Évaluation de la sécurité d'utilisation des médicaments fabriqués par la Pharmacie centrale des armées : évolutions et intégration dans le nouveau dispositif national de pharmacovigilance

I. Besse-Bardot[a], X. Bohand[b], S. Bardot[c], P. Pejak[d], A. Pech[c], F. Queguiner[a]

a Bureau des affaires réglementaires, Direction des approvisionnements en produits de santé des armées, TSA 20003 – 45044 Fleury les Aubrais Cedex.
b Service de pharmacie hospitalière, HIA Percy, BP 406 – 92141 Clamart Cedex.
c Pharmacie centrale des armées, TSA 30004 - 45404 Fleury les Aubrais Cedex
d Cabinet du ministre de la Défense – 75007 Paris.

Article reçu le 2 mai 2012, accepté le 26 septembre 2012.

Résumé

Tous les ans, un nombre important de médicaments autorisés fait l'objet de signalements d'effets indésirables graves et ou inattendus. Ce flux d'informations organisé répond à la nécessité de garantir de manière réactive la sécurité d'emploi des médicaments sur le territoire national. Il permet aussi d'adapter l'information médicale sur les effets indésirables communiquée aux professionnels de santé et aux patients. La pharmacovigilance est ainsi un des éléments majeurs concourant à la sécurité d'emploi du médicament avec la pharmaco-épidémiologie et le traitement des « incidents qualité ». Son application dans les armées, si elle nécessite quelques adaptations au regard de spécificités, relève du droit commun. Les patients devenant des acteurs autorisés à déclarer des événements indésirables liés à un médicament, ainsi que les crises récentes et l'évolution en cours du système de vigilance doivent inciter les professionnels de santé, y compris militaires, à prendre le temps nécessaire aux déclarations afin de garantir et améliorer la sécurité des médicaments.

Mots-clés : Armées françaises. Médicament. Pharmacovigilance.

Abstract

ASSESSING SAFETY OF USING MEDICINES MADE BY THE CENTRAL PHARMACY OF THE ARMED FORCES: EVOLUTIONS AND EMBEDDING IN THE NEW NATIONAL PHARMACO-VIGILANCE SCHEME.

Every year a significant number of reported severe and-or unexpected adverse events occur with authorized medicines. This organized flow responds to the necessity of guaranteeing with reactivity the safety of medicines used across the country. It also allows the medical information to be adapted before being released to the health professionals and patients. Thus pharmaco-vigilance is one of the major elements for safe use of medicines along with pharmaco-epidemiology and the "quality incident management". Even with specific adaptations, the enforcement in the forces is based on common legal rules. Patients become actors entitled to of report about adverse events and the previous crises as well as the ongoing evolution of pharmaco-vigilance shall encourage the French health professionals to take time so as to notify events and to guarantee and increase the safety of medicines, even in the medical corps.

Keywords: French army. Medicines. Pharmacovigilance.

I. BESSE-BARDOT, pharmacien en chef, praticien confirmé. X. BOHAND, pharmacien en chef, professeur agréé du Val-de-Grâce. S. BARDOT, pharmacien en chef, praticien certifié. P. PEJAK, pharmacien en chef. A. PECH, pharmacien en chef, praticien certifié. F. QUEGUINER, pharmacien général.
Correspondance : I. BESSE-BARDOT, Bureau des affaires réglementaires, Direction des approvisionnements en produits de santé des armées, TSA 20003 – 45044 Fleury les Aubrais Cedex.

Introduction

L'« affaire » récente du Médiator®(1) liée à une probable sous évaluation des effets indésirables, soulève aujourd'hui la question du suivi de la sécurité d'emploi des médicaments. La loi de décembre 2011(2) renforce ainsi la protection des patients et la prévention en matière

de sécurité sanitaire tout en dimensionnant le cycle de vie des produits de santé.

Cette problématique est posée également pour les médicaments fabriqués en milieu militaire du fait de la spécificité du contexte d'emploi mais aussi du fait de la spécificité des produits eux-mêmes qui, pour certains, ne sont utilisés qu'exceptionnellement.

À travers une analyse des dispositions prises par les armées dans ce domaine, les limites actuelles permettent d'envisager certains axes d'amélioration.

Quels sont les systèmes qui concourent à une évaluation de la sécurité des médicaments ?

Plusieurs systèmes concourent au maintien de la sécurité d'utilisation des médicaments. Il est ainsi important de préciser les notions de pharmacovigilance, d'épidémiologie et d'« incidents qualité », et de décrire leur intégration dans les armées.

