

Signalement d'événements indésirables par les patients : étude pilote réalisée avec la collaboration d'associations de patients

Daphney Nasrallah-Irles¹, Anne Castot¹, Laure Thomas², Samy Babai², Bernard Delorme¹ et Hervé Le-Louët²

1 Afssaps, Service de l'Évaluation et de la Surveillance du Risque et de l'Information sur les Médicaments, Saint-Denis, France

2 Centre Régional de Pharmacovigilance, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France

Texte reçu le 3 octobre 2008 ; accepté le 22 octobre 2008.

Mots clés :

pharmacovigilance ;
déclarations ;
patients ;
événement indésirable

Résumé – Introduction. L'évolution des systèmes de vigilance des produits de santé tend à une implication croissante des patients. C'est pourquoi, le signalement, par le patient lui-même, de son effet indésirable médicamenteux doit être envisagé. **Matériel et méthodes.** Afin de déterminer la faisabilité d'une telle procédure et les outils nécessaires, une étude pilote a été réalisée par l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) à la demande de 23 associations de patients. Un questionnaire spécifique « patient » a été élaboré et mis à la disposition des membres de ces associations. **Résultats.** Entre le 1^{er} septembre 2006 et le 31 août 2007, 200 signalements-patients ont été colligés et analysés. Il s'agit majoritairement d'événements « graves », en termes de conséquence sur la qualité de vie mais connus. La qualité des informations recueillies montre que les outils proposés étaient adaptés. **Conclusion.** Le patient, aidé par son association, peut fournir des données de tolérance « contributives », concernant notamment le retentissement sur la vie quotidienne.

Keywords:

pharmacovigilance;
reports;
patients;
adverse drug reactions

Abstract – Adverse Drug Reactions: A Pilot Study on Patient Reporting through Patient Associations. Background. The expected evolution of monitoring systems for health products, aims at increasing the involvement of patients into health products safety system. As a result, it seems necessary to consider the ability for patients to directly report their own adverse events. **Methods.** A pilot study has been undertaken by Afssaps (Health Agency) for 23 patient associations using a reporting form specially created for patients. **Results.** According to the analysis of the first 200 reports, received from June 2006 to August 2007, the reported adverse events are mostly serious in terms of consequences on patients' quality of life and expected. The quality of information shows that the proposed tools are adequate and could be used in case of a future change in legislation allowing patient reporting of adverse events. **Conclusion.** The patient, eventually helped by his association, may provide contributory safety information, especially regarding side effects affecting daily life.

1. Introduction

La surveillance de la sécurité d'emploi des produits de santé repose principalement sur la notification des effets indésirables par les professionnels de santé. La réglementation française n'intègre pas, à ce jour, de disposition incitant au signalement direct par les patients. Toutefois, la Commission Européenne s'oriente vers une implication croissante des patients et la future révision de la réglementation européenne sur la pharmacovigilance prévoit effectivement que ceux-ci puissent déclarer directement les événements indésirables.

De plus, on constate depuis plusieurs années une volonté croissante des patients à signaler eux-mêmes les événements indésirables survenant au cours de leur traitement et ainsi participer activement aux systèmes de vigilance des produits de santé. La pharmacovigilance a été développée depuis une trentaine d'années et le recueil des effets indésirables directement auprès des patients n'a été envisagé que récemment. De ce fait, la littérature offre relativement peu de données sur les Etats qui ont mis en place des systèmes de recueil des signalements-patients, que ce soit de façon pérenne ou au cours d'études pilotes, et sur les résultats qu'ils retirent de cette expérience.

Les études recensées^[1-5] présentent des méthodologies différentes, le plus souvent descriptives, avec un bilan du recueil des signalements d'événements indésirables notifiés par les patients. Il en ressort généralement des éléments positifs sur la pertinence de faire participer les patients au système de pharmacovigilance, dans la mesure où les signalements sont suffisamment bien renseignés pour en permettre l'évaluation. Les signalements-patients restent toutefois minoritaires et n'apportent pas d'information en matière de nouveauté. En revanche, lorsqu'il s'agit d'événements indésirables à fort retentissement sur les conditions de vie, l'apport du patient s'avère beaucoup plus pertinent car cet aspect est peu développé dans les déclarations émanant des professionnels de santé. Ainsi, les signalements-patients peuvent servir à réévaluer la fréquence d'effets indésirables non « graves » mais gênants.

En France, plusieurs enquêtes de pharmacovigilance ont conduit à mettre en place des échanges d'informations avec des associations patients ou de victimes d'effets indésirables (ex : association REVAHB, pour les événements indésirables liés à la vaccination contre l'hépatite B, associations de patients atteints du VIH). Depuis la Loi du 4 mars 2002, relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, et celle du 9 août 2004, relative à la politique de santé publique, l'ouverture de ces notifications aux patients apparaît comme une évolution naturelle du système de vigilance.^[2,3] En outre, ces signalements-patients peuvent constituer une source d'informations complémentaires sur les produits de santé qu'il serait dommageable de méconnaître. Dans le prolongement d'une expérience conduite en 2002-2003 par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) avec la collaboration du groupe de travail interassociatif traitements et recherche thérapeutique (TRT-5), permettant la notification des événements indésirables liés aux antirétroviraux directement par les patients atteints du VIH, une étude pilote a été initiée par l'Afssaps en partenariat avec une vingtaine d'associations à partir de juin 2006. Ces associations, du fait de leur implication depuis 2005 dans un groupe de travail de l'Afssaps sur les attentes des patients vis-à-vis du système de vigilance des produits de santé, constituent un interlocuteur privilégié.^[6]

2. Objectif

L'objectif principal de cette étude pilote était d'évaluer les modalités de mise en place d'un système de recueil d'événements indésirables notifiés directement par les patients, *via* les associations de patients. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la pertinence des outils proposés et d'analyser la qualité des informations recueillies par les patients par rapport à celles recueillies par les professionnels de santé.

3. Population et méthode

3.1. Population

Cette étude a été réalisée auprès des membres de 23 associations, comprenant des associations de malades et des associations de victimes. Tout membre ou interlocuteur avait la possibilité de déclarer un ou plusieurs événements indésirables liés à des produits de santé survenu(s) ou non durant la période de l'étude. Afin de sensibiliser leurs membres (environ 850 000 toutes associations confondues), les associations ont réalisé une campagne de sensibilisation deux mois avant le début de l'étude et au cours de celle-ci : informations lors de réunions, messages sur leurs sites Internet, voire insertion de fiches de signalement détachables dans leurs bulletins d'information.

