

Utilisation des renseignements sur les effets indésirables des produits de santé

Qu'est-ce qu'un effet indésirable (EI)?

Un effet indésirable désigne tout effet nocif provoqué par un produit de santé. Les produits de santé comprennent les médicaments, les matériels médicaux et les produits de santé naturels. Les médicaments comprennent les produits pharmaceutiques sur ordonnance et ceux en vente libre, les produits d'origine biologique comme les vaccins, les sérums et les produits dérivés du sang, les cellules, les tissus et les organes, les désinfectants et les produits radiopharmaceutiques.

Ces effets peuvent survenir dans des conditions normales d'utilisation du produit. Ils peuvent être observés en l'espace de quelques minutes ou des années après l'exposition au produit. De plus, ces effets peuvent aller de mineur, comme une éruption cutanée, à graves et mortels, comme une crise cardiaque ou des atteintes au foie.

Quel est le cadre de réglementation pour les effets indésirables des médicaments?

Au Canada, les exigences législatives pour la surveillance post-approbation des produits de santé sont prévues par la *Loi sur les aliments et drogues* et les règlements apparentés. Cette réglementation est disponible à l'adresse suivante :

http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/legislation/acts-lois/index_f.html

Selon le *Règlement sur les aliments et drogues*, une réaction indésirable à une drogue est une « réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui survient lorsque la drogue est utilisée selon les doses normales ou selon des doses expérimentales, aux fins du diagnostic, du traitement ou de la prévention d'une maladie ou de la modification d'une fonction organique ».

Une réaction indésirable grave à une drogue est définie comme « 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 une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort ».

Comment les effets indésirables sont-ils détectés après la commercialisation d'un produit de santé au Canada?

Les patients, les professionnels de la santé, les fabricants et les organismes de réglementation des produits de santé collaborent à la surveillance des EI. La déclaration volontaire d'effets soupçonnés par des professionnels de la santé et des consommateurs représente la façon la plus courante de surveiller l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés en vue d'obtenir des renseignements sur les EI. Ces déclarations individuelles peuvent constituer l'unique source de renseignements concernant les nouveaux effets indésirables ou les changements dans l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés.

Pourquoi surveille-t-on les effets indésirables?

Tous les produits de santé comportent des risques et des avantages. Avant la commercialisation d'un produit, l'expérience en matière d'innocuité et d'efficacité du produit se limite à son utilisation lors d'essais cliniques. Cependant, ces premiers essais cliniques permettent généralement de détecter les EI les plus communs et les plus fréquents. Certains effets importants peuvent mettre du temps à se développer ou survenir peu fréquemment. De plus, les conditions contrôlées dans lesquelles les patients utilisent les produits de santé au cours d'essais cliniques (p. ex. sous la surveillance directe d'un médecin, sans être nécessairement exposé de manière importante à d'autres produits ou à des affections sous-jacentes) ne reflètent pas toujours la manière dont le produit sera utilisé dans des conditions réelles, après sa commercialisation. La surveillance continue des EI est donc essentielle au maintien d'un profil global de l'innocuité et de l'efficacité des produits de santé disponibles sur le marché canadien.

Comment recueille-t-on des renseignements sur les EI au Canada?

Les activités nationales de déclaration des effets indésirables sont coordonnées par la Direction des produits de santé commercialisés de Santé Canada. Les déclarations sont actuellement recueillies par sept centres régionaux de notification des EI (Colombie-Britannique, Alberta, Saskatchewan, Manitoba, Ontario, Québec et Atlantique), de même que par le Bureau national (Ottawa, Ontario). Les centres régionaux effectuent un examen initial pour s'assurer que les déclarations sont complètes et de qualité. Ces déclarations sont par la suite traitées et analysées plus en profondeur au Bureau national.

Les fabricants sont légalement responsables de fournir à Santé Canada tout renseignement important sur l'innocuité des produits de santé qu'ils vendent au Canada.

Des renseignements supplémentaires sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé peuvent aussi être obtenus à partir :

- d'études post-commercialisation effectuées par des fabricants ou des établissements de santé;
- d'activités de surveillance active, comprenant la collecte périodique de déclarations de cas auprès de professionnels de la santé ou d'établissements de santé;
- de publications dans des revues scientifiques;
- de collaborations avec des groupes de patients, des établissements universitaires et des associations professionnelles du Canada ou du monde;
- de communications sur les risques effectuées par des organismes de réglementation d'autres pays.

Quels renseignements rétroactifs sont fournis aux auteurs de déclarations d'EI?

Les centres régionaux de notification des effets indésirables envoient actuellement des accusés de réception et des mises à jour mensuelles aux auteurs de déclarations à propos des nouveaux renseignements obtenus à partir de déclarations d'EI.

Le Bulletin canadien des effets indésirables, publication trimestrielle, sensibilise les professionnels de la santé et les consommateurs aux signaux éventuels détectés au moyen de l'examen des déclarations présentées à Santé Canada. Il s'agit d'un moyen utile de diffuser des renseignements sur les effets indésirables soupçonnés des produits de santé survenant chez les humains avant l'évaluation approfondie des risques et des avantages et la prise de décisions réglementaires.