La pharmacovigilance

La pharmacovigilance (PV) est apparue dans les années 1950 à la suite de plusieurs évènements graves médicamenteux (3). Les conséquences liées à l'utilisation de Thalidomide, notamment, obligèrent les États, dont la France, à créer et à mettre en place une véritable organisation destinée à surveiller les effets indésirables médicamenteux (4). Par la suite, dans les années 1980-1990, la France a rénové son système national de pharmacovigilance, initialement mis en place en 1973, pour le rendre plus performant (5). À cette époque, les armées intègrent, à travers des circulaires (6, 7), les dispositions de droit commun pour les hôpitaux militaires, Pharmacie centrale des armées (PCA) et l'ensemble des praticiens des armées. Depuis 2004, le système européen de pharmacovigilance intègre pleinement les dispositions françaises et renforce dans l'ensemble de l'Union Européenne (UE) la surveillance des médicaments (8). La pharmacovigilance est ainsi devenue en quelques décennies une discipline essentielle pour assurer la sécurité d'utilisation des médicaments (9). L'évolution récente des activités de la PCA met en lumière la nécessité de réaliser, pour les médicaments qu'elle fabrique, un suivi de la sécurité d'utilisation.

La pharmacovigilance vise à la surveillance du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain mentionnés à l'article L. 5121-1 du Code de la santé publique (CSP) (10) qu'il s'agisse en particulier de spécialités disposant d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ou de préparations hospitalières. Elle a ainsi pour but d'identifier, d'évaluer et de prévenir les risques d'effets indésirables graves et/ou inattendus liés à l'utilisation des médicaments, essentiellement à partir des notifications spontanées. Elle peut *in fine* entraîner le rappel de lots ainsi que la suspension, le retrait ou une modification de l'AMM (en particulier de l'information contenue dans la notice ou le résumé des caractéristiques du produit) du ou des médicaments incriminés. Ces dernières mesures sont alors prises par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Plus récemment, la loi N° 2011-2012 est venue renforcer la sécurité sanitaire du médicament en instaurant notamment des sanctions financières pour les personnes exploitant des médicaments qui méconnaîtraient l'obligation de mise en œuvre d'un système de pharmacovigilance ou qui s'abstiendraient de signaler des effets indésirables dont ils auraient eu connaissance (2). Une plus grande implication des patients dans la déclaration des effets indésirables est également recherchée (11). En France, un système de signalement en ligne a été mis en place par l'ANSM pour les patients et les associations agréés de patients (12).

La pharmaco-épidémiologie

La pharmacovigilance a un objet distinct de celui de l'épidémiologie et leurs organisations sont ainsi différentes tant en milieu civil qu'en milieu militaire.

L'épidémiologie étudie les différents facteurs intervenant dans l'apparition des maladies ou de phénomènes morbides ainsi que leur fréquence, leur mode de distribution, leur évolution et la mise en œuvre des moyens nécessaires à leur prévention.

Ainsi, il apparaît que la pharmacovigilance est ciblée sur l'usage du médicament alors que l'épidémiologie vise à l'étude de l'état de santé des populations. Ceci a pour conséquence l'existence de deux systèmes nationaux différents : un système de pharmacovigilance centré autour de l'ANSM et un système épidémiologique polycentrique (centres de recherche tel que l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) ou structures ministérielles telles que l'Institut national de veille sanitaire ou la Direction générale de la santé). Toutefois, la pharmacovigilance et l'épidémiologie sont, dans le domaine du médicament, complémentaires. Ainsi, un des domaines assez récent de l'épidémiologie, la pharmaco-épidémiologie, applique les méthodes et/ou les raisonnements pharmacologiques et épidémiologiques à l'évaluation de l'efficacité mais aussi du risque de l'usage des médicaments. Les études de pharmaco-épidémiologie consistent à étudier l'utilisation et les effets des médicaments (pharmacologie) sur un grand nombre d'individus dans les conditions d'utilisation et évaluer la relation entre l'exposition à un facteur présumé causal (le médicament) et la survenue d'un évènement présumé conséquence (l'effet indésirable) (13). Au même titre que les notifications spontanées d'effets indésirables médicamenteux, les études pharmaco-épidémiologiques sont des méthodes primordiales pour assurer la sécurité d'emploi des médicaments, et se distinguent en particulier par le moment de l'évaluation du risque. La pharmacovigilance doit tendre à une évaluation rapide du risque centré sur l'effet indésirable. La pharmaco-épidémiologie vise une évaluation plus différée à partir de données épidémiologiques afin de favoriser l'utilisation du médicament dans la bonne population.

Selon l'instruction de référence (14), la surveillance épidémiologique dans les armées est destinée à mesurer de manière systématique et continue certains indicateurs de la santé et de l'environnement susceptibles d'avoir un

impact sur l'état de santé des personnels militaires au sein du ministère de la Défense. L'analyse des données recueillies a pour but de conduire à la mise en place d'actions de santé publique au profit de la collectivité militaire. La surveillance épidémiologique militaire a cinq objectifs spécifiques :

– détecter, dans les délais les plus brefs, la survenue des maladies transmissibles à potentiel épidémique susceptibles de s'étendre rapidement au sein de la collectivité ;

– mesurer l'importance épidémiologique des décès, des affections, des syndromes ou des conséquences d'exposition à des facteurs de risques professionnels, en terme de limitation des capacités opérationnelles des forces et pour lesquelles des actions de prévention peuvent être menées ;

– identifier les circonstances de survenue et les facteurs de risque de certaines de ces maladies ;

– évaluer les actions de prévention entreprises ;

– identifier des axes de recherche.

