

PHARMACOVIGILANCE

Introduction :

Tout médicament possède, à des niveaux variables, les 3 effets suivants :

- **Effets pharmacodynamiques** caractérisant l'activité du ou des principes actifs = effets thérapeutique attendu.
- **Effets indésirables** : manifestations nocives, connues, non recherchées, dont la fréquence est variable
- **Effets toxiques** : manifestation dose-dépendante (zone toxique) = pour doses supérieures aux doses thérapeutiques.

Avant d'arrivée à l'étape de Commercialisation les médicaments passent par plusieurs étapes :

1° ETAPE PRE-CLINIQUE

2° ETAPE CLINIQUE

- Phase I: Pharmacologie humaine
- Phase II: Exploration thérapeutique
- Phase III: Confirmation thérapeutique
- Phase IV: Utilisation Clinique post AMM (**Pharmacovigilance**)

Pourquoi les essais cliniques ne permettent-ils pas de détecter tous les effets indésirables ?

- Effectifs trop faibles
- Durée des études trop courte
- Population d'âge restreint
- Conditions d'utilisation standardisées

Ce qui JUSTIFIE LA SURVEILLANCE APRES MISE SUR LE MARCHE

I/ Définition de la Pharmacovigilance :

Une discipline qui s'intéresse au recueil de tous les effets indésirables suite à la prise médicamenteuse. Elle :

- Etudie les effets indésirables survenant d'une façon imprévisible et non recherchée
- Elle s'intéresse à tous les effets nocifs provoqués par les médicaments à doses thérapeutiques
- 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

II/ 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

Quelques exemples d'effets secondaires avec retrait ou restriction importante du médicament correspondant suite à la pharmacovigilance :

- **1946:** la **Streptomycine** cause de la **surdité irréversible**
- **1961:** la **Thalidomide** cause des **malformations congénitales (phocomélie)**
- **1983:** la **Phénacétine** cause de la **néphrotoxicité**
- **1998:** le **Tolcapone** cause de l'**hépatotoxicité**
- **2001:** le **Cisapride** cause des **torsades de pointe**
- **2004:** le **Rofécoxib** cause des **infarctus ...**

III/ Organisation de la Pharmacovigilance :

La pharmacovigilance est constituée par un réseau dont l'élément de base est le praticien de la santé. Elle est basée sur :

- 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 Matérovigilance (CNPM).
- 3- Les " signalements " notifiés par les professionnels de santé seront évalués, analysés validés et imputés et, si besoin, font l'objet d'enquêtes complémentaires.
- 4- Enregistrement dans la Banque nationale de Pharmacovigilance

Les résultats des enquêtes sont ensuite présentés à **la Commission nationale qui propose** 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.

IV/ Fonctionnement :

A- Recueillir les données : Notification spontanée ou recueil orienté

A 1- Notification spontanée

- C'est la signalisation à une autorité centrale les effets indésirables suspectés par le personnel de santé ou public : (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).

B- Evaluer les données

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

La probabilité de responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un événement nocif

Deux types :

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

1) Imputabilité intrinsèque :

- ✓ **Critères chronologiques:**

- Intervalle entre l'administration et la survenue de l'effet indésirable
- Evolution à l'arrêt du traitement
- Ré administration éventuelle

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

DÉLAI DE SURVENUE DE L'ÉVÉNEMENT

- **Très suggestif:** ex: choc anaphylactique après quelques minutes
- **Incompatible:** délai insuffisant pour que l'événement apparaisse ; événement apparu avant prise médicament
- **Compatible:** autres cas

ÉVOLUTION DE L'ÉVÉNEMENT APRÈS L'ARRÊT DU MÉDICAMENT

- **Evolution Suggestive:** Régression de l'événement à l'arrêt du médicament
- **Evolution Non concluante:**
 - Lorsqu'il n'est pas établi de relation entre la régression de l'événement et l'arrêt du traitement (régression retardée par rapport à l'arrêt)
 - Ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles,
 - Ou évolution inconnue, Ou lésions de type irréversible, Ou médicament non arrêté
 - Ou Survenue d'un décès
- **Evolution Non suggestive:** évolution en défaveur de la responsabilité du médicament.
 - ✓ Absence de régression d'un événement de type réversible (*cytolyse hépatique ne régresse pas après un délai de 30 jours*)

INFLUENCE D'UNE ÉVENTUELLE RÉEXPOSITION AU MÉDICAMENT

- **R + :** Ré-administration positive, l'événement récidive,
- **R 0 :** Ré-administration non faite ou non évaluable
- **R - :** Ré-administration positive, l'événement ne récidive pas

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

C0 : Chronologie incompatible, C1 : Chronologie douteuse,
C2 : Chronologie plausible, C3 : Chronologie vraisemblable,

Administration	Délai d'apparition						
	Suggestif			Compatible			Incompat.
Arrêt	ré-administration						
	+	0	-	+	0	-	
Evolution suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Evolution non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Evolution non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

✓ Critères sémiologiques

- Sémiologie, signes évocateurs ou non de l'effet indésirable
- Examen complémentaire
- Existence ou non d'une autre étiologie possible

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

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

✓ **Score d'imputabilité intrinsèque:**

Le croisement des scores chronologiques et sémiologiques permet de définir l'imputabilité intrinsèque.

Chronologie	Sémiologie		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

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

2) 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,) :
B3 : effet notoire, bien décrit
B2 : effet non notoire, publié une ou deux fois avec une sémiologie
B1 : effet non décrit conformément aux définitions B2 et B3
B0 : effet paraissant tout à fait nouveau,

D- Informer l'organisme d'autorité:

Le Centre National de Pharmacovigilance et Matérovigilance *CNPM informe le ministère de la santé qui prendra les mesures adéquates.*

Nouvelles missions de la pharmacovigilance :

La notion de vigilance et son obligation, se sont étendues à d'autres secteurs que le médicament:

- L'hémovigilance (elle succède aux comités de sécurité transfusionnelle),
- La matériovigilance (suivi des dispositifs médicaux et matériels implantables),
- La biovigilance (contrôle et suivi de qualité et de l'innocuité des tissus et cellules employés pour les greffes)
- La réactovigilance (contrôle et suivi de qualité des réactifs de laboratoire).

L'ensemble des vigilances doit être coordonné dans chaque établissement de santé et fonctionner en réseau régional.

Conclusion :

La pharmacovigilance insiste sur le recueil et analyse des effets indésirables pour une éventuelle prévention