

Risque médicamenteux : prévention

Deborah Szafir,¹ Hervé Lelouët,² Jean-Louis Imbs³ et les participants à la table ronde n° 3 de Giens XVIII^{†*}

1 Laboratoire Roche, Neuilly-sur-Seine, France

2 CHU Henri Mondor, Créteil, France

3 Service des Maladies Vasculaires et Pharmacologie Clinique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

Résumé

L'efficacité de la prévention d'un risque médicamenteux dépend de la précision avec laquelle ses facteurs déclenchants ou favorisants sont connus et de la qualité de l'information donnée à son sujet aux prescripteurs et aux utilisateurs. L'identification d'un risque devrait mettre à profit l'ensemble des données précliniques et cliniques disponibles pour la spécialité pharmaceutique considérée et les confronter aux données existantes pour des médicaments partageant un même mode d'action ou une même stratégie thérapeutique. L'information doit s'appuyer sur un plan de communication adapté au contexte de la pathologie traitée, des alternatives thérapeutiques existantes et du bénéfice attendu.

Mots clés : iatrogénie, médicaments, prévention, information

Texte reçu le 20 mai 2003 ; accepté le 4 juin 2003

Seuls peuvent être prévenus des risques connus dont les facteurs sont analysés. C'est pourquoi cette table ronde a choisi d'envisager les deux composantes indispensables à toute prévention : l'identification d'un danger lié à l'usage d'un médicament, la communication visant à le gérer au mieux. De parti pris, l'aléa thérapeutique et ses aspects juridiques, la gestion de crises médiatiques et les applications du principe de précaution n'ont pas été traités.

1. Identification du risque médicamenteux : les voies à explorer

L'identification d'un effet indésirable inattendu respecte rarement les étapes formalisées du développement d'un médicament. Son point de départ est souvent clinique et son analyse suivra quatre étapes : constat du risque, validation du danger, mise en œuvre d'une procédure pour le prévenir, évaluation de l'efficacité des mesures prises. La place qu'a pris la recherche préclinique d'un éventuel allongement de l'espace QT sur

l'électrocardiogramme pour la prévention des troubles du rythme liés aux altérations de l'électrophysiologie cardiaque est un exemple récent et démonstratif de cette progression.

1.1 En préclinique

Alors que la pharmacologie de sécurité^[1-3] a considérablement gagné en efficacité et en logistique, ses résultats devraient être mieux ciblés vers deux objectifs essentiels pour la sécurité d'emploi du médicament : la définition de la (ou des) population(s) relevant d'une stratégie thérapeutique, la reconnaissance des personnes (des populations) à risque de présenter l'effet indésirable considéré. Il s'agit d'une démarche transversale, dépassant les conclusions d'un rapport de pharmacologie pour tenter de l'intégrer dans une compréhension globale du futur médicament. Les progrès de la génomique, s'ils parvenaient à détailler les relations entre le code génétique et les fonctions d'un organe, prendraient ici une place essentielle. La toxicogénomique est peut-être plus proche d'aboutir lorsqu'elle envi-

† Pour la liste des participants, voir en fin d'article.

* Les articles, analyses et propositions issus des Rencontres de Pharmacologie Clinique de Giens n'engagent que leurs auteurs et ne préjugent pas de la position de leur organisme de tutelle.

sage la création de banques de « signatures moléculaires » enregistrant les effets cellulaires de molécules toxiques servant ensuite de référence pour saisir et prévoir la toxicité d'un potentiel nouveau médicament.

1.2 En clinique pré-AMM

Là encore, l'accent est mis sur l'utilité d'une vue globale des données de sécurité disponibles et sur leur exploitation transversale analysant leur relation avec les données précliniques. Ainsi, les analyses des données biologiques associées entre elles de façon raisonnée devraient inclure les variations dans la fourchette des valeurs normales et intégrer les données cliniques significatives.

