

# LA PHARMACOVIGILANCE

## 1/ Introduction: La Sécurité des Médicaments

"Pour suivre le traitement, vous devez être en très bonne santé, parce que, en plus de la maladie, vous devez supporter le médicament." *Molière (1622-1673)*

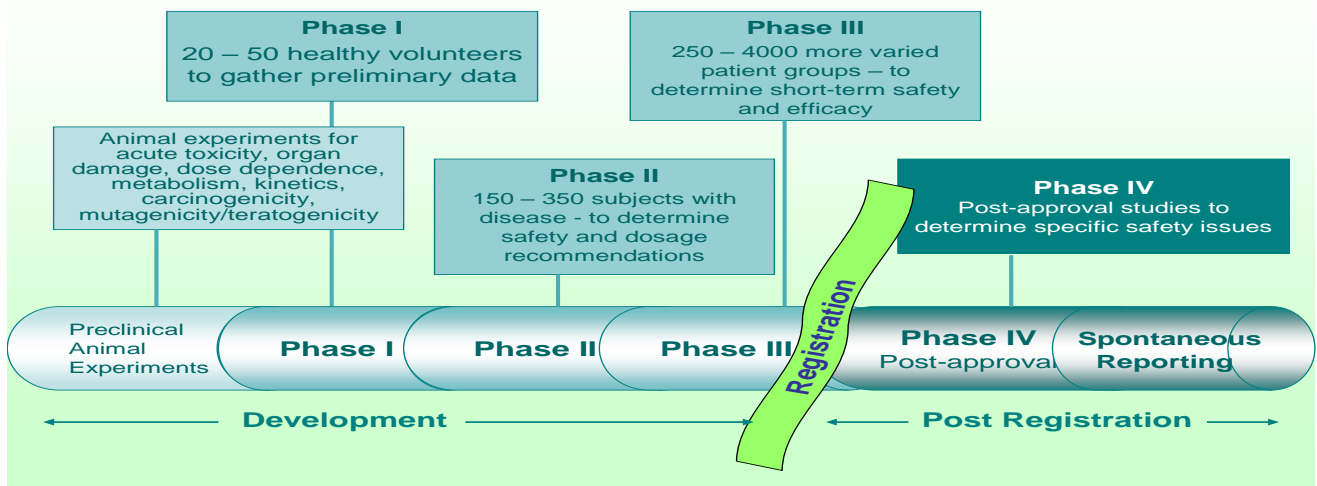
La valeur thérapeutique des médicaments et des produits de santé est aujourd'hui bien reconnue

- Réduction de la morbi-mortalité
- Éradication de certaines maladies
- Prolongation de l'espérance de vie
- Amélioration de la qualité de la vie

La sécurité a été le moteur de la réglementation sur le médicament :

- **29.01.1848**: un adolescent décède lors d'une anesthésie au chloroforme.
- **1893**: fondation d'une commission et début de la collecte de notifications
- **1936**: 107 décès aux USA secondaires à l'usage du diéthylène glycol
- **1964**: Le Royaume Uni a lancé le système des **"yellow cards"**
- **1965**: L'Union Européenne a mis en place les Directives 65/65
- **1968**: Lancement du Programme OMS "International Drug Monitoring"

## Clinical development of medicines



Tout médicament possède, à des niveaux variables, les 4 effets suivants :

- Effets pharmacodynamiques caractérisant l'activité du ou des principes actifs = effets thérapeutique attendu.
- Effets latéraux : effets non recherchés mais indissociables de l'effet principal .
- Effets indésirables : manifestations nocives, connues, non recherchées, dont la fréquence est variable (statistique)

Effets toxiques : manifestation dose-dépendante (zone toxique) = pour doses supérieures aux doses thérapeutiques = toxicovigilance.

## II/ LES PHASES CLINIQUES :

### **LA PHASE I :**

- Principal objectif est de déterminer la dose maxima tolérable (DMT).
- Le choix de la voie d'administration est guidé par l'expérimentation animale et l'objectif thérapeutique.
- la toxicité des médicaments est à la fois attendue et recherchée (signe d'intolérance)

### **LA PHASE II :**

- L'objectif est de prouver et trouver les activités des molécules.
- La molécule est administrée plusieurs fois au même malade DOSE-EFFET
- Les notions de pharmacocinétique sont appliquées

### **LA PHASE III :**

- Elle est destinée à prouver l'activité thérapeutique du produit.
- Elle comporte des études comparatives versus médicament de référence ou placebo.
- Le nombre de malade est limité – 3000-
- Mettre en évidence les facteurs de risque ( durée de l'exposition- population particulière)

