

# Expériences des signalements des effets indésirables par les patients

**N. DELEAU**

Service de l'évaluation et de la surveillance du risque et de l'information sur le médicament  
Département de Pharmacovigilance  
Afssaps

Assises du médicament  
30 mars 2011



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

## Plan

1/ Expériences françaises du signalement-patient

2/ Comparaison avec les études publiées dans l'UE

3/ CRPV / Afssaps : expériences et conséquences

4/ Aspects réglementaires et mise en place du signalement-patient en France

5/ Conclusion



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

# Introduction

- Mise en place d'un système de détection d'effets indésirables par l'OMS en 1967 puis en France en 1973
- Ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effet indésirable des médicaments mis sur le marché, que ce risque soit potentiel ou avéré
- Décrets de 1984 et 1995 → instauration de la pharmacovigilance en France (déclaration obligatoire des EI graves ou inattendus par PS)
- Notification spontanée : un des outils de la pharmacovigilance  
→ SOUS NOTIFICATION ++



## Expériences françaises (1) : Étude pilote I Notification par les patients EI/VIH (2002-2003)

---

- Population cible : patients traités pour une infection à VIH
- Étude menée dans 10 services VIH (sept. 02/ juin 03)
- 1<sup>re</sup> partie : Patients VIH / service VIH / CRPV :
  - déclaration nominative sur formulaire mis à disposition,
  - validation par le professionnel de santé choisi par le patient
  - transmission au CRPV (saisie ou non dans la BNPV)
- 2<sup>e</sup> partie : Patients TRT5 : anonyme, non validée PS
- 215 notifications adressées à l'Afssaps (185 patients)

## Expériences françaises (2): Etude pilote I Notification par les patients EI/VIH (2002-2003)

---

- Formulaires bien renseignés (+ 50% : 11 items remplis, 95% : 8/11 items remplis)
- Saisie dans la BNPV de 85% des observations
- 90% des déclarations : effets avec impact sur qualité de vie (troubles de la répartition des graisses, psychiatriques, digestifs) dont quelques effets inattendus : troubles de la libido, prise de poids, aménorrhée
- Fort lien fait par les patients entre leur traitement et le(s) EI (86% certain ou hautement probable)
- Pas d'émergence d'un signal, mais absence de signal à partir de la notification spontanée (PS) pendant la même période

## Expériences françaises (3) : Étude pilote II

### Notification par les associations de patients 2006-2007

- Étude pilote menée par l'Afssaps (1<sup>er</sup> sept. 06 – 31 août 07) avec 23 associations de patients (850 000 membres)
- Objectifs :
  - Évaluer la pertinence d'un recueil d'effets indésirables par les patients
  - Évaluer la pertinence des données
- Fiche de recueil élaborée avec les associations + guide d'utilisation
- Fiches remplies adressées à un groupe *ad hoc* (experts PV, membres d'associations, Afssaps)

## Expériences françaises (4) : Étude pilote II

### Notification par les associations de patients 2006-2007

- Analyse arrêtée aux 200 premières déclarations reçues (14 associations, 50% AAA-VAM)
- 8.5% des cas avaient déjà été enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (PS)
- **EI variés** : myalgie/arthralgie (hypocholestérolémiants), troubles du comportement et de la vigilance (psychotropes), toxidermies (AINS, ATB), syndrome de sevrage/effets psychiatriques (veralipride), tendinopathie (FQ)
- EI graves dans 55% des cas
- EI avec impact sur la qualité de vie dans 85% des cas