3.2. Méthode

Une fiche spécifique de la notification par le patient a été élaborée en collaboration avec les associations participantes. L'objectif était de concevoir une fiche utilisable par toutes les associations, indépendamment de la pathologie concernée, des traitements et des événements indésirables (figure 1). Cette fiche « notification-patient » était disponible avec l'en-tête de l'association en version papier, sur demande ou dans le bulletin de l'association, et parfois en version téléchargeable sur son site Internet, avec une page d'annonce présentant l'étude. Afin d'améliorer la qualité des informations recueillies, un guide d'utilisation était systématiquement joint à la fiche de signalement. De plus, pour permettre aux associations de seconder au mieux les personnes souhaitant déclarer un événement indésirable et afin de pouvoir répondre à leurs questions éventuelles, un mémento avait été rédigé à leur attention. Les fiches ainsi remplies ont ensuite été adressées en l'état à l'Afssaps qui après anonymisation les a transmises pour analyse à un groupe *ad hoc*, constitué d'experts en pharmacovigilance (4 membres) ainsi que de représentants d'associations de patients (2 associations) et de l'Afssaps (3 membres). Un événement ou un effet indésirable « grave » est défini comme étant « létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par le praticien ». La seconde phrase nous a conduit à y associer des conséquences « graves » sur la qualité de vie, par exemple l'incapacité à exercer son emploi pendant plusieurs mois, ou encore à sortir de chez soi en raison de troubles anxieux ou musculo-squelettiques sévères. Une recherche dans la



Nom ou cachet de l'association:

Conformément à l'article 34 et 35 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé, veille à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, toute personne concernée par cette déclaration dispose d'un droit d'accès lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations relatives à son dossier et de contester d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

DECLARATION D'EVENEMENT(S) INDESIRABLE(S) LIE(S) A UN PRODUIT DE SANTE FICHE PATIENT

Afin de recueillir les événements indésirables susceptibles d'être dus à un produit de santé et de recouper les données recueillies par notre association à celle de l'Afssaps, autorisez-vous l'association.....
à transmettre à l'Afssaps l'ensemble des informations vous concernant.

☐ OUI ☐ NON

Par ailleurs, autorisez-vous l'Afssaps à prendre contact avec votre professionnel de santé.....

☐ OUI ☐ NON

NB : Un événement indésirable est défini comme toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne pendant un traitement, qu'elle soit considérée ou non comme liée à un ou des médicament(s).

1 COORDONNEES DE LA PERSONNE AYANT PRESENTE L'EVENEMENT INDESIRABLE

Nom : Prénom :
(Complet ou 1ère lettre) (Complet ou 1ère lettre)

E-mail : @

Date de naissance* : [][][][][][] Jour-Mois-Année Age : [][][] an(s) Sexe : ☐ M ☐ F

Adresse :

Code Postal* : [][][][][][] Commune :

* Champ obligatoire

2 COORDONNEES DU DECLARANT (si différent de la personne ayant présenté l'événement indésirable)

Nom : Prénom :
(Complet ou 1ère lettre) (Complet ou 1ère lettre)

Adresse :

Code Postal : [][][][][][] Commune :

3 MEDICAMENT(S) OU PRODUIT(S) DE SANTE SUSPECTE(S) OU NON

Produits de santé ¹	N° lot du produit	Mode d'utilisation (voie nasale, application sur la peau...)	Dose utilisée /jour	Date de début d'utilisation	Date de fin d'utilisation	Motif de l'utilisation

¹ Si vous utilisez plus de 5 produits de santé, vous pouvez continuer cette liste sur une feuille annexe.

Fig. 1. Fiche de déclaration d'événement(s) indésirable(s) lié(s) à un produit de santé par un patient à l'Afssaps.

4 EVENEMENT(S) INDESIRABLE(S)

Date d'apparition : [][][][][][][][] (correspond à la date des 1ers symptômes)

Délai d'apparition par rapport à :

la 1^{ère} utilisation :secondes / minutes / heure(s) / jour(s) / mois / an(s)
(Barrez les mentions inutiles)

ou la dernière utilisation :secondes / minutes / heure(s) / jour(s) / mois / an(s)
(Barrez les mentions inutiles)

Evolution de l'événement indésirable:

☐ Guérison sans séquelle ☐ Guérison avec séquelles ☐ Non encore rétabli(e) ☐ Décès

Avez-vous reçu un traitement pour l'événement indésirable ?

☐ OUI ☐ NON

Description de l'événement indésirable et de son évolution :

Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi,...) :

☐ NON ☐ OUI : préciser :

5 COORDONNEES DU MEDECIN QUI A CONSTATE L'EVENEMENT INDESIRABLE OU DE VOTRE MEDECIN-TRAITANT OU DE TOUT AUTRE PROFESSIONNEL DE SANTE (facultatif)

Nom : Prénom :
(Complet) (Complet)

Adresse :

Code Postal : [][][][][] Commune :

Tél. : [][][][][][][][] Fax : [][][][][][][][]

Qualification : ☐ Généraliste ☐ Spécialiste (précisez) :

6 NOTIFICATION(S) AUTRE(S)

L'événement indésirable a-t-il été signalé par vous ou un professionnel de santé à l'une des structures suivantes :

☐ Afssaps ☐ Laboratoire fabricant

☐ Centre régional de Pharmacovigilance ☐ Autre(s) structure(s): préciser

Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) a permis d'identifier des signalements-patients ayant déjà fait l'objet d'une déclaration par un professionnel de santé, qui ont été étudiés séparément, afin de procéder à une analyse spécifique de plusieurs critères et de vérifier leur niveau de concordance. Chaque fiche était notée sur une échelle de 0 à 4 points, sur la base d'1 point attribué pour chaque critère fourni :

- Date de début et d'arrêt du traitement = 1 point
- Effet(s) codable(s) dans la BNPV = 1 point
- Date d'apparition de l'effet = 1 point
- Liste exhaustive des médicaments = 1 point

4. Résultats

En 2007, plus de 20 000 effets indésirables ont été recueillis au niveau national par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), dont la moitié concernait des effets indésirables graves. Les notifications proviennent à 75 % de médecins spécialistes, à 14 % de pharmaciens, à 7 % de médecins généralistes, et à 4 % d'autres professionnels de santé.^[7]

Entre juin 2006 et août 2007, 200 signalements-patients ont été colligés (figure 2). Ils émanent de 14 associations parmi les 23 initialement incluses dans l'étude. En dehors de l'Association d'Aide aux Victimes des Accidents et des Médicaments (AAAVAM), qui représente à elle seule 50 % des signalements-patients, chaque association a adressé à l'Afssaps au cours de cette période entre 2 et 18 signalements. Au total, cela représente une médiane de 8 signalements par association. Quarante-sept signalements (27 %) n'ont pu être retenus dans l'analyse, en raison d'informations incomplètes ou illisibles, de l'absence de date de survenue de l'événement (n = 38), et/ou de dates de début et de fin de traitement (n = 23), et/ou de l'absence de description d'événement indésirable (n = 2) [courrier annexé au formulaire mais non transmis par l'association]. D'autre part, les 6 signalements de matériovigilance n'ont pas été intégrés à cette analyse.

