

# Pharmacovigilance

## I. Historique

Thalidomide commercialisé en 1956 :

→ sédatif

→ Anti-nauséeux (pour les femmes enceintes)

« Médicament miracle » : pour dormir, douleur, nausées

Initialement : Allemagne, Grande Bretagne à partir de 1956

Dispo sans prescription !

Lenz, Allemagne de l'Ouest :

- 50 cas d'une malformation très rare : phocomélie → malformation congénitale caractérisée par l'absence totale ou le raccourcissement de la racine d'un membre, alors que la partie distale est +/- bien formée
- toutes les mères des cas avaient été exposées au Thalidomide pndt la grossesse (1er trimestre ++)

Études de tératogénèse conduite chez une seule espèce animale (rongeur) insensible et pas d'autres espèces testées !

Retrait du marché mondial en 1961

Estimation mondiale : 4000 – 6000 cas mondiaux, 40% de létalité

Conséquences :

- Médicament bénéfique, mais aussi dangereux !
- Réglementaire : nécessite d'études précliniques et cliniques
- 1972 : Définition de Pharmacovigilance par l'OMS
- 1973 : 6 premiers Centres Hospitaliers de Pharmacovigilance
- 1982 : Fixe les structures et l'organisation de la Pharmacovigilance

## II. Définitions

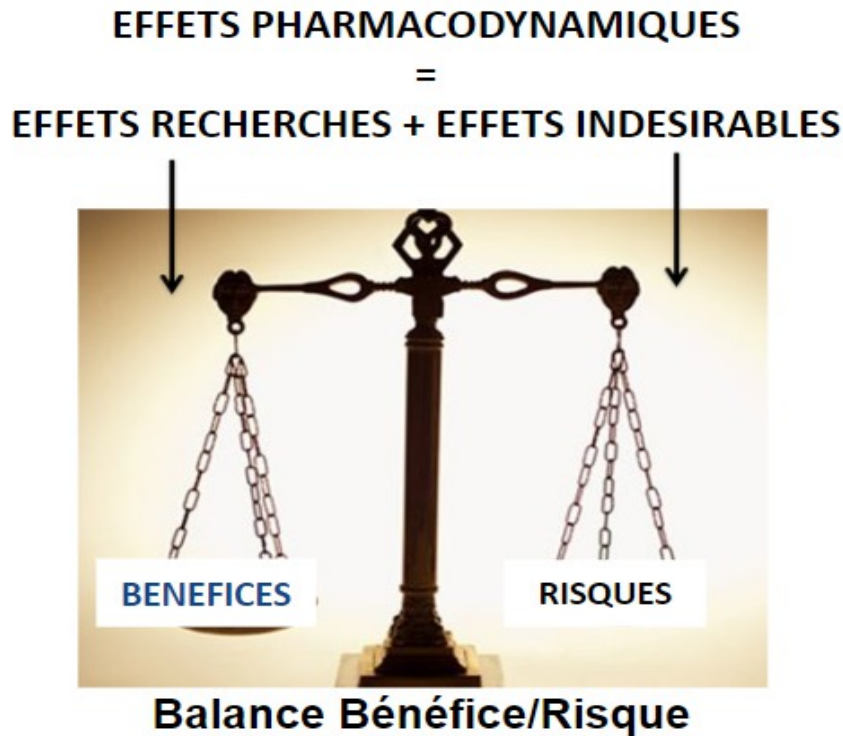
### II.A. Pharmacovigilance

PHARMACOVIGILANCE → Ensemble des techniques pour prévenir/évaluer/identifier les risques d'EI des médicaments mis sur le marché après l'AMM (phase IV)

But : Améliorer le rapport bénéfice/risque des médicaments

→ à l'échelon indiv : choisir le ttle mieux adapté pour un malade donné

→ à l'échelon populationnel (SP) : maintenir ou non un médicament sur le marché, informer les prescripteurs des risques potentiels (mises en garde, précautions d'emploi, ...)



Balance benef/risque = concept ancien

- *Primum non nocere*: Hippocrate
- « La règle d'or de la médication moderne est de savoir proportionner le risque thérapeutique au risque de la maladie » (Louis Camille Soula)

## II.B. Effets indésirables

EI → Réaction nocive et non-voulue, se produisant lors de la prise d'un médicament à usage humain dans des conditions normales recommandées (posologie, durée, ...) OU résultant d'un mauvais usage

Effet indésirable ≠ Événements

- Événement : dans les essais cliniques → pas nécessairement de relation  
Effets : dans la vie réelle → relation et imputabilité
- A distinguer d'événement iatrogène → cnsqs néfastes sur l'état de santé indiv ou collectif de tout acte ou mesure pratiqué ou prescrit par un pro de santé habilité