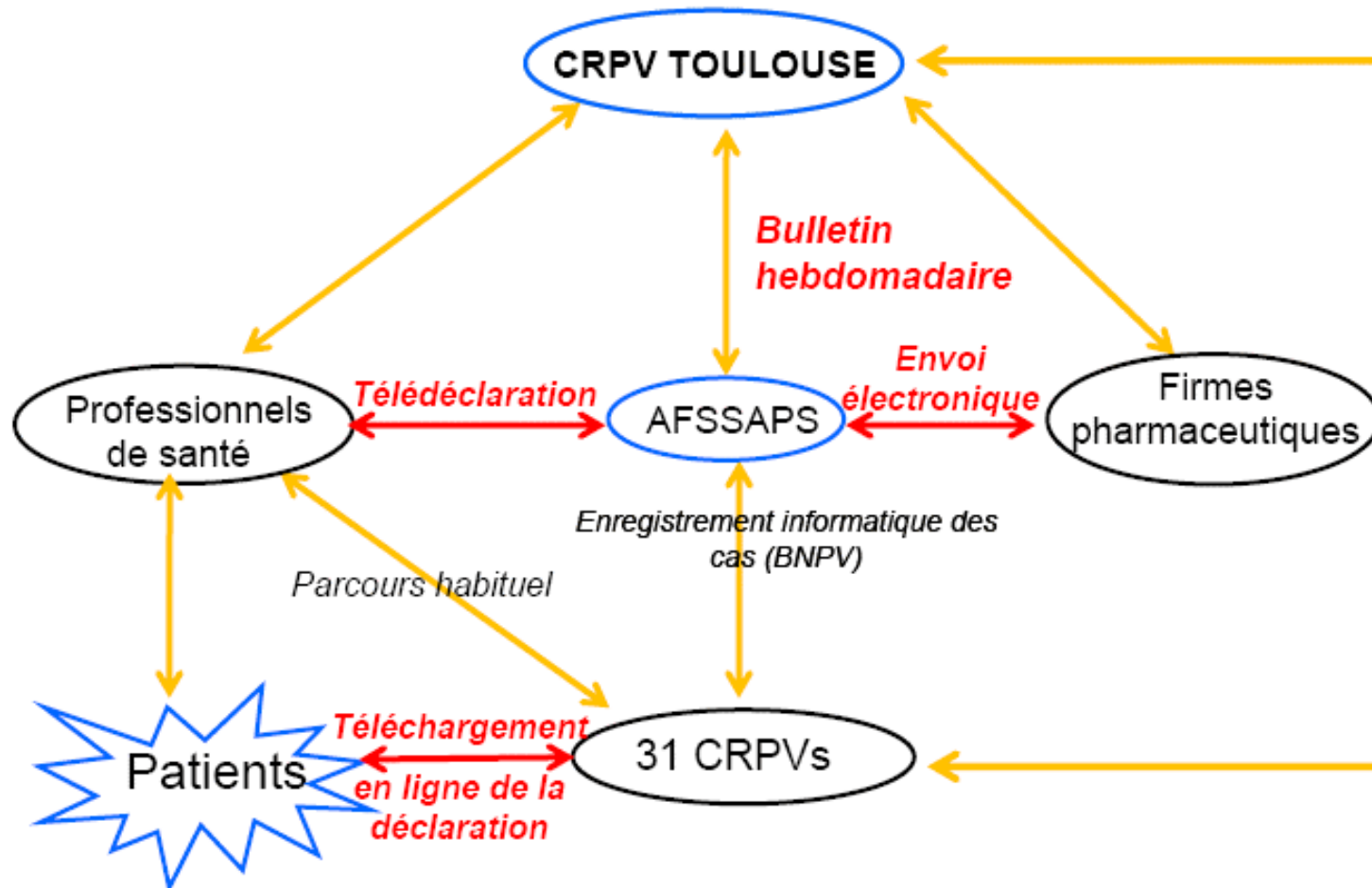
## Expériences françaises (5) : Etude pilote II Notification par les associations de patients 2006-2007

---

- Pas d'EI inattendu
- 60 % des observations : EI survenus depuis plus de 1 an
- Pas de signal nouveau
- Bonne qualité des informations recueillies
- Etude publiée (Thérapie 2008)



## Expériences françaises (6) : III Suivi des vaccins et antiviraux (Pandémie grippale 2009-2010)



## Expériences françaises (7) :

### III Suivi des vaccins - pandémie grippale 2009-2010

---

- 5.7 millions de personnes vaccinées (en majorité avec Pandemrix : 4.1 millions, Panenza : 1.6 millions)
- Pandemrix, Panenza : 1006 déclarations-patient sur 4774 notifications (21 %)
  - 986 cas non graves (98 %)
  - Survenue dans les 24 h suivant la vaccination (syndrome pseudo-grippal, douleur, fièvre, etc.)