Dix-sept autres signalements-patients (8,5 %) ayant également fait l'objet d'une déclaration par un professionnel de santé dans la BNPV, ont été retirés de cette analyse afin de faire l'objet d'une d'évaluation spécifique à l'aide de la grille prévue à cet effet, permettant la comparaison des informations fournies par le patient avec celles recueillies par le professionnel de santé, sous forme de score. Les fiches patients ont obtenu un score de 56 points sur un maximum possible de 68 et les fiches de la BNPV un score de 55 points sur 68 (tableau I). A noter que parmi les 17 signalements, 8 concernaient un syndrome de Stevens Johnson (dont 2 ont été enregistrés dans la BNPV dans le cadre d'une précédente étude impliquant une association de patient [étude REGISCAR] en 2007, plusieurs années après la survenue de l'effet).

Les signalements-patients complets mais adressés sans coordonnées de médecin n'ont pas été exclus. En définitive, l'analyse a été réalisée sur 130 dossiers (65 %).

Parmi les patients déclarants, 61 % (n = 79) sont des femmes, 39 % (n = 51) des hommes. L'âge moyen de ces patients est de 54 ans avec des extrêmes très larges, allant de 6 mois à 90 ans (le signalement pouvant être rempli par la famille du patient). Dans 37 % (n = 48) des observations, le délai entre le signalement de l'événement indésirable et sa survenue est de moins d'un an. On observe une disparité importante de ce délai selon que les signalements ont été transmis par des associations de malades ou par des associations de victimes. Effectivement, 39 % des signalements transmis par les associations de malades pendant la durée d'étude, font référence à des événements indésirables récents, datant de moins de 6 mois (*versus* 18 % pour les associations de victimes), alors que 41 % des signalements transmis par les associations de victimes notifient des événements indésirables anciens datant d'au moins cinq ans (*versus* 29 % pour les associations de malades). Cette notification tardive semblerait s'expliquer par le délai nécessaire à la victime pour se rétablir et intégrer une association, ainsi que par une médiatisation *a posteriori* des effets indésirables des produits concernés.

Les événements indésirables rapportés sont très variés. On retrouve, par ordre de fréquence décroissante : (i) les myalgies et les arthralgies sous hypocholestérolémiant (statines, fénofibrates); (ii) les troubles du comportement et de la vigilance sous traitements psychotropes (benzodiazépines, neuroleptiques, antiparkinsoniens); (iii) les toxidermies médicamenteuses (anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], antibiotiques); (iv) les syndromes de sevrage/effets psychiatriques sous véralipride; (v) les tendinopathies sous quinolones; et enfin les manifestations imputées à la vaccination contre l'hépatite B ou à d'autres vaccins.

Dans 55 % (n = 71) des observations, l'événement indésirable notifié a été considéré comme « grave ». Sur les 130 observations, 84 % (n = 109) des patients ont, en effet, renseigné l'item concernant le retentissement sur leur vie quotidienne de leur événement indésirable, et ceux-ci déclarent dans 85 % des cas (n = 93) que les conséquences sur leur vie quotidienne, tant sur le plan physique, psychologique ou social sont importantes voire invalidantes. Parmi les 59 patients ayant un événement indésirable considéré comme non grave, la moitié d'entre eux a déclaré que la survenue de cet événement avait eu d'importantes répercussions sur leur vie quotidienne.

Aucun effet indésirable inattendu, d'imputation vraisemblable (étudiée selon la chronologie, la séméiologie et la bibliographie), recueilli au cours de cette étude pilote n'a été identifié.

Afin d'obtenir une validation médicale, 95 courriers ont été envoyés au médecin mentionné sur la fiche, avec l'accord préalable du patient. Dans 40 % des cas (n = 38), une réponse a été

