

# PHARMACOVIGILANCE

## Effets indésirables des médicaments

## Information et bon usage du médicament.

### INTRODUCTION :

Différentes vigilances :

- Réacto : défaillance d'altération des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro
- Bio : Processus allant du prélèvement d'éléments ou produits issus du corps humain à des fins thérapeutiques
- Hémio : collecte du sang et de ses composants du donneur au receveur
- Infectio : risque d'infection nosocomiale.
- Toxicologie : effets toxiques pour l'homme d'un produit, d'une substance ou d'une pollution.
- Addictologie : abus, détournement, et pharmacodépendance.
- Matériel : risque d'incident lié à l'utilisation de dispositifs médicaux.

Pourquoi signaler les événements indésirables ?

- Incidents / accidents fréquents
- Conséquences humaines et matérielles parfois graves
- Conséquences économiques constantes : prévention, indemnisation.
- Incidents / accidents souvent évitables.
- Forte incitation à leur prise en compte : réglementation, information des patients.
- Signaler et analyser pour éviter la répétition : action de prévention.

# I) PHARMACOVIGILANCE NATIONALE

## 1. Historique

### a. Historique mondial

**1961** : Affaire du «Thalidomide» (bébé monstres)

**1962** : 15ème Assemblée de l'OMS (WHO)

=> **Echanges de renseignements sur les médicaments entre pays**

**1967** : 20ème Assemblée de l'OMS (WHO)

=> **Mise en place d'un système international de détection des «réactions adverses aux médicaments»**

**1968** : Création 1er centre OMS de Pharmacovigilance aux EU

**1971** : Création 1er centre OMS européen de Pharmacovigilance à Genève

**1995** : Création de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) à Londres

### b. Historique Français.

**1972** : OMS demande la création de Centre Nationaux de Pharmacovigilance

**1973** : création d'un Centre National de Pharmacovigilance

SNIP + conseils ordre médecins & pharmaciens + centre lutte intoxications

➔ **centralisation et analyse des notifications**

**1976** : Création de Centres Hospitaliers de Pharmacovigilance

6 CHU pilotes (services pharmacologie-toxicologie)

**1982** : Décret n° 82-682 du 30 juillet

Fixe les structures et l'organisation de la Pharmacovigilance (**CRPV**)

➔ implantation dans services de Pharmacologie-Toxicologie de CHU

## 2. Missions.

### a. La pharmacovigilance en général

#### **La pharmacovigilance :**

Ensemble de techniques d'identification, d'évaluation, de prévention du risque d'effet indésirable des médicaments ou produits mis sur le marché à titre onéreux ou gratuit, que ce risque soit potentiel, ou avéré (iatrogénie médicamenteuse)

#### **La pharmacovigilance : Pourquoi ?**

Selon l'OMS

« La science et les activités visant à détecter, à comprendre et à prévenir les effets indésirables ou tout autre problème pouvant être relié à la prise de médicaments »

Selon le Code de la Santé Publique Français :

« La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain »

#### **La pharmacovigilance : Quand ?**

Pendant les études cliniques (phases I, II et III) et après la mise sur le marché.

#### **Buts de la pharmacovigilance**

Obtenir des indications systématiques sur les liens de causalité entre les médicaments et les effets indésirables passés inaperçus dans les études cliniques et expérimentales. :

- Médicament nouveau
- Médicament dans de nouvelles indications.

#### **→ Système de surveillance.**

But ultime : Amélioration du rapport bénéfice / risque

« prise en considération du bénéfice thérapeutique observé ou escompté pour juger du caractère acceptable ou non du risque encouru avec une stratégie thérapeutique, médicamenteuse ou non. »

- **échelon individuel** : choisir le traitement le mieux adapté à un patient donné
- **échelon population** : maintenir ou non un médicament sur le marché, informer les prescripteurs des risques potentiels...

## **b. L'ANSM**

L'agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé : AFSSAPS



Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé : ANSM

Sa mission est de garantir la sécurité des patients, ainsi que l'accès aux innovations thérapeutiques.

### **Objectifs :**

#### **Recueil et évaluation des informations.**

Recueillir, évaluer, et enregistrer les informations relatives aux effets indésirables, notamment les EI graves ou inattendus, l'abus ou au mésusage des médicaments, à la grossesse et à l'allaitement.

#### **Information des professionnels de santé**

Contribuer à la formation et à l'information des professionnels de santé, des notificateurs et des patients.

#### **Expertise, conseil et enquête**

Remplir une fonction d'expertise, de conseil en PV, et de prévention du risque médicamenteux (local, régional, national (enquêtes) suspension, retrait de l'AMM...)

#### **Contribution au progrès scientifique.**

Amélioration des méthodes de PV, compréhension de nature et mécanismes des EI, publications, vieille littérature.

