

Evaluation des médicaments commercialisés : Pharmacovigilance

Pr A Sommet

Université de Toulouse



Santé

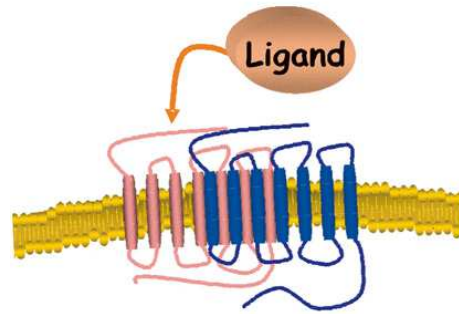
1

L'évaluation des médicaments commercialisés ?

- **Après** les études pré-cliniques (animaux, cellules)
- **Après** les essais cliniques
- **Après** l'Autorisation de mise sur le marché (AMM)



Dans la population



RECEPTEUR

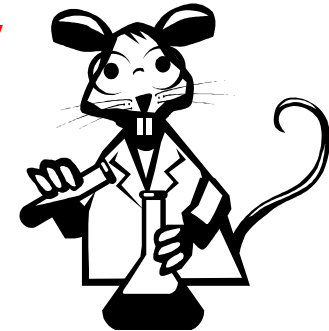
Pharmacologie



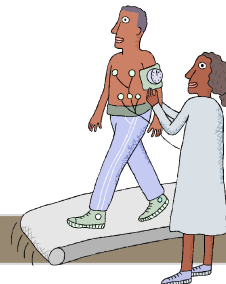
POPULATION

Pharmavigilance

ANIMAL



HOMME

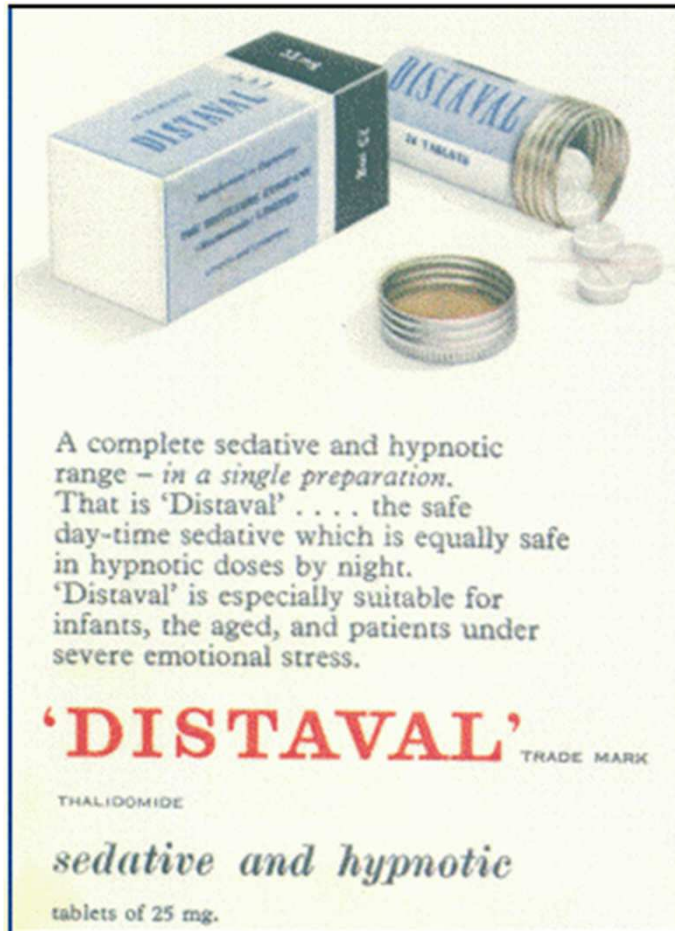


Plan

- Historique

Thalidomide

- ✓ Commercialisé en 1956
 - ✓ sédatif
 - ✓ utilisé comme anti-nauséeux (femmes enceintes)



A complete sedative and hypnotic range – *in a single preparation.*
That is 'Distaval' . . . the safe day-time sedative which is equally safe in hypnotic doses by night.
'Distaval' is especially suitable for infants, the aged, and patients under severe emotional stress.