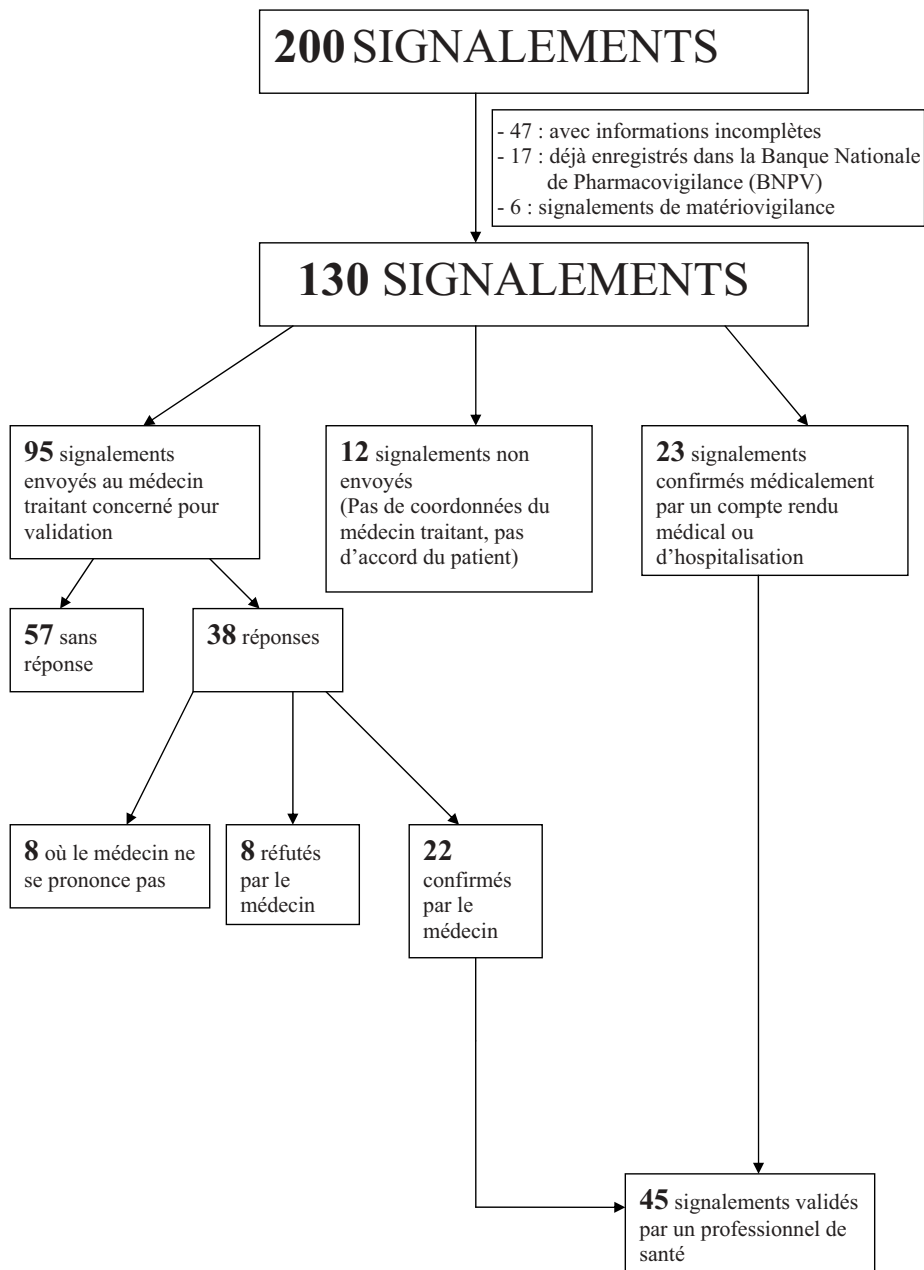


Fig. 2. Les signalements-patients.

Tableau I. Comparaison de la qualité des signalements d'effets indésirables : informations recueillies par les patients par rapport à celles notifiées par les professionnels de santé et saisies dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance (BNPV).

	Fiches patients : N = 17	Fiches de la BNPV : N = 17
Date de début et d'arrêt de traitement	13/17	8/17
Effet(s) codable(s) dans la BNPV	13/17	17/17
Date d'apparition de l'effet	16/17	14/17
Liste exhaustive des médicaments	14/17	16/17
	TOTAL : 56/68	TOTAL : 55/68

Cotation des fiches, de 0 à 4 points, selon les informations mentionnées :

- Date de début et d'arrêt de traitement = 1 point
- Effet(s) codable(s) dans la BNPV = 1 point
- Date d'apparition de l'effet = 1 point
- Liste exhaustive des médicaments = 1 point

BNPV : Banque Nationale de Pharmacovigilance.

adressée : 58 % (n = 22) des effets indésirables ont été confirmés, 21 % (n = 8) ont été réfutés et le médecin ne s'est pas prononcé pour les 21 % (n = 8) restants. Par ailleurs, 17 % des fiches de signalements (n = 23) étaient d'emblée accompagnées d'un compte rendu médical ou d'hospitalisation confirmant l'effet indésirable décrit.

5. Discussion

Plus de 60 % des observations décrivent des événements indésirables survenus depuis plus d'un an. Le caractère expérimental et novateur de cette étude explique en partie la volonté des associations de participer en notifiant des signalements anciens. Aussi, la mise en place à large échelle de la notification directe des événements indésirables par les patients devrait permettre le recueil d'événements indésirables dans des délais beaucoup plus courts. Il faut d'ailleurs souligner que les délais de signalement des associations de malades restent plus courts que ceux des associations de victimes, souvent effectués en fonction de l'actualité, c'est-à-dire suite à des problématiques spécifiques et dans le but de collecter des témoignages et de défendre les droits des victimes.

On constate par ailleurs que les associations ont répondu positivement à cette étude. Dans l'ensemble, les patients notificateurs, aidés par leur association et le guide d'utilisation, ont su remplir correctement le formulaire de signalement ; seules 23,5 % des observations ne sont pas exploitables. On note d'ailleurs que, tout au long de cette étude, la qualité des informations fournies par le patient s'est progressivement améliorée. L'étude comparative des signalements-patients et des fiches correspondantes de la BNPV, qui ont pu être identifiées, révèle que les informations issues des signalements-patients étaient aussi contributives et exploitables que celles transmises par les professionnels de santé

aux CRPV. Cela est sans aucun doute lié à l'assistance qu'ont apportée les associations aux patients dans la notification de leurs événements indésirables.

Parmi les événements indésirables « graves » recueillis dans cette étude (60 %), il n'a pas été mis en évidence d'événement indésirable inattendu.

Les 23 fiches de signalement reçues d'emblée avec des éléments confirmant médicalement l'événement représentent 17 % des dossiers considérés comme valides pour l'évaluation. Dans l'éventualité d'une évolution de la réglementation, ces cas pourraient faire l'objet d'un enregistrement direct sans investigation supplémentaire, soit dans la BNPV, avec un fléchage « cas patient », soit dans une base de données dédiée. On note également que 22 autres effets indésirables ont été validés secondairement par un professionnel de santé. Au final, 45 effets indésirables parmi les 130 signalements complets (34,6 %) peuvent par conséquent être pris en compte au même titre que les notifications adressées par les professionnels de santé.

Par ailleurs, 8 événements indésirables ont été jugés non liés au produit suspecté, par le professionnel de santé sollicité après réception de la fiche, soit 6,2 % des signalements complets.

Dans 59,2 % des cas, les éléments disponibles ne permettent pas de se prononcer sur le lien de causalité : (i) 12 cas n'ont pas pu faire l'objet d'une confirmation médicale, faute de coordonnées ou d'accord du patient, (ii) 57 courriers adressés aux professionnels de santé sont restés sans réponse et (iii) dans 8 cas, le professionnel n'a pas pu se prononcer.

L'apport incontestable de cette étude est l'appréciation par le patient du retentissement de l'effet indésirable médicamenteux sur sa vie quotidienne. En effet, 88 % des patients déclarent que cet événement a eu des conséquences importantes sur sa vie professionnelle (par exemple incapacité d'exercer une activité professionnelle) ou sa vie sociale (par exemple phobie sociale), qu'elles

soient permanentes ou non. Cette information n'est actuellement pas une donnée prise en compte dans les dossiers de pharmacovigilance, alors qu'elle constitue certainement un critère déterminant pour le ressenti du patient.

6. Conclusion

Cette étude pilote a permis d'évaluer l'apport de la notification-patient en impliquant des associations de malades et de victimes dans le dispositif d'alerte. Elle montre que le patient, aidé par son association, peut fournir des données de tolérance « contributives ». Et si, dans le cadre de notre étude, ces données ne mettent pas en évidence d'effet indésirable inattendu, elles permettent néanmoins d'apprécier, notamment pour les effets indésirables non « graves », le retentissement sur la vie quotidienne.

Au vu de ces résultats, une ouverture plus large de ce système peut être proposée à toutes les associations le désirant, avec de préférence une sensibilisation préalable des adhérents des associations de malades. Ces derniers, contrairement aux patients qui rejoignent une association de victimes suite à la survenue d'un événement indésirable qu'ils rattachent à la prise d'un médicament avec l'objectif de le faire savoir, rejoignent le plus souvent une association de malades pour partager leur vécu et rechercher un soutien notamment psychologique. La notion de signalement des effets indésirables pouvant être liés à leur traitement n'est peut-être pas connue de tous. Par ailleurs, la survenue d'effets indésirables peut également être considérée par ces mêmes patients comme inévitable dans le cadre d'un traitement à long terme.