La Direction centrale du Service de santé des armées (DCSSA), sous-direction Hopitaux-Recherche coordonne l'ensemble des activités de la surveillance épidémiologique pour le ministère de la défense. À ce titre, elle est le centre national de référence pour les maladies transmissibles dans les armées. Elle s'appuie sur des organes permanents : les formations déclarantes (Centres médicaux des armées, UMO déployées en OPEX, hôpitaux d'instruction des armées), le secteur épidémiologique interarmées, les directions régionales et chefferies du Service de santé des armées (SSA) et les deux Départements d'épidémiologie et de santé publique (DESP) de Marseille et de Paris qui devraient bientôt fusionner. Elle fait également intervenir des organes temporaires, tel le comité de suivi de la surveillance épidémiologique qui a une fonction consultative.

La pharmaco-épidémiologie dans les armées est abordée, par exemple, dans les rapports épidémiologiques périodiques sur le paludisme, à travers une analyse de l'observance et de l'efficacité des traitements plus particulièrement pour la Doxycycline Pharmacie centrale des armées comprimé et le Nopalu® gélule (association chloroquine-proguanil) dans la population militaire.

Les incidents liés aux défauts qualité des médicaments

La pharmacovigilance comme le traitement des « incidents qualité » s'applique à l'usage des médicaments. Toutefois, alors que la pharmacovigilance est liée aux effets indésirables des médicaments après leur prise (effet pharmacologique), le traitement des « incidents qualité » est lié aux défauts de fabrication mis en évidence dans la chaîne pharmaceutique. Ces défauts qualité peuvent également être détectés par les personnels paramédicaux et médicaux lors de l'utilisation de ces médicaments ou même par les patients eux-mêmes. Un exemple est présenté en figure 1. Le traitement des « incidents qualité », a ainsi pour objet l'enregistrement et l'étude d'un ou plusieurs défauts de fabrication pouvant entraîner le rappel de lots de médicaments. En 2008,



Figure 1. Apport de la détection des « incidents qualité » dans la sécurité d'utilisation des médicaments en complément de la pharmacovigilance : cas d'un blister défectueux d'Athymil® 10 mg, détecté par un préparateur en pharmacie de l'HIA Percy.

934 défauts de qualité portant sur des médicaments ont été signalés à l'ANSM et celle-ci a procédé à 75 retraits, mises en alerte et quarantaines (15). La PCA en tant qu'établissement pharmaceutique exploitant des médicaments sous AMM dispose de procédures adéquates permettant, le cas échéant, un rappel de lot suite à un « incident qualité » en accord avec l'ANSM. La figure 2 présente un « incident qualité » survenu sur un médicament fabriqué par la PCA.



Figure 2. Apport de la détection des « incidents qualité » dans la sécurité d'utilisation des médicaments en complément de la pharmacovigilance : cas d'une ampoule de Morphine 10 mg sans étiquette, détectée par un infirmier anesthésiste de l'HIA Percy.

Les apports de la nouvelle loi sanitaire de 2011 en matière de sécurité d'utilisation des médicaments

Hormis les nouvelles règles liées à la pharmacovigilance elle-même, la loi sanitaire de décembre 2011

apporte plusieurs changements dans les dispositions existantes en matière de sécurité d'utilisation des médicaments.

Les Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) sont mieux encadrées avec une durée limitée d'octroi et un engagement à déposer une AMM dans le cadre d'un protocole strict d'utilisation thérapeutique.

Les obligations des responsables de la mise sur le marché du médicament sont renforcées par la mise en place d'études post AMM de sécurité et d'efficacité, accompagnées éventuellement d'un suivi particulier des patients. Les exploitants des médicaments doivent désormais transmettre à l'agence toute information nouvelle de nature à influencer l'évaluation des bénéfices et des risques des médicaments. Ils doivent également mieux diffuser au public les informations liées à la sécurité d'utilisation des produits, en particulier via leurs sites internet. Ils sont soumis désormais à une évaluation par l'ANSM, avant diffusion, des publicités destinées aux professionnels de santé.

La prescription hors AMM de médicaments par les médecins est désormais mieux encadrée. La prescription ne concerne que le cas où il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée. Le prescripteur doit, entre autres dispositions, informer le patient, inscrire sur l'ordonnance « prescription hors AMM », motiver sa prescription dans le dossier médical et se conformer à une recommandation temporaire d'utilisation (ce qui déterminera son remboursement) ou au regard des données acquises de la science.

