

Historique et origines

Etude d'un cas : le Thalidomide (1961-1962), décrit comme étant le plus grand désastre lié à un médicament

Utilisé comme hypnotique et antiémétique dans la grossesse jeune

Les femmes traitées ont donné naissance à des enfants atteints de phocomélie (environ 10 000 cas recensés en Allemagne)

Retrait immédiat du marché

Conséquences

Le renforcement des exigences d'études de tératogénèse avant l'octroi d'une AMM à un nouveau médicament

Création des premiers organismes chargés de suivre les médicaments après leur mise sur le marché : naissance de la pharmacovigilance

Définition

Toute activité tendant à obtenir des indications systématiques sur les liens de causalité probables entre médicaments et réactions adverses dans une population

C'est une étape indispensable dans l'étude de tout médicament après sa commercialisation (phase IV).

Durant des années, elle doit **chercher à évaluer et quantifier sur de grandes populations**, en situation réelle, l'efficacité, les risques et l'usage des médicaments

Rôle et intérêt

Les essais cliniques de phase I, II et III sont limités :

Par le nombre de personnes qu'ils couvrent : non représentatif de la population

Par les critères d'inclusion, d'exclusion

Ils ne permettent donc pas de déceler tous les risques

Il est nécessaire de maintenir l'évaluation d'un médicament après sa mise à disposition d'une grande population et de créer un système de **suivi** souple et efficace au service du malade.

Objectifs

Déceler le plus précocement possible les effets indésirables graves et inattendus des médicaments nouvellement introduits

Etablir la fréquence des effets connus ou nouvellement introduits

Développer la formation et l'information en matière d'effets indésirables des médicaments

Susciter des études sur les mécanismes et les conséquences des effets indésirables des médicaments.

Donner des avis techniques aux organismes ayant un pouvoir légal de décision sur l'autorisation d'utilisation et la réglementation des médicaments

Organisation du système de pharmacovigilance

La pharmacovigilance est constituée par un réseau dont l'élément de base est le praticien de la santé

1- Collecte les informations recueillies par les praticiens relatives à des effets secondaires constatés

2- centralisation des informations au niveau d'une structure gouvernementale chargée du suivi et est liée aux structures de décision (ministères). En Algérie il s'agit du Centre National de Pharmacovigilance et de Matériorivigilance (CNPM).

Organisation du système de pharmacovigilance

Les " signalements " notifiés par les professionnels de santé seront évaluées, analysées validées et imputées et, si besoin, font l'objet d'enquêtes complémentaires.

Enregistrement dans la Banque nationale de pharmacovigilance.

Les résultats des enquêtes sont ensuite présentés à la **Commission nationale qui propose les mesures appropriées**

Les mesures appropriées

- Modification des informations délivrées sur le médicament en cause
- Restreindre l'AMM d'un médicament,
- Modifier sa posologie,
- Demander des études complémentaires ou à l'extrême
- Retirer le médicament : la suspension de sa commercialisation, en fonction de la gravité des effets signalés et de l'estimation de son rapport bénéfice/risque.

Fonctionnement

A - Recueillir les données : notification spontanée ou recueil orienté

B- Evaluer les données

C- Etudier les effets indésirables

D- Informer l'organisme d'autorité

A 1- Notification spontanée

C'est la signalisation à une autorité centrale les effets indésirables suspectés par le personnel de santé : (malade, médecin, pharmacien, fabricants de médicaments)

Tout effet indésirable « grave » ou inattendu doit être obligatoirement déclaré, même s'il mentionné ou non dans le RCP

La déclaration se fait par tous les moyens de communications à disposition : téléphone, courrier, fax, e-mail et fiche de déclaration spécifique

Les éléments d'information recueillis seront analysés

A 2- Le recueil orienté

Déclenché à la suite d'alertes suscitées par les notifications spontanées

Il se fait dans le cadre d'enquêtes, Elles peuvent porter sur

Un médicament,

Une pathologie particulière (neuropathie, hémopathie) ou

Une population donnée (sujets âgés).

Analyser le nombre de faits rapportés sur le nombre de patients traités.

B- Evaluation

L'autorité a pour rôle d'évaluer l'effet indésirable qui peut :

Entraîner ou prolonger une hospitalisation

Entraîner une invalidité ou une incapacité importante ou durable

Déterminer une anomalie ou une malformation congénitale

Mettre en danger la vie du patient, être fatal

L'effet peut être inattendu et non répertorié dans la bibliographie

C- Imputabilité

Il s'agit de déterminer à quel point le médicament est responsable de la survenue l'effet indésirable rapporté donc établir un lien de causalité entre l'effet observé et la prise du médicament

Deux types :

Cours de pharmacologie générale – 3^{ème} année pharmacie
 Faculté de médecine de Constantine – Département de pharmacie
Pharmacovigilance

Imputabilité intrinsèque : méthodes d'évaluation spécifiques. Elle repose sur l'analyse de critères chronologiques et sémiologiques
 Imputabilité extrinsèque : bibliographie

Imputabilité intrinsèque

Critères chronologiques : Correspond au délai de survenue de l'EI, à l'évolution, à l'arrêt et à la réintroduction du médicament.

Ces critères permettent d'obtenir un score chronologique : C0 à C3

Critères chronologiques C0 : chronologie incompatible, C1 : chronologie douteuse, C2 : chronologie plausible, C3 : chronologie vraisemblable,

Administration	Délai d'apparition					
	suggestif		compatible		incompatible	
	Ré-administration					
	+	0	-	+	0	-
Arrêt						
Evolution suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1
Evolution non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1
Evolution non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1

Critères sémiologiques

S1 : sémiologie douteuse, S2 : sémiologie plausible, S3 : sémiologie vraisemblable,

Sémiologie	Evocatrice			Autres éventualités		
	Examen complémentaire spécifique fiable					
	+	0	-	+	0	-
Autre explication						
Absente	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Possible	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Imputabilité intrinsèque

Le croisement des scores permet de définir l'imputabilité intrinsèque. Elle est dite

I0 : Paraissant exclu, I1 : Douteux, I2 : Plausible, I3 : Vraisemblable, I4 : Très vraisemblable

		Sémiologie		
		S ₁	S ₂	S ₃
Chronologie	C ₀	I ₀	I ₀	I ₀
	C ₁	I ₁	I ₁	I ₂
	C ₂	I ₁	I ₂	I ₃
	C ₃	I ₃	I ₃	I ₄

L'imputabilité extrinsèque

Repose sur la connaissance bibliographique d'effet indésirable identique attribué à un médicament donné.

Elle est établie à partir des ouvrages de référence (des publications préalables ou des cas enregistrés dans les banques (nationales ou internationales).

Elle est codée selon un score « B » « bibliographique

S'étalant de B 0 (aucune mention antérieure de cet effet indésirable) à B 3 (effet notoire,).

Critères bibliographiques

B3 : effet notoire / décrit

largement décrit dans les ouvrages de référence : dictionnaire des médicaments, Vidal

B2 : effet non notoire dans les documents usuels

Publié à une ou deux reprises avec une sémiologie différente ou un médicament voisin

B1 : effet non décrit

Non décrit dans la littérature

B0 : effet non décrit

Non décrit après recherche exhaustive dans la littérature

Exemples

L'augmentation du risque cardiovasculaire liée aux coxibs

Le diéthylstilbestrol est un estrogène de synthèse qui, prescrit à un grand nombre de femmes enceintes pour contrecarrer une menace d'accouchement prématuré (en réalité, il était inactif dans cette indication) a entraîné des cancers du vagin apparaissant chez les filles de 15 à 20 ans nées de mères traitées.