [14]. Dans cette étude, les EIM représentaient 6,7% des cas hospitalisés. En 2004, Pirmohamed et coll. confirmaient ce chiffre en indiquant que jusqu'à 6,5% de toutes les admissions au

Royaume-Uni provenaient d'EIM [15]. Cette étude met également en évidence le fait que les EIM continuent de représenter une charge pour l'hôpital représentant une admission sur 16 et 4% de la capacité d'admission de leur hôpital. La plupart des EIM étaient considérées comme prévisibles et donc susceptibles d'être évitées. Plus de 2% des patients admis pour EIM étaient décédés, ce qui suggère que les EIM pourraient être responsables de la mort de 0,15% des patients hospitalisés.

Wester et coll. [16] ont évalué l'incidence des décès en lien avec les EIM et ont évalué que 3,1% des décès en Suède étaient attribuables aux EIM. Bates et coll. [17] ont mené une étude de cohorte prospective sur 4031 admissions aléatoires d'adultes dans deux hôpitaux sur une période de six mois. Le taux d'EIM retrouvés a été de 6,5% et le taux d'EIM potentiels de 5,5% (hors admissions obstétricales). De tous les EIM, 1% étaient mortels, 12% menaçaient le pronostic vital, 30% étaient qualifiés de sérieux et 57% importants, en utilisant les définitions de Folli et coll. [18]. Vingt-huit pourcent des EIM ont été jugés évitables.

La notion d'EIM évitable est considérée en présence d'un dosage et/ou d'une surveillance inappropriée de la molécule, d'une interaction médicamenteuse, d'une contre-indication ou d'un antécédent de réaction allergique [19]. La littérature suggère que jusqu'à 50% des EIM sont évitables [10,15,20].

D'autres études ont également évalué l'incidence des EIM, qui varie entre 1,5% dans l'étude de Wang et coll. [21] à 35% dans l'étude de Borda et coll. [22]. À la lumière de ces études, il demeure difficile d'évaluer l'incidence réelle des EIM dans les établissements de santé d'un pays donné pour une époque donnée.

Plusieurs facteurs expliquent la grande variabilité de résultats quant à l'incidence des EIM. La revue systématique de Martin et coll. [23] s'est penchée sur les facteurs associés à cette hétérogénéité. La première raison évoquée par les auteurs serait que ces différentes études n'utilisent pas la même définition d'EIM. Par exemple, certaines études utilisent le terme réaction indésirable médicamenteuse (EIM) ou «*adverse drug reaction*», tandis que d'autres études utilisent le terme d'événement indésirable (EI) ou «*adverse event*». L'autre raison évoquée serait liée aux méthodes utilisées pour détecter ces EIM, incluant la déclaration volontaire spontanée et le suivi prospectif des cas d'EIM. Selon les analyses statistiques effectuées provenant de différentes études, la déclaration d'événements de manière stimulée par un investigateur serait associée à une proportion d'EIM de 2,3 %, contre 8,7% pour la recherche rétrospective et 21,3% pour la recherche prospective. Les EIM représentent une

réelle problématique de risque et il est important de s'y intéresser. Il faut toutefois interpréter avec prudence les chiffres des études. En outre, certaines études mettent en évidence une incidence plus élevée d'EIM dans certaines populations. Par exemple, Hohl et coll. [24] ont noté que l'incidence des EIM chez les patients de plus de 65 ans pouvait atteindre 10,6%.

### *Particularité en pédiatrie*

Fabiano et coll. [25] ont publié un article synthèse sur les enjeux associés aux EIM en pédiatrie. Leur revue documentaire met en évidence deux thématiques : les enjeux pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et pharmacogénomiques et les enjeux reliés à la pharmacovigilance. En ce qui concerne les enjeux reliés à la pharmacovigilance, les auteurs expliquent que peu d'études cliniques sont menées chez les enfants compte tenu de leur vulnérabilité, des difficultés pratiques et des préoccupations éthiques auxquelles sont confrontés les promoteurs. De plus, la population pédiatrique représente une petite part du marché pharmaceutique étant donné les indications limitées par rapport à la population adulte. De ce fait, on retrouve une large utilisation de médicaments sans avis de conformité (équivalence du hors AMM) ou hors de l'avis de conformité (*off-label*) en pratique clinique. Ces utilisations sans avis ou hors avis de conformité sont associées à un risque accru de développer un EIM. Cuzzolin et coll. [26] ont réalisé une revue systématique comportant neuf études ayant rapporté des taux de prescriptions de médicaments en pédiatrie sans avis de conformité et impliqués dans un EIM variant de 23% à 60%.

Plusieurs études ont analysé la fréquence et la gravité des EIM en pédiatrie, notamment durant les premières années de vie : Dans une étude rétrospective américaine, Moore et coll. ont analysé 7111 rapports d'EIM reçus par le système de déclaration de la FDA entre novembre 1997 et décembre 2000 et concernant des enfants de moins de deux ans [27]. Dans 84% des cas, ces rapports étaient de nouveaux cas (n=5976) tandis que 16% des cas étaient des rapports de suivi (n=1135). Parmi les 5976 nouveaux rapports d'EIM, 31% concernaient des enfants âgés de moins d'un mois, 50% concernaient des enfants âgés entre un et 12 mois et 18% des enfants âgés entre 13 et 23 mois. Soixante et un pourcent des EIM pédiatriques ont été considérés comme étant sérieux (p.ex. décès, invalidité, anomalie congénitale, hospitalisation).

Le et coll. [28] ont mené une étude de cohorte rétrospective sur une période de 10 ans concernant des patients pédiatriques ayant développé un EIM dans un hôpital américain. Parmi les 1235 EIM pédiatriques rapportés, 1087 ont été inclus et 148 exclus (c.-à-d.

erreurs médicales, patients non hospitalisés, ingestion accidentelle, tentative de suicide). L'incidence moyenne des EIM était de 1,6 pour 100 admissions pédiatriques. La plupart des déclarations concernaient des EIM de faible sévérité (89%). Vingt-sept pourcent des EIM de faible sévérité et 18% des EIM de haute sévérité ont été observés chez des enfants âgés de moins de un an.

Carleton et coll. ont mené une étude rétrospective sur les EIM pédiatriques rapportés à Santé Canada sur une période de cinq ans [29]. Des 1305 EIM pédiatriques rapportés à Santé Canada, 112 ont été exclus (c.-à-d. administration du médicament à la mère, âge en dehors de la plage de l'étude, interactions médicamenteuses, absence de médicament suspect). Des 1193 rapports d'EIM pédiatriques inclus, la distribution des patients étaient comme suit : 11,9% de moins d'un an, 9,3% de 1 à 3 ans, 1,4% de 3 à 6 ans, 17,8% de 6 à 13 ans, 58,6% de 13 à 19 ans et 1% pour lesquels l'âge n'était pas spécifié. Soixante et un pourcent des rapports ont été considérés comme sérieux par Santé Canada.

Enfin, une étude prospective sur une période de 10 ans a été réalisée par Aagaard et coll. [30] concernant les EIM chez les enfants et adolescents. Un total de 2437 rapports d'EIM correspondant à 4500 EIM a été déclaré en pédiatrie durant la période d'étude. Plus de la moitié des EIM rapportés (52%) concernaient des enfants âgés de moins de deux ans et 42% des EIM ont été classés comme sérieux. Les auteurs ont conclu que des efforts doivent être faits en pharmacovigilance pédiatrique, compte tenu que les EIM sont fréquemment rapportés chez les enfants de moins de deux ans et qu'ils peuvent parfois être graves. Les efforts en pharmacovigilance doivent passer par la promotion de la déclaration spontanée vis-à-vis des pédiatres et par la mise en place d'une surveillance active post-commercialisation.

Au CHU de Sainte-Justine, nous avons étudié l'incidence des EIM codés par les archivistes médicales à partir des informations contenues dans le dossier médical des patients [31]. Sur 294 480 admissions, 3650 patients âgés de 0 à 18 ans ont présenté un ou plusieurs EIM du 1<sup>er</sup> avril 1989 au 31 mars 2010 pour un total de 4740 EIM (en moyenne 1,3 EIM par patient). On a dénombré en moyenne  $225,7 \pm 65,1$  EIM codés par année pour une incidence moyenne de  $1,64 \% \pm 0,41 \%$ . Cette incidence est faible et se trouve à la limite inférieure des données évoquées précédemment. La faible incidence d'EIM codés dans notre étude est probablement reliée à une sous-documentation des EIM au

dossier du patient, une problématique reconnue dans la littérature.

### *Impact économique*

Au vu de leur incidence, l'impact économique des EIM est une composante importante des dépenses dans le domaine la santé. Il peut être pris en compte lors d'analyses pharmaco-économiques. Dans ces analyses, ce sont les événements indésirables (EI) qui sont généralement pris en compte incluant les erreurs médicamenteuses. Il est parfois évoqué que les EIM coûtent davantage à la société que les médicaments eux-mêmes.

Une étude américaine de Wu et coll. a calculé le coût moyen du traitement d'un EI, qui a entraîné l'admission d'un patient, à 9491 \$US [32].

L'étude de Pirmohamed au Royaume-Uni a suggéré que les admissions résultant des EI coûtent au Système national de santé (NHS) jusqu'à 466 millions de livres par an [15].

Bond et coll. [33] se sont intéressés aux EI développés chez des patients admis dans un hôpital américain ayant rapporté au moins un EI en 1998. Ils ont mis en évidence que le coût global par patient hospitalisé développant un EI augmente d'environ 20% de plus par rapport à un patient ne présentant pas d'EI (14 489\$US contre 12 088\$US).

Une revue systématique menée par Batel et Coll. [34] a inclus 29 études observationnelles longitudinales et deux études transversales ayant évalué le coût des EI. Parmi ces études, 13 ont analysé le coût des EI se produisant en ambulatoire, huit ont étudié le coût des EI hospitaliers et 10 études ont pris en compte les EI ambulatoires et hospitaliers. Le coût direct par EI, évalué par l'ensemble des études, a été estimé entre 702,21€ et 40273,08€ pour les EI survenant en ambulatoire et conduisant à une hospitalisation, et entre 943,40€ et 5972,74€ pour les EI survenant durant une hospitalisation. Seules deux études ont estimé les coûts indirects. La première étude a évalué les coûts indirects en se basant sur le coût lié à la perte de productivité induit par l'EI ; ils sont estimés à 0€ pour les patients de plus de 65 ans contre 1982,41€ pour les patients de moins de 65 ans. Dans la deuxième étude, les coûts indirects des EI ont été estimés à 2985,26€ en tenant compte des EI survenus à la fois chez les patients ambulatoires et hospitalisés. Des hétérogénéités méthodologiques ont été identifiées parmi les études incluses, incluant des éléments relatifs à la conception, au type d'EI, aux médicaments suspectés, au type et à la structure des coûts retenus pour l'analyse. Malgré ces divergences, le fardeau

financier associé aux coûts des EI est jugé élevé par les auteurs. À la lumière de ces résultats, des méthodes validées pour mesurer les coûts associés aux EI nécessitent davantage de standardisation.

Enfin, une étude canadienne menée en Ontario, a estimé l'incidence et le coût des visites aux urgences et des hospitalisations liées aux EIM chez des patients de plus de 65 ans [35]. Dans cette cohorte rétrospective, 0,75% des visites à l'urgence étaient liées à la survenue d'EIM, et parmi ces patients, 21,56% ont été hospitalisés. Le coût total lié à ces visites et aux hospitalisations qui ont suivi a été calculé à 13,6 millions \$CAD, le coût étant de 333,47 \$CAD et de 7528,64\$CAD par personne pour les visites et les hospitalisations, respectivement.

Bien que l'impact économique des EIM soit difficile à évaluer et qu'il dépende de nombreux facteurs, les EIM hospitaliers sont associés à une morbidité élevée et une durée de séjour prolongée. Les EIM qui surviennent durant une hospitalisation sont associés à une hausse des coûts par patient d'environ 20% et une hausse de la durée moyenne de séjour à l'hôpital d'environ 8% [19].