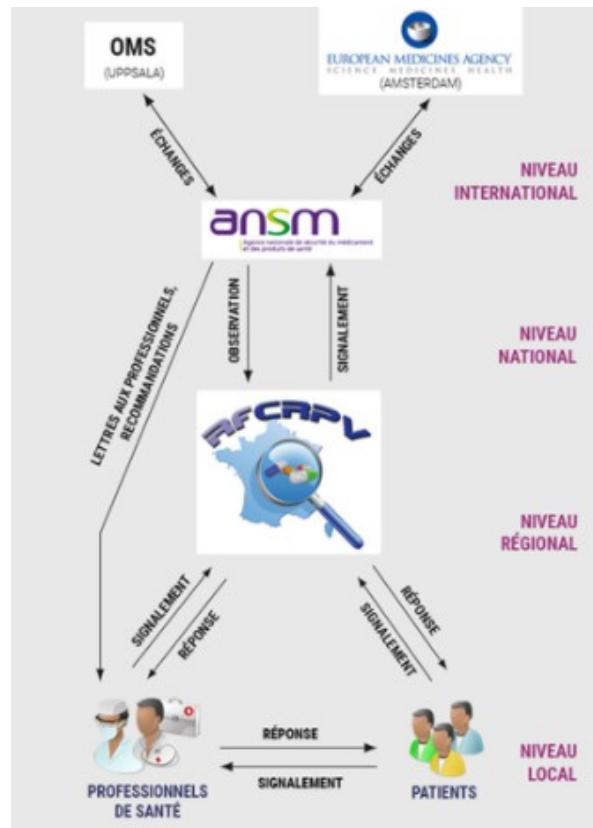
### **III. Champs d'application**

- Médicaments et produits à finalité sanitaire à usage humain :
  - Spécialité pharmaceutique
  - Préparation magistrale
  - Préparation hospitalière
  - Préparation officinale
  - Médicaments immunologiques (allergènes, vaccins, sérums, ..)
  - Produits de thérapie cellulaire si AMM
  - Médicaments radiopharmaceutiques
  - Médicaments homéopathiques
  - Préparations de thérapie génique
- Inclut notamment :
  - Les cas de surdosage
  - toute expo au cours de la grossesse ou de l'allaitement
  - tout autre effet ou situation ayant une cnsq néfaste, potentielle ou avérée pour la santé
  - Toute perte d'efficacité : vaccins, contraceptifs ou médicaments destinés au tt des maladies mettant en jeu le pronostic vital

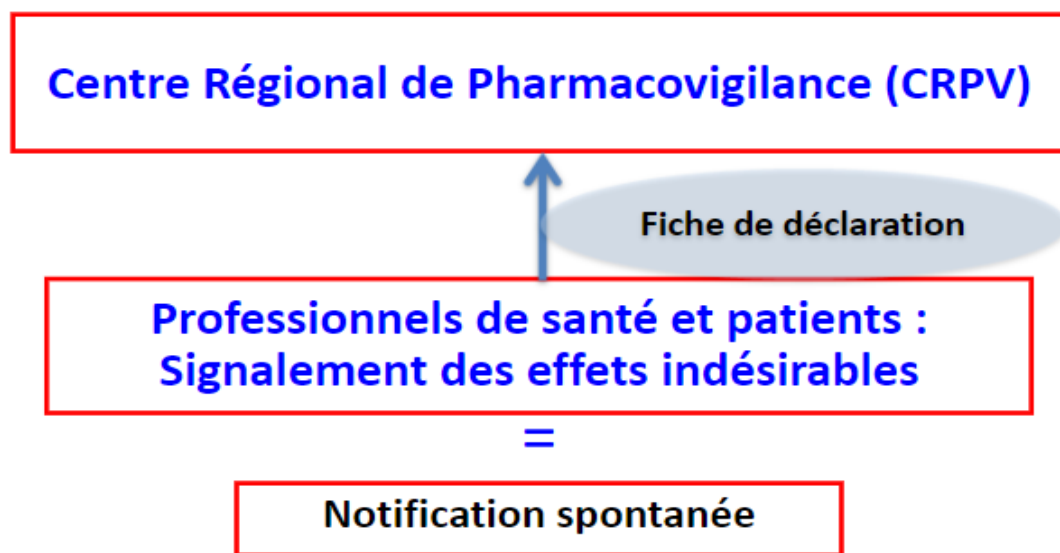
### **IV. Méthodes**

- Notification spontanée → signalement des cas observés d'EI médicamenteux (par les pro de Santé ou les patients)
  - Limites :
    - ✓ sous-notification : 5-10% d'EI déclarés
    - ✓ données hétérogènes parfois insuffisantes pour permettre une évaluation et une prise de décision
    - ✓ pas d'estimation du risque réel
  - **Mais irremplaçable pour identifier les signaux et les alertes**
- Autres méthodes : cf Pharmacoépidémio → études de cohorte, études cas-témoins

## V. Organisation



- **Niveau local :**



Qui déclare les EI ?

- ✓ Tout pro de santé : med, chirurgien-dentistes, sage-femmes, pharmaciens → déclarent tout EI
- ✓ Les autres professionnels peuvent signaler tout EI médicamenteux dont ils ont connaissance
- ✓ Depuis 2011, les patients et associations de patients sont autorisés à déclarer eux-mêmes leurs EI

### 31 CRPV (Centres régionaux de Pharmacovigilance) en France

#### Missions des CRPV :

- Recueillir les notifications d'EI
- Valider les notifications d'EI :
  - vérifier si les infos sont complètes
  - évaluer le rôle d'1 ou + médicaments dans la survenue d'un événement → EI et imputabilité
- Transmettre les notifications d'EI à l'ANSM
- Centre d'information sur les médicaments : permanence téléphonique, site internet

- **Niveau national :**

→ ANSM :

- ✓ Comité Scientifique Surveillance et Pharmacovigilance : cas marquants + analyse des enquêtes demandées aux CRPV
- ✓ Avis au Ministère chargé de la Santé sur les mesures à prendre pour réduire les risques liés aux EI médicamenteux

#### Mesures à prendre :

→ Retrait : définitif ou temporaire

→ Restrictions à la prescription et/ou à la délivrance

→ Informations +++ : lettres aux prescripteurs + informations de la part des CRPV

La Pharmacovigilance est trop souvent négligée voire occultée : données cachées et minimisation du risque lié au médicament alors que le bénéfice est mis en avant

#### CONCLUSION :

- Évaluation du médicament est poursuivie tout au long de la vie du médicament
- Évaluation de la balance benef/risque complexe
- Nécessité d'évaluation post-AMM :
  - Connaissance des modes d'utilisation
  - Confirmation et quantification des risques d'EI
  - D'autant + nécessaire que la connaissance avant mise sur le marché diminue