Cette analyse est bien évidemment déjà faite par les responsables du développement d'un futur médicament. En revanche, des méta-analyses prenant en compte ces paramètres pour les médicaments développés au sein d'une famille pharmacologique, ou pour des molécules susceptibles d'avoir des effets indésirables relevant de mécanismes communs, restent à systématiser. Elles ne peuvent qu'exceptionnellement prendre place au sein d'une même entreprise pharmaceutique et devraient alors être envisagées au sein d'une instance réglementaire. La confrontation des profils biologiques et cliniques de médicaments comparables devrait s'y concrétiser, alors qu'actuellement elle ne s'exerce véritablement que dans la mémorisation des connaissances d'un expert. De telles méta-analyses pourraient constituer des valeurs de références pour des groupes contrôles en fonction des populations traitées à partir de la fréquence des anomalies biologiques des personnes suivies sous placebo dans de multiples dossiers d'enregistrement. Cette démarche pourrait aider à détecter un signal lors du développement d'un nouveau produit sur des populations analogues. De même, ces analyses pourraient améliorer la sécurité des volontaires participant à une étude clinique.

1.3 En clinique post-AMM

La place des unités de pharmacovigilance industrielles et du réseau des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) est évidemment essentielle. La notification spontanée des effets indésirables est reconnue comme la plus efficace et la moins coûteuse. Elle doit à présent se compléter de suivis pharmaco-épidémiologiques vérifiant l'adéquation entre les populations traitées par un médicament donné et sa cible définie dans le résumé des caractéristiques (RCP). Les organismes de sécurité sociale (CNAM, CANAM) ont actuellement la possibilité de confronter la délivrance et la prescription des médicaments avec leur conformité au bon usage. Ainsi, la CANAM a engagé

en 1999 une enquête sur la prise en compte par les prescripteurs des interactions médicamenteuses connues. Entre autres résultats, cette enquête a permis de reconnaître l'impact d'un courrier personnalisé adressé au prescripteur lui permettant de retrouver des raisons précises de sa prescription, et donc de les commenter. Cette condition d'une bonne efficacité devrait certainement être mise à profit pour l'information des prescripteurs sur le bon usage des médicaments.^[4]

2. Communication sur le risque médicamenteux

Le groupe n'a pas souhaité revoir ici l'information telle qu'elle est apportée par les RCP ou la notice d'une spécialité pharmaceutique, pas plus que d'envisager les causes de l'insuffisance de la formation par l'enseignement de la pharmacologie et de la thérapeutique. Il s'est en revanche centré sur l'analyse d'un plan de communication à propos d'une action de santé publique ou, de façon plus ciblée, d'une information nouvelle à l'occasion de la détection d'un effet indésirable médicamenteux. D'emblée, des différences importantes sont apparues entre les acteurs de la communication (institutions réglementaires, industrie pharmaceutique, presse spécialisée, autres médias grand public) ainsi qu'entre ses cibles (le malade, la cellule familiale, les professionnels de santé et, éventuellement, les juges). Le degré de liberté dans la communication diffère selon les cibles et les acteurs. Ainsi, la communication par l'industrie pharmaceutique est le plus souvent limitée au contenu du RCP ou au texte d'une lettre approuvé par les instances réglementaires.

Les objectifs en sont d'entretenir la confiance du corps social, d'éduquer et de responsabiliser nos concitoyens, de réduire la morbidité et la mortalité évitables. Des moyens doivent être disponibles pour évaluer l'impact d'une démarche de communications sur ces objectifs.^[5]

Le moment de la communication est atteint dès lors que des faits nouveaux capables de modifier le rapport bénéfice/risque sont apparus, nécessitant une modification des modalités de prescription du médicament. Il devient également indispensable de communiquer lorsque apparaît une rumeur ou une information non maîtrisées. L'appréciation du niveau de certitude à atteindre avant de communiquer relève d'un jugement où la gravité potentielle mais aussi le niveau d'acceptation par le public interagissent. La mise en place d'un conseil de citoyens au sein de l'institut NICE (National Institute of Clinical Excellence) au Royaume-Uni, pour intégrer au processus de décision le point de vue du public sera sans doute capable de concrétiser cette réflexion.