Ainsi, les EIM ont des impacts cliniques et économiques au sein des établissements de santé, ce qui justifie la mise en place d'un programme structuré de pharmacovigilance.

### **Programme structuré de pharmacovigilance**

La mise en place d'un programme structuré de pharmacovigilance repose sur l'identification des étapes clés incluant la détection, la prise en charge, la déclaration, l'analyse et la prévention.

#### ***Détection des EIM***

Il s'agit de l'étape indispensable à la mise en place d'un programme de pharmacovigilance. Comme évoqué précédemment, la durée relativement courte des essais cliniques ne permet pas une détection optimale des EIM.

La loi statistique de Poisson qui s'applique à la détection des événements de faible fréquence explique ce phénomène : un EIM qui se produit à une fréquence de 1% sera détecté dans des essais de plus de 300 patients et un EIM qui se produit à une fréquence de 0,1% (fréquence classique) sera détecté dans les essais de plus de 3000 patients. Sans mécanisme proactif de détection des EIM, il est difficile de bonifier les monographies des produits pharmaceutiques post-commercialisation.

Le système de détection des EIM, qui comporte le MeSH «*adverse drug reaction reporting systems*», est décrit comme un système mis au point pour recueillir des rapports d'EIM d'organismes gouvernementaux, de fabricants, d'hôpitaux, de professionnels de santé, de patients et d'autres sources [36].

Les objectifs de cette étape sont la détection précoce des nouveaux EIM et la détection des changements de fréquence des EIM connus. Elle considère l'ensemble des médicaments commercialisés, l'ensemble des EIM possible, elle doit être assez sensible de manière à détecter, avec une probabilité élevée et un délai court, un effet apparaissant dans la population traitée et elle doit être la plus spécifique possible (peu de faux-positifs).

La stratégie la plus largement adoptée pour cette détection est la notification spontanée des EIM signalés par les professionnels de la santé, les patients, les associations de patients et les industriels. Elle est la base de tout système de pharmacovigilance et elle est actuellement la source majeure d'information en pharmacovigilance. Les avantages de la notification spontanée incluent les éléments suivants :

- toute la population d'un territoire est surveillée de manière ouverte par des observateurs volontaires ;
- tous les médicaments sont surveillés (anciens et nouveaux) ;
- l'information est centralisée avec la détection des EIM nouveaux et graves : détection précoce des signaux.

Un signal est défini par l'OMS comme «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 faut généralement plus d'un cas pour générer un signal, en tenant compte de la gravité du cas et de la qualité de l'information disponible. Ainsi un signal correspond à un EIM ayant attiré l'attention par sa fréquence d'apparition ou par sa nouveauté.

Selon l'OMS, la notification d'un EIM doit être bien documentée pour permettre de décrire adéquatement l'EIM, d'établir l'imputabilité et de procéder à des analyses statistiques (Tab IV). Au Maroc, depuis 2002, une cotation des feuilles de notification est effectuée avec pour objectif l'amélioration de la qualité de complétion des fiches de notification par les professionnels de santé.



**Tab IV** Éléments relatifs à la notification d'un effet indésirable médicamenteux

Catégorie	Élément
Support	À partir d'une feuille réglementaire, institutionnelle, ou simple
Patient	Identité, âge, sexe, poids et taille, antécédents médicaux
EIM	Le décrire au mieux, être clair, simple et précis, préciser la date de l'évènement, les examens complémentaires ayant permis de confirmer l'effet, les causes pouvant expliquer la survenue de l'évènement
Médicaments	Déclarez tous les médicaments utilisés par le patient incluant les médicaments prescrits et de vente libre, les vaccins, les produits sanguins, les dispositifs médicaux et les produits à base de plante. Vérifiez qu'il a effectivement consommé les médicaments identifiés. Vérifiez que l'effet est survenu après la prise du médicament et pas avant. Mentionnez : le nom commercial, le numéro de lot, la dose, la fréquence, la voie et le site d'administration, la date de la prise et le motif d'utilisation. Décrivez la chronologie d'apparition de l'effet par rapport à la prise médicamenteuse et précisez si l'effet diminue/disparaît après arrêt/diminution de la dose du médicament.
Notificateur	Quelle que soit votre profession, vous pouvez être notificateur; indiquez votre identité, votre adresse, votre numéro de téléphone et votre profession
Autre	Les identités du patient et du notificateur respectent le secret professionnel, et ne peuvent en aucun cas constituer une source d'information pour cause judiciaire ni servir de source pour une évaluation professionnelle. Il est important de notifier même si vous n'êtes pas certain que le produit soit la cause de l'EIM ou si vous ne disposez pas de toutes les informations demandées.

Légende : EIM : effet indésirable médicamenteux

Alla et coll. [37] se sont intéressés à la qualité de la documentation en pharmacovigilance. Afin d'assurer une documentation de la qualité, il est important d'identifier toutes les sources potentielles de données :

- les données spécifiquement recueillies (données dites «prospectives») incluant les données mesurées (p.ex. examen clinique, questionnaire, bilan complémentaire) ;
- les données extraites des dossiers médicaux et issues de la prise en charge courante (données dites «rétrospectives») incluant les données mesurées dans le cadre des soins ;

- les données médico-administratives ; ces données ont été initialement recueillies pour la gestion et le financement des soins et peuvent être utilisées secondairement dans un objectif de santé publique ou de recherche.

Les auteurs recommandent également de « mettre en place des procédures de détection en temps réel des variations anormales dans les données cliniques ou biologiques [...] ; focaliser l'attention des acteurs de la pharmacovigilance sur les évènements graves [...] ; standardiser les codifications [...] ; inclure dans le consentement patient une acceptation pour être contacté et/ou pour que les établissements et les médecins l'ayant pris en charge puissent l'être afin de compléter les informations de pharmacovigilance ou de suivi notamment si le patient est perdu de vue».

Ainsi, plusieurs autres méthodes et autres sources que la notification spontanée sont utilisées pour la détection des EIM, avec notamment la mise en place de systèmes informatisés. Black et coll. [38] ont mené une revue de la littérature sur une période de 10 ans décrivant l'utilisation des données médicales électroniques collectées afin d'identifier les EIM potentiels en pédiatrie. Au total, 71 articles ont été inclus provenant des États-Unis (64,8%), de Scandinavie (14,2%), d'Angleterre (5,6%), du Canada (5,6%), de Finlande (2,8%), du Japon (2,8%), des États-Unis et du Canada (1,4%), d'Australie (1,4%), et de France (1,4%). Il s'agissait d'études comparatives observationnelles (66,2%), de méthode par surveillance passive (21,1%), par surveillance active (4,2%), ou d'études utilisant plusieurs approches méthodologiques (8,5%). Un total de 68 différentes sources de données ont été identifiées au sein des 71 études. Toutefois, la majorité des études ont utilisé une seule source de données afin d'identifier les EIM potentiels (59,1%), à savoir, pour les trois plus fréquentes, le système de remboursement financier (19,7%), les bases de données hospitalières (15,5%) ou le système de déclarations spontanées (16,9%). Les études se basant sur plusieurs sources de données pour l'identification des EIM utilisaient notamment les registres, les systèmes de remboursement et les systèmes de déclarations spontanées.

D'autres méthodes dites «*Trigger tool*» sont également utilisées et seront discutées plus loin.

### *Prise en charge des EIM*

Un bon programme de pharmacovigilance doit être en mesure de soutenir une équipe traitante incluant notamment le médecin, le pharmacien, l'infirmière et le patient. L'équipe traitante doit assurer la prise en charge de l'EIM, incluant l'identification du médicament incriminé, le contrôle des symptômes ainsi que la

sélection d'une thérapie de remplacement si nécessaire et la mise en place de stratégies afin d'éviter à nouveau la survenue de l'EIM ou une réexposition au médicament. Le soutien du programme de pharmacovigilance permet aux cliniciens de prendre plus rapidement les meilleures décisions. Parallèlement, le programme poursuit ses activités en activant la déclaration et l'analyse.

### **Déclaration des EIM**

Une fois un EIM identifié et notifié, il faut le déclarer aux autorités compétentes (Fig. 1). Plusieurs possibilités sont à la disposition, et ce à plusieurs échelles : institutionnelle, régionale, nationale ou internationale. Santé Canada a élaboré des lignes directrices à l'attention des professionnels de santé et du public afin de les guider dans le processus de déclaration des EIM [39].

#### **La déclaration**

Santé Canada demande que toute notification complétée soit transmise :

**Par télécopieur :** 1-866-678-6789

**Par la poste :** Santé Canada - Direction des produits de santé commercialisés- Programme Canada Vigilance

Indice de l'adresse : 0701E

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

**En ligne :** [www.sante.gc.ca/medeffet](http://www.sante.gc.ca/medeffet)

**Par Téléphone :** 1-866-234-2345

**N'envoyez pas de déclaration par courriel.** Santé Canada n'est pas en mesure d'assurer le transfert sécuritaire de l'information par courriel.

**Fig 1** Déclaration d'un effet indésirable médicamenteux

Au sein du CHU Sainte-Justine, les pharmaciens ont créé un formulaire pré-rédigé au sein de l'intranet de la pharmacie afin de faciliter la déclaration des cas. Ce formulaire complété est envoyé au Programme Canada Vigilance de Santé Canada. Cette déclaration est actuellement effectuée sur une base volontaire, les EIM déclarés devant être [39] : « tous les effets indésirables présumés, surtout s'ils sont :

- imprévus (ne correspondent pas aux effets mentionnés sur le produit ou l'étiquette), peu importe leur gravité;
- graves, qu'ils soient prévus ou non;
- liés à des produits de santé récemment commercialisés (moins de cinq ans), peu importe leur nature ou leur gravité.»

Compte tenu des changements apportés à La *Loi sur les aliments et drogues* et prochainement sa réglementation (Loi de Vanessa),

nous sommes à revoir nos modalités de détection et de déclaration.

### **Fabricants**

À la différence des professionnels de santé et des patients pour qui la déclaration est facultative, les détenteurs d'avis de conformité sont dans l'obligation de déclarer tous les EIM en se conformant à une procédure découlant de la *Loi sur les aliments et drogues* [40].

En déclarant les EIM auprès de Santé Canada et du fabricant, il y a un risque d'une double déclaration pour un seul EIM. Afin d'éviter ces doublons, le CHU Sainte-Justine a pour politique de ne déclarer qu'à l'autorité réglementaire.

### **Outils de déclaration**

Tel que discuté précédemment, la qualité des données en pharmacovigilance est incontournable. Alla et coll. proposent, entre autre, d'améliorer les outils de déclarations de pharmacovigilance par la mise en place d'un portail web unique pour toutes les vigilances. Ils proposent également de « simplifier des outils de recueil : se limiter aux informations essentielles (c.-à-d. rechercher la qualité et la complétude des données essentielles plutôt que la quantité de données) et standardiser les définitions des états de santé, des éléments d'objectivation et de leur codage. Des recommandations et/ou consensus thématiques professionnels adaptés au champ de la recherche et de la pharmacovigilance devraient être effectués » [37].

Une revue systématique a été réalisée en 2016 par Ribeiro-Vaz et coll. afin d'évaluer l'impact de différents outils sur la déclaration d'EIM [41]. Sur un total de 3835 articles identifiés, 33 articles publiés entre 1992 et 2013 ont été retenus puis groupés en 29 projets de recherche selon le thème abordé dans l'article. Les études proviennent des États-Unis (42,4%), du Canada (6,1%), de l'Europe (39,4%) ou de l'Asie (12,1%). Sur les 29 projets, la plupart concernait des logiciels informatiques de déclaration en milieu hospitalier (52%), en milieu communautaire (21%) ou en institution de soins de santé primaires (14%). Les projets ciblaient les professionnels de la santé (72%), le patient (24%) ou les deux (4%). Les projets utilisaient pour outil de déclaration une interface web (55%), le dossier-patient comme tel (41%) ou une application mobile (4%). Les auteurs ont noté une tendance à la hausse dans l'utilisation de logiciel web dans les projets plus récents. Cette analyse montre que l'implantation de systèmes de déclaration informatisés double en moyenne le nombre de cas rapportés (moyenne 2,1; minimum 1,25; maximum 5,4). De ces sept études, celle comportant la hausse la plus importante de déclaration post-intervention a été menée par Lander et coll. [42] : le professionnel

devait débiter la saisie de la déclaration en ligne puis le système informatique se chargeait de compléter la déclaration en utilisant les données électroniques du dossier-patient et en procédant à l'envoi directement aux autorités réglementaires.