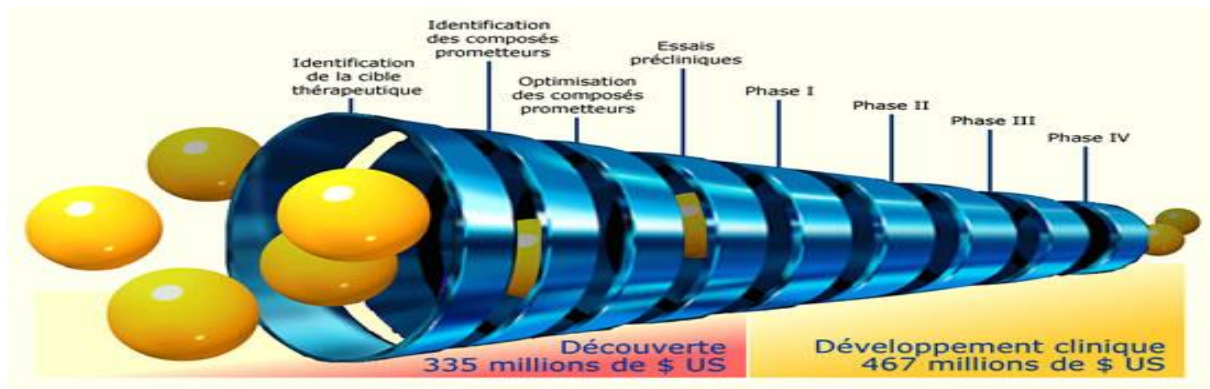
### **LA PHASE IV :**

- Elle palie aux facteurs limitant de la phase III.
- C'est une phase post-AMM ou pharmacovigilance épidémiologique ou post marketing surveillance (PMS)
- En effet, une fréquence faible d'effets indésirables nécessite un nombre important de sujets pour être mis en évidence. Les essais de phase II et III impliquent au maximum quelques milliers de patients, de plus sélectionnés (critères d'exclusion).
- La phase IV correspond à une utilisation « pratique » : nombre important, durée de traitement variable et croissante, patients tout-venant, conditions de vie variables, polymédication...
- On multiplie ainsi les « chances » d'observer l'effet → élargissement de la population

## III/ Définitions d'épidémiologie :

- **Prévalence** : nombre de cas, de malades ou d'un effet secondaire existant ou survenant dans une population déterminée sans distinction des cas anciens ou nouveaux
  - Ex : La prévalence des suicides dans la population des jeunes de 15-25 ans est de 1/10 000 (0,01%)
  - La prévalence des la toux est de 10% dans une population de 100 000 adultes prenant des IEC.
- **Incidence** : nombre de cas nouveaux pendant une période donnée dans une population déterminée
  - Ex : l'incidence annuelle des suicides chez les jeunes de 15 -25 ans est de 1/100 000 (0,001 %)

MAIS les effets indésirables (EI) sont une réalité, connus depuis longtemps et peuvent devenir un facteur de risque pour la santé individuelle ou collective



### *Coût des EI*

- France : **2,2 milliards** de francs/an soit 1,2 % du budget global des hôpitaux publics (1996)
- Grande-Bretagne et Irlande du Nord: **£446 millions**/année (2006)
- Le coût lié à la morbidité et à la mortalité des médicaments a dépassé **\$177.4 milliards** en 2001
- Les EI coûtent d'avantage à la société que les médicaments eux-mêmes

### **IV/ PHARMACOVIGILANCE:**

**A/ Définition :** La science et les activités relatives à obtenir des indications systématiques sur des liens de causalités probables liées à l'utilisation du médicament et l'apparition des effets indésirables et de tout autre problème *Définition de l'OMS (1972)*

#### **B/ BUT :**

- Détecter le plus rapidement les effets adverses
- Valider ces effets prévisibles ou imprévisibles
- Quantifier leur importance
- Essayer de comprendre leurs mécanismes son rôle est donc **PREVENTIF**

Quand on soupçonne un effet indésirable il convient de préciser:

**Sa réalité** : si un événement imprévu survient pendant la prise d'un médicament, il n'est pas forcément lié à ce médicament. Il faut donc le décrire cliniquement et biologiquement.

**Son imputabilité** : l'événement est-il lié et imputable au médicament X?

Il faut établir une relation cause-effet .

L'imputabilité: est le nom qui correspond à l'adjectif "Imputable" synonyme "d'attribuable".

L'imputation: est le nom qui correspond au verbe imputer (du latin « imputare » : "porter au compte de")

L'imputabilité en pharmacovigilance est l'évaluation clinique systématisée du lien causal susceptible d'exister entre un événement indésirable et l'administration d'un médicament.

Il est vivement conseillé de déclarer :

- Tout cas de surdosage,
- Toute exposition au cours de la grossesse,
- Toute observation de perte d'efficacité (notamment avec les vaccins, les contraceptifs,...)
- Tout autre effet ou situation ayant une conséquence néfaste, potentielle ou avérée pour la santé,
- Tout effet qu'il juge pertinent de déclarer.
- 

**« L'imputation relève du diagnostic médical et fait largement appel aux connaissances et à l'expérience de la personne » Pr G-Lagier**

*L'imputabilité est une caractéristique difficile à certifier :*

- Incertitudes sur la réalité des prises et des doses
- Association médicamenteuses = 1 effet/plusieurs médicaments
- Rôle des excipients
- Mode d'administration (vitesse, concentration...)