Quant à la validation secondaire de ces signalements par un professionnel de santé, le débat reste ouvert, mais celle-ci doit certainement rester un pré-requis à l'enregistrement du dossier dans la Base Nationale de Pharmacovigilance pour tout effet « grave » et/ou inattendu.

La mise en place d'une « démocratie sanitaire » est un objectif que se sont fixées les autorités compétentes depuis quelques années. Si l'accès des patients au signalement des événements indésirables ne constitue pas une révolution en termes d'identification d'un signal d'alerte sanitaire, du moins s'agit-il d'une étape dans l'ouverture du système de pharmacovigilance au public.

Remerciements. Avec la participation de F. Barbier (AIDES), G. Basle (Association d'Entraide aux Malades de Myofasciite à Macrophages), J. Bataille (Fédération Française des Groupements de Parkinsoniens), J. Bernard (Alliance Maladies Rares) E. Bouchemal (Europa Donna Forum France), L. Carton (Spondylis/Association Française de Lutte AntiRhumatismale), S. Fouran-Peralta (Actions Traitements), F. Gérard (Association Contre les Spondylarthropathies), F. Grangé (Association Française des Syndromes de Marfan et Apparentés), J. Houdayer (Association d'Aide aux Victimes d'Accidents Médicaux et à leur famille), G-A. Imbert (Association d'Aide Aux Victimes des Accidents de Médicaments), M. Lanta (Ligue Contre le Cancer), E. Le Roux (Vaincre la Mucoviscidose), D. Lesoeur (Association pour la Lutte contre le Psoriasis), G. Molinier (Act Up), F. Nicole-Kremer (Association Femmes pour toujours), A. Olympie (Association François Aupetit), E. Rolland (Association Nationale de Défense contre L'Arthrite Rhumatoïde), S. Rollet (Association Française des Polyarthritiques), P. Amerongen (Union Nationale des Amis et Familles de Malades Psychiques), P. Vexiau (Association Française des Diabétiques), X. Viollet (Association du Syndrome X fragile).

Références

1. de Langen J, van Hunsel F, Passier A, *et al.* Adverse drug reaction reporting by patients in the Netherlands. *Drug Safety* 2008; 31 (6): 515-24
2. van Grootheste AC, Passier JL, van Puijenbroek EP. Direct reporting of side effects by the patient: favourable experience in the first year. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149(10): 529-33
3. Foster JM, van der Molen T, de Jong L. Patient-reporting of side effects may provide an important source of information in clinical practice *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63 (10): 979-80
4. Lampela P, Hartikainen S, Sulkava R. Adverse drug effects in elderly people – a disparity between clinical examination and adverse effects self-reported by the patient. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 509-15
5. Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M, *et al.* Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 63(2): 148-56
6. Afssaps. Partenariat avec les associations de patients et de consommateurs. Bilan et perspectives. 2006. <http://afssaps.sante.fr/htm/1/assoc/synthese3.pdf>
7. Afssaps. Rapport annuel 2007. Août 2008. <http://afssaps.sante.fr/pdf/5/ra2007.pdf>

Correspondance et offprints : *Hervé Le-Louët*, Centre Régional de Pharmacovigilance, Hôpital Henri Mondor, 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil Cedex, France.
E-mail : hervé.le-louët@hmn.aphp.fr

**Adverse event reporting by patients:
pilot study conducted in collaboration with patient associations**

D. Nasrallah-Irles, L. Thomas, S. Babai, A. Castot, B. Delorme, H. Le-Louët.

AFSSAPS, Saint-Denis, France & CRPV H. Mondor, Créteil, France.

Avec la participation de F. BARBIER (AIDES), G. BASLE (Association d'Entraide aux Malades de Myofasciite à Macrophages), J. BATAILLE (Fédération Française des Groupements de Parkinsoniens), J. BERNARD (Alliance Maladies rares) E. BOUCHEMAL (Europa Donna Forum France), L. CARTON (Spondylis/Association Française de Lutte AntiRhumatismale, S. FOURAN-PERALTA (Actions Traitements), F. GERALD (Association Contre les Spondylarthropathies), F. GRANGE (Association Française des Syndromes de Marfan et Apparentés), J. HOUDAYER (Association d'Aide aux Victimes d'Accidents Médicaux et à leur famille), G-A. IMBERT (Association d'Aide Aux Victimes des Accidents de Médicaments), M. LANTA (Ligue Contre le Cancer), S. LE PALLEC (Association des Malades des syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson), E. LEROUX (Vaincre la Mucoviscidose), D. LESOEUR (Association pour la Lutte contre le Psoriasis), G. MOLINIER (Act Up), F. NICOLE-KREMER (Association Femmes pour toujours), A. OLYMPIE (Association François Aupetit) E. ROLLAND (Association Nationale de Défense contre L'Arthrite Rhumatoïde), S. ROLLOT (Association Française des Polyarthrites), P. AMERONGEN (Union Nationale des Amis et Familles de Malades Psychiques), P. VEXIAU (Association Française des Diabétiques), X. VIOLLET (Association du Syndrôme X fragile)

Résumé:

L'évolution des systèmes de vigilance des produits de santé souhaitée par la Commission Européenne tend à une participation croissante des patients dans la gestion de la sécurité sanitaire. Dans ce contexte il apparaît nécessaire d'envisager la possibilité d'un signalement direct par le patient lui-même des événements indésirables survenus pendant son traitement. Afin de déterminer la faisabilité d'une telle procédure et les outils nécessaires pour sa mise en place, une étude pilote a été réalisée par l'Afssaps à la demande de 23 associations de patients. Un questionnaire spécifique « patient » a été élaboré et mis à la disposition des adhérents et interlocuteurs potentiels de ces associations. Il ressort de l'analyse des 200 premiers signalements, réceptionnés entre juin 2006 et août 2007, que les événements indésirables déclarés sont majoritairement des effets graves, en termes de conséquences sur la vie quotidienne, mais connus. La qualité des informations recueillies, en amélioration progressive tout au long de l'étude, montre que les outils proposés sont adaptés et pourraient être utilisés dans le cadre d'une généralisation future de la notification par les patients, telle que proposée dans la révision communautaire des textes relatifs à la pharmacovigilance.