### ***Analyse des EIM***

Une fois l'EIM mis en évidence et déclaré aux autorités compétentes, ce dernier doit être analysé. Cette étape vise à identifier, si possible, un lien de causalité entre l'EIM et le médicament incriminé. Plusieurs questions seront posées, les diagnostics différentiels ainsi que les facteurs favorisants seront évalués et des scores d'imputabilités intrinsèques et extrinsèques vont être calculés afin d'établir un score d'imputabilité global.

La démarche d'imputabilité est un exercice difficile qui nécessite une approche méthodique afin de minimiser les divergences d'analyse intra et inter-évaluateurs.

L'article de Arimone et coll. [43] décrit la méthode française d'imputabilité des EIM, soit une méthode générale de type algorithmique, officielle et obligatoire, pour les cas issus de la notification spontanée. Selon cette méthode, il existe une imputabilité intrinsèque et extrinsèque.

L'imputabilité intrinsèque repose sur sept critères répartis en deux groupes soit des critères chronologiques et des critères sémiologiques. Elle résulte de la combinaison des critères évoqués du couple effet indésirable/médicament considéré. La détermination de l'imputabilité intrinsèque s'apparente à un diagnostic médical où le rôle du médicament dans la survenue de l'effet indésirable est évalué. On peut consulter les *Tables de décision des critères chronologiques et sémiologiques* de cet article [43].

Les critères chronologiques incluent le délai d'apparition de l'EIM après l'administration du médicament, l'évolution de l'EIM après l'arrêt ou non du médicament (dechallenge) et le résultat de la réadministration éventuelle du médicament (rechallenge). Le score chronologique est la résultante de la combinaison de ces trois critères.

Les critères sémiologiques regroupent les signes et les symptômes évocateurs du rôle du médicament dans la survenue de l'effet, les facteurs favorisants (terrain ou situation), les résultats d'examen complémentaires spécifiques fiables et la recherche d'une autre étiologie non médicamenteuse.

Une fois l'analyse complétée, on obtient un score d'imputabilité intrinsèque comportant sept scores possibles de 0 à 6.

L'imputabilité extrinsèque aussi appelée score bibliographique est une cotation systématique des données de la littérature scientifique. On peut également consulter la *Table d'imputabilité extrinsèque*. Cette cotation est organisée en plusieurs niveaux à partir de l'analyse systématique de documents de référence ou de bases de données. Selon les milieux de pratique, différentes ressources sont à disposition pour établir ce score bibliographique.

Les deux scores calculés révèlent un score d'imputabilité global attribué à un couple EIM-médicament qui doit être établi de manière indépendante pour chaque médicament pris par le patient. Ce score est établi à un moment donné et peut être évolutif dans le temps, en fonction des informations complémentaires pour ce cas et/ou le médicament.

### **Bibliothèque idéale**

Afin d'établir l'imputabilité extrinsèque, il existe de nombreuses références scientifiques qui peuvent être consultées (Tab V).

La pharmacovigilance ne doit pas s'intéresser uniquement au principe actif, mais elle doit également tenir compte des enquêtes au sujet des excipients et rechercher des associations potentielles avec l'EIM [44].

Khan et coll. [45] ont examiné les avantages et limites des méthodes d'évaluation de la causalité à partir de 49 études. Dans leur revue, ils présentent tout d'abord les méthodes historiques :

- **Le jugement d'expert** : méthode la plus courante (évaluation individuelle de l'EIM par un expert clinique utilisant ses connaissances et expériences sans l'utilisation d'outil)
  - o Avantages : rôle majeur dans l'identification et l'évaluation des EIM potentiels
  - o Inconvénients : faible reproductibilité, préjugé discernable, contradiction inter et intra-évaluateur
- **La méthode probabiliste (ou méthode logistique)** : dérivée du théorème de Bayes. Elle détermine une probabilité de causalité.
  - o Avantages : plus sensible, valeur prédictive positive, utilisation légitime pour l'évaluation des EIM dans la pratique
  - o Inconvénients : peu spécifique, complexe

Tab V Bibliothèque idéale en pharmacovigilance

Catégorie	Références
Portail terminologique de santé (HeTOP)	Thésaurus de référence en santé à utiliser pour la validation et la traduction (français-anglais) de mots-clés, la recherche de synonymes et de termes plus généraux ou précis. HeTOP (Health Terminology/Ontology Portal) inclut les principales terminologies et ontologies de santé, notamment le MeSH (Medical Subject Headings - U.S. National Library of Medicine, code CIM)
Monographies	Micromedex, le Physician's Desk Reference, FDA, Vidal, Thériaque
Banques de données spécifiques	Livertox, Hépatotox, Toxnet, Pneumotox, Biourtox, Néphrotox
Banques de données non spécifiques	Uptodate, Druginform, DrugBank
Ouvrages de référence	Martindale – the extra Pharmacopea, Meyler's Side Effects of Drugs, Pharmacovigilance from A à Z de Mann's Adverse drug reactions
Manuel de Pharmacovigilance	Textbook of Adverse Drug Reactions (Davies, 1998), Avery's Drug Treatment (Speight, 1997), Drug Benefits and Risks (van Boxtel, Santoso, Edwards, 2002)
Publications de l'OMS	National Pharmacovigilance Systems (Olsson, 1999), Pharmacovigilance in Focus (Meyboom, 2001), WHO Pharmaceuticals Newsletter, WHO Drug Information, Effective Communications in Pharmacovigilance, Dialogue in Pharmacovigilance, Viewpoint
Mère-enfant	Handbook Paediatrics, Medications and Mother's Milk de Thomas Wale, lactMed
Pharmacogénomique	Pharmacogenomics
Moteurs de recherche bibliographique	PubMed, Google Scholar, WebOfScience, Science Direct, Cochrane
Autres	Blogue de l'URPP, revues d'actualités pharmaceutiques

Légende : FDA : Food and Drug Administration, OMS : Organisation mondiale de la santé, URPP : Unité de recherche en pratique pharmaceutique, WHO : World Health Organisation,

- **L'algorithme** (p.ex. *l'algorithme de Naranjo* [46]) : ensemble de requêtes explicites couplées avec des scores prédéfinis. Une évaluation de la causalité est effectuée en calculant le nombre total de points. La force d'une relation causale est ensuite jugée « définitive, probable, possible ou improbable ».
  - o Avantages : simple, réduction de la différence inter et intra-évaluateurs, faible sensibilité, mais bonne spécificité
  - o Inconvénients : incapacité à déterminer la causalité de manière cohérente en raison de l'absence de variable telles que la maladie sous-jacente, l'utilisation concomitante d'autres médicaments, l'absence de description de l'EIM. L'évaluation des mêmes liens EIM-médicament par des algorithmes différents a montré des variations significatives dans les résultats.

Au cours des dernières années, quelques outils d'évaluation de la causalité ont été développés afin d'améliorer la sensibilité et la reproductibilité et afin de fournir une estimation quantitative de l'EIM suspecté :

- **Algorithmes génétiques** (p.ex. utilisé pour cas d'infections urinaires [47]) : l'objectif est d'incorporer un score de probabilité dans l'algorithme pour faciliter l'acquisition d'une probabilité quantitative pour l' EIM présumé
  - o Avantages : degré de sensibilité et spécificité plus élevés comparés aux algorithmes couramment utilisés
  - o Inconvénients : ne garantit pas une probabilité exacte pour les cas d'EIM
- **Algorithme de Liverpool** [48] : comprend un diagramme de flux avec une approche de classification basée sur une décision binaire. Les réponses sont davantage orientées vers des requêtes précises.
  - o Avantages : convivial, sans incertitude, plus approprié à l'évaluation de la causalité
  - o Inconvénients : fiabilité intra-individuelle inchangée par rapport à l'algorithme de Naranjo
- **Algorithme pédiatrique de Du** [49] : outil approprié, cohérent et compréhensible pour la détection des EIM chez les nouveau-nés qui comporte un questionnaire de 13 items.
  - o Avantages : fiabilité inter-évaluateurs meilleure par rapport à l'algorithme de Naranjo, prend en compte les variables comme les maladies sous-jacentes et l'utilisation simultanée d'autres médicaments.

S'il est essentiel de détecter, de déclarer et d'analyser, il incombe également d'assurer une prévention des EIM en pratique clinique.

### *Prévention des EIM*

À partir des données colligées par les autorités réglementaires, il est possible d'exercer une pharmacovigilance descendante qui peut mener aux décisions suivantes :

- Suspension ou suppression d'avis de conformité;
- Modifications à la monographie incluant des changements/limitations aux indications, doses, contre-indications, précautions;
- Limitation des praticiens autorisés à prescrire;
- Publication d'un avis, d'une mise en garde;
- Retrait de lot ou de marché;
- Lettres au prescripteur (rappel des règles de prescriptions);
- Autres modifications incluant le conditionnement, l'étiquetage, etc.

À l'échelle d'un établissement de santé, le programme local de pharmacovigilance peut proposer une rétroaction périodique aux cliniciens afin d'augmenter leurs connaissances et d'accroître leur vigilance.

### **Pharmacovigilance dans le monde et réglementation**

#### *Au niveau international*

Au niveau international, ce sont les organismes tels l'OMS et le Conseil international d'harmonisation (CIH – aussi appelé *International Conference on Harmonization*) des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (en anglais ICH) qui donnent le ton de la réglementation de la pharmacovigilance.

Le **Programme de surveillance internationale des médicaments de l'OMS** a été créé en 1968 en réaction à l'affaire du thalidomide, et ce, afin de mettre en commun les données relatives à cet EIM.

En 2016, 123 pays ont adhéré au programme et 28 membres associés ont fait la demande pour être membres du programme [50]. Ce programme, aujourd'hui coordonné par le Centre de surveillance d'Uppsala en Suède, également dénommé Centre collaborateur de l'OMS, a développé un système international pour détecter les EIM. Les états membres du programme soumettent périodiquement des rapports sur les EIM dans la base de données mondiale de l'OMS appelée Vigibase<sup>MD</sup>. Au 1<sup>er</sup>

novembre 2017, «VigiBase<sup>MD</sup> détient plus de 16 millions de rapports anonymisés d'effets indésirables suspectés de médicaments. Il s'agit d'une base de données de pharmacovigilance, au cœur d'un système de pharmacovigilance, dans lequel les informations sont enregistrées sous une forme hiérarchique structurée pour permettre une extraction et une analyse flexible des données. Son but est de fournir des preuves à partir desquelles les risques potentiels pour la sécurité des médicaments (signaux) peuvent être détectés et communiqués. Parallèlement à ses outils de gestion des données et d'assurance qualité, le système VigiBase<sup>MD</sup> utilise des classifications médicales et pharmaceutiques telles que WHO-ART, MedDRA, la classification internationale des maladies (CIM) et WHODrug. Ces classifications permettent une saisie, une extraction et une analyse structurées des données à différents niveaux de précision et d'agrégation, ce qui est essentiel pour permettre une analyse efficace et précise » [50].

#### **Lignes directrices du CIH**

Le CIH est une structure internationale qui rassemble les autorités de réglementation et les représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des États-Unis pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments. La mission du CIH est de parvenir à l'harmonisation des données et des règlements et de s'assurer ainsi de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité des médicaments développés et enregistrés au sein des différents pays participants.