Comment sont recueillies les informations de pharmacovigilance des médicaments fabriqués par la PCA

En pratique, l'évolution des statuts de la PCA a conduit à établir un équilibre entre l'intégration des règles de droit commun et le maintien de spécificités militaires. Cela concerne à la fois les médicaments déclarés comme préparations hospitalières et les spécialités disposant d'une AMM, à la suite du dépôt et de l'évaluation d'un dossier documentant l'efficacité (essais cliniques), la sécurité (toxicité) et la qualité (donnés pharmaceutiques) du produit.

Les flux de pharmacovigilance et le traitement des informations recueillies

Les dispositions de droit commun

Les dispositions de droit commun s'appliquent aux médicaments fabriqués par la PCA :

– d'une part, les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, etc.) ont une obligation de signalement auprès de l'un des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), répartis sur l'ensemble du territoire, dont l'activité est coordonnée par l'ANSM. L'origine des notifications reçues en 2008 (16) par les CRPV était la suivante : médecins spécialistes 74 % ; médecins généralistes 7 % ; pharmaciens 14 % ; autres 5 % ; il est également important de souligner que les erreurs médicamenteuses, qui même si elles ne relèvent pas *stricto senso* de la pharmacovigilance, doivent être signalées au CRPV dès lors qu'un dommage est survenu chez le patient ;

– d'autre part, les entreprises exploitant des médicaments sont également soumises à des obligations réglementaires en matière de pharmacovigilance. L'exploitation des médicaments sur le marché comprend les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de retrait ainsi que le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes (17). En outre, l'exploitant a une obligation de signalement des effets indésirables survenus lors des essais cliniques, après la mise sur le marché. Les entreprises exploitant des médicaments doivent se doter d'une structure de pharmacovigilance et déclarer aux autorités compétentes les effets indésirables graves, qui leur sont signalés par des professionnels ou dont elles auraient eu connaissance. Outre l'obligation de signalement de tous les cas graves ou inattendus, elles doivent également fournir des rapports actualisés de pharmacovigilance et des plans de gestion des risques (18, 19) ;

– enfin, les patients et associations agréées de patients peuvent également notifier et signaler des effets indésirables.

La combinaison de ces flux, loin de s'opposer, permet d'obtenir une synergie propre à accroître l'efficacité du système national de pharmacovigilance (fig. 3).

L'évaluation des informations recueillies met en jeu les CRPV et l'ANSM.

Les informations provenant des professionnels de santé, des patients ou des entreprises sont en effet évaluées, analysées et, si besoin, font l'objet d'enquêtes complémentaires. Les résultats des enquêtes sont ensuite présentés à la commission nationale de pharmacovigilance qui est chargée de proposer au directeur général de l'ANSM les mesures appropriées si nécessaire.

En 2008, plus de 22 500 effets indésirables notifiés par les professionnels de santé, ont été recueillis au niveau national, par les CRPV dont plus de la moitié concernaient des effets indésirables graves. Les laboratoires pharmaceutiques ont envoyé parallèlement 167 269 fiches de déclaration d'effets indésirables graves (fiches initiales et suivi) dont 21 396 portaient sur des effets indésirables graves notifiés en France, les autres provenant des autres états membres de l'Union européenne et de pays tiers (16).

Pour compléter le dispositif actuellement déployé pour la surveillance des effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments, un guichet des erreurs médicamenteuses a été mis en place par l'ANSM. Ce guichet, même s'il ne s'intègre pas directement dans le système de pharmacovigilance, contribue au recueil des effets des médicaments et à la surveillance de leur utilisation. En effet, l'erreur médicamenteuse est définie comme l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte survenu au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient.