Mots clés: pharmacovigilance, signalements, déclarations, patients

Abstract:

Progress in health product monitoring systems, encouraged by the European Commission, is designed to increase patient involvement in health product safety systems. In this context, the possibility of direct reporting by patients of any adverse events occurring during treatment must be considered. In order to determine the feasibility of this procedure and the tools required to set up a patient reporting procedure, a pilot study was conducted by Afssaps at the request of 23 patient associations. A specific patient reporting form was prepared and made available to members and potential contacts of these associations. Analysis of the first 200 adverse event reports received between June 2006 and August 2007 shows that reported adverse events are mostly serious adverse events in terms of impact on daily life, but are already known effects. The quality of the data collected, that gradually improved throughout the pilot study, shows that proposed tools are adequate and could be used in the context of a future change in legislation allowing patient reporting of adverse events, as proposed in the current revision of European legislation on pharmacovigilance.

Key-Words: pharmacovigilance, reporting, patients

Introduction

Monitoring of the safety of use of health products is mainly based on adverse event reporting by healthcare professionals. At the present time, French legislation does not comprise any provisions allowing direct adverse event reporting by patients. However, the European Commission is tending towards growing patient involvement and the future revision of European legislation on pharmacovigilance will allow patients to directly report adverse events.

Over recent years, there has also been a growing will in patients to report adverse drug reactions and increase own participation in health product monitoring systems. Pharmacovigilance was developed some thirty years ago but adverse event reporting directly by patients has only been envisaged more recently. Consequently, relatively few data are available in the literature concerning countries in which patient adverse event reporting systems have been developed, either permanently or in the context of pilot studies, and the results of this experience.

The studies identified in the literature^{i, ii, iii, iv} were conducted according to different methodologies, generally descriptive, and presented a summary of the adverse events reported by patients. These studies generally report positive results concerning the relevance of patient participation in the adverse event monitoring system, as the reports are sufficiently detailed to allow subsequent evaluation. However, patient reports represent a minority of all reports and do not provide any new information, but are much more useful in the case of adverse events with a major impact on daily life and can therefore be used to assess the frequency of non-serious but disabling adverse events.

In France, several pharmacovigilance cases have led to the setting up of information exchanges with patient associations or victims of adverse events (e.g.: Association REVAHB, for adverse events related to hepatitis B vaccination, HIV patient associations). Since the French Act dated 4 March 2002 concerning patient rights and the quality of the healthcare system, and the Act dated 9 August 2004 concerning public health policy, patient adverse event reporting would appear to be a logical

Adverse event reporting by patients: pilot study conducted in collaboration with patient associations extension of the monitoring system ^[1] ^[2]. Patient adverse event reports can also constitute a complementary source of information on health products that should not be neglected. Following the experiment conducted in 2002-2003 by Afssaps with the TRT-5 coordination, allowing reporting of adverse events related to antiretrovirals directly by HIV-infected patients, a pilot study was initiated by Afssaps in partnership with about twenty patient associations in June 2006. These associations, already involved in an Afssaps working party since 2005 on patient expectations in relation to the health product monitoring system, constitute particularly relevant partners in this field^v.

Objective

The primary objective of this pilot study was to evaluate the modalities of setting up a patient adverse event reporting system via patient associations. The secondary objectives were to evaluate the relevance of the proposed tool and analyse the quality of data collected by patients compared to those collected by healthcare professionals.

Population and method

Population:

This study was conducted with the members of 23 associations, including patient associations and victim associations. All members or contacts were able to report one or several adverse events related to health products, whether or not they occurred during the study period. In order to heighten the awareness of their members, associations conducted a two-month information campaign before and during the study: information at meetings, messages on their web site, or even insertion of detachable report forms in their information bulletins.

Adverse event reporting by patients: pilot study conducted in collaboration with patient associations

Method:

A specific patient report form was prepared in collaboration with participating associations in order to design a form that could be used by all associations, independently of the disease, treatments and adverse events concerned (see Appendix 1: Adverse event report form). A paper version of this patient report form on the association letterhead was available on demand or in the association's bulletin, and could sometimes be downloaded from the association's web site, with an announcement describing the study. In order to improve the quality of the information collected, a set of instructions was systematically provided with the report form and to allow associations to recruit patients wishing to report an adverse event and in order to answer any of their questions, a memo was sent to these patients. The completed forms were then sent to Afssaps, which sent anonymous versions for analysis to an *ad hoc* working party composed of pharmacovigilance experts and representatives of patient associations and Afssaps. A search of the National Pharmacovigilance Database (BNPV) identified patient reports that had already been reported by a healthcare professional, which were studied separately, in order to conduct a specific analysis of several criteria and to verify their level of concordance. The following comparison criteria were used: treatment start and end dates, effects coded in the database, date of onset of the effect and complete list of medicinal products (see Table I). Each form was scored on a scale of 0 to 4 points, with 1 point attributed for each criterion met.

Results

Between June 2006 and August 2007, 200 patient adverse event reports were collected (see Figure 1). They were derived from 14 of the 23 associations initially included in the study. Apart from the *Association d'Aide aux Victimes des Accidents et des Médicaments* (AAA-VAM) [Association of Assistance to Victims of Accidents and Medicinal Products], which alone represented 50% of all

Adverse event reporting by patients: pilot study conducted in collaboration with patient associations

patient reports, each association sent between 2 and 18 reports to Afssaps during this period, representing a median of 8 reports for each association.

Forty-seven reports (27%) were excluded from the analysis, because of incomplete or illegible information, absence of the date of onset of the effect ($n = 38$), and/or treatment start and end dates ($n = 23$), and/or absence of an adverse event description ($n = 2$) (letter attached to the form but not forwarded by the association). Six medical device vigilance system reports were also not included in this analysis.

Another seventeen patient reports (8.5%), also reported by a healthcare professional in the BNPV, were excluded from this analysis but included in a specific evaluation grid, allowing comparison of the data provided by the patient with the data reported by the healthcare professional, in the form of a score (see Method). Patient forms obtained a score of 56/68 and BNPV forms obtained a score of 55/68. Note that 8 of these 17 reports concerned Stevens-Johnson syndrome.

Complete patient reports but forwarded without the doctor's name and address were not excluded. The final analysis was therefore based on 130 reports (65%).

Among the patients reporting an adverse event, 61% ($n = 79$) were women and 39% ($n = 51$) were men. The mean age of these patients was 54 years with a very large range, from 6 months to 90 years (the report was sometimes completed by the patient's family).

In 37% ($n = 48$) of cases, the interval between the adverse event report and onset of the adverse event was less than one year. A marked disparity for this interval was observed according to whether reports were forwarded by patient associations or victim associations, as 39% of reports sent by patient associations during the study referred to recent adverse events, occurring during the previous 6 months (versus 18% for victim associations), while 41% of reports sent by victim associations concerned adverse events that had occurred at least five years previously (versus 29%

Adverse event reporting by patients: pilot study conducted in collaboration with patient associations

for patient associations). This late reporting can be explained by retrospective mediatization of adverse events of the products concerned.