Créateur du MedDRA, le CIH a également publié des lignes directrices dans quatre domaines: la qualité, la sécurité, l'efficacité et la multidisciplinarité. Une des lignes directrices majeures portent sur les Bonnes pratiques cliniques (ICH-E6), une norme internationale relative à la bioéthique s'appliquant aux essais cliniques réalisés sur des sujets humains.

Les lignes directrices du CIH sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la façon de se conformer aux politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guides au personnel lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer les mandats d'une façon équitable, uniforme et efficace.

#### *États-Unis*

Le programme de pharmacovigilance américain relève de la FDA. Elle a notamment mis en place une base de données pour la

collecte et l'analyse des événements indésirables appelée AERS (*Adverse Events Reporting Systems*). Depuis 2002, la FDA conduit des revues d'utilisation post-commercialisation suite à la déclaration d'EIM. Ces revues mènent, lorsque requis, à des changements à l'étiquetage ou à des demandes d'études complémentaires auprès des promoteurs [25].

Les activités de pharmacovigilance réalisées aux États-Unis ont été renforcées par la *Loi sur la modernisation de l'administration des médicaments* de la FDA en 2007. Cette loi mandate la FDA pour qu'elle procède à un dépistage de haut niveau des bases de données sur les EIM. La FDA doit également publier des rapports trimestriels contenant toute nouvelle information relative à la sécurité et aux signaux potentiels de risque d'EIM sérieux associés à l'utilisation de médicaments [44]. De plus, la FDA a le pouvoir de demander aux sociétés pharmaceutiques un programme d'évaluation et d'atténuation des risques (REMS = *Risk Evaluation Mitigation Strategies*) en cas d'incertitude sur le rapport avantage/risque d'un médicament. Il s'agit d'études et d'essais post-approbation pour évaluer les risques connus ou les signaux de risque grave et identifier les risques imprévus provenant des données disponibles. Enfin, la FDA peut sanctionner les sociétés pharmaceutiques si elles manquent à leur devoir ou si elles ne respectent pas les exigences lors de la réalisation des études post-approbation ou découlant du programme REMS [44].

La FDA a mené des efforts pour améliorer la gestion des données de pharmacovigilance, notamment dans la foulée des pénuries de médicaments qui se sont accentuées à partir de 2011. En 2014, elle a ouvert le Bureau de la qualité du médicament (*Office of Pharmaceutical Quality*) pour superviser l'innocuité, l'efficacité et la qualité du médicament. Cette initiative a possiblement contribué à limiter les impacts d'autres pénuries de médicaments essentiels en assurant une qualité suffisante de la fabrication et de l'approvisionnement en médicaments. La FDA souligne l'urgence d'établir une approche fondée sur les risques notamment lors de changements dans les principes actifs et l'approvisionnement en excipients et un suivi plus systématique de la bioéquivalence [44].

### ***Union européenne (UE)***

Le programme de pharmacovigilance européen implique de nombreux acteurs responsables, dont les autorités nationales compétentes des États membres de l'UE et l'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency* - EMA) comme coordinateur du système ainsi que la Commission européenne.

L'EMA est responsable du système de pharmacovigilance européen. Cette structure s'inspire de l'organisation en France incluant des activités de recueil et de validation décentralisées au niveau de chaque état membre ainsi que des évaluations et des avis et/ou décisions qui sont centralisés au niveau européen. La législation européenne en matière de pharmacovigilance, adoptée par le parlement européen et la Commission européenne en décembre 2010, vise notamment à :

- rationaliser le processus décisionnel de l'Union européenne (UE) sur les questions de sécurité des médicaments;
- garantir l'application des mesures à tous les médicaments à l'ensemble des états membres de l'UE.

Elle prévoit la publication de bonnes pratiques de pharmacovigilance européennes [51].

En décembre 2008, la Commission européenne a lancé des propositions législatives pour un règlement et une directive visant à renforcer et rationaliser la pharmacovigilance dans l'UE. Les pays de l'UE ont adhéré à une harmonisation de leurs systèmes de pharmacovigilance afin de simplifier les activités et d'accroître l'efficacité des actions posées. En général, les systèmes des états membres utilisent une méthodologie commune pour encadrer la pharmacovigilance.

### **PRAC**

Un nouveau comité scientifique de l'EMA, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee : PRAC) s'est réuni pour la première fois en juillet 2012, avec des réunions mensuelles organisées à partir de septembre 2012. Ce comité émet des recommandations qui sont revues notamment par :

- le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA lorsqu'elles concernent des médicaments avec une AMM centralisée ou dans le cadre des procédures d'arbitrage européen;
- le Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées pour les médicaments à usage humain (CMDh) lorsqu'elles concernent des médicaments avec une AMM nationale.

### **EudraVigilance**

L'EMA a également mis en place une base de données pour la collecte et l'analyse des EIM soit la base EudraVigilance (*European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance*) [51]. Il s'agit d'un système européen pour le rapport d'EIM provenant des essais cliniques et des soins de santé. Tous les portails web des états membres sont en relation permanente avec

cette base de données. Les EIM rapportés sont ensuite évalués par le CHMP et par le groupe de travail de pharmacovigilance (PhVWP) qui prennent des décisions sur les actions à poser. Ce système est en service depuis 2001, mais le site internet a été lancé par l'EMA en 2012.

### Une nouvelle réglementation

De nouvelles recommandations européennes entourant les Bonnes pratiques de pharmacovigilance ont été publiées par l'EMA et sont en vigueur depuis juillet 2012 [53]. Elles comprennent un chapitre sur les structures et processus de la pharmacovigilance et un autre sur le fonctionnement du réseau européen. Ces bonnes pratiques proposent des directives pour la mise en place et le maintien de systèmes de pharmacovigilance certifiés de qualité pour les titulaires d'AMM, les autorités compétentes des États membres et l'EMA. L'UE a consolidé la surveillance et le suivi des médicaments autorisés sur le marché européen en imposant à tout détenteur d'AMM au sein de l'UE la mise en place d'un système de pharmacovigilance dont les mesures s'apparentent à celles de la gestion des risques. Chaque fabricant doit bâtir un dossier permanent dans son système de pharmacovigilance pour chacun des médicaments à usage humain qui peut être mis à disposition sur demande.

### En France

En France, suite à une initiative de la Direction du ministère de la santé, les Ordres nationaux des médecins et des pharmaciens, les centres anti-poisons et le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique ont créé le Centre national de la pharmacovigilance en 1973. En vertu de l'*arrêté du 2 décembre 1976*, on a officialisé ces structures de pharmacovigilance et 15 centres régionaux furent organisés par les arrêtés du 17 janvier et 30 mai 1979. En vertu du *Décret du 30 juillet 1982*, on a défini les missions d'une Commission nationale de pharmacovigilance, d'un Comité technique et des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Suite au *Décret du 24 mai 1984*, on a rendu obligatoire la déclaration des effets indésirables par « tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme » et les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché. Cette obligation s'est étendue aux pharmaciens par le *Décret du 13 mars 1995*, et la limite aux « effets indésirables graves ou inattendus ».

On rapporte que les EIM liés à un soin, un médicament, un produit de tatouage, un cosmétique, un aliment, pourront être prochainement déclarés directement en ligne au sein d'un « portail de signalement des événements sanitaires indésirables ». Deux arrêtés publiés au Journal officiel du 7 mars 2017 définissent les modalités de ce portail [54,55]. Les particuliers et les professionnels de santé pourront y déclarer les

événements indésirables et le portail internet les transmettra aux bonnes instances. Les déclarations spécifiques telles que la biovigilance ou l'hémovigilance ne seront possibles que par un professionnel de santé.

### Au Royaume-Uni

Les déclarations spontanées d'EIM au Royaume Uni sont traitées dans le cadre du programme de « cartes jaunes » appelés *Yellow Card Scheme*. Ces déclarations sont envoyées et analysées par le *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA).

### Canada

Largenté [56] s'est intéressé à la réglementation du système de pharmacovigilance canadien. «Le régime juridique canadien s'inspire du système de pharmacovigilance adopté en Europe et aux États-Unis. Dernièrement, les modifications apportées au régime juridique de pharmacovigilance canadien a été très largement influencé par des pressions internationales. Pour répondre aux volontés des organismes internationaux avec lesquels Santé Canada souhaite coopérer, l'État canadien a décidé d'intégrer leurs dispositions dans son corpus juridique. Ainsi, le régime juridique canadien s'inspire très largement du système de pharmacovigilance qui est adopté, entre autres, en Europe et aux États-Unis.»

Actuellement, ce sont la *Loi sur les aliments et drogues* ainsi que le *Règlement sur les aliments et drogues* et le *Règlement sur les produits de santé naturels* qui déterminent le cadre général du système de contrôle. Les lignes directrices de Santé Canada fournissent, quant à elles, les précisions sur les procédures devant être mises en place.

### Santé Canada

Depuis 1965, un système de surveillance des EIM existe au Canada, soit le Programme Canada Vigilance. Il est défini comme un «programme de surveillance après la mise en marché de Santé Canada qui recueille et évalue les déclarations d'effets indésirables présumés associés aux produits commercialisés au Canada. [...] Les produits de santé suivants qui sont commercialisés au Canada sont visés par le programme: médicaments sur ordonnance ou en vente libre, produits biologiques (y compris les produits de fractionnement du sang ainsi que les vaccins thérapeutiques et diagnostiques), les produits de santé naturels et les produits radiopharmaceutiques. L'information recueillie par le programme est disponible dans la Base de données en ligne de Canada Vigilance » [57].

Cette base de données contient tous les EIM déclarés au Canada qui ont été obtenus à partir des déclarations d'effets indésirables soumises à Santé Canada par les consommateurs et les professionnels de la santé, de façon volontaire, ainsi que par les détenteurs d'autorisation de mise en marché (les fabricants et les distributeurs) lesquels sont tenus de déclarer les effets indésirables en vertu du *Règlement sur les aliments et drogues* [58].

À l'image de la pratique européenne, le Programme Canada Vigilance est soutenu par sept bureaux régionaux de Canada Vigilance qui offrent un point de service aux professionnels et aux consommateurs. Les bureaux régionaux recueillent les déclarations et les transmettent ensuite au bureau national de Canada Vigilance pour une analyse plus approfondie.

Le Programme Canada Vigilance offre également d'autres outils pour permettre aux professionnels de la santé et aux consommateurs de déclarer des effets indésirables présumés à l'image de l'initiative MedEffet.

### Initiative MedEffet

L'Initiative MedEffet® Canada a été créée en août 2005 dans le but d'améliorer l'accès aux renseignements récents en matière d'innocuité et à la déclaration d'effets indésirables ainsi que d'offrir un guichet unique pour les activités et les programmes de surveillance après la mise en marché des produits de santé au Canada. Elle regroupe, de façon centralisée, les activités de communication et de promotion reliées à la surveillance après la mise en marché qui visent les professionnels de la santé, les consommateurs/patients, ou demandent leur participation [59]. Les consommateurs et professionnels de santé ont ainsi accès à un panel de programmes, services et produits qui les informent sur l'évolution du profil d'innocuité :

- Le Programme Canada Vigilance ;
- Les avis et retraits ;
- La base de données en ligne des EIM de Canada Vigilance ;
- Le bulletin canadien des EIM qui comporte des articles et des données au sujet d'effets indésirables graves ou imprévus ;
- L'avis électronique MedEffet® qui est un système de notification par courriel des récentes alertes concernant les produits de santé ;
- Le Centre d'apprentissage en ligne qui offre des outils éducatifs pour simplifier le processus de déclaration d'effets indésirables à l'intention des professionnels de la santé, des consommateurs et des patients ;
- Des lignes directrices en matière de réglementation ;

- Des rapports et autres publications portant sur la déclaration des effets indésirables.

En ce qui concerne cette initiative, Largenté [56] note que MedEffet a fait l'objet de critiques en regrettant que son utilisation ne soit pas facile, qu'il n'y ait pas de rétroaction de l'autorité réglementaire aux déclarants d'EIM et qu'il y ait également d'autres bases de données (p.ex. sociétés pharmaceutiques, recherche). Le manque de collaboration entre les différentes parties prenantes ne facilite pas la cohérence des données en matière d'EIM.