Ce bulletin est distribué :

- aux médecins - par courrier; dans le *Journal de l'Association médicale canadienne*.
- aux pharmaciens, aux autres professionnels de la santé et aux parties intéressées - par courrier
- au public - sur le site Web à l'adresse http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/index_f.html et par courriel aux abonnés de la liste de diffusion [Avis électronique MedEffet](#).

Les nouveaux renseignements sur l'innocuité et l'efficacité provenant de déclarations d'EI sont diffusés aux professionnels de la santé et au public au moyen d'Avis sur les produits de santé publiés par Santé Canada ou par les fabricants, de même que de mises à jour des monographies de produits officielles.

Comment s'abonner à la liste de diffusion Avis électronique MedEffet?

Pour recevoir, par courriel, le Bulletin canadien des effets indésirables et les Avis sur les produits de santé, veuillez adhérer à la liste de diffusion [Avis électronique MedEffet](#). Pour ce faire, rendez-vous à l'adresse http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/subscribe-abonnement/index_f.html.

Quels types de renseignements sont recueillis dans les déclarations d'EI?

Les déclarations comprennent des renseignements pertinents sur les caractéristiques du patient et des détails sur les effets soupçonnés d'être liés au produit de santé, sur les constatations générales, sur le traitement et sur les résultats finaux. Les renseignements concernant l'identité du patient et du fournisseur de soins de santé sont confidentiels. Les renseignements ne sont divulgués que conformément aux dispositions de la *Loi sur l'accès à l'information*.

Comment les renseignements sont-ils traités?

Les déclarations d'EI sont analysées afin de découvrir des signaux éventuels de l'innocuité d'un produit de santé. Un signal est considéré comme le premier indice d'un problème lié au produit. L'identification d'un signal ne constitue pas une preuve du lien entre un EI et un produit de santé, mais elle déclenche le besoin d'examiner davantage la possibilité d'un lien. Les signaux doivent être évalués avec soin afin de confirmer ou de réfuter la possibilité d'un lien entre le produit et l'EI.

Comment les signaux sont-ils déterminés et analysés à partir des déclarations d'EI?

Les signaux peuvent être déterminés par l'examen systématique des déclarations d'EI et de tout autre renseignement additionnel sur l'innocuité du produit. Avant la prise d'autres mesures, les signaux éventuels doivent être évalués par des experts. L'évaluation préliminaire du signal effectuée par la suite permet de déterminer la vraisemblance du lien entre l'effet et le produit de santé. Les renseignements typiques devant être pris en compte comprennent la fréquence, la gravité, le caractère plausible, la qualité des renseignements inscrits dans les déclarations, la quantité de produit utilisée, le temps nécessaire à la manifestation de l'effet, les affections sous-jacentes, l'utilisation simultanée d'autres médicaments et les signes liés à la disparition ou de la réapparition des effets avec l'arrêt ou la prise subséquente du produit. D'autres études et consultations approfondies avec des organismes de réglementation sont souvent nécessaires pour confirmer le lien entre l'EI et le produit de santé.

Quels instruments supplémentaires sont utilisés pour détecter les signaux éventuels?

Les signaux peuvent aussi être relevés par des analyses périodiques des déclarations d'EI au moyen de méthodes statistiques qui permettent la détection d'un nombre plus élevé que prévu de déclarations pour un produit de santé particulier sur le marché. Les calculs statistiques permettent de comparer le nombre de déclarations avec un produit particulier et un EI avec le nombre total de déclarations déjà dans la base de données sur les EI. Autrement dit, ces analyses permettent de considérer avec recul toutes les déclarations soupçonnées en fournissant le contexte des déclarations présentes dans la base de données ainsi que des symptômes semblables provenant d'affections sous-jacentes.

Malheureusement, la taille et la fonctionnalité de la base de données canadienne actuelle sur les EI ne permettent pas ce genre d'analyses. Un projet de partenariat avec la Food and Drug Administration des États-Unis au sujet de leur base de données plus performante pour l'analyse des EI est en cours et pourrait permettre d'effectuer des analyses plus complexes.

Combien faut-il de déclarations pour constituer un signal?

Il n'existe aucune formule déterminée, aucune méthode et aucun nombre particulier de déclarations pour obtenir un signal. Chaque cas doit être examiné et considéré comme unique. Recueillir tous les éléments de preuve pertinents permettra, au bout du compte, de déterminer la nature des signaux et leur priorité relative en vue d'effectuer davantage d'évaluations. La plupart des organismes de réglementation des produits de santé et des experts en pharmacovigilance ont pourtant mentionné qu'il fallait habituellement plus d'une déclaration pour détecter un signal. Les produits de santé sont utilisés dans le monde entier et il est plus difficile pour un pays relativement petit, (p.ex. le Canada qui a une population d'environ 30 millions d'habitants), que pour un pays important (p. ex. les

États-Unis, qui ont une population dix fois plus importante que celle du Canada) de détecter et d'évaluer des signaux d'effets indésirables rares. Une collaboration internationale active est indispensable à l'appui des capacités de détection des signaux.