Various adverse events were reported with, in decreasing order of frequency:

- * myalgia and arthralgia on cholesterol-lowering drugs,
- * behavioural disorders and impaired alertness during treatment with psychotropic drugs,
- * cutaneous adverse drug reactions,
- * withdrawal syndrome/psychiatric effects on verapride,
- * tendinitis on quinolones
- * and finally reactions attributed to hepatitis B or other vaccines.

In 55% (n = 71) of cases, the reported adverse event was considered to be serious due to a significant impact on daily life. In this series of 130 cases, 84% (n = 109) of patients completed the item concerning the impact of their adverse event on their daily life and 85% of cases (n = 93) reported a major or even disabling physical, psychological or social impact on their daily life. One half of the 59 patients with an adverse event considered to be non-serious declared that this adverse event had a major impact on their daily life.

No new adverse event, with a likely causality, was identified during this pilot study.

In order to obtain medical validation, 95 letters were sent to the doctor indicated on the form, with the patient's permission. A reply from the doctor was received in 40% of cases (n = 38): 58% (n = 22) of adverse events were confirmed, 21% (n = 8) were rejected and the doctor had no opinion in the remaining 21% (n = 8) of cases. Seventeen per cent of report forms (n = 23) were accompanied by a medical report or hospital discharge summary confirming the adverse event described.

Discussion

More than 60% of reports described adverse events that had occurred more than one year before. The experimental and innovative nature of this study partly explains the desire of associations to participate by notifying old reports. However, the large-scale set-up of direct adverse event reporting by patients should allow much more rapid reporting of adverse events. It should also be noted that reporting times were shorter for patient associations than for victim associations, often related to current events, i.e. related to specific problems and designed to collect testimonies and defend the rights of victims.

Associations showed a good response rate to this study. Overall, patient notifiers, helped by their association and the instructions, completed the report form correctly; only 23.5% of reports were not interpretable. The quality of information provided by the patient gradually improved throughout this study despite the small number of cases collected. The comparative study of patient reports and the corresponding BNPV forms that were identified revealed that information derived from patient reports was just as contributive and interpretable as that sent by healthcare professionals to CRPV. This is probably due to the assistance provided by associations to help patients report their adverse events.

No new or unexpected adverse event was demonstrated among the serious adverse events reported in this study (60%).

The 23 report forms comprising medical documents confirming the event represented 17% of all reports considered to be valid for the evaluation. In the event of a future change of legislation, these cases could be recorded direct without a supplementary investigation, either in the BNPV,

Adverse event reporting by patients: pilot study conducted in collaboration with patient associations indicating that it corresponds to a “patient case” or in a specific patient report database. Another 22 adverse events were subsequently validated by a healthcare professional. A total of 45 adverse events among the 130 complete reports (34.6%) can therefore be considered in the same way as healthcare professional adverse event reports.

Another 8 adverse events were not considered to be related to the suspected product by the healthcare professional contacted after reception of the patient form, corresponding to 6.2% of all complete reports.

In 59.2% of cases, the available information did not allow an assessment of the causal relationship:

- * 12 cases were not medically confirmed due to absence of the doctor’s name and address or the patient's consent,
- * no reply was obtained to 57 letters sent to healthcare professionals,
- * In 8 cases, the healthcare professional was unable to determine the causal relationship.

The major contribution of this study is the patient’s assessment of the impact of the adverse event on daily life, as 88% of patients reported that this event had major temporary or permanent consequences on work (for example inability to work) or social life (for example social phobia). This information is not currently taken into account in pharmacovigilance reports, but certainly constitutes a decisive criterion from the patient’s point of view.

Conclusions

This pilot study is the first study in Europe to evaluate the contribution of patient adverse event reporting by involving patient associations and victim associations in the monitoring system. It shows that the patient, helped by the association, can provide contributive safety data. Although, in

Adverse event reporting by patients: pilot study conducted in collaboration with patient associations

the context of this study, these reports did not demonstrate any new adverse events, they nevertheless allowed an assessment of the impact of the adverse event on the patient's daily life especially for non-serious adverse events.

In the light of these results, an extension of this system can be proposed to all associations wishing to participate, preferably with preliminary information of members of patient associations. Members of patient associations, in contrast with patients who join a victim association following the development of an adverse event that they attribute to a medicinal product in order to report this link, usually join a patient association to share their experiences and to obtain essentially psychological support. Not all patients may be familiar with the concept of reporting adverse events possibly related to their treatment. The development of adverse events may also be considered to be an inevitable part of long-term treatment.

Secondary validation of these reports by a healthcare professional is still a controversial issue, but will probably remain a prerequisite to entry in the National Pharmacovigilance Database for all new, serious or unexpected adverse events.

The fact that no new alert was identified by this study may constitute a marker of the efficacy of the conventional pharmacovigilance system.

Over recent years, competent authorities have set themselves the target of developing a "health democracy". Although access of patients to adverse event reporting does not constitute a revolution in terms of identification of health alerts, at least it constitutes a step towards opening the pharmacovigilance system to the general public.

References

- ⁱ van Grootheest AC, Passier JL, van Puijenbroek EP. Direct reporting of side effects by the patient: favourable experience in the first year. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2005 Mar 5;149(10):529-33
- ⁱⁱ Foster J.M, van der Molen T, de Jong L. Patient-reporting of side effects may provide an important source of information in clinical practice *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 October ;63 (10):979-80
- ⁱⁱⁱ Lampesa P, Hartikainen S, Sulkava R, Huupponen. Adverse drug effects in elderly people – a disparity between clinical examination and adverse effects self-reported by the patient. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:509-15.
- ^{iv} Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge P.A. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 63(2): 148-156.
- ^v AFSSAPS. *Partenariat avec les associations de patients et de consommateurs. Bilan et perspectives*.2006.[on line] August 2008.
Available from: <http://afssaps.fr>

Appendix 1: Adverse event report form



Agence Française de Sécurité Sanitaire
des Produits de Santé

In accordance with Articles 34 and 38 to 43 of Act 78-17 dated 6 January 1978 concerning computers, computer files and privacy, the French Agency for the Safety of Health Products will ensure the confidentiality of all data indicated on this report form. All persons concerned by this report also have a right of access to consult all data concerning them and to correct any inaccurate, incomplete or unclear data.

HEALTH PRODUCT ADVERSE EVENT REPORT FORM PATIENT FORM

In order to document adverse events possibly due to a health product and to compare data collected by our association with those collected by Afssaps, do you authorize the association to provide Afssaps will all information concerning you?

Haut du formulaire

☐ YES

☐ NO

Bas du formulaire

Do you also authorize Afssaps to contact your healthcare professional?