### Loi de Vanessa

La Loi visant à protéger les Canadiens contre les drogues dangereuses (Loi de Vanessa) a modifié la *Loi sur les aliments et drogues* en 2016. Cette modification amène de nouvelles règles qui renforcent la réglementation des produits thérapeutiques et qui devrait contribuer à améliorer la déclaration des réactions indésirables par les établissements de soins de santé. Ainsi, ces mesures visent à accroître la capacité de Santé Canada de recueillir de l'information sur l'innocuité après la mise en marché de produits thérapeutiques et de prendre des mesures adéquates lorsqu'un risque grave pour la santé est identifié [60]. La Loi porte le nom de Vanessa Young, fille du député d'Oakville, décédé à la suite d'une interaction médicamenteuse et d'un EIM au cisapride. Ces nouvelles obligations s'appliqueront aux médicaments et aux instruments médicaux. Les changements proposés vont permettre notamment :

- « d'exiger une surveillance étroite, notamment la déclaration des réactions indésirables aux médicaments par les établissements de soins de santé ;
- d'exiger le rappel des produits thérapeutiques dangereux
- d'imposer de nouvelles sanctions sévères pour les produits dangereux, y compris des peines d'emprisonnement et de nouvelles amendes pouvant atteindre 5 millions de dollars par jour au lieu de 5 000 dollars comme actuellement ;
- de laisser aux tribunaux la latitude pour imposer des amendes encore plus fortes si les infractions sont intentionnelles ;
- d'obliger les sociétés pharmaceutiques à réviser les étiquettes pour que les renseignements quant aux risques soient clairs, y compris de mettre à jour, s'il y a lieu, les mises en garde pour les enfants;
- d'obliger les sociétés pharmaceutiques à soumettre les produits à des essais plus poussés, notamment lorsque des problèmes sont constatés pour certaines populations à risque comme les enfants »



Même si la Loi de Vanessa a reçu la sanction royale en novembre 2014, cette nouvelle exigence entrera en vigueur lorsque des modifications pertinentes auront été apportées au *Règlement sur les aliments et drogues* ainsi qu'au *Règlement sur les instruments médicaux*. En ce qui concerne l'obligation de déclaration des EIM graves par les établissements de santé, elle devrait être mise en vigueur au cours de l'année 2018-2019. À l'heure actuelle, les établissements de santé sont consultés et plusieurs points sont discutés [61] :

- le type de réactions indésirables graves à un médicament et d'incidents relatifs aux instruments médicaux à déclaration obligatoire ;
- les produits thérapeutiques visés ;
- les champs de données visés ;
- le délai de production des déclarations.

Cette consultation vise également à discuter des possibilités de mise en commun des processus ou systèmes déjà en place afin de faciliter la mise en œuvre des déclarations obligatoires des EIM graves (conformément au *Règlement sur les aliments et drogues*) et des incidents relatifs aux instruments médicaux (conformément au *Règlement sur les instruments médicaux*).

Dans son document de consultation, Santé Canada utilise actuellement les définitions suivantes :

- Un **EIM grave** est « une réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui est provoquée par toute dose de celle-ci et qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne des malformations congénitales ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort. » ;
- Un **EIM grave et imprévu** est « un EIM grave dont la nature, la gravité et la fréquence n'est pas indiquée dans les mentions de risque figurant sur l'étiquette du médicament » incluant, par exemple, l'information dans la monographie du produit ;
- A noter que Santé Canada préfère l'acronyme RIM pour réaction indésirable médicamenteuse.

Le projet de déclaration obligatoire des EIM et des incidents relatifs aux instruments médicaux précise que les hôpitaux visés par le Règlement seraient tenus de déclarer l'information qu'ils possèdent concernant les EIM graves (p. ex. tous les incidents graves, graves et imprévus, ou un sous-ensemble de ces types d'incidents). Par exemple, l'information consignée au sujet d'un EIM qui relève d'un établissement pourrait inclure :

- un formulaire de déclaration distinct (en ligne ou papier) rempli par un professionnel de la santé, ou
- un EIM grave et imprévu indiqué par un professionnel de la santé dans le dossier clinique du patient.

Ces changements réglementaires visent à améliorer certaines pratiques pour se conformer aux exigences américaines et européennes en matière de pharmacovigilance.

### Organisation en établissement de santé

Au Québec, chaque établissement de santé comporte un Conseil d'administration, un comité de vigilance, un comité de gestion des risques et de la qualité et un comité de pharmacologie.

De façon générale, deux comités sont interpellés en matière de pharmacovigilance, soit le comité de gestion des risques et de la qualité, le plus souvent responsable de la gestion des avis et mises en garde relatifs aux instruments médicaux et fournitures de soins et le comité de pharmacologie responsable des mêmes avis pour les médicaments. Chaque département de pharmacie compte sur la contribution de pharmaciens centralisés ou décentralisés dans les programmes de soins qui intègrent la pharmacovigilance à leur pratique clinique. Certains départements de pharmacie ont un programme plus structuré de pharmacovigilance.

Lander et coll. ont évalué l'impact d'un coordonnateur de pharmacovigilance dans un hôpital universitaire [42]. Le coordonnateur avait pour mission de compléter les déclarations concernant un EIM à chaque occasion où un clinicien demandait de l'aide. Le coordonnateur avait accès au dossier médical informatisé, aux listes de médicaments prescrits ainsi qu'aux résultats de laboratoires ou d'imagerie médicale. Les résultats de l'étude montre que le coordonnateur a contribué à une augmentation des déclarations d'EIM passant de 30 déclarations par année sans coordonnateur à 162 dans le cadre du projet.

Chaque établissement de santé comporte un service des archives médicales. Une autre piste dans l'identification des EIM en établissement de santé pourrait être de travailler proactivement avec ce service. En effet, les dossiers médicaux au Canada sont codifiés par des archivistes médicaux à partir de la classification internationale des maladies-version 10 (CIM-10) et la classification canadienne des interventions (CCI). La saisie des codes s'effectue sur le logiciel MED-ECHO-PLUSMD. L'utilisation de cette codification a déjà montré son potentiel pour l'identification des EIM en établissement de santé [31,62-64]. Les codes de la CIM-10 attribués aux patients hospitalisés par les archivistes médicaux, pourraient constituer, en sus de la

prestation de soins cliniques, un système de surveillance facilement accessible pour permettre de détecter un maximum d'EIM.

### Enjeux et limites

Tel que discuté précédemment, la déclaration spontanée des EIM est fondamentale à la pharmacovigilance et demeure l'une des méthodes les plus utilisées pour signaler des EIM rares et inattendus. La sous-déclaration demeure toutefois un enjeu. Dans un sondage réalisé auprès de médecins omnipraticiens, Biagi et coll., ont noté que 95% des répondants considèrent la pharmacovigilance comme faisant partie de leurs obligations professionnelles mais que seuls 6,5% des médecins répondants avaient fait une déclaration d'un EIM dans les derniers six mois [65].

On estime effectivement que seuls 6% de tous les EIM sont rapportés et déclarés à une autorité compétente [66]. Plusieurs publications décrivent les causes suspectées de cette sous-déclaration. Dans les premières raisons mentionnées notons d'abord l'attitude des professionnels de la santé [67]. La méconnaissance du processus de déclaration est également un facteur important. Les professionnels de la santé ne seraient pas suffisamment formés pour reconnaître les EIM et manqueraient d'information, de sensibilisation et de formation pour bien les déclarer. L'hésitation et la « léthargie » des professionnels sont également évoquées. Notons aussi l'indifférence et l'insécurité vis-à-vis ce qui doit ou ne doit pas être déclaré. Les risques de poursuite entourant la déclaration d'un EIM sont également proposés par certains répondants [68]. D'autres facteurs pouvant influencer la déclaration des EIM incluent l'âge, le sexe, le type et la spécialité du professionnel, le milieu de travail, la charge de travail, l'ancienneté et la formation en pharmacovigilance. La sensibilisation au processus de déclaration peut également varier d'un milieu à l'autre [67]. À titre d'exemple, Baldo et coll. mentionnent que dans les unités de soins comme l'oncologie, les EIM sont souvent considérés comme étant normaux, prévisibles et forcément sous-déclarés [68].

Inman et coll. ont proposé 12 raisons ou attitudes expliquant la sous-déclaration. Outre celles décrites précédemment, il faut noter la culpabilité d'avoir donné un médicament ayant causé un EIM, la croyance que les médicaments commercialisés sur le marché sont de manière générale sécuritaires, l'ambition de publier et la peur d'avoir l'air ridicule en déclarant un EIM relié de façon incertaine à un médicament incriminé [67].

D'autres auteurs ont étudié les perceptions de médecins/pharmaciens en regard du processus de déclarations spontanées par le biais d'entrevues semi-structurées et de focus-groupes qu'ils résument en quatre sections: 1) la pharmacovigilance est considérée comme un idéal inatteignable et irréaliste ; 2) l'absence de dialogue et de rétroaction de la part de l'autorité à laquelle les déclarations sont envoyées semblent nuire au processus ; 3) les participants disent, dans certains cas, ne pas se sentir concernés par les risques associés aux médicaments utilisés dans leur pratique ; 4) les répondants décrivent le flou entourant leur rôle dans le processus de déclaration en se disant incertains de l'étendue de leur implication [69].

La difficulté d'établir un lien de causalité clair entre l'EIM et la prise d'un médicament est un obstacle important pour la déclaration, ainsi que le manque de structure claire quant au processus de déclaration [70]. Les répondants rapportent un manque d'encadrement au sein de leur hôpital, la disponibilité et l'accessibilité limitée des rapports de déclarations et le manque de rétroaction. La charge de travail importante rattachée à la déclaration semble également être un facteur de sous-déclaration. La crainte d'éventuelles poursuites judiciaires et les problèmes de confidentialité sont également rappelés [70].

Toutefois, Lopez-Gonzalez et coll. soulignent qu'on peut agir sur la majorité des facteurs limitant la déclaration [67]. Plusieurs stratégies sont évoquées pour contourner ces obstacles, incluant la publication de bulletins périodiques concernant la sécurité des médicaments et la réalisation d'activités spécifiques de pharmacovigilance au sein de chaque hôpital [64,68]. L'emploi d'un professionnel dédié à la pharmacovigilance et l'identification de cibles de déclaration (p.ex. médicament, EIM ciblés) apparaissent comme des facteurs de succès [69].

### Formations et perceptions par les professionnels de santé

Cette revue documentaire suggère que les professionnels de la santé ne sont pas suffisamment formés pour reconnaître les EIM et ne sont pas au fait de l'existence de tous les avantages de la déclaration à l'autorité compétente.

Une étude descriptive prospective sous forme de sondage a été réalisée par Cerruti et coll. auprès de 229 résidents belges, français, québécois et suisses en 2014 [71]. Durant leur formation, 70% des répondants affirment avoir été exposés à plus de cinq EIM. Toutefois, les répondants affirment n'avoir déclaré qu'en moyenne 14% des EIM observés. Pour les répondants, les principaux obstacles à la déclaration d'EIM étaient la difficulté

d'associer l'effet constaté à la maladie ou au médicament (75%), un recul insuffisant (49%), une crainte de surcharge de travail (47%) et une méconnaissance des critères de déclaration (36%). Des connaissances cliniques insuffisantes sont également considérées comme un obstacle de grande importance à la déclaration des EIM pour 68% des français, 56% des belges, 56% des suisses et 18% des québécois. Enfin, l'intérêt limité pour la pharmacovigilance est considéré comme un obstacle de grande importance à la déclaration des EIM pour 44% des Suisses, 41% des Québécois, 20% des Belges et 10% des Français. Les six actions visant à augmenter le taux de déclaration des EIM et pour lesquelles les répondants étaient le plus favorables étaient la présence d'un pharmacien clinicien dans le département (95%), le soutien d'un coordonnateur de pharmacovigilance au sein de l'hôpital (93%), une tournée régulière d'un membre de l'équipe de pharmacovigilance pour la collecte des EIM au sein du département (87%), le retour d'information suite à la déclaration d'un EIM (87%), l'amélioration de la formation universitaire en pharmacovigilance (86%) et la mise en place de réunions multidisciplinaires périodiques pour discuter de cas de patients ayant présenté un EIM (85%).

