

**UNIVERSITE DE BATNA 2
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE
UNITE THEMATIQUE DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

LA PHARMACOVIGILANCE

Dr. ACHACHI.N

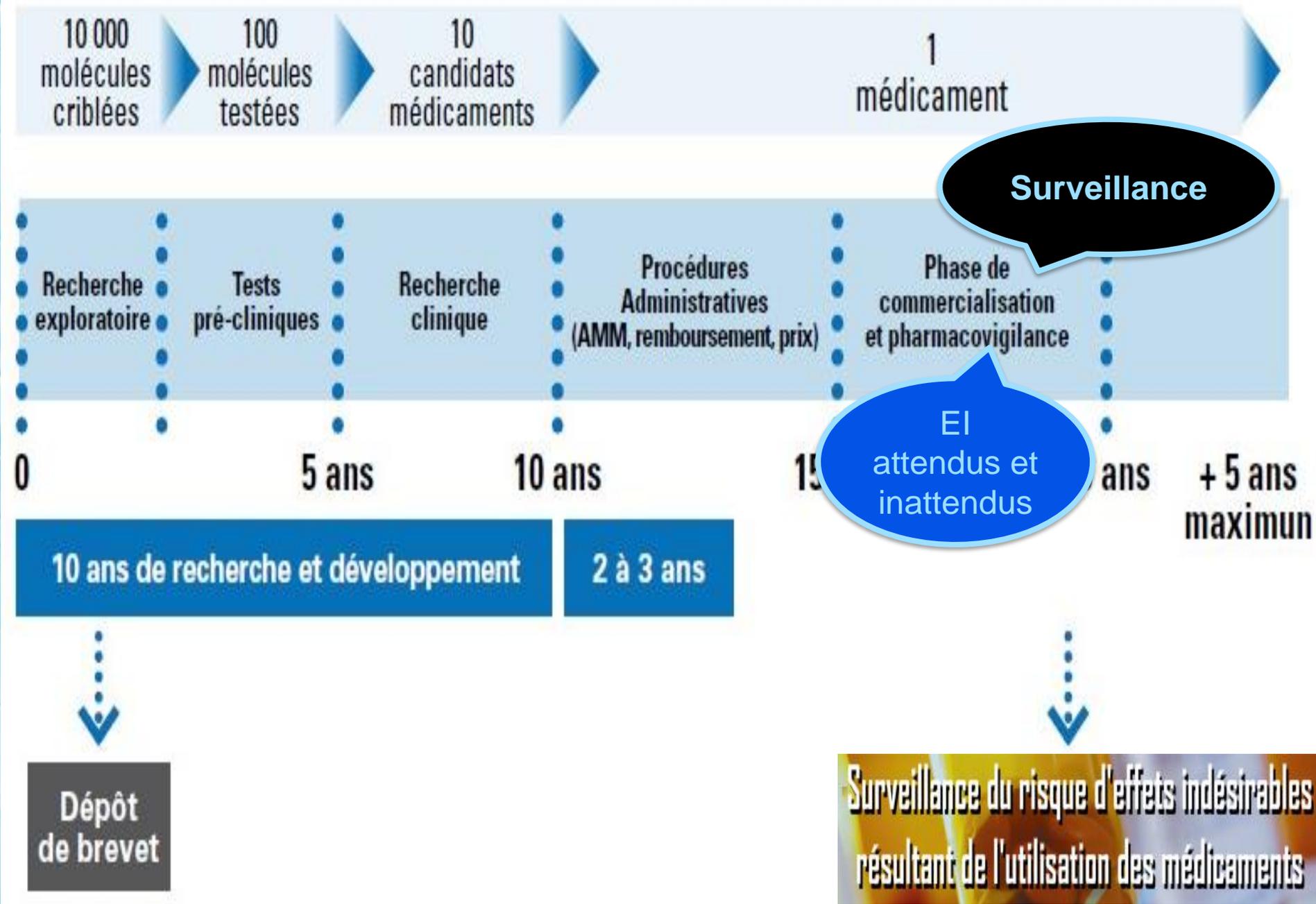
ANNEE UNIVERSITAIRE : 2020-2021



PLAN

- Introduction
- Historique
- Définition de la PV
- Objectifs de la PV
- Champs d'application
- Acteurs de la PV
- Organisation de la PV et méthodologie
- Exemple
- Conclusion