'DISTAVAL' TRADE MARK
THALIDOMIDE
sedative and hypnotic
tablets of 25 mg.

Thalidomide : médicament
« miracle » (pour dormir, pour la douleur,...)

Commercialisé en Allemagne,
Grande-Bretagne à partir de 1956

Disponible sans prescription!



Thalidomide

- ✓ Commercialisé en 1956
 - ✓ sédatif
 - ✓ utilisé comme anti-nauséeux (femmes enceintes)
- ✓ Lenz, Allemagne de l' Ouest :
 - ✓ 50 cas d'une malformation très rare (phocomélie),
 - ✓ toutes les mères des cas avaient été exposées au thalidomide pendant la grossesse
- ✓ Etudes de tératogénèse conduites chez une seule espèce animale (rongeur) insensible : pas d'autres espèces testées
- ✓ Retrait du marché mondial en 1961
- ✓ Estimation mondiale : 4000-6000 cas mondiaux, 40 % de létalité

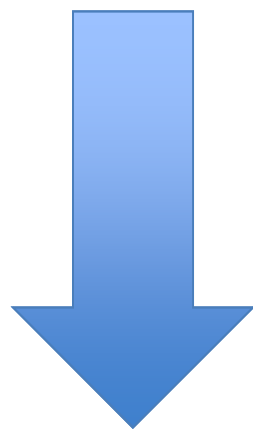
Thalidomide et phocomélie



Malformation congénitale caractérisée par l'absence ou le raccourcissement de la racine d'un membre, alors que la partie distale est plus ou moins bien formée

Thalidomide : conséquences

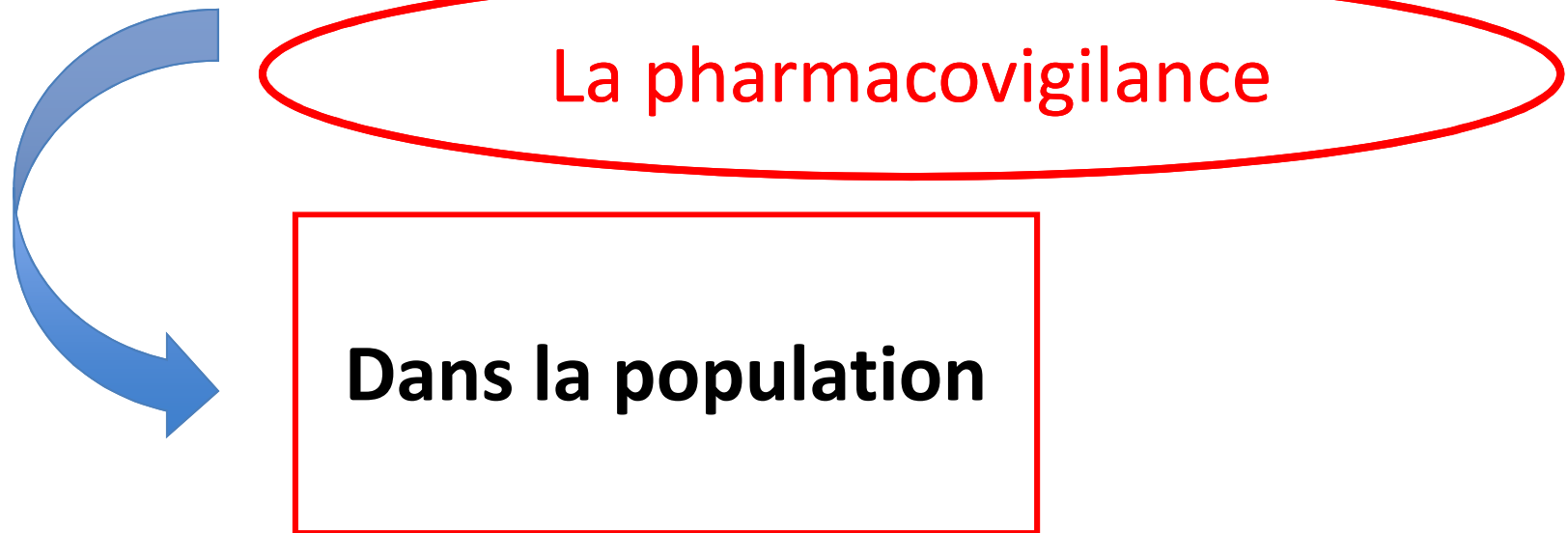
- Médicament bénéfique => mais aussi dangereux
- Réglementaire: nécessité d'études précliniques et cliniques
- 1972 Définition de la Pharmacovigilance par l'Organisation Mondiale de la Santé
- 1973 6 premiers Centres Hospitaliers de Pharmacovigilance (France)
- 1982 Décret du 30 Juillet 1982
 - Fixe les structures et l'organisation de la PV