### Pharmaciens et pharmacovigilance

Le site Impact Pharmacie met en valeur les preuves descriptives et de retombées du pharmacien dans le domaine de la santé. Le site recense 205 articles sur le thème de la pharmacovigilance et des EIM. Les principales activités du pharmacien retrouvées dans ce domaine incluent notamment : recueillir les déclarations de pharmacovigilance dans les services, effectuer des formations sur la pharmacovigilance, répondre aux questions des professionnels de santé à propos des effets indésirables et informer sur les actions à mener face à un effet indésirable [72].

Morales-Rio et coll. ont réalisé une étude ayant pour but d'évaluer l'impact d'une intervention pluridisciplinaire coordonnée par un pharmacien sur la déclaration des EIM dans un hôpital pédiatrique au Mexique [73]. Dans cette étude le pharmacien a réalisé les activités suivantes :

- discussion informative de groupe sur la pharmacovigilance d'une durée de 60 minutes ;
- participation aux visites médicales ;
- identification des EIM après examen des dossiers cliniques et discussion avec le médecin sur la causalité ;
- invitation à soumettre le cas au médecin ;
- retour et informations sur les cas déclarés chaque semaine au personnel médical ;

- amélioration de l'accessibilité du format de déclarations des EIM.

Les résultats de l'étude ont montré que ces activités ont permis une augmentation de sept fois de la capacité des médecins à identifier correctement les EIM et une augmentation de 14 fois la déclaration des EIM dans le centre.

Ameye [74] et Wentzell [75] ont mis de l'avant le rôle des résidents et étudiants en pharmacie dans la facilitation de la déclaration des EIM. Ameye et coll. ont mis en place un système de pharmacovigilance proactive afin de remédier au faible taux de déclaration des EIM au sein de leur établissement. Ainsi, un résident en pharmacie a pris régulièrement contact avec les soignants de 15 unités de soins. Dix-huit mois plus tard, un calendrier de rendez-vous hebdomadaire a été mis en place entre le résident et une personne référente de l'unité de soins chargée d'établir la liste de tous les EIM suspectés dans l'unité. Lorsqu'un EIM était suspecté, le formulaire national de déclaration était complété à la fois par le résident et la personne référente de l'unité de soins ; par la suite, le résident faisait parvenir la déclaration au centre régional de pharmacovigilance et le courrier de retour était ensuite incorporé au dossier médical du patient. La gravité et le caractère inattendu étaient étudiés pour chaque EIM. Cette initiative a permis de multiplier par quatre le nombre des EIM déclarés au sein de l'établissement (21 en 2011 ; 73 en 2012 ; 79 en 2013). La totalité des EIM déclarés correspondait à des EIM attendus et le calendrier de rendez-vous du résident a dynamisé le recueil de ces situations.

Wentzell et coll. ont mis en place une intervention qui permettait aux étudiants en pharmacie de faciliter la déclaration des EIM. Les étudiants étaient formés pour soumettre des EIM et ont présenté des séances d'information sur le sujet aux pharmaciens d'hôpitaux, ces derniers étaient ensuite encouragés à signaler les EIM à un étudiant désigné qui procédait à une déclaration formelle. La mise à contribution d'un étudiant en pharmacie a permis d'accroître la fréquence de déclaration des EIM et pourrait réduire la charge de travail du pharmacien. De plus, cette tâche peut représenter une expérience d'apprentissage précieuse pour les étudiants [75].

Toklu et coll. se sont posés la question suivante : « *Why do we need pharmacists in pharmacovigilance systems ?* » [76]. Les auteurs concluent que le pharmacien est un « expert des médicaments » qui a un rôle crucial à jouer dans les systèmes de santé pour maintenir l'utilisation rationnelle et sûre des médicaments. De plus, grâce à leur formation avancée, les pharmaciens peuvent utiliser des systèmes de pharmacovigilance

couplés à des dossiers de santé électroniques pour surveiller la performance des médicaments utilisés et identifier les réactions indésirables plus précocement, réduisant ainsi les coûts élevés des soins de santé. Ils proposent un modèle d'organisation simple pour impliquer le pharmacien dans le système de pharmacovigilance.

Enfin, Barry et coll. concluent que les pharmaciens sont les mieux placés pour jouer un rôle clé dans l'identification et la notification des EIM grâce à leur accessibilité et leurs connaissances de la pharmacothérapie [77]. Cependant, en 2012 il est noté que seulement 10% des déclarations envoyées à Santé Canada étaient déclarés par des pharmaciens. Ce bas taux de déclaration des pharmaciens portent à réflexion.

### Perspectives

Cette revue documentaire aide à comprendre l'organisation de la pharmacovigilance, ses enjeux et la contribution des pharmaciens. Afin de compléter notre réflexion, nous avons identifié quelques éléments de perspective.

#### *De nouveaux outils pour la pharmacovigilance*

De nouveaux outils informatiques se développent afin d'accroître la capacité et la rapidité d'identification des EIM.

Lim et coll. ont décrit un système d'alerte électronique développé par l'*Ohio State University Wexner Medical Center* et qui a été implanté dans le dossier de santé électronique de deux hôpitaux américains [78]. Des alertes étaient envoyées aux cliniciens si un antidote (p.ex. flumazénil, naloxone, phytonadione ou protamine) était utilisé. L'alerte mentionnait l'identification du patient, le nom de l'antidote et le moment de son administration. Deux pharmaciens réviseurs recevaient les alertes et devaient déterminer si l'administration de l'antidote était secondaire à un EIM afin d'évaluer la valeur prédictive positive (VPP) des alertes. L'étude s'est déroulée en trois phases sur une période totale de trois mois. À chacune des phases, les paramètres des alertes étaient modifiés afin d'évaluer l'effet sur la VPP. Au total, 87 alertes ont été étudiées et ont généré une VPP de 33% pour la phase 1, de 21% pour la phase 2 et de 36% pour la phase 3. Il en résulte une valeur prédictive globale de 31%. Les limites retrouvées de cet outil étaient la population des patients des deux hôpitaux qui ne sont pas représentatifs de la population en général et le fait que la collecte des données n'ait porté que sur quatre antidotes uniquement. Toutefois, cet outil donne un aperçu de ce qui peut être réalisable avec des alertes électroniques qui

relaient les informations en temps réel directement aux professionnels concernés.

Lipitz-Snyderman et coll. ont présenté un outil électronique de détection des EIM selon la méthode « *Trigger tool* », c'est-à-dire en utilisant le concept d'un événement déclencheur [79]. Ils ont effectué une étude de cohorte rétrospective pour évaluer la performance d'un outil de dépistage des dossiers médicaux dans un centre de cancérologie. L'outil développé incluait 76 « signaux déclencheurs » possiblement liés à la survenue d'EIM, comme par exemple un retour en salle d'opération ou la présence d'une glycémie élevée. L'étude incluait 400 patients âgés de 18 ans et s'est déroulée durant une année. Sept cent quatre-vingt-dix « signaux déclencheurs » et 304 EIM ont été identifiés. Des VPP oscillant entre 40 et 48% pour l'ensemble des EIM et entre 15 et 18% pour ceux étant évitables ou atténuables ont été calculées. Cette variation des résultats dépendait du nombre et du type de « signes déclencheurs » inclus dans l'outil.

Miller et coll. ont effectué une étude de cohorte rétrospective incluant 49 patients en oncologie pédiatrique pour le traitement de leucémies myéloïdes aiguës [80]. Les « signaux déclencheurs » utilisés provenaient des résultats biologiques (c.-à-d. biochimiques et hématologiques) de dossiers médicaux électroniques via des requêtes SQL (*structured query language*). Les neuf données extraites étaient le potassium, le glucose, le sodium, les enzymes hépatiques (ASAT, ALAT), la bilirubine, l'hémoglobine, les plaquettes et les neutrophiles. Ces valeurs étaient classées selon le système de gradation des EIM oncologique (de 1 à 4). Ces valeurs et ces résultats étaient comparés à ceux déclarés dans les dossiers de recherche et ceux obtenus par la revue de dossiers d'un pédiatre considérés comme le comparateur étalon. La sensibilité était de 0 à 21,1% et la VPP était de 20 à 100% pour les dossiers de recherche contre 98,2 à 100% (sensibilité et VPP) en ce qui concerne les requêtes SQL. Les erreurs dans les dossiers de recherche étaient liées à des déclarations erronées, des déclarations des faux positifs et des gradations erronées.

Enfin, Bondon-Guitton ont publié une revue de littérature sur « les méthodes modernes » de pharmacovigilance pour détecter les EIM [81]. Dans un premier temps, les auteurs évoquent la consultation des rapports de cas publiés dans la littérature qui peuvent représenter les premières alertes vis-à-vis un médicament. Toutefois, plusieurs de ces rapports ne sont pas faciles à retracer, peuvent être publiés dans une langue étrangère ou n'ont pas fait l'objet d'une déclaration aux agences réglementaires. Dans un deuxième temps, les auteurs évoquent le suivi intensif d'une cohorte de patients en ciblant certains

médicaments. Cette approche nécessite beaucoup de ressources et est généralement difficile à appliquer. Dans un troisième temps, on propose des revues rétrospectives et électroniques de dossiers. Toutefois, la sous-notification et codification des EIM dans les dossiers patients limite l'efficacité de cette méthode.

Ainsi, avec l'utilisation de plus en plus répandue des dossiers électroniques, il apparaît souhaitable d'envisager l'utilisation d'algorithmes afin d'identifier, de trier et d'analyser les EIM potentiels dans les dossiers patients. L'intégration de l'intelligence artificielle à cette approche apparaît inévitable.

### *Pharmacogénovigilance*

La pharmacogénomique permet l'étude de la relation et de l'influence du profil génétique d'un patient sur sa réponse aux médicaments. Elle a pour but de personnaliser la médecine en adaptant le choix des médicaments au profil génétique du patient.

Bondon-Guitton et coll. ont identifié différentes applications de la pharmacogénétique dans la personnalisation du traitement médicamenteux d'un individu [82]. Les exemples les plus connus incluent les tests de recherche de polymorphisme des gènes VKORC1 et CYP2C9 pour les AVK ou celui du CYP2C19 pour le clopidogrel. Aux États-Unis, ces tests sur ces différents gènes sont recommandés avant l'utilisation de ces médicaments pour un patient donné afin de prévenir la survenue d'EIM. La contribution de la pharmacogénétique en oncologie est également citée avec l'identification des gènes de l'UGTA1 pour l'irinotécan et de celui de la TPMT pour la mercaptopurine par exemple.

Afin de pallier aux limites actuelles de la pharmacovigilance, Awadda et coll proposent d'intégrer les analyses pharmacogénomiques au programme de pharmacovigilance [83]. Les auteurs introduisent le terme de pharmacogénovigilance qui est la combinaison des deux disciplines : pharmacogénomique et pharmacovigilance. Ils proposent un modèle pour des programmes de pharmacogénovigilance et discutent des défis et des limites potentiels de ces programmes.

### *Canadian Pharmacogenomics Network for Drugs Safety (CPNDS)*

Depuis plus d'une décennie, une équipe de médecins et pharmaciens de l'University of British Columbia à Vancouver ont mis en place un réseau de surveillance pédiatrique (Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety - CPNDS) qui cherche à déterminer comment les différences génétiques contribuent à l'apparition des effets indésirables en pédiatrie. Le CPNDS a pour objectif d'établir un lien de causalité entre les

effets indésirables et certains traitements et d'identifier des biomarqueurs pharmacogénomiques pour prédire ces EIM.