Les différentes étapes de la vie d'un médicament de la recherche à la commercialisation

Phase I
Essais sur 20 à 50 volontaires
sains pour réunir des
données préliminaires

Phase III
Essais sur 250 à 4000 groupes de
patients plus variés pour déterminer
l'innocuité et l'efficacité à court terme

ESSAIS PRECLINIQUES

- Le nombre d'animaux testés est limité.
- La durée d'observation est limitée.
- La différence de pharmacocinétique et de biotransformation du médicament est difficilement extrapolable à l'homme (métabolites différents)
- Certains effets ne seront pas détectés (troubles psychiques, allergie...).

ESSAIS CLINIQUES

- Le nombre de sujets inclus dans les essais cliniques est limité < 5000 personnes
- Sujets à risque sont écartés : enfant, vieillard, femme enceinte, Insuffisant Rénal, Insuffisant Hépatique.
- Absence d'information sur les effets d'une prise chronique et interaction médicamenteuse

Après commercialisation

- Conditions normales d'utilisation
- Erreurs ou échecs thérapeutiques
- Mauvaise qualité ou contre façon
- Dépendance, tolérance ou résistance
- Intoxications, toxicomanie
- Mauvaise information

Expérimentation
préclinique sur
l'animal

Phase I

Phase II

Phase III

Phase IV
Après mise
sur le marché

Notification
spontanée

Enregistrement

← Développement →

← Postenregistrement →

- **La pharmacovigilance :**

Surveillance du risque d'El survenu au décours de l'administration d'un **médicament** ou d'un **produit sanitaire à usage** humain dans les **CONDITIONS REELLES DE SON UTILISATION (Phase IV)**



HISTORIQUE

1959 : Le scandale de la thalidomide

1971-1977 : L'affaire Distilbène®
(diéthylstilbesrol)

1975 : Les sels de bismuth



HISTORIQUE

1963 L'OMS enjoint ses états membres à faire remonter des informations sur des médicaments ayant provoqués des réactions fâcheuses

1968 Création du WHO Drug Monitoring Center à Washington (puis à Genève en 1970 et enfin à l'Uppsala en Suède en 1978)

1972 En France : création des centres hospitaliers de PV, puis le CNPV en 1972, puis les CRPV en 1982

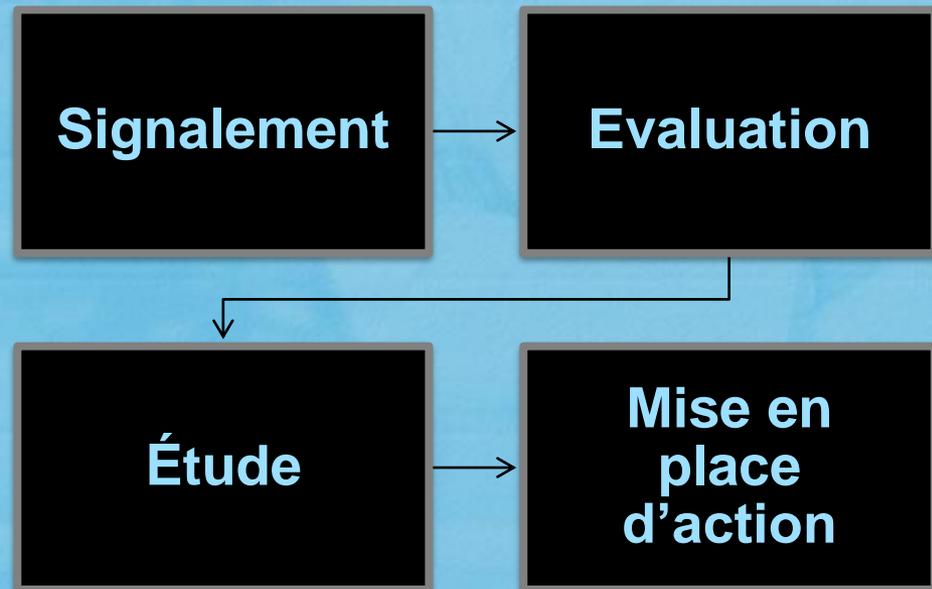
En Algérie : Le décret n° 98-192 du 3 juin 1998 et relatif à la création, organisation et fonctionnement du **CNPM**