#### **Missions élargies**

Encadrement des prescriptions, dont hors AMM (via recommandations ou autorisations temporaires d'utilisation)

Contrôle des publicités destinées aux professionnels de santé

Implication sur les plans européen et international.

### **3. Effet indésirable.**

#### **a. Évènement indésirable**

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 médicaments.

#### **b. Effet indésirable médicamenteux**

Réaction nocive non recherchée apparaissant dans des conditions normales d'utilisation du médicament. Différent d'un effet secondaire et de l'erreur thérapeutique.

But préventif de la pharmacovigilance : connaître l'effet indésirable, diminuer sa fréquence et sa gravité

#### **c. EIM grave ou Inattendus.**

Nature des effets indésirables à déclarer obligatoirement :

##### **Graves :**

- Létal ou susceptible de mettre la vie en danger.
- Entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable
- Provoquant ou prolongeant une hospitalisation
- Provoquant une anomalie ou malformation congénitale.

##### **Inattendus :**

- Effets dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspond pas aux informations du RCP

##### **Non prévisibilité de certains EI**

S'il a été impossible de le mettre en évidence chez l'animal, si la pharmacocinétique est différente.

Dans le cas de formation de métabolites espèces dépendants.

Réactions rares et non observées chez les patients hospitalisés (études cliniques)

#### **d. Fréquence des EI**

La fréquence est mal connue, difficile à apprécier. Importante sous notification.

Flou sur la prescription et la consommation.

Enquêtes sur les causes d'hospitalisation, et pendant l'hospitalisation.

## e. Mécanisme des effets indésirables.

### **EI lié à l'effet pharmacodynamique principal**

- Aplasie sous chimiothérapie
- Diarrhée sous antibiothérapie

### **EI lié à un effet pharmacodynamique accessoire : effet parallèle**

- Anabolisant et virilisation, agressivité
- Hypokaliémie et diurétiques

### **EI d'apparition fortuite :**

- Hépatite médicamenteuse
- Allergie cutanée.

### **Exemples :**

**Métabolites toxiques:** N-acetyl-parabenzoinone-imine

**Photosensibilisation :** Aniacnéiques (isotrétinoïne)

Antiarythmiques (amiodarone)

**Interférence sur les processus métaboliques**

**Atteintes fonctionnelles :**  $\beta$ -bloquants, tramadol et hypoglycémies.

**Immuno-allergie :** pénicillines.

## f. Facteurs de risque

### **Liés au médicament :**

- **Propriétés physico-chimiques** : Quinolones et photosensibilité / KCl et œsophagites
- **Propriétés pharmacocinétiques** : Surdosage, effet inducteur ou inhibiteur enzymatique.
- **Formes pharmaceutiques.** : Excipients, conservation.

### **Liés à l'individu :**

- **Age** : variation des capacités métaboliques, sensibilité exacerbée
- **Sexe** : influence hormonale (œstrogènes et thromboses)

**Facteurs génétiques :** variation des capacités de biotransformation.

### Pathologies associées :

- Insuffisance hépatique
- Insuffisance rénale
- Insuffisance cardiaque

### Liés à l'environnement :

- Exposition solaire
- Alimentation (ex : jus de pamplemousse)
- Interactions médicamenteuses