Par exemple, Visscher et coll., dans le cadre du CPNDS ont cherché à identifier s'il existait des variantes de gènes associées à la cardiotoxicité induite par les anthracyclines [84]. Trois cent quarante-quatre patients en oncologie pédiatriques ont été inclus dans l'étude. Leurs génotypes et l'apparition d'EIM suite à un traitement par anthracycline ont été analysés. Les résultats montrent que deux nouvelles variantes des gènes SLC22A17 et SLC22A7 étaient significativement associées à une cardiotoxicité induite par l'anthracycline. Ces résultats pourraient aider à mieux identifier les patients à risque de cardiotoxicité, influencer les décisions de traitement et ainsi améliorer la sécurité et l'efficacité des anthracyclines chez les enfants.

Le projet CPNDS, qui s'apparente à de la pharmacogénovigilance, s'appuie sur un réseau canadien de surveillance des effets indésirables incluant 13 hôpitaux pédiatriques et 13 hôpitaux adultes à travers tout le Canada. Au CHU Sainte-Justine, il a été incorporé dans le programme de pharmacovigilance du département de pharmacie et de l'Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique. Ainsi, le coordonnateur de pharmacovigilance du CHU Sainte-Justine recrute environ huit patients par mois pour le projet CPNDS et déclare ensuite les EIM à Santé Canada.

### *Pharmacovigilance médico-légale*

Sewall et coll. ont décrit l'apparition d'une nouvelle discipline : « la pharmacovigilance médico-légale » [85]. Il est évoqué que le nombre de cas médico-légaux est en hausse depuis quelques années et que la collaboration des sciences médico-légales et de la pharmacovigilance pourrait être bénéfique pour la résolution de nombreuses procédures pénales et civiles. En effet, les différentes étapes de la pharmacovigilance allant de la détection à la prévention des EIM constituent une base solide à la recherche de la résolution de cas médico-légaux. Les auteurs commentent cette thématique en donnant des exemples de médicaments, leur signification en médecine légale et la pertinence des connaissances d'«expert en pharmacovigilance» pour résoudre les différentes affaires impliquant des médicaments. Enfin, ils décrivent les défis et les obstacles pour cette nouvelle discipline avec notamment la réticence des professionnels de santé à y participer.

### *Les média-sociaux et la pharmacovigilance*

Au 21<sup>ème</sup> siècle, les médias sociaux sont de plus en plus utilisés comme un outil de recherche et sont immanquablement utilisés pour discuter des problèmes de santé. Les EIM n'échappent pas à la règle et des techniques ont été développées pour identifier ces derniers sur les médias sociaux. Plusieurs études ont exploré l'étendue des preuves sur l'utilisation des médias sociaux comme nouvelle source de connaissances pour la pharmacovigilance et se posent la question : les médias sociaux peuvent-ils être utilisés comme source de données pour la surveillance post-commercialisation des médicaments? [86–89]

Golder et coll. [88] ont réalisé une revue systématique pour évaluer la prévalence et le type d'information présent sur les EIM dans les médias sociaux. Seize bases de données et deux moteurs de recherche internet ont été utilisés en plus de la recherche manuelle. Les études évaluées ont inclus plus de 174 sites de médias sociaux avec des forums de discussion dans 71% des cas. La prévalence globale des rapports d'EIM dans les médias sociaux variait de 0,2% à 8% des messages. Vingt-neuf études ont comparé les résultats de la recherche sur les médias sociaux avec l'utilisation d'autres sources de données pour identifier les EIM. Il a été retrouvé qu'une plus grande fréquence d'EIM était retrouvée dans les médias sociaux et que cela s'appliquait surtout pour les effets secondaires «symptomatiques» et «légers». Les EIM qui étaient sous-représentés dans les médias sociaux étaient les événements indésirables graves. Golder et coll. ont conclu que les signalements d'EIM sont identifiables dans les médias sociaux, mais qu'il existe cependant une hétérogénéité considérable dans la fréquence et le type d'événements signalés.

Lardon et coll. [87] ont tenté de répondre à cette question en postulant qu'une des solutions à la sous-déclaration des EIM par le biais des voies de notification traditionnelles pourrait être le partage d'expériences des patients avec les médicaments qu'ils rapportent sur les médias sociaux. Ils signalent qu'il est nécessaire d'évaluer la qualité des différents sites Web pour répondre aux attentes d'une nouvelle source de données pour la pharmacovigilance. Ils proposent également des solutions pour accroître la fiabilité des données telle que la comparaison avec des sources établies.

Sloane et coll. [86] ont abordé les perspectives techniques, industrielles, législatives et éthiques d'utiliser les médias sociaux pour la pharmacovigilance. Ils dressent d'abord l'état des lieux de l'utilisation des médias sociaux en santé. Il est suggéré que ces derniers puissent être une méthode par laquelle la

pharmacovigilance pourrait être renforcée étant donné qu'environ 72% des utilisateurs d'internet recherchent des informations sur la santé. Les médias sociaux ont considérablement augmenté récemment avec Twitter et Facebook enregistrant maintenant plus de 300 millions et 1,4 milliard d'utilisateurs actifs, respectivement. Des médias sociaux ont déjà été utilisés dans différents domaines de la santé illustrant leur application potentielle à la pharmacovigilance. Ils ont ensuite identifiés six obstacles à l'identification d'EIM dans les médias sociaux soit 1) la variété au niveau de la nomenclature des médicaments (nom générique, ingrédient actif, colloquialisme ou nom de la compagnie) 2) les termes non médicaux utilisés afin de décrire l'EIM, 3) l'informalité du langage utilisé sur les réseaux sociaux incluant les fautes d'orthographe, les abréviations et le « *slang* », 4) la difficulté à évaluer la nature exacte des EIM dû au manque de détails par rapport à l'évènement et au traitement reçu, 5) la difficulté à évaluer l'imputabilité du médicament suspecté et 6) le suivi et la saisie informatique de ces données exigeant des algorithmes chers à développer. Cependant, la nature « instantanée » des médias sociaux offre un potentiel intéressant de suivi en temps réel des EIM et de détection accélérée des signaux s'ils sont utilisés correctement. Le rôle des médias sociaux dans la pharmacovigilance suscite l'intérêt auprès de diverses sources de médias sociaux y compris les sites de réseautage tels que Twitter, et les réseaux de santé et de soutien pour patients tels que *PatientsLikeMe*, *DailyStrength* et *MedHelp*. Les auteurs abordent également les questions éthiques ; utiliser les médias sociaux à des fins de pharmacovigilance sans consentement éclairé n'est pas souhaitable.

Sloane et coll. vont plus loin dans la réflexion en spécifiant que le développement rapide de la technologie apporte, avec lui, la possibilité de colliger de grandes quantités de données dans le domaine des médias, mais également avec les technologies biomédicales émergentes, pour permettre de détecter plus tôt les signaux, développer des systèmes de détection précoce, et améliorer la pharmacovigilance et la sécurité des patients. Parmi les exemples évoqués, on parle d'identifier des EIM potentiels sur la base de données provenant notamment de capteurs électrochimiques portables analysant la sueur, les larmes ou la salive ou encore de données de géolocalisation suggérant une visite médicale, pharmaceutique ou à l'hôpital.

En septembre 2014, l'Initiative aux Médicaments Innovants (IMI) a financé le projet WEB-RADR. Ce projet inclut une application mobile permettant aux patients et aux professionnels de santé de signaler les EIM aux instances européennes concernées et d'étudier le potentiel des données des médias sociaux disponibles. L'application sur téléphone mobile sera

éventuellement disponible à l'échelle de l'union européenne et permettra aux utilisateurs de signaler des EIM directement aux autorités compétentes. Il sera possible d'utiliser l'application comme une plateforme permettant aux patients et aux cliniciens d'accéder à des informations précises, actualisées et à jour sur les problèmes de pharmacovigilance.

Cette effervescence technologique risque de contribuer au développement de la pharmacovigilance. Elle comporte toutefois de nombreux enjeux éthiques, pratiques et économiques.

## Conclusion

Cette revue de la littérature met en valeur 89 publications relatives à la pharmacovigilance de 2008 à 2018. Cette mise à jour apparaît incontournable aux bonnes pratiques de

pharmacovigilance en hôpital et sera utilisée comme outil d'initiation et d'information aux étudiants de 1er et 2ème cycle en pharmacie et médecine ainsi que pour les pharmaciens. Cet article s'inscrit dans une démarche de mise à niveau de notre pratique entourant la pharmacovigilance, incluant les nouvelles dispositions réglementaires à venir découlant de la Loi de Vanessa.

**Relecteur :** Aucun

**Financement :** Aucune source de financement.

**Conflits d'intérêts :** Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en lien avec cet article.

## Références

1. Ordre des pharmaciens du Québec. Standards de pratique. [en ligne] <https://www.opq.org/fr-CA/publications/standards-de-pratique/> (site visité le 16 avril 2018).
2. Pharmacovigilance - MeSH - NCBI [en ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=pharmacovigilance> (site visité le 16 avril 2018).
3. Caron J, Rochoy M, Gaboriau L, Gautier S. Histoire de la pharmacovigilance. *Thérapie* 2016;71:123–8.
4. Organisation mondiale de la Santé. Pharmacovigilance. [en ligne] [http://www.who.int/medicines/technical\\_briefing/tbs/safety-rdg-prs/fr/](http://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/safety-rdg-prs/fr/) (site visité le 16 avril 2018).
5. World Health Organization. WHO Technical Report Series No. 498 - International drug monitoring: The role of national centres - Report of a WHOI Meeting. [en ligne] <https://www.who-umc.org/media/2680/who-technical-report-498.pdf> (site visité le 16 avril 2018).
6. Schatz S, Weber R. Adverse drug reactions. *ACCP Am Coll Clin Pharm CNSPharmacy Pract PSAP* 2015.
7. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med* 2004;140:795–801.
8. ASHP guidelines on adverse drug reaction monitoring and reporting. American Society of Hospital Pharmacy. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm* 1995;52:417–9.
9. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet Lond Engl* 2000;356:1255–
10. Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1992;49:2229–32.
11. Ministère de la Justice. Règlement sur les aliments et drogues 2017. [en ligne] [http://lawslois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.,\\_ch.\\_870](http://lawslois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.,_ch._870) (site visité le 16 avril 2018).
12. Aronson JK, Elis J, editors. The WHO international drug monitoring programme. *Side Eff. Drugs Annu.*, vol. 22, Elsevier; 1999, p. 529–35.
13. Français | MedDRA. [en ligne] <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/french> (site visité le 16 avril 2018).
14. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200–5.
15. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004;329:15–9. doi:10.1136/bmj.329.7456.15.
16. Wester K, Jönsson AK, Spigset O, Druid H, Hägg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:573–9.
17. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995;274:29–34.
18. Folli HL, Poole RL, Benitz WE, Russo JC. Medication error prevention by clinical pharmacists in two children's hospitals. *Pediatrics* 1987;79:718–22.
19. Khan LM. Comparative epidemiology of hospital-acquired adverse drug reactions in adults and children and their impact on cost and hospital stay--a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1985–96.
20. Winterstein AG, Sauer BC, Hepler CD, Poole C. Preventable drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother* 2002;36:1238–48.