DÉFINITION DE LA PV

- Une science ou activités relatives à la détection, l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des **effets indésirables** ou de **tout autre problème** lié aux médicaments. « OMS »



OBJECTIFS DE LA PV

Détection précoce des nouveaux EI

Établir la fréquence

Identifications des facteurs de risques

Comprendre le mécanisme et étudier les conséquences

Mise en œuvre des mesures nécessaires correctives



CHAMPS D'APPLICATION

Médicaments et les produits sanitaires à usage humain, possédants d'une AMM, ou sous ATU :

- Spécialités pharmaceutiques
- Préparations magistrales et hospitalières
- Préparations officinales
- Médicaments immunologiques (allergènes, vaccins sérum,...)
- Produits de thérapie génique
- Médicaments radio-pharmaceutiques
- Médicaments homéopathiques
- Certains produits diététiques

Pharmacovigilance

CHAMPS D'APPLICATION

Matérovigilance

- Dispositifs médicaux

Hémovigilance

- Produits sanguins labiles

Biovigilance

- Organes destinés la transplantation

Réactovigilance

- Réactifs

Cosmétovigilance

- Produits cosmétiques



APPLICATION DU DISPOSITIF DE LA PV

Utilisation normale

Mésusage

Erreurs et échecs thérapeutiques

Grossesse et allaitement

Interactions médicamenteuses

Mauvaise qualité ou contre façon

