

Bulletin d'information trimestriel sur l'actualité du **Centre de Recherche Clinique (CRC)**

Thème

Pharmacovigilance et essais cliniques

Jocelyne Chabert & Victoria Rollason

En recherche clinique, le recueil et la déclaration des événements indésirables (Adverse Event ou AE, terminologie anglo-saxonne consacrée) constituent un des piliers de l'évaluation des risques et contribue ainsi à l'analyse du rapport bénéfice/risque d'un produit en investigation.

Les événements indésirables ne doivent pas être gérés de la même manière selon leur degré de gravité, encore faut-il bien comprendre ce que l'on entend par « gravité ».

1. Définitions

Un **événement indésirable** au sens large (**AE**) est « toute manifestation médicale indésirable survenant chez un patient ou un sujet d'essai clinique ». Un lien de causalité entre l'événement indésirable et une substance administrée dans le cadre d'un essai n'est pas nécessaire. Ainsi un accident de la voie publique survenant quand un patient se déplace à l'hôpital pour participer à l'essai est un événement indésirable.

Le caractère « grave » d'un événement (**événement indésirable grave** - Serious Adverse Event ou **SAE en anglais**) est défini selon des critères bien précis (http://crc.neospark.hcuge.ch/library/ICH_MEDIA436.pdf) :

- Décès
- Etat critique, pouvant entraîner la mort
- Hospitalisation ou bien prolongation de l'hospitalisation
- Séquelles durables (par exemple : cancer, malformations,...)
- Handicap important ou durable

Enfin, il existe d'autres situations pour lesquelles la vie du patient n'est pas mise en danger à court terme, mais pouvant présenter un risque ou nécessiter une intervention médicale opportune afin d'éviter les cas listés précédemment. Une telle situation est également considérée comme SAE.

Si un lien de causalité peut être établi entre la survenue d'un effet indésirable (AE) et la prise du

médicament à l'essai, il sera qualifié **d'effet indésirable médicamenteux** (Adverse Drug Reaction ou **ADR**).

En résumé :

- tous les ADR sont des AE
- un ADR n'est pas forcément un SAE
- un AE ou un SAE n'est pas forcément un ADR.

Enfin, une catégorie d'événement indésirable revêt une importance toute particulière : le **SUSAR** (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction). Les SUSAR répondent à 3 conditions :

- ce sont des SAE (donc ils sont graves)
- ce sont des ADR (donc lien de causalité avec le produit testé est établi ou suspecté)
- ils sont **inattendus**, c'est-à-dire que « leur nature ou leur sévérité ne concorde pas avec les informations de référence relatives au produit testé (p.ex. brochure de l'investigateur pour un produit expérimental non autorisé, ou Compendium suisse des médicaments).»

2. Tout noter...

Tout événement indésirable survenant durant une étude clinique est documenté dans le dossier-patient de l'étude (Case Record Form ou CRF). Le lien de causalité est estimé par l'investigateur, et s'il est présent, l'imputabilité est définie comme:

- Certaine :Relation temporelle
Amélioration après l'arrêt
Réapparition lors de réexposition
Exclusion des diagnostics différentiels
- Probable :Relation temporelle
Amélioration après l'arrêt
Exclusion des diagnostics différentiels
- Possible :Relation temporelle
Cause non médicamenteuse possible
- Improbable (unlikely)
- Non évaluable (unclassifiable)

3. ... mais ne pas tout déclarer

Seuls les SUSAR et les SAE doivent être déclarés aux autorités réglementaires. En Suisse, l'investigateur est responsable d'informer le Comité d'Ethique et le promoteur est responsable d'informer Swissmedic.

CRC INFO

Bulletin 5
Décembre 2009
<http://crc.hug-ge.ch>

Les SUSAR doivent être déclarés le plus rapidement possible et au plus tard dans les 15 jours (7 jours en cas de décès). Le formulaire consacré (<http://www.cioms.ch/cioms.pdf>) doit comporter, entre autres, l'analyse du lien de causalité entre l'événement et le médicament, et la description de son caractère inattendu (« unexpected »).

Les SAE qui ne sont pas des SUSAR sont rapportés par le biais de rapports annuels.

En ce qui concerne les études multicentriques, l'investigateur a pour obligation de rapporter au Comité d'Éthique dont il dépend les SAE et SUSAR des autres sites, ou encore les faits nouveaux de sécurité, en particulier lorsque des mesures de sécurité peuvent s'avérer nécessaires.

Tableau récapitulatif

Déclaration	Délai	Qui ?	A qui ?
AE		Investigateur	Promoteur (CRF)
SAE	Immédiatement	Investigateur	Promoteur
	Rapport annuel	Investigateur	Comité d'éthique
	Rapport annuel	Promoteur	Swissmedic
SUSAR	Immédiatement	Investigateur	Promoteur
	Dans les 15 j (7 si décès)	Investigateur	Comité d'éthique
		Promoteur	Swissmedic Autres sites

Conclusion

Le système d'alerte de la pharmacovigilance des essais cliniques demeure un moyen utile pour la détection des faits nouveaux de sécurité pour les médicaments en développement et pour ceux déjà enregistrés.

A titre d'illustration : une étude récemment publiée par l'un de nos confrères aux HUG (Czarnetkzi et al., JAMA 2008; 300: 2621-30 <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/300/22/2621>, primée par le Prix de la Recherche clinique 2008). Cette étude randomisée contrôlée contre placebo visait à évaluer l'effet anti nauséeux de la dexaméthasone lors d'une tonsillectomie. Le résultat a montré un effet antinauséeux probant mais a mis en évidence de façon inattendue un effet indésirable grave (SUSAR) qui s'est traduit par l'augmentation importante du risque

hémorragique postopératoire tardif chez des enfants subissant une ablation des amygdales et qui avait reçu de la dexaméthasone en périopératoire. Cette étude a pour conséquence de remettre en question une pratique pourtant courante et ancienne dans cette indication opératoire.

Pour les médicaments en développement, les conditions mêmes de l'essai clinique (patients sélectionnés, conditions rigoureuses, étroite surveillance clinique et biologique) permettent une bonne estimation des effets indésirables attendus, et une première information sur les effets indésirables inattendus et conduisent parfois au retrait du marché, comme l'exemple du rimonabant l'illustre bien (voir http://crc.hug-ge.ch/library/2009_09_Bulletin_4.pdf).

Infos Flash

Aide à la capture et au traitement des données

Le CRC a engagé à partir de janvier 2010 Mme A.-S Rivier. Sa tâche : mettre en œuvre Sinatras, un système de capture et de traitement électronique des données basé sur l'Internet. La contacter à l'adresse suivante : corinne.chaudet@hcuge.ch, si vous en avez besoin : Pour le moment c'est gratuit !

Projets 2009 « chercheurs avancés »

34 projets ont été soumis le 30 septembre dernier. Le Comité scientifique du CRC a présélectionné 13 projets qui ont été révisés par des experts externes. Suite aux rapports d'expertises, 3 de ces projets ont été définitivement acceptés et recevront le soutien financier du CRC :

Barbara WILDHABER : *Pilot project for a national screening program for biliary atresia*

Claire-Anne SIEGRIST : *Prospective study of the influence of age, underlying disease and immunosuppression on vaccine responses to influenza A H1N1/09*

Bernard WALDER (sous réserve) : *Psychological and biological characterisation of postoperative delirium in elderly patients*

Demande de consultation méthodologique par internet

L'unité d'appui méthodologique met en place une application de gestion des consultations <http://recherche.hug-ge.ch/secure/Dashboard.jspa>