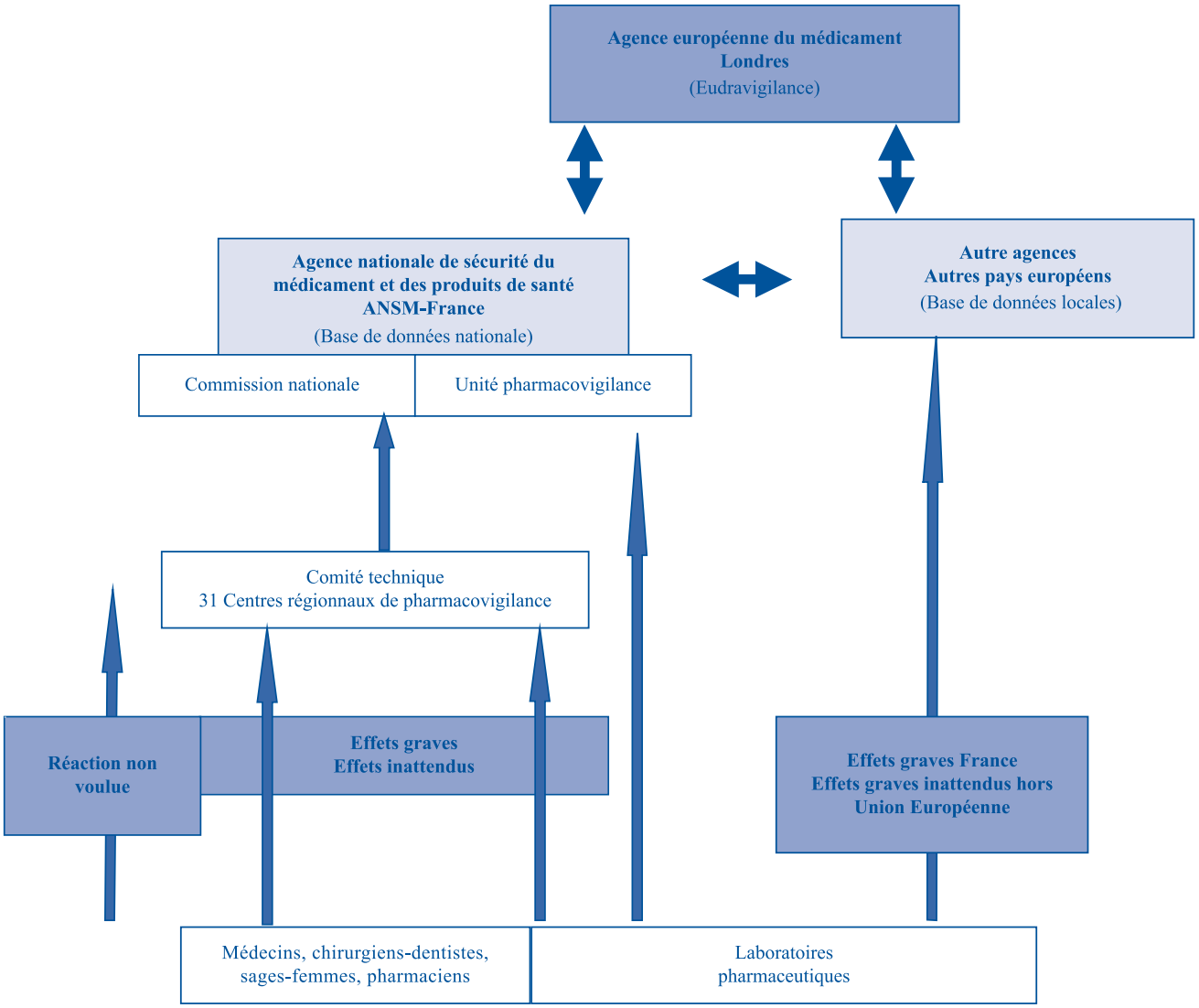


Figure 3. Organisation de la pharmacovigilance en milieu civil.

Application à la PCA et limites observées

Le système de pharmacovigilance des armées repose sur deux circulaires anciennes et est schématisé sur la figure 4.

Dans le cadre des dispositions de droit commun, la PCA procède systématiquement, lors des renouvellements quinquennaux des AMM, à une revue des données de pharmacovigilance disponibles sur ses médicaments. La nouvelle réglementation communautaire (18) transposée en 2008 (20) impose en dehors de tout renouvellement d'AMM d'effectuer des rapports réguliers de pharmacovigilance. Les rapports actuellement rédigés par la PCA peuvent être alimentés par les données de pharmacovigilance déclarées via le système national, les données épidémiologiques disponibles dans les armées (comme dans le cas du paludisme) et les données bibliographiques. Dans le rapport de sécurité, la PCA doit pouvoir conclure en termes de bénéfice/risque sur l'utilisation du médicament. Les notifications directes d'effets indésirables auprès de la PCA et la remontée des informations à partir du système national sont actuellement faibles. Une plus forte implication des armées dans l'évaluation de la sécurité des médicaments qu'elles fabriquent par un système de pharmacovigilance opérationnelle est demandée régulièrement par l'ANSM et a parfois été rappelée à la PCA lors d'enquêtes spécifiques (exemple : furonculoses sous Doxycycline en 2005). Les médicaments sous AMM sont soumis aux contraintes des rapports périodiques de pharmacovigilance et les autres médicaments, sous statut de préparations hospitalières, sont soumis à l'obligation de signalement d'effets indésirables par les professionnels de santé.

Les spécificités militaires tiennent en partie aux projections des forces armées hors du territoire national.