**Nécessité d'évaluation des médicaments après
l'AMM**

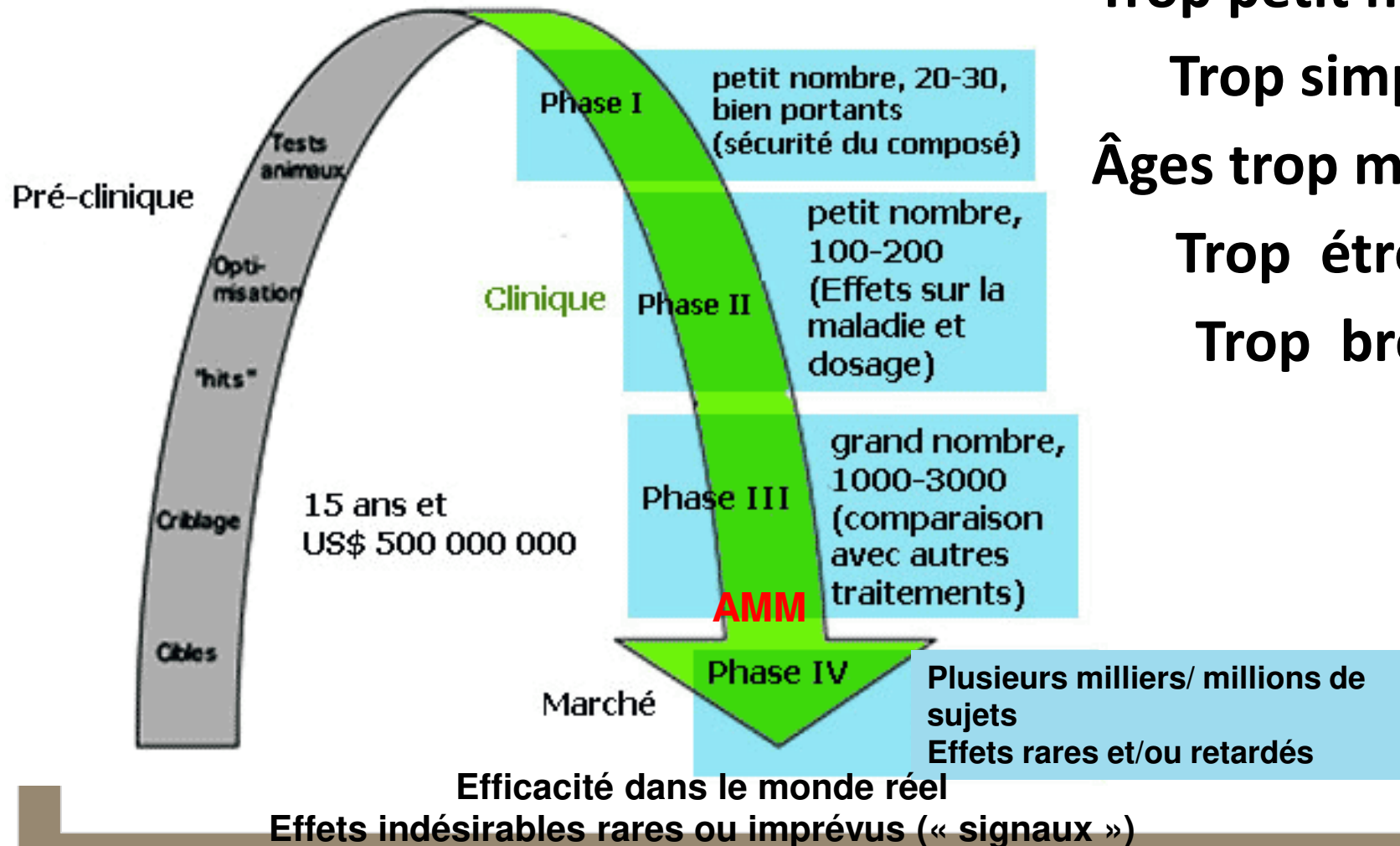
L' évaluation des médicaments commercialisés