Quelles sont les limites des renseignements sur les EI?

Les effets indésirables des produits de santé sont considérés comme des soupçons puisque aucun lien d'imputabilité défini ne peut habituellement être établi. Dans certains cas, les données cliniques signalées sont incomplètes et les effets donnés sont dus à une affection sous-jacente ou à un autre facteur concomitant. Les déclarations spontanées d'EI ne peuvent servir à évaluer la fréquence des effets indésirables puisque les EI sont encore sous-déclarés et que le taux d'exposition des patients n'est pas connu.

Les comparaisons quantitatives de l'innocuité des produits de santé ne peuvent s'effectuer à partir des déclarations spontanées d'EI puisque de nombreux facteurs influencent les déclarations (p. ex. la durée de commercialisation d'un produit, la part du marché, la publicité effectuée à propos d'un EI et les mesures réglementaires).

Les systèmes de déclarations spontanées sont plus aptes à détecter les signaux de problèmes éventuels liés à l'innocuité des produits de santé commercialisés. Cependant, dans certains cas, des études épidémiologiques additionnelles ou des essais cliniques comparatifs contrôlés sont nécessaires.

Combien de renseignements sont nécessaires à la mise en place de mesures réglementaires?

Les mesures réglementaires doivent être prises en fonction de l'analyse scientifique des séries de cas et selon le cadre de réglementation en vigueur. Cela suggère une évaluation du signal et l'examen approprié des risques et des avantages des renseignements disponibles. Des partenariats actifs entre tous les intervenants, y compris les experts scientifiques, les professionnels de la santé, l'industrie, d'autres organismes de réglementation et les consommateurs,

sont régulièrement nécessaires pour fournir tous les renseignements essentiels sur les EI en vue de permettre la prise de mesures de réglementation. Ces mesures peuvent varier selon la nature, la gravité et la fréquence de l'effet, ainsi que selon l'utilisation prévue du produit de santé, les avantages découlant de son utilisation par rapport aux risques et la disponibilité d'autres thérapies.

Quelles mesures peuvent être prises par les organismes de réglementation des produits de santé?

Les mesures réglementaires possibles vont de l'observation continue des produits de santé à l'annulation de l'autorisation de mise en marché au Canada. Voici quelques autres possibilités :

- études post-commercialisation;
- réévaluation approfondie des risques et des avantages du produit de santé;
- modification de l'étiquetage du produit (y compris l'ajout de contre-indications, de mises en garde, de précautions ou de renseignements supplémentaires sur les EI dans les renseignements sur le produit ou la monographie);
- modification de l'emballage afin de déterminer clairement les risques et les consignes relatifs à l'utilisation du produit;
- diffusion de renseignements sur les risques aux professionnels de la santé et aux consommateurs (p. ex. lettres, avis, publications, sites Web spécialisés);
- ajout de « mises en garde » dans les feuillets d'information destinés aux patients;
- émission d'avertissements à l'intention du public;
- retrait du marché.

Ces mesures ou ces interventions sur le marché peuvent être effectuées par Santé Canada, par le promoteur du produit de santé ou par les deux parties.

Comment obtenir les lignes directrices sur la notification des effets indésirables?

Les diverses lignes directrices mentionnées ci-dessous pour les professionnels de la santé et les fabricants concernant la notification des EI sont disponibles à l'adresse suivante :

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/guide/index_f.html

Médicaments

- Lignes directrices du Programme canadien de surveillance des effets indésirables de médicaments concernant la notification volontaire des effets indésirables des médicaments par les professionnels de la santé;
- Lignes directrices à l'intention de l'industrie pharmaceutique canadienne concernant la notification des effets indésirables des médicaments commercialisés (à l'exclusion des vaccins)

Matériels médicaux

- Notification obligatoire et volontaire des problèmes liés aux matériels médicaux (ébauche)

Vaccins

- Lignes directrices concernant la déclaration des effets secondaires associés aux vaccins

Pour obtenir de plus amples renseignements

Vous pouvez communiquer avec le Bureau national à l'adresse suivante :

Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé
Direction des produits de santé commercialisés
Santé Canada
I.A. : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Téléphone : (613) 957-0337

Fax : (613) 957-0335

Courriel : cadmp@hc-sc.gc.ca

Ou visiter le site Web :

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-m ps/medeff/index_f.html

Les professionnels de la santé et les consommateurs peuvent signaler les EI à Santé Canada à partir des numéros sans frais suivants :

Tél. : (866) 234-2345

Fax : (866) 678-6789

Votre appel sera dirigé vers [le centre régional des EI approprié](#).

Création: 2002-04-01

Mise à jour: 2005-04-01

Mise à jour: 2005-08-31

Marketed Health Products Directorate

Direction des produits de santé commercialisés

Health Products and Foods Branch

Direction générale des produits de santé et des aliments

The logo for the Government of Canada, featuring the word "Canada" in a bold, serif font with a small red maple leaf to the right of the letter "a".