☐ YES

☐ NO

NB: An adverse event is defined as any unwanted and harmful effect occurring in a person during treatment, whether or not it is considered to be related to one or more medicinal products.

1. INFORMATION CONCERNING THE PERSON WHO EXPERIENCED THE ADVERSE EVENT

Last Name:
(In full or 1st letter)

First name:
(In full or 1st letter)

E-mail:@.....

Date of birth*:

Day-Month-Year

Age: year (s)

Gender:

☐ M

☐ F

Address:

Postcode*:

Town:

* Mandatory field

2. INFORMATION CONCERNING THE PERSON REPORTING THE ADVERSE EVENT

(if not the person who experienced the adverse event)

Last Name:
(In full or 1st letter)

First name:
(In full or 1st letter)

Address:

Postcode:

Town:

3. MEDICINAL PRODUCT(S) OR HEALTH PRODUCT(S) WHETHER OR NOT SUSPECTED

Health products ¹	Product batch No.	Mode of use (nasal, application on skin)	Daily dose	Start date of use	End date of use	Reason for use

¹ If you use more than 5 health products, continue this list on another page

4. ADVERSE EVENT(S)

Date of onset: _____ (corresponds to date of first symptoms)

Time to onset compared to:

1st use: seconds / minutes / hour(s) / day(s) / month(s) / year(s)
(Cross out as applicable)

or last use: seconds / minutes / hour(s) / day(s) / month(s) / year(s)
(Cross out as applicable)

Outcome of the adverse event:

Recovery without sequelae

Recovery with sequelae

Not yet recovered

Death

Did you receive a treatment for the adverse event?

☐ YES

☐ NO

Description of the adverse event and its outcome:

Impact on daily life (time off work, unable to leave home, etc):

☐ YES

☐ NO; specify:

5. INFORMATION CONCERNING THE DOCTOR WHO OBSERVED THE ADVERSE EVENT OR YOUR LOCAL DOCTOR OR ANY OTHER HEALTHCARE PROFESSIONAL (optional)

Last Name:
(In full)

First name:
(In full)

Address:

Postcode:

Town:

Phone:

Fax:

Qualification: ☐ General practitioner ☐ Specialist (specify)

6. OTHER NOTIFICATIONS

Did you or a healthcare professional report the adverse event to one of the following structures:

☐ Afssaps

☐ Regional Pharmacovigilance Centre

☐ Drug company

☐ Other structure(s): specify

Table I: Comparison of patient reports/National Pharmacovigilance Database (BNPV) forms

	Patient forms: 17	BNPV forms: 17
Treatment start and end dates (1 point)	13/17	8/17
Adverse event coded in the database (1 point)	13/17	17/17
Date of onset of the adverse event (1 point)	16/17	14/17
Complete list of medicinal products (1 point)	14/17	16/17
	TOTAL: 56/68	TOTAL: 55/68

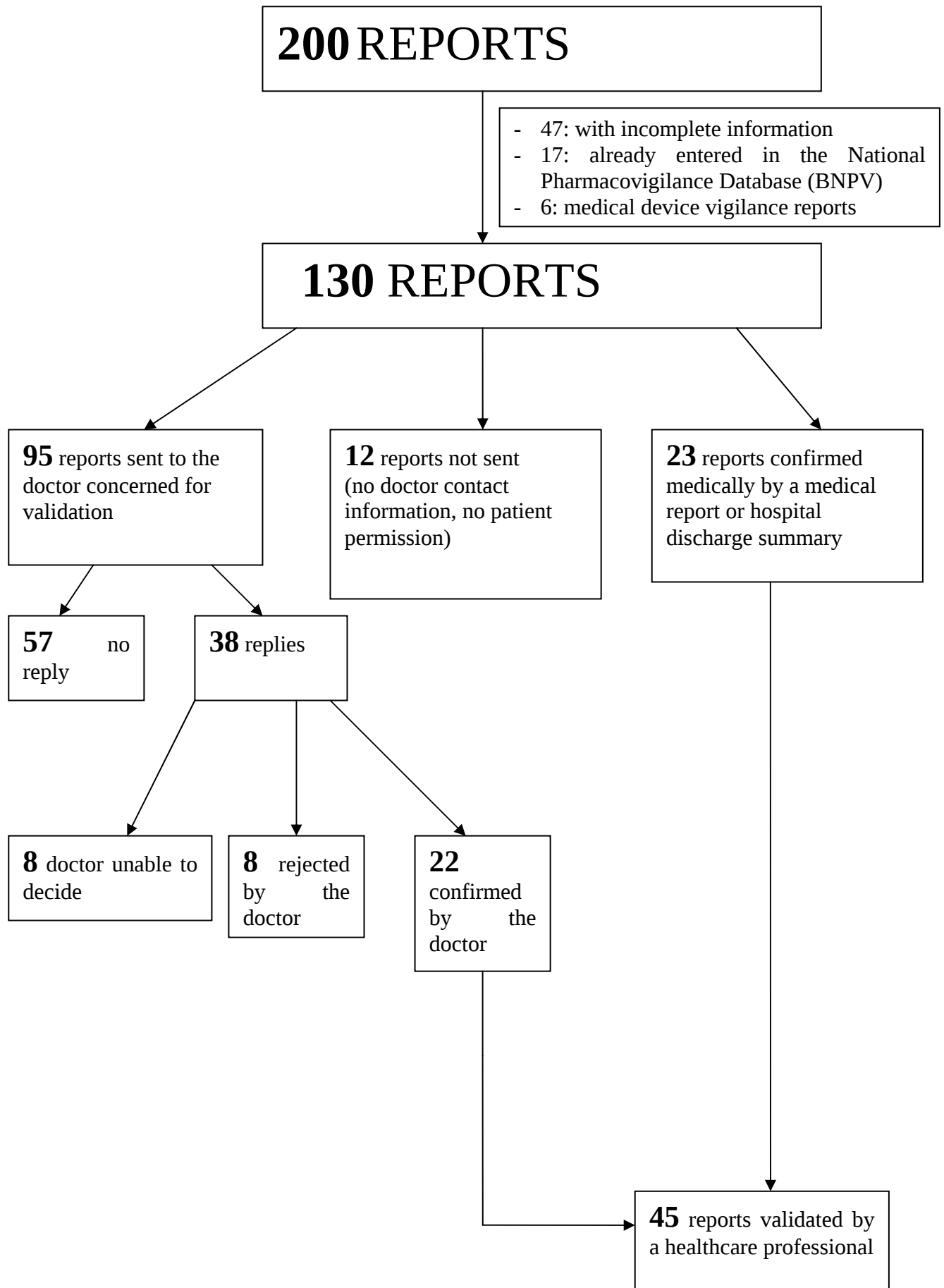


Figure 1: Patient reports