- Evaluation de leur utilisation
- Evaluation de leurs effets bénéfiques
- Evaluation de leurs effets indésirables



Les 5 « Trop » des essais cliniques

Trop petit nombre
Trop simples
Âges trop médians
Trop étroits
Trop brefs



Plan

1. Historique
2. Définitions
 1. Pharmacovigilance
 2. Effet indésirable
 3. Evenement indésirable

Définition de la pharmacovigilance

- Ensemble des techniques pour
identifier
évaluer
prévenir

 les risques d'effets indésirables
des médicaments mis sur le marché

 Après l'AMM (phase IV)

Pharmacovigilance

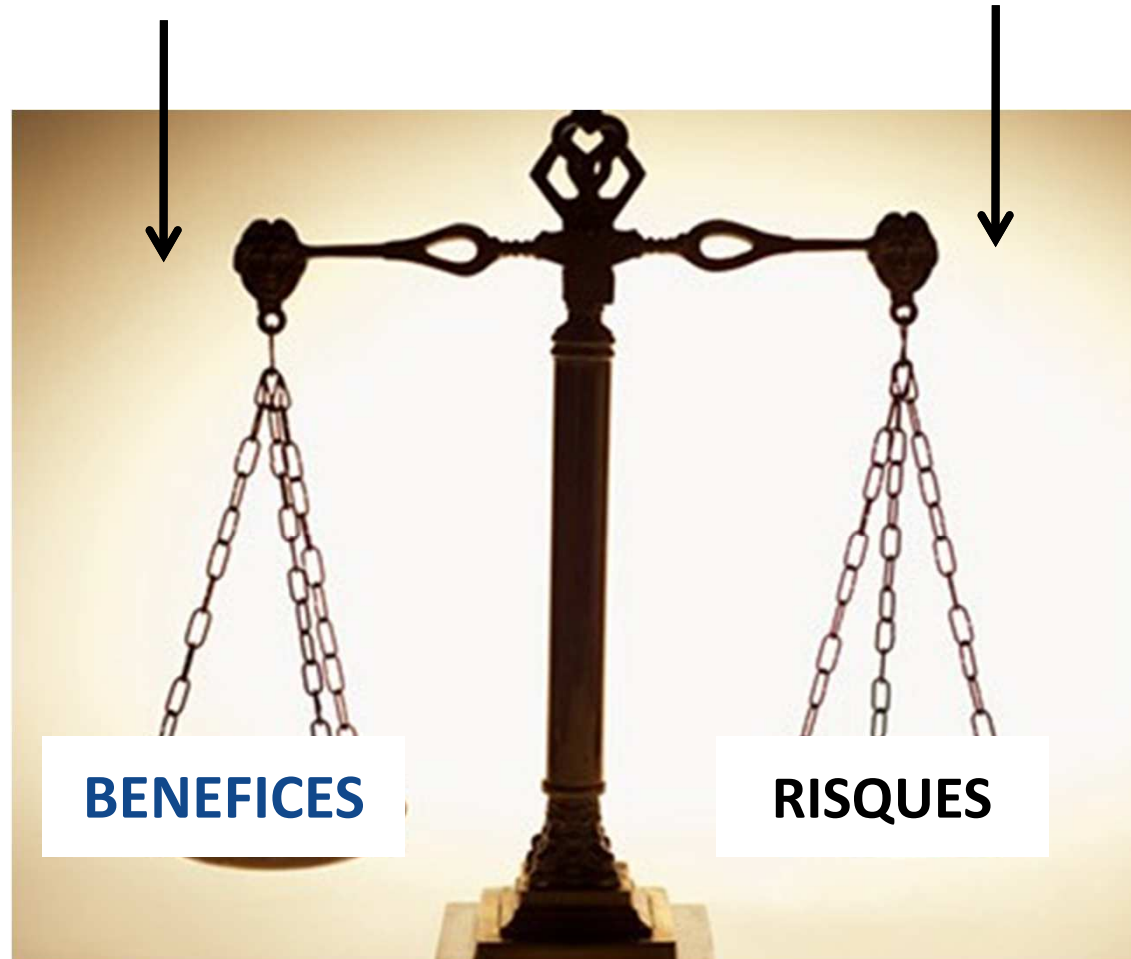
**but : amélioration du rapport
bénéfice/risque des médicaments**

- **à l'échelon individuel** : choisir le traitement le mieux adapté pour un malade donné
