

Dr. Guergouri F.Z

LA PHARMACOVIGILANCE

I- Introduction :

Dès l'autorisation de mise sur le marché (AMM), débute la phase IV d'études des médicaments. Des années durant, elle doit chercher à recenser les effets indésirables et identifier les interactions médicamenteuses fâcheuses établissant ainsi les critères d'innocuité :

Pharmacovigilance

L'étude des effets indésirables des Médicaments s'appelle la Pharmacovigilance. La pharmacovigilance a pour objet la surveillance et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain.

*La Pharmacovigilance concerne tous les médicaments .

*La pharmacovigilance reste une étape *obligatoire* dans l'étude de tout médicament après sa commercialisation (phase IV). En effet, les études de phase I, II, III ne s'adressent qu'à un *nombre restreint de sujets* (quelques centaines) et le plus souvent dans des *conditions privilégiées* : milieu hospitalier, surveillance intensive, essais de durée limitée, minimum d'associations médicamenteuses ou d'utilisation chez les sujets à risque (enfant, personnes âgées, femme enceinte, insuffisants rénaux ou hépatiques...). Après sa commercialisation, le médicament se prescrit avec moins de précaution et des effets indésirables jusque-là méconnus peuvent apparaître.

En définitive, les essais cliniques sont adaptés à la validation de l'effet clinique du médicament, mais surtout pas à la détection des effets indésirables.

1962 : Un an après le drame de la thalidomide, l'OMS a invité les 12 états membres à entreprendre un recueil systématique des observations des effets indésirables au niveau de leur territoire.

Ceci, correspond à la naissance officielle de la pharmacovigilance.

1968-1970 : Création d'un centre mondial expérimental (Virginie, USA) pour rassembler et faire circuler les informations en provenance des états membres.

1978 : Les structures techniques (informatique, impression, correspondance) sont transférées en Suède dans le service des médicaments. Actuellement, beaucoup de pays collaborent régulièrement avec ce système international.

II- Définition :

La pharmacovigilance peut être définie comme une branche de la pharmacologie consacrée à l'étude et à la prévention des effets indésirables des médicaments.

Elle comprend :

- Le recueil des effets indésirables par les professionnels de santé, les patients et associations agréées de patients et les industriels .
- L'enregistrement et l'évaluation de ces informations
- La mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques
- L'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies
- La prise de mesures correctives (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit) et la communication vers les professionnels de santé et le public
- La communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament
- La participation à la politique de santé publique de lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse

La pharmacovigilance s'appuie sur une base réglementaire : lois, décrets, directives, bonnes pratiques de pharmacovigilance publiées par arrêté.

Le système de pharmacovigilance comprend :

Un échelon national

- **ANSM** « Agence nationale de sécurité du médicament » (département de pharmacovigilance)
- La Commission nationale de pharmacovigilance et de son comité technique

Un échelon régional

- Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)

Autres acteurs

- Les professionnels de santé
- Les patients et/ou les associations de patients
- Les entreprises du médicament

Le département de pharmacovigilance échange avec des institutions internationales telles que l'OMS qui dispose d'un centre collaborateur de référence en pharmacovigilance (Uppsala Monitoring Center) ou avec d'autres autorités de santé (aux USA, au Japon) ...

***En fait, un service de pharmacovigilance doit être créé au niveau de toute entreprise exploitant un médicament.**

***C'est l'organisation mondiale de la santé qui chapeaute l'ensemble de la pharmacovigilance mondiale, mais chaque pays possède la sienne propre.**

III- La pharmacovigilance en pratique :

1- Que déclarer?

En priorité et de façon obligatoire, les effets « graves » et aussi les effets « inattendus »

· Tout effet indésirable « **grave** » (léthal, 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).

· Tout effet « **inattendu** »

2- Qui doit déclarer?

Les professionnels de santé

En priorité les prescripteurs : médecins, chirurgiens-dentiste .

Cependant, tout autre professionnel de santé (pharmacien, infirmier, kinésithérapeute...) ayant observé un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit peut également en faire la déclaration auprès du centre régional de pharmacovigilance dont il dépend.

3- A qui déclarer?

Au Centre Régional de Pharmacovigilance

(et non pas à la firme pharmaceutique commercialisant le médicament suspect).

4- Quand déclarer?

Immédiatement .

5- Comment déclarer ?

La transmission de l'information sur les effets indésirables entre le praticien et le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) doit se faire par le moyen le plus simple pour le déclarant:

- courrier postal : simple lettre ou en remplissant la fiche de déclaration de pharmacovigilance
- appel téléphonique
- fax
- courrier électronique
- site internet

***L'idéal reste, bien sûr, l'utilisation de la **fiche de pharmacovigilance** qui sera adressée au CRPV par courrier postal ou électronique.

Une déclaration doit comporter au minimum les informations suivantes :

- Une source identifiable (le notificateur),
- Un patient identifiable,
- Le nom du produit suspecté et le numéro de lot ;
- La nature de l'effet indésirable.

La notification peut aussi comprendre des copies de comptes-rendus d'hospitalisation, de courriers médicaux et d'examens complémentaires.