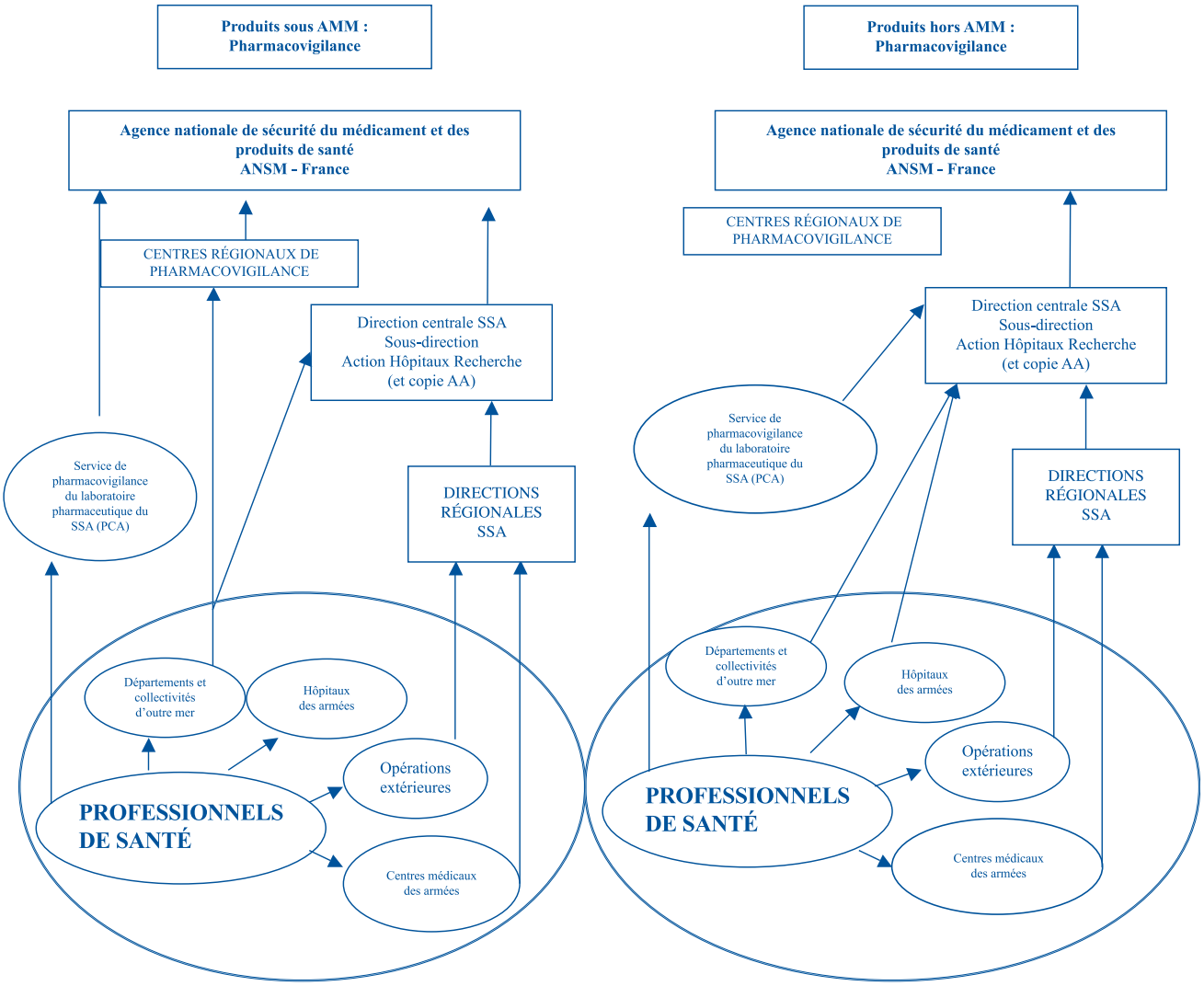


Figure 4. Organisation de la pharmacovigilance en milieu militaire. AA = Appui à l'activité.

Alors que la pharmacovigilance des départements d'Outre mer est couverte par le CRPV de Bordeaux, les opérations extérieures mais aussi les exercices à l'étranger, particulièrement hors de l'Union européenne, ne disposent pas de l'appui du système national de pharmacovigilance. En effet, dans ces situations, les praticiens des armées n'exercent pas dans une zone couverte par l'un des trente et un CRPV et ne peuvent s'appuyer sur aucune structure dédiée de pharmacovigilance au sein des armées. Il faut noter que ces projections se sont fortement accrues depuis le début des années 1990 sans remontée particulière de pharmacovigilance. La spécificité liée à la projection met en jeu également des activités sans équivalent dans le secteur civil, telles que les patrouilles des sous-marins nucléaires lanceurs d'engin au cours desquelles l'utilisation des transmissions est strictement encadrée. Cette spécificité tient aussi à des modalités de délivrance atypiques des médicaments, lors des missions des bâtiments de la Marine nationale effectuées sans médecin embarqué, par exemple. Ainsi dans un certain nombre de situations, les professionnels de santé des armées ne sont pas en mesure d'effectuer immédiatement les signalements obligatoires auprès du système national de pharmacovigilance via les CRPV ou auprès de la DCSSA conformément aux circulaires de référence (6) (7).