## Expériences françaises (8) :

### III Suivi des antiviraux - Pandémie grippale 2009-2010

---

- Tamiflu :
  - 1M de boîtes distribuées
  - 32 déclarations-patient (15%) sur 242 cas notifiés incluant 8 cas d'erreur médicamenteuse (3 EI non graves, 5 sans EI)
  - 56% confirmés médicalement
  - 90% de cas non graves (3 cas graves)
  - 90% de cas listés dans le RCP (3 cas non graves non listés : alopecie, fourmillements, lymphopénie)
- Olsetamivir PG
  - 400 000 boîtes distribuées
  - 1 déclaration-patient (NG) sur 2 cas notifiés
- Relenza
  - 110 000 boîtes distribuées
  - 1 déclaration-patient (NG) sur 4 cas notifiés

## Expériences françaises (9) : Bilan de ces études/suivis

---

- Volonté des patients de participer au système
- Bon remplissage des questionnaires/formulaires mis à disposition
- Grande majorité d'effets attendus mais impact sur la qualité de vie plus présent que dans les signalements PS
- Disparité entre études concernant la gravité (majorité de cas graves dans étude associations et majorité de cas non graves dans suivi pandémie grippale)

Expériences françaises (10) :  
Données issues de la BNPV (2009, 2010, 1<sup>er</sup> trim. 2011)

Nb de cas déclarés dans la BNPV par un non Professionnel de santé					
Date de saisie (V0)	Nb de cas Non prof santé	Confirmé médicalement			
		Oui	%	Non	%
01/01/2009 - 31/12/2009	1131 (4,3%)	760	67,2%	369	32,6%
01/01/2010 - 31/12/2010	1237 (4,7%)	853	69,0%	341	27,6%
01/01/2011 - 15/03/2011	248 (4,9%)	182	73,4%	66	26,6%

## Expériences françaises (11) : Données issues de la BNPV (2009, 2010)

---

- 2009 : 369 cas non médicalement confirmés
  - Médicaments les plus cités : Pandemrix (64 %), Panenza (10 %), Menbvac (7 %), Influvac (4 %) → effets connus
  - 96 % de cas non graves
  - Signalements d'erreurs (dose, voie d'adm.) ++
- 2010 : 341 cas non médicalement confirmés
  - Médicaments les plus cités : Pandemrix (68 %), Panenza (9 %), Vaxigrip (3 %), Médiator (2 %)
  - 92% de cas non graves
  - Renseignement sur le générique pris + signalements d'erreurs

## Comparaison avec les études publiées dans l'UE

---

- Expériences disponibles dans d'autres pays de l'UE (SE, DK, NL, UK, NO, IT)
  - Quelques publications (*McLernon 2010, de Langen 2008, Aagaard 2009*)
  - Comparaison PS/patients :
    - EI rapportés différents PS/patients
    - % gravité similaire PS/patients
    - médicaments impliqués PS/patients : résultats différents selon études
  
- Similitudes avec l'expérience française
  - Bonne qualité des signalements-patients
  - Identification possible d'effets indésirables non listés
  - Signalement d'EI ayant un impact sur la qualité de vie
  - Profil des déclarants (*Nasrahah-Irlès et al. 2008 / McLemon et al. 2010, de Langen et al. 2008*)
  - Motivations des déclarants (*Van Hussel et al. 2010*)

## CRPV / Afssaps : expériences et conséquences

---

- Contact :
  - Via CAP (question entre un événement et une exposition médicamenteuse / Recherche d'une CAT / souhait d'être écoutés)
  - Via Afssaps (courriers du citoyen, appels téléphoniques → réponse puis transmission au CRPV pour notification, associations de patients)
  - Direct
- Rôle d'éducation du patient → utile et positif en termes de santé publique
- Augmentation attendue de l'activité (prise en charge du patient, recueil, tri et analyse des observations)
- Ensemble du réseau prêt à prendre en charge les signalements faits par les patients
  - Déjà fait en pratique