IV- L'imputabilité :

L'imputabilité est une démarche de type probabiliste. La méthode utilisée par la pharmacovigilance française consiste à apprécier le lien de causalité possible pour chaque médicament. Etablie par le CRPV, elle sépare imputabilité " intrinsèque " et imputabilité " extrinsèque ".

1) L'imputabilité " intrinsèque " (I)

Elle concerne le lien de causalité entre l'effet indésirable observé et les divers médicaments pris par le malade. Elle repose sur l'analyse de critères chronologiques et sémiologiques.

1.1 Les critères Chronologiques (C)

- délai de survenue de l'effet indésirable
- évolution à l'arrêt
- réintroduction éventuelle

1.2 Les critères Sémiologiques (S) sont au nombre de 4 :

- Signes cliniques évocateurs,
- Facteurs favorisants éventuels,
- Autres étiologies non médicamenteuses recherchées,
- Examens complémentaires spécifiques réalisés.

2) L'imputabilité " extrinsèque " repose sur la connaissance bibliographique d'effets indésirables identiques attribués à un médicament donné. Elle est établie par le CRPV à partir des ouvrages de référence en Pharmacovigilance, des publications préalables ou des cas enregistrés dans les bases (nationales ou internationales) de données de Pharmacovigilance.

V- Exemples de médicaments retirés du marché :

La surveillance du médicament, par les centres de pharmacovigilance, dès sa commercialisation, a permis de retirer de l'arsenal thérapeutique, les médicaments, jugés dangereux.

Quelques effets indésirables responsables de leur retrait sont résumés dans le tableau suivant :

Date	Médicaments	Effets indésirables observés
1978	Bismuth (sels)	Encéphalopathies myocloniques
1982	Amidopyrine (analgésique)	Toxicité hématologique, effet cancérigène suspecté
1982	Bénoxaprofène (AINS)	Accidents toxiques variés
1984	Antraféline (Stakane)	Effet cancérigène suspecté
1984	Phénylbutazone (injectable)	Agranulocytoses
1987	Clométacine	Hépatites aiguës ou chroniques
1987	Triazolam (0.50 mg)	Syndrome d'amnésie
1989	Chlorure de potassium (cp)	Sténoses et perforations intestinales
1990	Sécobarbital (Binocotal)	Toxicomanies
1992	Acide tiénilique (Diflurex)	Hépatites cytolytiques parfois mortelles
1992	Glafénine (Glifanan)	Réactions anaphylactiques
1992	Triazolam (0.25 mg)	Syndrome d'amnésie
1995	Oxéladine (Paxéladine)	Suspicion d'effet cancérigène chez l'animal
1995	Hydrosol polyvitaminé (inj)	Réactions anaphylactiques dues à l'excipient
1996	Flunitrazépam à 2 mg	Usage abusif par les toxicomanes

Thalidomide et Distilbène :

1- Le thalidomide est un médicament utilisé durant les années 1950 et 1960 comme sédatif et anti-nauséux, notamment chez les femmes enceintes. Or, on découvrit qu'il provoquait de graves malformations congénitales. D'abord occultés ou niés par le fabricant, ces effets tératogènes furent au cœur d'un scandale sanitaire qui aboutit au retrait du médicament du marché mondial à partir de 1961. Aujourd'hui, le thalidomide est de nouveau utilisé de façon contrôlée pour ses propriétés immunomodulatrices et antitumorales.

Cette tragédie eut un effet accélérateur important dans la mise en place de normes plus strictes de sécurité sanitaire pour la mise sur le marché des médicaments et des produits chimiques comme les pesticides. Ce scandale fut un déterminant de la création du centre mondial de pharmacovigilance, aujourd'hui basé à Uppsala en Suède.

2- Le **diéthylstilbestrol (DES)** est un diphenol de synthèse aux propriétés œstrogéniques puissantes.

D'abord prescrit par des médecins en 1938 aux femmes qui subissaient des avortements à répétition ou des accouchements prématurés, le DES fut alors considéré comme un moyen sécuritaire de prévenir ces avortements à répétition et ces accouchements prématurés.

Dans les décennies qui ont suivi les premières prescriptions, un certain nombre d'anomalies génitales ont été rapportées chez les enfants nés de mères ayant pris du DES pendant leur grossesse (les « enfants DISTILBENE ») : Chez les filles, dès la puberté, ont été rapportées des malformations génitales plus ou moins typiques, des risques augmentés de cancer du vagin (adénocarcinome à cellules claires du vagin), et de nombreux cas de stérilité. Chez les garçons, les effets sont moins visibles, mais il a été rapporté des cas de sténose de l'urètre, des kystes de l'épididyme, des malformations de l'urètre, des testicules non descendus (cryptorchidie), et des cas d'hypotrophie testiculaire ainsi qu'une diminution de la qualité du sperme (oligospermie).

Le Distilbène, qui n'a plus jamais été prescrit chez la femme enceinte depuis 1983, continue actuellement d'être prescrit aux patients ayant des métastases de cancer de la prostate, où il a fait preuve de son efficacité.