Par ailleurs, la gamme des médicaments fabriqués par la PCA comporte des antidotes dont l'usage est strictement réservé et encadrée lors de crises exceptionnelles mais qui doivent faire l'objet d'une veille scientifique. Ces médicaments peuvent être employés hors du cadre des forces armées, car le Service de santé des armées est sollicité par les autorités de santé publique pour la fabrication de médicaments au profit de la population française, depuis les événements du 11 septembre 2001 aux États Unis. C'est le cas par exemple du Ca-DTPA 250 mg/ml, solution injectable (antidote du plutonium). Cette veille peut se faire par

l'étude de la bibliographie mais aussi par la collecte d'informations de pharmacovigilance, ce médicament étant utilisé, occasionnellement, en médecine du travail, par le Commissariat à l'énergie atomique (CEA) lors des expositions accidentelles au sein des centrales nucléaires. Dans le cadre du contexte d'emploi hors armées, le dimensionnement actuel du système de pharmaco-vigilance des armées pour les médicaments fabriqués par la PCA n'est pas adapté à l'afflux massif d'informations. En 2009, cette incapacité a nécessité l'externalisation de l'activité d'exploitation de l'Oseltamivir PG 30 mg comprimé, lors de l'épisode de pandémie grippale, qui a lui même entraîné une répartition en cascade des activités de pharmaco-vigilance. Or la responsabilité d'organiser un système opérationnel et efficace relève du titulaire de l'AMM, qui reste le Service de santé des armées au travers de la PCA, bien que l'activité soit sous traitée. La nécessité d'organiser un système efficace pour traiter un flux massif d'informations reste à prendre en compte, notamment lors de l'utilisation nationale des comprimés d'iode en cas d'alerte nucléaire.

La spécificité militaire tient enfin à l'utilisation de médicaments adaptés aux besoins spécifiques des forces armées, dans des segments thérapeutiques étroits. C'est par exemple le cas des médicaments antipaludiques (Nopalu® gélule et Doxycycline PCA 100 mg comprimé) et des médicaments destinés au traitement de la douleur en médecine d'urgence (morphine chlorhydrate 10 mg/ml, en dispositif d'auto-injection). Ces médicaments fabriqués par la PCA sont soumis aux mêmes obligations en matière de pharmacovigilance que les autres médicaments (21, 22). Là encore, leur déploiement hors du territoire national, en conditions opérationnelles ne facilite pas actuellement le signalement d'effets indésirables.

Les dispositifs mis en place au sein de l'OTAN par d'autres états

La prise en compte des spécificités militaires par les partenaires de la France au sein de l'OTAN consiste en la mise en place de structures dédiées assurant une bonne cohérence et une articulation satisfaisante entre les armées et les systèmes nationaux.

Ainsi, l'armée allemande a constitué à l'office médical de Munich (sous direction VIII bureau 2) une structure de pharmacovigilance directement placée sous le contrôle ministériel de la sous direction 1/I de l'état-major qui est chargée de la synthèse et de la transmission de toute l'information aux personnels du Service de santé des armées dans les forces ou structures médicales (23). Dans le cadre d'une surveillance globale des effets indésirables des médicaments ou produits de santé, dans les armées en Allemagne hors des frontières (opérations extérieures), elle rassemble l'ensemble des déclarations des personnels du service, les valorise et les transmet aux organismes de tutelles civiles et militaires.

Les États-Unis ont mis en place un service en charge de la pharmacovigilance pour les armées au niveau du *Medical Research and Material Command* (MRMC). Ce service est chargé de collecter toutes les données et déclarations d'effets indésirables avant leur transmission à la *Food and Drug Administration* (FDA) ou les données individuellement déclarées directement par les médecins à la FDA.

Conclusion

Les dernières dispositions législatives en matière de sécurité sanitaire renforcent la protection des patients, les obligations des exploitants de médicament et titulaires d'autorisation de mise sur le marché et redimensionnent le cycle de vie des produits de santé.

Le système de pharmacovigilance dans les armées doit s'adapter à ces évolutions. L'amélioration proposée passe par une réflexion globale sur les besoins en pharmacovigilance du Service de santé des armées. Cela commence par une meilleure définition du flux de traitement de l'information recueillie, indépendamment du système d'épidémiologie et une évaluation préalable du besoin partagé par les praticiens des hôpitaux d'instruction et des centres médicaux des armées, des unités médicales opérationnelles et du ravitaillement sanitaire. Cela passe également par une réflexion plus spécifique sur les moyens à mettre en œuvre pour organiser la pharmacovigilance des antidotes exploités par la PCA et susceptibles d'être utilisés massivement, ce qui engagerait la responsabilité du Service de santé des armées sur le suivi des effets indésirables. Ces réflexions sont actuellement menées concrètement par des groupes de travail pluridisciplinaires devant soumettre au commandement des propositions en 2013.

Enfin, il est nécessaire de maintenir voire d'accroître l'information des professionnels de santé sur cette problématique à travers la formation initiale à l'École du Val-de-Grâce, à l'École du personnel paramédical des armées ainsi qu'à travers la formation continue. En effet, lors d'une étude conduite au niveau de l'ensemble hospitalier militaire parisien en 2000, Le Foll et Coll. avaient ainsi montré que 64 % des praticiens interrogés ne connaissaient pas leur centre de pharmacovigilance de rattachement et 35 % estimaient leur formation dans le domaine de la pharmacovigilance insuffisante (24). En 2011, sous l'égide de l'École du Val-de-Grâce a été mis en place un programme de formation relatif au risque médicamenteux, lequel reprend les aspects de pharmacovigilance. Destinée pour le moment aux personnels paramédicaux du SSA, cette formation constitue une première approche pédagogique tout à fait intéressante.