## Aspects réglementaires (1) : textes nationaux

---

Loi n°2009-879 HPST du 21 juillet 2009 portant sur la réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires

Article 83 : Le 13° de l'article L. 5121-20 du CSP est complété « Les modalités d'application sont déterminées par décret en Conseil d'Etat en ce qui concerne : les règles applicables à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments et sur les produits, notamment les obligations de signalement incombant aux membres des professions de santé et aux entreprises exploitant un médicament ou un produit ainsi que les modalités de signalement d'effets indésirables effectué directement par les patients ou communiqué par les associations agréées de patients».

Décret d'application en attente de publication au JORF

## Aspects réglementaires (2) : textes européens

---

Révision communautaire : Règlement 1235/2010 et Directive 2010/84/CE du 15 décembre 2010

Les professionnels de santé ainsi que les patients sont encouragés à rapporter tous les effets indésirables des médicaments aux Autorités compétentes\*.

Directive, Art.102 :

Les États membres

a/ prennent toutes les mesures appropriées pour encourager les patients(...) à signaler les effets indésirables suspectés à l'autorité nationale compétente;

b/ facilitent la notification de ces effets par les patients en mettant à leur disposition, en plus des moyens de déclarations en ligne, d'autres modes de déclaration

\* Transposé en droit national via un décret en attente de publication en France

## Aspects réglementaires (3)

Application du décret : documents mis en ligne sur le site de l'Afssaps dès publication

---

- Formulaire de signalement-patient
  - Médicament(s) suspecté(s)
  - Effet(s) indésirable(s)
  - Information sur la personne ayant présenté l'effet indésirable ou déclarant
  - Coordonnées médecin (EI), médecin traitant ou autre PS
  - Coordonnées des centres régionaux de pharmacovigilance
- Guide d'utilisation du formulaire
- Communiqué de presse

# Aspects réglementaires (4)

## Application du décret : modalités de déclaration

---

- **Quoi ?**
  - les effets indésirables que le patient ou son entourage suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
  - les mésusages, abus ou erreurs médicamenteuses (avérés ou potentiels).
- **Qui ?**
  - les patients ou leur représentant (dans le cas d'un enfant, les parents par exemple),
  - les associations agréées que pourrait solliciter le patient.
- **Quand ? Comment ?**
  - Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables, à l'aide du formulaire de déclaration en suivant le guide d'utilisation
- **A qui ?**
  - Au CRPV dont il dépend géographiquement

## Conclusion (1)

---

- Convergence des études sur l'aspect positif du signalement-patient :
  - Bonne qualité des observations
  - Identification possible d'effets indésirables non listés / de sources d'erreur médicamenteuse
  - Intérêt de la notification d'effets listés (rappel des recommandations aux PS, modification de la notice)
  - Signalement d'EI ayant un impact sur la qualité de vie
- Intérêt ++: conduit à l'augmentation de la notification spontanée
  - de façon directe ou indirecte → réduction de la sous-notification, identification précoce d'EI
  - Pour des médicaments conseil / phytothérapie
- En France : décret d'application en attente de publication

## Conclusion (2)

---

- Mais...
  - patient limité par ses connaissances médicales :
    - Difficultés pour distinguer un EI d'un symptôme de sa pathologie ou pour apprécier le rôle d'un médicament parmi d'autres
    - Signalement de ce qu'il peut identifier comme un effet indésirable (ressenti)
    - Peut rapporter ce que le médecin a pu constater sans le notifier lui-même
  - Peu de données disponibles encore permettant d'évaluer précisément l'impact en termes de santé publique du SP
- Perspective : Projet d'évaluations qualitative et quantitative des signalements effectués par les patients après la publication du décret

---

BACK UP

## Expériences publiées dans l'UE

	Nb total déclarations	Cas patients	%
Danemark (3 ans)	6319	544	9%
Royaume-Uni (2 ans)	26126	5180	20%
Pays-Bas (3 ans)	13157	2522	19%