La définition d'un plan de communication et de ses cibles est prioritaire. Un langage clair, centré sur la pratique du terrain, doit

situer l'information dans le contexte de la pathologie traitée, des alternatives thérapeutiques existantes et du bénéfice attendu. Les échanges avec les professionnels des médias, peu fréquents actuellement, restent à structurer : le choix d'un discours adapté aux différents lecteurs ou aux auditeurs devrait en bénéficier.

3. Propositions d'actions

3.1 Nouvelles voies d'identification des risques médicamenteux

- Mettre à profit l'analyse d'associations raisonnées de résultats biologiques obtenus en préclinique ou en clinique pour déceler, avant la mise sur le marché, des risques de toxicité ou de sensibilisation.
- Explorer dans la réalité d'un essai clinique les possibilités de reconnaître par la génomique les patients à risque et valider les tests proposés pour la pratique.
- Constituer un dossier de sécurité reprenant l'ensemble des informations disponibles aussi bien pour une molécule qu'une famille pharmacologique.

3.2 Communication sur le risque médicamenteux

- Echanger avec des associations de journalistes pour arriver à une compréhension mutuelle du langage à préférer dans cette communication.
- Définir le moment optimal pour la communication.
- Définir des procédures pour établir un plan de communication hiérarchisant les partenaires et destinataires concernés : qui communique et dans quel ordre ?

Participants

R. Barouki (INSERM U490, Paris), J.P. Blayac (CRPV, Montpellier), B. Bons (GlaxoSmithKline, Marly-le-Roi), J. Caron (CRPV, Lille), A. Castot (Afssaps, Saint-Denis), M. Childs (Mediscan, Paris), V. Daurat (DRC, Paris), J. Deligne (CANAM, Lille), C. Delmas (Roche, Neuilly-sur-Seine), J.P. Demarez (Biomérieux-Pierre Fabre, Boulogne), E. Eschwege (INSERM U21, Villejuif), A. Garcia-Gibot (LEEM, Paris), F. Girard (Sanofi-Synthelabo, Le Plessis-Robinson), J. Guillhot (CNAMTS, Paris), C. Kreft-Jaïs (Afssaps, Saint-Denis), G. Lagier (CRPV, Paris), V. Lamarque (Novartis, Rueil-Malmaison), B. Lebrun-Vignes (Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris), A. Lelouet (HEGP, Paris), P. Maillère (Servier, Courbevoie), J.L. Malvy (MGVM Consultants, Paris), M. Mazraani (Hôpital St-Vincent de Paul, Paris), L. Moachon-Chauvelot (Hôpital Cochin, Paris), D. Muzard (Lilly, Saint-Cloud), P. Olivier (CRPV, Toulouse), M. Pappo (GSK, Marly-le-Roi), E. Pastor (AJMED, Paris), C. Riché (CRPV, Brest), D. Sallière (Sanofi-Synthelabo, Bagneux), L. Thomas (CRPV, Créteil).

Références

1. Barbier A, Caille D. La pharmacologie de sécurité : une réalité réglementaire. Implications. *Thérapie* 2002; 57: 104-8
2. Redfern WS, Wakefield ID, Prior H, et al. Safety pharmacology: a progressive approach. *Fundam Clin Pharmacol* 2002; 16: 161-73
3. 14^e Journée d'étude de l'association pour le développement de la pharmacologie clinique : de l'étude de la tolérance à la sécurité d'emploi. *Lettre Pharmacologie* 2002; 16: 66-78
4. Vogt EM. Effective communication of drug safety information to patients and the public: a new look. *Drug Saf* 2002; 25: 313-21
5. Tubiana M, Legrain M. Comment développer et améliorer les actions de prévention dans le système de santé français ? *Bull Acad Natl Med* 2002; 186: 447-540

Correspondance et offprints : *Deborah Szafir*, Worldwide Affiliates Operation & EMEA European Coordinator for Pharmacovigilance, Produits Roche, 52 Boulevard du Parc, 92521 Neuilly-sur-Seine, France.
E-mail : deborah.szafir@roche.com