La mobilisation des praticiens autour de ce thème d'actualité devrait permettre de disposer d'une structure de pharmacovigilance adaptée au contexte particulier d'emploi dans les armées pour une population militaire ou civile soumise à un risque particulier. Cette réflexion devrait également permettre d'anticiper les conséquences des obligations réglementaires liées à la prise en compte des notifications d'effets indésirables par les patients et plus particulièrement par les personnels militaires eux-mêmes (25).

Remerciements : aux officiers de liaisons aux États-Unis et en Allemagne en poste en 2010-2011.

Les auteurs ne déclarent pas de conflits d'intérêt concernant les données présentées dans cet article.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Après Médiator, médicaments : priorité à l'intérêt des patients et à la santé publique. Rev Prescrire 2011;330:301-6.
2. Montastruc P, Bagheri H. 1950, les prémices de la pharmacovigilance. Rev Prescrire 1997;171: 223-4.
3. Lawson DH. Pharmacovigilance in the 1990s. Br J Clin Pharmacol 1997;44:109-10.
4. Imbs JL, Castot A, Begaud B, Larousse C, Blayac JP, Alexandre JM. Le système français de pharmacovigilance. Bull Acad Nat Med 1998;182:1383-93.
5. Circulaire N°1635 DEF/DCSSA/AST/TEC du 12 juin 1997 relative à la pharmacovigilance, non publiée au Bulletin officiel des armées.
6. Circulaire N° 2910 DEF/DCSSA/AST/TEC du 13 novembre 1997 relative à la pharmacovigilance : déclaration des effets indésirables, non publiée au Bulletin officiel des armées.
7. Règlement CE N° 726/2004 du 31 mars 2004 établissant les procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain.
8. Edwards RJ. The accelerating need for pharmacovigilance. J R Coll Physicians Lond 2000;34:48-51.
9. Code de la santé publique, article R 5121-150 relatif à l'objet de la pharmacovigilance.
10. Loi N° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Journal officiel de la république française du 30 décembre 2011.
11. Directive 2010/84/UE du parlement européen et du conseil du 15 décembre 2010 modifiant en ce qui concerne la pharmacovigilance la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, Journal officiel de l'union européenne L 348 du 31 décembre 2010:74-99.
12. Décret N° 2011-655 du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement par les patients et les associations agréées de patients d'effets indésirables susceptibles d'être liés aux médicaments et produits mentionnés à l'article L.5121-1 du Code de la santé publique. Journal officiel de la république française du 12 juin 2011.
13. Montastruc JL, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Senard JM. Pharmacovigilance et pharmacoépidémiologie: principes, définition, méthodes et actualité en neurologie. Rev Neurol 1999;155:312-24.
14. Instruction N° 1000/DEF/DCSSA/AST/TEC/2 relative à la surveillance épidémiologique dans les armées. Journal officiel de la République française le 8 novembre 2001.
15. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé – Rapport annuel d'activités 2008, www.afssaps.fr
16. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé Rapport annuel de pharmacovigilance 2008,
17. Code de la santé publique, article R. 5124-2 relatif aux fabricants, grossistes-répartiteurs, distributeurs et dépositaires.
18. Commission européenne. Eudralex. Volume 9a of the rules governing medicinal products in the european union. Guidelines on pharmacovigilance for medicinal products fot human use: 38.
19. Code de la santé publique, article R. 5121-25 relatif au dossier accompagnant la demande d'autorisation de mise sur le marché.
20. Code de la santé publique, article R. 5121-45 relatif au renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché.
21. Besse I, Clair P, Grafeuil S. Évolution du statut des médicaments fabriqués par la Pharmacie centrale des armées de 2000 à 2006. Perspectives actuelles. Médecine et Armées ; 2009;4;319-24.
22. Bardot S, Caron L, Bardot I, Clair P. Pharmacovigilance des médicaments fabriqués par la pharmacie centrale des armées. Médecine et Armées 2005;33:279-86.
23. État-major du Service de santé de la Bundeswehr. Directive technique ; 2006 ;50.03.
24. Le Foll B, Gentes P, Pailler FM. Évaluation des pratiques de pharmacovigilance dans l'ensemble hospitalier militaire parisien. Médecine et Armées 2000;28:103-8.
25. Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Bonnes pratiques de pharmacovigilance. Mise à jour prenant en compte l'arrêté du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement des effets indésirables par les patients et les associations agréées de patients, http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/13df5d1566a748c2f08299233451fe5c.pdf