## 4. Imputabilité

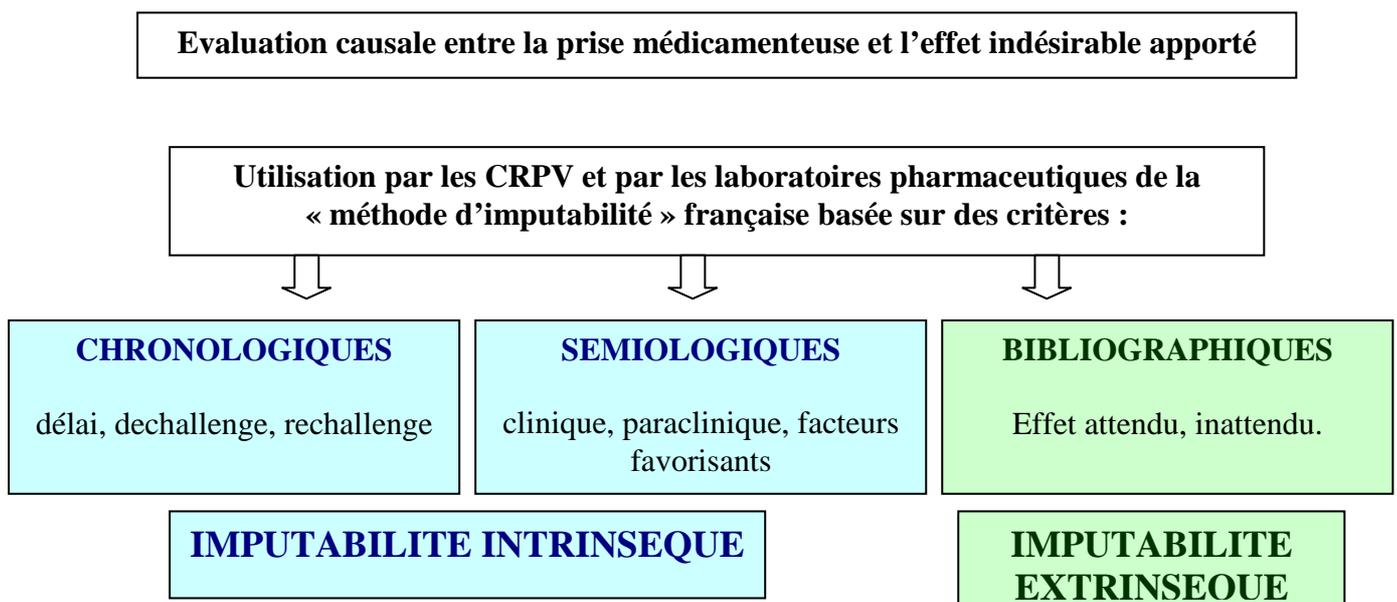
### a. Validation des données : qualité

#### Analyse de chaque dossier :

- Informativité
- Imputabilité : degré de probabilité pour une relation causale médicament – effet indésirable.

#### Analyse globale de l'ensemble du dossier : alerte ?

### b. Imputabilité



### **Imputabilité extrinsèque :**

Basée sur les données de la littérature.

- Dictionnaire du médicament
- Ouvrages de référence
- Publications scientifiques
- Bases de données informatiques.

Il s'agit de qualifier le degré de nouveauté de l'effet indésirable et de sa notoriété.

**Imputabilité intrinsèque :** Basée sur analyse du cas

### **Critères chronologiques :**

- Délai d'apparition de l'EI / prise du médicament (challenge)
- Evolution de l'EI à l'arrêt du traitement (déchallenge)
- Conséquences de réadministration du traitement (rechallenge) involontaire ou fortuite sauf exploration particulière en milieu spécialisé.

### **Critères sémiologiques :**

- Sémiologie évocatrice ou non du rôle du médicament ou présence de facteurs favorisants (surdosage sous IR)
- Recherche de causes non médicamenteuses à l'EI (diagnostic différentiel)
- Existence d'examens de laboratoires spécifiques (visée étiologique seulement pour le couple EI-médicament)

**➔ Score le plus informatif : CSB**

## **5. Obligation de signalement**

Tout médecin, chirurgien dentiste, ou sage-femme ayant constaté un EIG ou un évènement indésirable inattendu susceptible d'être dû à un médicament doit faire la déclaration immédiate au centre de pharmacovigilance.

Tout pharmacien ayant eu la connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament qu'il a délivré doit le déclarer au centre de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le Centre Régional de Pharmacovigilance.

*Décret du 13 Mars 1995*

### **a. informations optimales pour déclarer un EI**

#### **Identification du patient :**

- Nom, Prénom, sexe, âge, poids, taille
- Facteurs favorisants, antécédents médicaux
- Si grosses : stade (trimestre)
- Département de résidence

#### **Description du médicament pris avant survenue de l'évènement indésirable :**

- Nom de spécialité ou principe actif (DCI)
- Voie d'administration, posologie
- Date de début de traitement, date d'arrêt d'un ou des produits, réintroduction éventuelle.
- Indication
- N° de lots (vaccins, dérivés du sang +++)

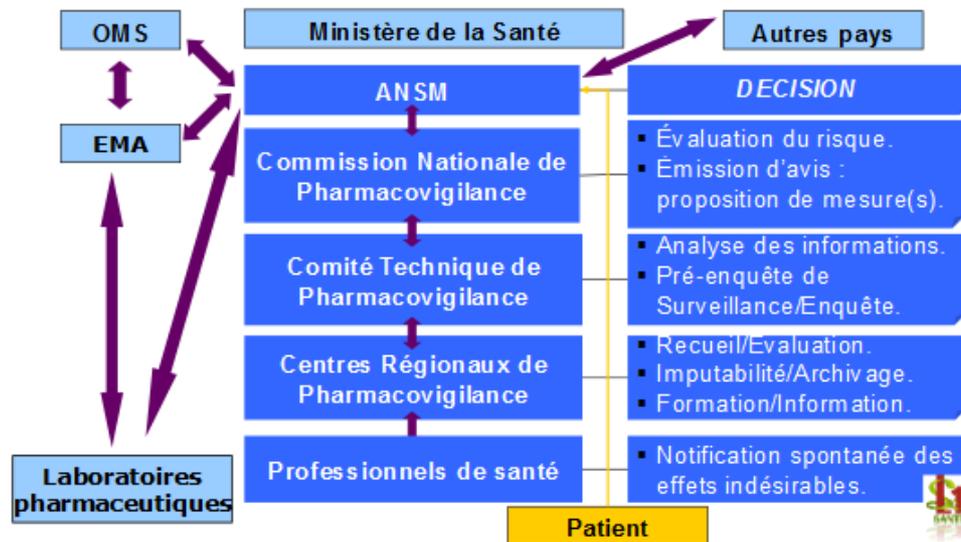
#### **Description la plus complète possible de l'évènement :**