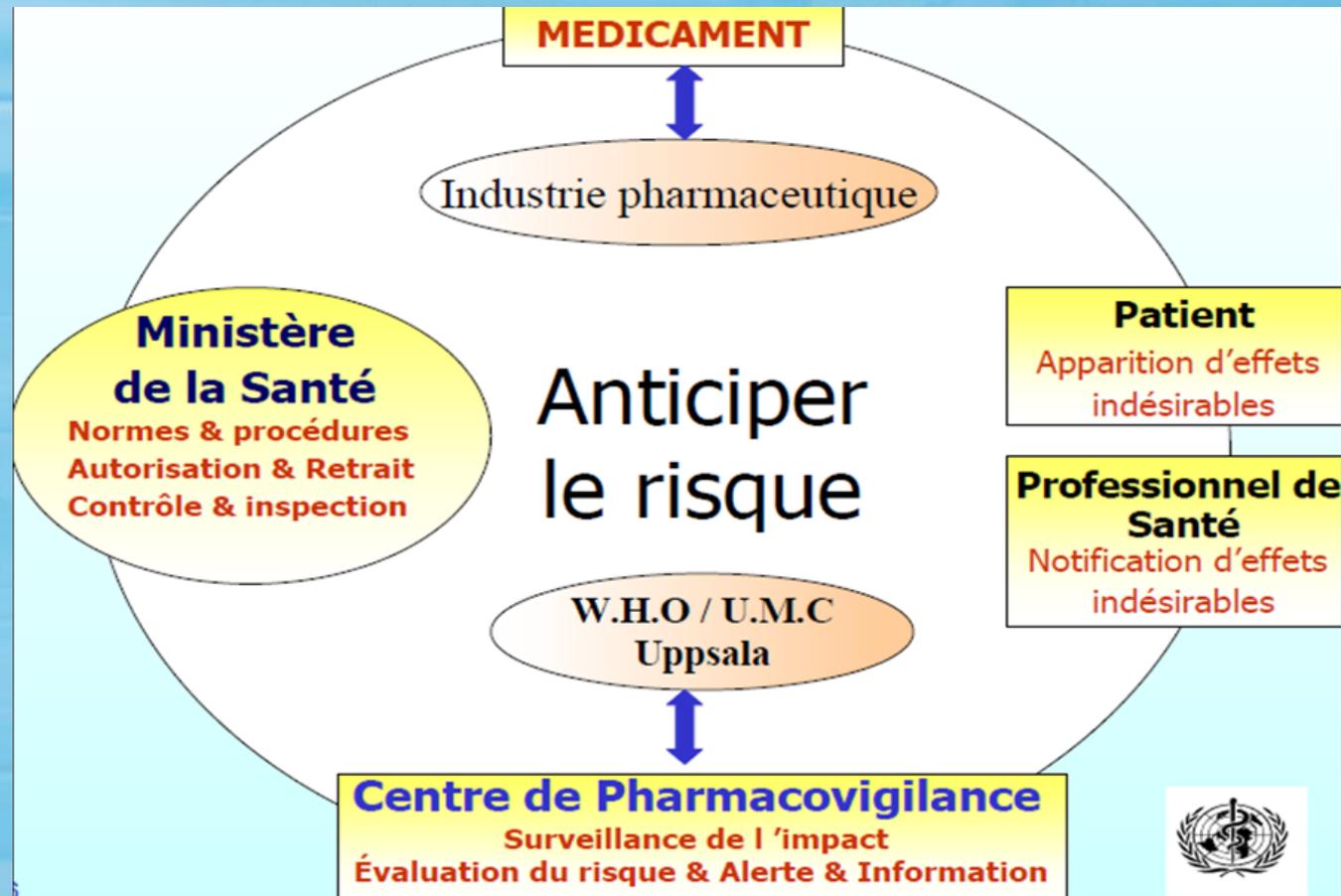
Intoxication

Dépendance, tolérance ou résistance

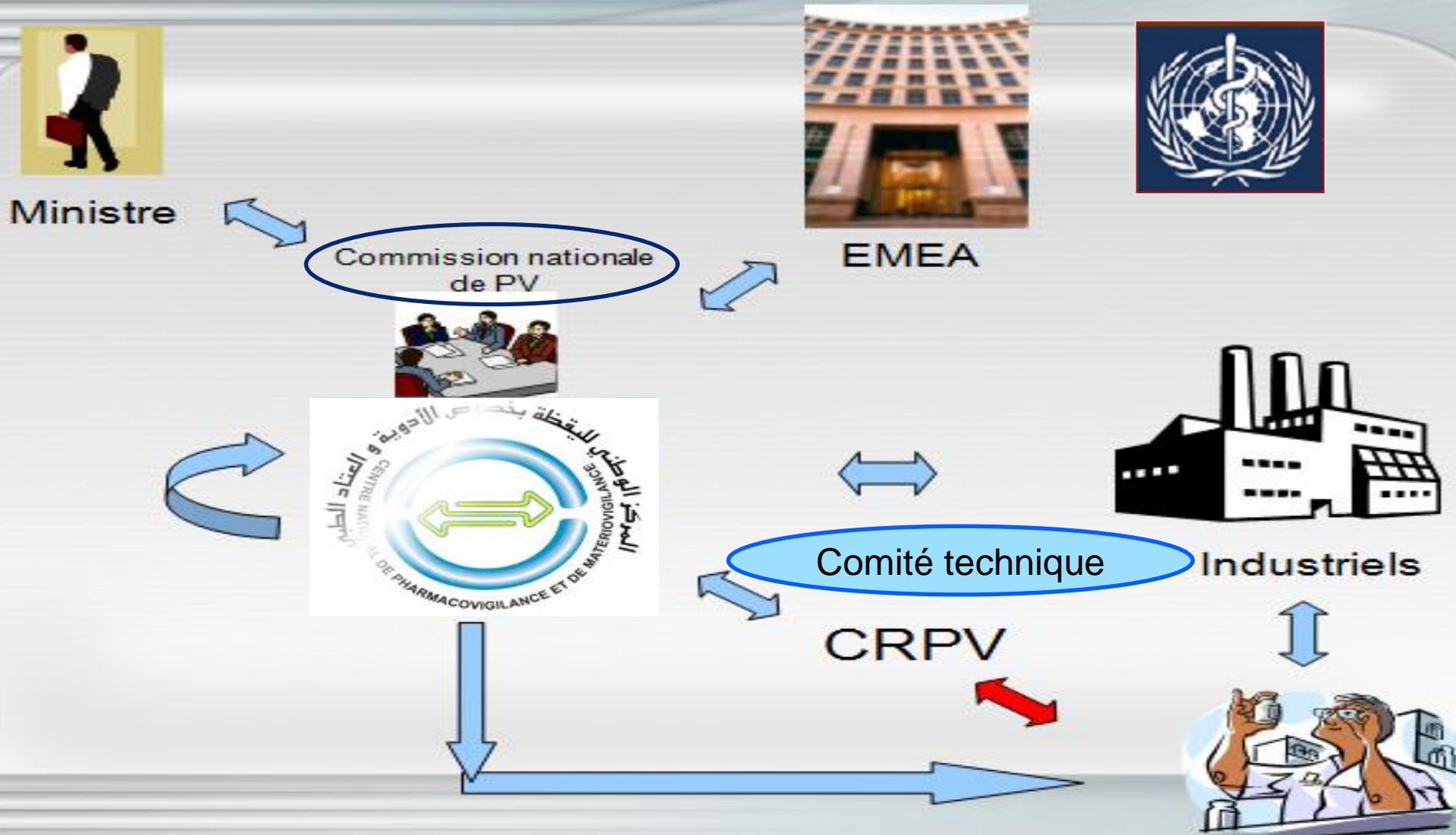
Mauvaise information



ACTEURS DE LA PV



ORGANISATION DE LA PV ET METHODOLOGIE



ORGANISATION DE LA PV ET MÉTHODOLOGIE

COMITE TECHNIQUE

- Analyse des informations recueillies
- Suivi/Enquête de surveillance

COMMISSION NATIONALE

- Evaluation du risque
- Emission d'avis
- Proposition de mesure(s)

Décision



1. Notification / Déclaration / Recueil des données

- Démarche consistant à signaler un effet indésirable qui peut être en rapport avec la prise d'un ou de plusieurs Medts.