21. Wang Richard I. H., Terry L. Cass. Adverse Drug Reactions in a Veterans Administration Hospital. *J Clin Pharmacol New Drugs* 2013;11:14–8.
22. Borda I, Slone D, Hershel J. Assessment of Adverse Reactions Within a Drug Surveillance Program. *JAMA* 1968;205.
23. Martins ACM, Giordani F, Rozenfeld S. Adverse drug events among adult inpatients: a meta-analysis of observational studies. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:609–20.
24. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med* 2001;38:666–71.
25. Fabiano V, Mamei C, Zuccotti GV. Adverse drug reactions in newborns, infants and toddlers: pediatric pharmacovigilance between present and future. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:95–105.
26. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:703–18.
27. Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell CJ. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. *Pediatrics* 2002;110: 53.
28. Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding J. Adverse drug reactions among children over a 10-year period. *Pediatrics* 2006;118:555–62.
29. Carleton BC, Smith MA, Gelin MN, Heathcote SC. Paediatric adverse drug reaction reporting: understanding and future directions. *Can J Clin Pharmacol J Can Pharmacol Clin* 2007;14: 45-57.
30. Aagaard L, Weber CB, Hansen EH. Adverse drug reactions in the paediatric population in Denmark: a retrospective analysis of reports made to the Danish Medicines Agency from 1998 to 2007. *Drug Saf* 2010;33:327–39.
31. Huet E, Closon A, Lebel D, Durand C, Bussi eres J-F. [Incidence of adverse drug reactions in a pediatric teaching hospital: a retrospective study from 1989 to 2010]. *Ann Pharm Fr* 2011;69:317–23.
32. Wu WK, Pantaleo N. Evaluation of outpatient adverse drug reactions leading to hospitalization. *Am J Health-Syst Pharm* 2003;60:253–9.
33. Bond CA, Raehl CL. Adverse drug reactions in United States hospitals. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2006;26:601–608.
34. Batel-Marques F, Penedones A, Mendes D, Alves C. A systematic review of observational studies evaluating costs of adverse drug reactions. *Clin Outcomes Res* 2016;Volume 8:413–26.
35. Wu C. Adverse Drug Reactions in the Emergency Department Population in Ontario: Analysis of National Ambulatory Care Reporting System and Discharge Abstract Database 2003-2007.
36. Adverse Drug Reaction Reporting Systems - MeSH - NCBI <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=adverse+drug+reaction+reporting+systems> (site visité le 16 avril 2018).
37. Alla F, Rosilio M, Funck-Brentano C, Barthélémy P, Brisset S, Cellier D, et al. Comment garantir des données médicales de qualité dans les études cliniques, pharmaco-épidémiologiques et en pharmacovigilance ? *Thérapie* 2013;68:209–16.
38. Black C, Tagiyeva-Milne N, Helms P, Moir D. Pharmacovigilance in children: detecting adverse drug reactions in routine electronic healthcare records. A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:844–54.
39. Santé Canada. Formulaire de déclaration d'effets secondaires. [2010, en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables/formulaire-declaration-effets-secondaires-consommateur.html> (site visité le 16 avril 2018).
40. Santé Canada. Formulaire de déclaration obligatoire des effets indésirables pour l'industrie. Gouv Can 2011. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables/formulaire-declaration-obligatoire-effets-indesirables-industrie.html> (site visité le 16 avril 2018).
41. Ribeiro-Vaz I, Silva A-M, Costa Santos C, Cruz-Correira R. How to promote adverse drug reaction reports using information systems - a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Inform Decis Mak* 2016;16:27.
42. Lander AR, Blicher TM, Jimenez-Solem E, Jespersen M, Kampmann JP, Christensen HR. Introducing an adverse drug event manager | *European Journal of Hospital Pharmacy*. [en ligne] <http://ejhp.bmj.com/content/20/2/78.short> (site visité le 16 avril 2018).
43. Arimone Y, Bidault I, Dutertre J-P, G erardin M, Guy C, Haramburu F, et al. R eactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie* 2011;66:517–25.
44. Pitts PJ, Louet HL, Moride Y, Conti RM. 21st century pharmacovigilance: efforts, roles, and responsibilities. *Lancet Oncol* 2016;17: 486–92.
45. Khan LM, Al-Harathi SE, Osman A-MM, Sattar MAAA, Ali AS. Dilemmas of the causality assessment tools in the diagnosis of adverse drug reactions. *Saudi Pharm J* 2016;24:485–93.
46. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239–45.
47. Heckerling PS, Canaris GJ, Flach SD, Tape TG, Wigton RS, Gerber BS. Predictors of urinary tract infection based on artificial neural networks and genetic algorithms. *Int J Med Inf* 2007;76:289–96.
48. Gallagher RM, Kirkham JJ, Mason JR, Bird KA, Williamson PR, Nunn AJ, et al. Development and Inter-Rater Reliability of the Liverpool Adverse Drug Reaction Causality Assessment Tool. *PLOS ONE* 2011;6:e28096.
49. Du W, Lehr VT, Lieh-Lai M, Koo W, Ward RM, Rieder MJ, et al. An algorithm to detect adverse drug reactions in the neonatal intensive care unit. *J Clin Pharmacol* 2013;53:87–95.
50. WHO | The WHO Programme for International Drug Monitoring. WHO. [en ligne]



- [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/National\\_PV\\_Centres\\_Map/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/National_PV_Centres_Map/en/) (site visité le 16 avril 2018).
51. Organisation de la pharmacovigilance européenne - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [en ligne] [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/(offset)/1) (site visité le 16 avril 2018).
52. European Medicines Agency - EudraVigilance - Access to EudraVigilance [en ligne] [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000674.jsp&mid=WC0b01ac0580a69390](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000674.jsp&mid=WC0b01ac0580a69390) (site visité le 16 avril 2018).
53. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems 2012. [en ligne] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129132.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129132.pdf) (site visité le 16 avril 2018).
54. Arrêté du 27 février 2017 fixant la liste des catégories d'événements sanitaires indésirables pour lesquels la déclaration ou le signalement peut s'effectuer au moyen du portail de signalement des événements sanitaires indésirables.
55. Arrêté du 27 février 2017 relatif au traitement automatisé de données à caractère personnel dénommé «portail de signalement des événements sanitaires indésirables».
56. Largenté L. Le système de pharmacovigilance Canadien en quête d'une réforme en profondeur? *Lex Electron* 2013;18.
57. Santé Canada. Programme Canada Vigilance 2008. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/programme-canada-vigilance.html> (site visité le 16 avril 2018).
58. Santé Canada. Base de données des effets indésirables 2009. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/base-donnees-effets-indesirables.html> (site visité le 16 avril 2018).
59. Santé Canada. Initiative MedEffetMC Canada - Interface publique pour l'information et les programmes de surveillance après la mise en marché 2011. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/rapports-publications/medeffet-canada/initiative-medeffet-canada-interface-publique-information-programmes-surveillance-apres-mise-marche-sante-canada-2011.html> (site visité le 16 avril 2018).
60. Santé Canada. Loi visant à protéger les Canadiens contre les drogues dangereuses (Loi de Vanessa) Modifications à la Loi sur les aliments et drogues (projet de Loi C-17). 2013. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/legislation-lignes-directrices/loi-visant-protoger-canadiens-contre-drogues-dangereuses-loi-vanessa-modifications-loi-aliments-drogues-propos.html> (site visité le 16 avril 2018).
61. Santé Canada. Vers la déclaration obligatoire des réactions indésirables graves à un médicament et des incidents relatifs aux instruments médicaux par les établissements de soins de santé - Document de consultation visant à éclairer l'élaboration du règlement 2018.
62. Hodgkinson MR, Dirnbauer NJ, Larmour I. Identification of Adverse Drug Reactions Using the ICD-10 Australian Modification Clinical Coding Surveillance. *J Pharm Pract Res* 2009;39:19–23.
63. Hohl CM, Karpov A, Reddekopp L, Doyle-Waters M, Stausberg J. ICD-10 codes used to identify adverse drug events in administrative data: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc JAMIA* 2014;21:547–57.
64. Kuklik N, Stausberg J, Jöckel K-H. Adverse drug events in German hospital routine data: A validation of International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10) diagnostic codes. *PLoS One* 2017;12:e0187510.
65. Biagi C, Montanaro N, Buccellato E, Roberto G, Vaccheri A, Motola D. Underreporting in pharmacovigilance: an intervention for Italian GPs (Emilia-Romagna region). *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:237–44.
66. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf* 2006;29:385–96.
67. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2009;32:19–31.
68. Baldo P, De Paoli P. Pharmacovigilance in oncology: evaluation of current practice and future perspectives. *J Eval Clin Pract* 2014;20:559–69. doi:10.1111/jep.12184.
69. Nichols V, Thériault-Dubé I, Touzin J, Delisle J-F, Lebel D, Bussièrès J-F, et al. Risk perception and reasons for noncompliance in pharmacovigilance: a qualitative study conducted in Canada. *Drug Saf* 2009;32:579–90.
70. Vallano A, Cereza G, Pedrós C, Agustí A, Danés I, Aguilera C, et al. Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:653–8.
71. Cerruti L, Lebel D, Van Hees T, Bourdon O, Bonnabry P, Spinewine A, et al. Perception de la pharmacovigilance par les futurs pharmaciens hospitaliers belges, français, québécois et suisses. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2014;21:e320.
72. Impact Pharmacie : Vigilance et effets indésirables. [en ligne] <http://www.impactpharmacie.org/Synthese.php?lang=00&valeur=76> (site visité le 16 avril 2018).
73. Morales Ríos O, Jasso Gutiérrez L, Talavera JO, Téllez-Rojo MM, Olivar López V, Garduño Espinosa J, et al. A comprehensive intervention for adverse drug reactions identification and reporting in a Pediatric Emergency Department. *Int J Clin Pharm* 2016;38:80–7.
74. Ameye T, Perron J, Akehoss A, Guillocheau E, Schmit B. Initiative face à la sous-déclaration des effets indésirables médicamenteux dans un centre hospitalier : mise en place d'un système de pharmacovigilance active. *Pharmactuel* 2015;48.
75. Wentzell J, Nguyen T, Bui S, MacDonald E. Pharmacy Student Facilitation of Reporting of Adverse Drug Reactions in a Hospital. *Can J Hosp Pharm* 2017;70:276–80.

76. Toklu HZ, Mensah E. Why do we need pharmacists in pharmacovigilance systems? *Online J Public Health Inform* 2016;8:e193.
77. Barry AR, Koshman SL, Pearson GJ. Adverse drug reactions: The importance of maintaining pharmacovigilance. *Can Pharm J CPJ Rev Pharm Can RPC* 2014;147:233–8.
78. Lim D, Melucci J, Rizer MK, Prier BE, Weber RJ. Detection of adverse drug events using an electronic trigger tool. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm* 2016;73:S112-120.
79. Lipitz-Snyderman A, Classen D, Pfister D, Killen A, Atoria CL, Fortier E, et al. Performance of a Trigger Tool for Identifying Adverse Events in Oncology. *J Oncol Pract* 2017;13:e223–30.
80. Miller TP, Li Y, Getz KD, Dudley J, Burrows E, Pennington J, et al. Using electronic medical record data to report laboratory adverse events. *Br J Haematol* 2017;177:283–6.
81. Norén GN, Edwards IR. Modern methods of pharmacovigilance: detecting adverse effects of drugs. *Clin Med Lond Engl* 2009;9:486–9.
82. Bondon-Guitton E, Despas F, Becquemont L. The contribution of pharmacogenetics to pharmacovigilance. *Thérapie* 2016;71:223–8.
83. Awada Z, Zgheib NK. Pharmacogenovigilance: a pharmacogenomics pharmacovigilance program. *Pharmacogenomics* 2014;15:845–56.
84. Visscher H, Rassekh SR, Sandor GS, Caron HN, van Dalen EC, Kremer LC, et al. Genetic variants in SLC22A17 and SLC22A7 are associated with anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Pharmacogenomics* 2015;16:1065–76.
85. Sewal RK, Saini VK, Medhi B. Forensic pharmacovigilance: Newer dimension of pharmacovigilance. *J Forensic Leg Med* 2015;34:113–8.
86. Sloane R, Osanlou O, Lewis D, Bollegala D, Maskell S, Pirmohamed M. Social media and pharmacovigilance: A review of the opportunities and challenges. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:910–20.
87. Lardon J, Abdellaoui R, Bellet F, Asfari H, Souvignet J, Texier N, et al. Adverse Drug Reaction Identification and Extraction in Social Media: A Scoping Review. *J Med Internet Res* 2015;17:171.
88. Golder S, Norman G, Loke YK. Systematic review on the prevalence, frequency and comparative value of adverse events data in social media. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:878–88.
89. Sarker A, Ginn R, Nikfarjam A, O'Connor K, Smith K, Jayaraman S, et al. Utilizing social media data for pharmacovigilance: A review. *J Biomed Inform* 2015;54:202–12.