- Nature de l'évènement
- Date de survenue des symptômes, durée de l'effet
- Description des symptômes la plus précise possible.
- Gravité et évolution.

**Coordonnées précises du notificateur et / ou de ses correspondants.**

**Documents utiles (ordonnances, compte-rendu d'hospitalisation, résultats biologiques, etc.)**

## 6. Organisation de la pharmacovigilance nationale.



31 CRPV à l'échelon national  
Réseau coordonné par l'ANSM  
Application Nationale

## Acteurs de la Pharmacovigilance



## **II) PHARMACOVIGILANCE EUROPEENNE**

Réseaux de systèmes nationaux

Chaque état membre responsable des activités de pharmacovigilance sur leur territoire.

Coordination via :

1 : Le groupe de travail européen de pharmacovigilance (PhVWP)

2 : Comité des médicaments ç usage humain (CHMP)

3 : Groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée (CMD)

### **1. Rôle des états membres**

- Recueillir, enregistrer et évaluer les données de pharmacovigilance.
- Transmettre les effets indésirables à l'EMA / aux laboratoires.
- Informer l'EMA / Commission / les laboratoires / les états membres des mesures prises sur le territoire.
- Promouvoir et encourager le signalement des effets indésirables par les professionnels de santé.
- Participer et collaborer aux travaux du CHMP et du PhVWP
- Veiller à l'application des décisions de la commission européenne.

L'état membre = rapporteur (procédure centralisée)

L'état membre de référence (procédure de reconnaissance mutuelle)

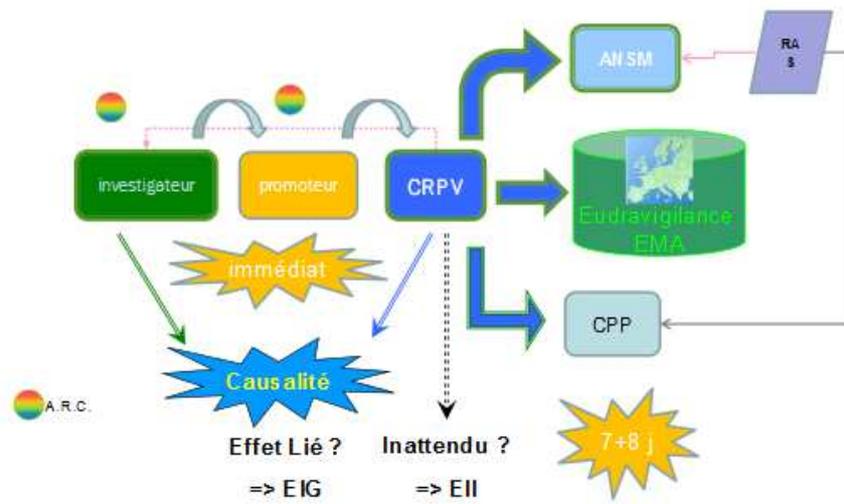
➔ Responsable de l'évaluation des données de PV et rédaction des rapports d'évaluation

concernant :

- Les données sur les EI
- Les PSURs
- Les études post-marketing
- Les demandes de modification du RCP
- Les demandes de renouvellement de l'AMM

### III) PHARMACOVIGILANCE DES ESSAIS CLINIQUES

Patients :	Sources de l'information
Investigateurs :	Collecte et analyse des informations
Promoteur :	Responsabilité légale, financière, contrôle qualité
Instances de contrôle :	CPP, Autorités de Santé (ANSM, EMA)
Rôle des CRPV :	Dans la prise en charge de la vigilance des études cliniques.



### CONCLUSION

Diminuer le nombre de médicaments (si possible)

Interroger les patients dont antécédents

Connaître les médicaments «à problèmes»

Attention passage médicament «connu» vers nouveau médicament

Attention aux facteurs de risque : enfant, femme enceinte, patient âgé

Y penser (tendinite...)