Notification
spontanée

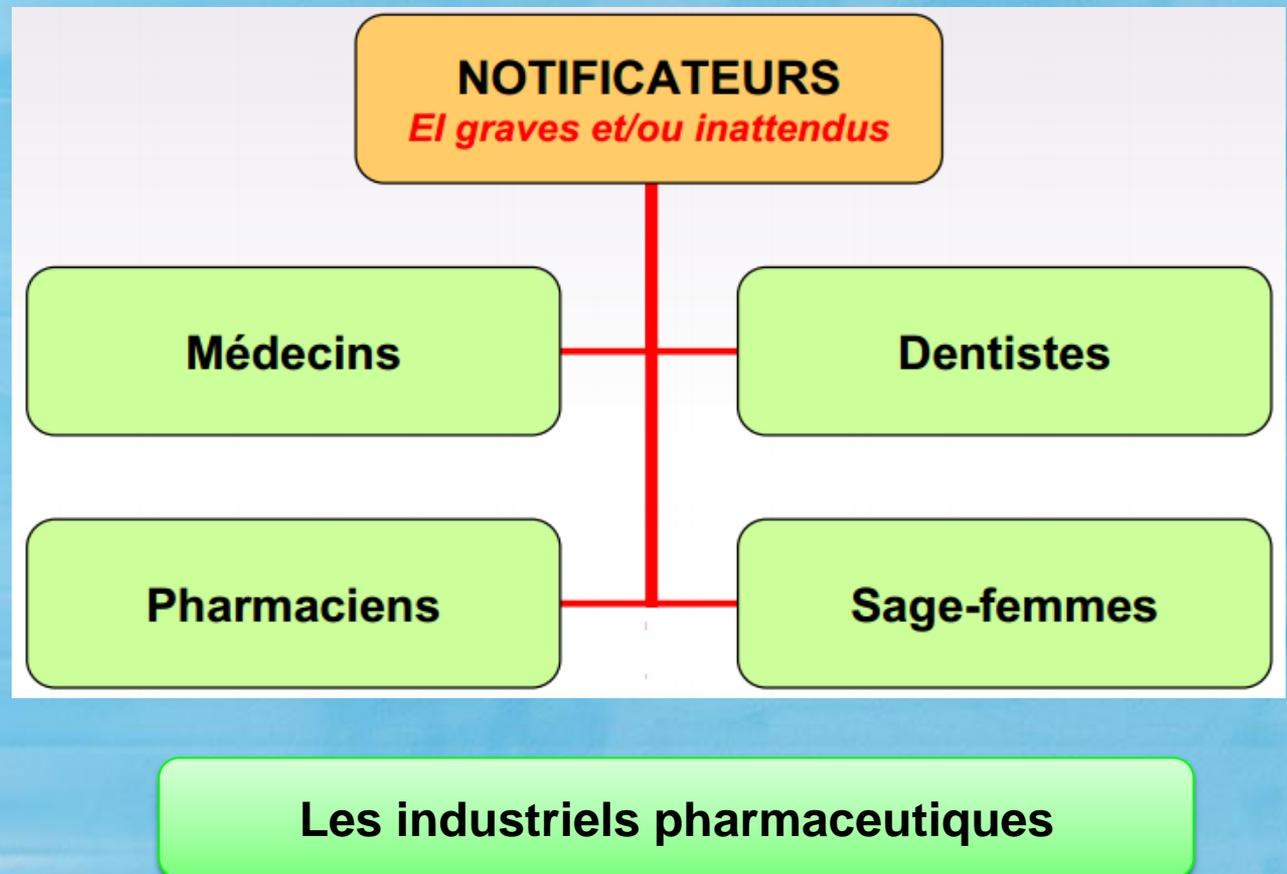
- Signalisation à une structure de pharmacovigilance (exp : CRPV)

Recueil
orienté

- Enquêtes structurées en fonction d'objectifs plus précis
- porter sur un Medt, une pathologie particulière ou une population données

1. Notification / Déclaration / Recueil des données

- Les notificateurs :



1. Notification / Déclaration / Recueil des données

- **Informations à déclarer :**

- Tout effet indésirable grave
- Tout effet inattendu
- Tout effet juger pertinent de déclarer en dehors de ces définitions



- **Moment de déclaration :**

- Immédiatement pour les effets graves ou inattendus
- Pas de délai pour les autres



Se fait sur une fiche de déclaration,
courrier électronique, ou par téléphone
CNPM : fiche jaune

EFFET INDÉSIRABLE

El
=
**Réaction
nocive et
non voulue à
un
médicament,
se
produisant
aux
posologies
normale**

El grave

- Létal
- Susceptible de mettre la vie en danger
- Entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable
- Provoquant ou prolongeant une hospitalisation
- Anomalie ou malformation congénital

El attendu (effet de type A)

- Mention dans le RCP.
- Relation avec propriétés pharmacologique
- Dose dépendant
- Importance de la Pharmacocinétique
- Importance des interactions

El inattendu (effet de type B)

- El non mentionné dans le RCP
- Imprévisible
- Sans relation avec la dose
- Rare
- Peut révéler des facteurs de risque

1. Notification / Déclaration / Recueil des données

**Identification du
notificateur**

**Identification du
patient**

**Renseignements
de Medt**

Mention de l'EI



**Centre Régional de Pharmacovigilance
« CRPV »**



2. Enquête et analyse des informations recueillies

Le suivi de PV

- surveillance particulière du profil de tolérance du Medt mise sur le marché, pendant les premières années, voire pendant toute la durée de sa commercialisation