L'imputabilité est étudiée selon deux critères : diagnostique et bibliographique

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES	Effet Indésirable
Sémiologique	Absence de spécificité
Chronologiques	Délai d'apparition des symptômes après introduction du médicament <input type="checkbox"/> Évolution après arrêt du médicament (Dechallenge) <input type="checkbox"/> Évolution après Ré administration du médicament (Rechallenge)
Confirmation par des examens paracliniques	Peu d'examens complémentaires disponibles Dosages plasmatiques, AC spécifiques
Élimination des Diagnostics différentiels	la cause médicamenteuse est un diagnostic d'élimination

**BIBLIOGRAPHIE : *n'est pas un critère de diagnostic***

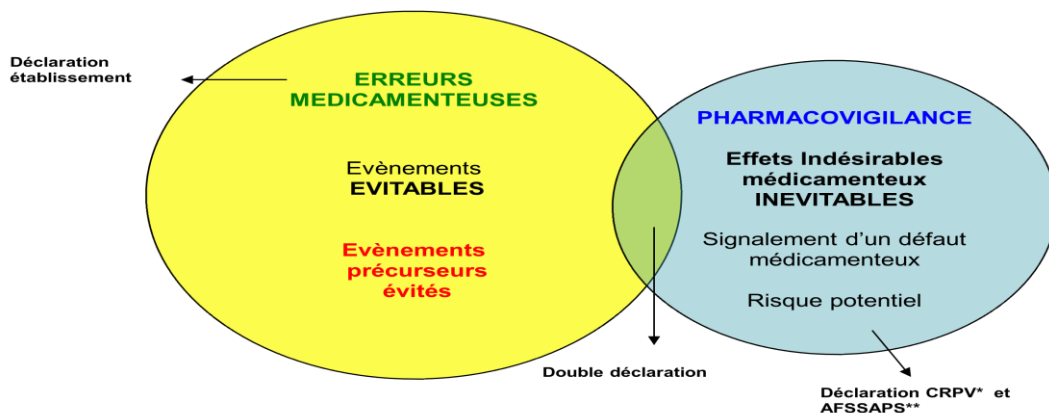
- La description de cas semblables dans la littérature ne signifie pas que pour le cas présent il s'agit d'un EIM
- L'absence de description de cas semblables dans la littérature ne signifie pas qu'il ne s'agit pas d'un EIM

La fréquence des effets indésirables :

- **Très fréquent**  $\geq 1/10$
- **Fréquent**  $\geq 1/100$
- **Peu fréquent**  $\geq 1/1\ 000$
- **Rare**  $\geq 1/10\ 000$
- **Très rare**  $\geq 1/100\ 000$
- 

**V/ L'ERREUR MEDICAMENTEUSE** : D'après le Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse (SFPC 2006):

- *Ecart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient*
- *Omission ou réalisation non intentionnelles d'un acte relatif à un médicament, à l'origine: d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient*
- N'est pas le fait d'un individu mais d'un dysfonctionnement dans l'organisation de la prise en charge médicamenteuse du patient
- Peut survenir à toutes les étapes du circuit du médicament et implique tous les professionnels de santé



\*CRPV: Centre régional de Pharmacovigilance  
\*\* AFSSAPS: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

## **VI/ Quels bénéfices de la Pharmacovigilance?**

### **A/ Le patient**

- Meilleures sécurité et confiance dans le système de santé.
- prise en charge plus rationnelle en cas d'EI

### **B/ La communauté**

- Diminution de la morbidité et de la mortalité
- En apprenant des expériences passées, nous pouvons protéger de nouveaux patients

***C/ Professionnels de santé***

- Une prise de conscience de la problématique
- Plus alertes à signaler un effet indésirable
- Information personnalisée devant tout effet indésirable.
- Amélioration continue de l'usage rationnel des médicaments
- Amélioration du dossier médical

***D/ Systèmes de Réglementation et de soins***

- Plus d'information pour prendre les décisions
- Détection des dysfonctionnements et amélioration des procédures de qualité
- Amélioration du dossier médical
- Amélioration de l'usage rationnel du médicament
- Diminution des dépenses

***E/ Programmes de Santé***

- ❖ Réduire les échecs et les résistances aux traitements
- ❖ Réduire les conséquences et le coût des médicaments
- ❖ Améliorer la pratique clinique
- ❖ Promouvoir l'usage rationnel des médicaments
- ❖ Meilleure confiance du public dans les programmes de santé
- ❖ Participer à la recherche et à la formation

***F/ Industrie Pharmaceutique***

- Améliorer l'éthique et l'image de marque
- Protéger contre les fausses rumeurs
- Réduire les frais de dédommagement

**VII/ CONCLUSION:**

La Pharmacovigilance reste une responsabilité partagée entre tous les acteurs du système de santé dans une ambiance de confiance, de confidentialité, de concertation et de synergie.