L'enquête de PV

- réévaluer le risque d'un médicament ou produit à la suite d'une alerte (nationale ou internationale)

Déroulement d'une enquête de pharmacovigilance :

1 - Désignation d'un rapporteur responsable de la conduite de l'enquête parmi les CRPV

2 - Délimitation de l'enquête :

Identification des notifications à la base du signal et détermination du caractère urgent du signal (si le signal semble poser des risques graves et immédiat à la population des malades visés, des mesures préventives peuvent être prises immédiatement) détermination de la durée de l'enquête et de l'étendue du champ d'investigation

3 - Validation du signal

4 - Recherche documentaire

6 - Imputation

(correspondant à l'analyse au cas par cas du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable)

7 - Analyse et conclusion

8 - Structure du rapport final

9 - Consultation gouvernement / Industrie

10 - Mesures entreprises par l'Agence :

Mesure « volontaire » en accord avec l'industrie, « obligatoire » en désaccord avec l'industrie

Étude de la PV : Imputabilité ?

- Probabilité pour qu'il existe une **relation de cause à effet** entre l'administration médicamenteuse et l'effet indésirable.
- **Les éléments d'information utiles :**
 - Critères sémiologiques *S*
 - Critères chronologiques et évolutifs *C*
 - Autres : antécédents de même nature avec le même Medt ou un Medt apparenté, fréquence et notoriété de l'accident



Étude de la PV

Imputabilité intrinsèque

- Informations disponibles dans le cas clinique évalué

Imputabilité extrinsèque

- Connaissance bibliographique



Étude de la PV

- Les critères chronologiques :

Délai / évolution	Délai très suggestif			Délai compatible			Délai incompatible
	R (+)	R (-)	R (0)	R (+)	R (-)	R (0)	
Évolution suggestive	C3	C1	C3	C3	C1	C2	C0
Évolution non concluante	C3	C1	C2	C3	C1	C1	C0
Évolution non suggestive	C3	C1	C1	C3	C1	C1	C0

Scores chronologiques :

C0 : paraît exclue - C1 Douteuse - C2 : Plausible - C3 : Vraisemblable

3. Étude de la PV

- Les critères sémiologiques :

<i>Sémiologie (clinique et paraclinique)</i>	<i>Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)</i>			<i>Autres éventualités sémiologiques</i>		
Autre explication non médicamenteuse	Examen complémentaire spécifique fiable (L)					
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Absence (après bilan approprié)	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Possible (non recherchée ou présente)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Scores sémiologiques :

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

Étude de la PV

- Score d'imputabilité intrinsèque :
Imputabilité finale : cinq possibilités

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

Score final :

I0 : paraît exclue - I1 Douteuse - I2 : Plausible
I3 : Vraisemblable - I4 : Très vraisemblable

3. Étude de la pharmacovigilance

Imputabilité extrinsèque

- Analyse des données bibliographiques

B3 : effet notoire bien décrit.

B2 : effet non notoire publié seulement une ou deux fois.

B1 : effet non décrit conformément aux définitions de B3 ou B2 .

B0 : effet paraissant tout à fait nouveau



3. Évaluation du risque et proposition de mesures



4. Décision et résultante

Modification de l'AMM (ajouter une contre-indication, un effet indésirable ou une mise en garde ou encore une précaution d'emploi)

Inscription sur une liste des substances vénéneuses ou le changement de liste

Restriction de la prescription et de l'utilisation

Réévaluation du bénéfice / risque

Suspension ou le retrait d'AMM



EXEMPLE

- AINS: inhibiteur sélectif COX-2
- TRT : ostéo-arthrite, états douloureux aigus, dysménorrhée.
- Effets: risque accru d'infarctus
- **Étude de la FDA** : 27 785 décès.
- **Étude APPROVE** : 2600 patients, contre un placebo, durée : 3 ans
- Retrait du marché en 2004



Octobre 2004

CONCLUSION

- Réduire les conséquences et le coût des médicaments
- Améliorer la pratique clinique
- Promouvoir l'usage rationnel des médicaments
- Participer à la recherche et à la formation