- **à l'échelon populationnel** (santé publique) : maintenir ou non un médicament sur le marché, informer les prescripteurs des risques potentiels (mises en garde, précautions d'emploi, etc)

EFFETS PHARMACODYNAMIQUES

=

EFFETS RECHERCHES + EFFETS INDESIRABLES



Balance Bénéfices/Risques

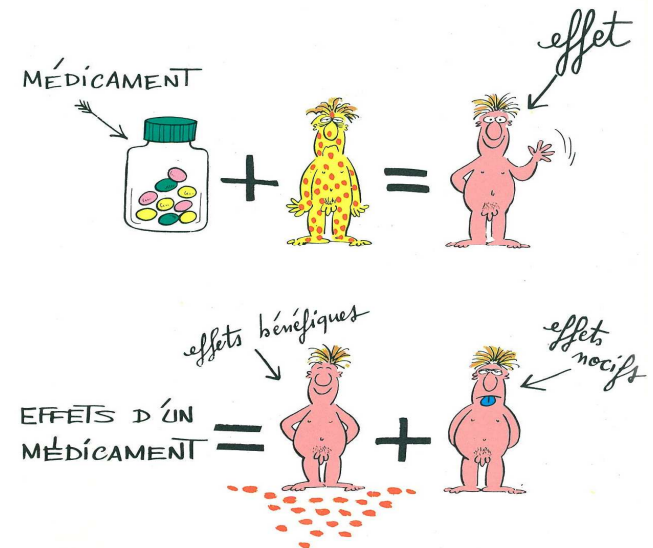
Concept ancien!

- Primum non nocere (*Hippocrate*)
- «La règle d'or de la médication moderne est de savoir proportionner le risque thérapeutique au risque de la maladie» (*LC Soula 1937*)

Effets indésirables

- ✓ Réaction **nocive** et **non voulue**
- ✓ Se produisant lors **de la prise d'un médicament** à usage humain
- ✓ Utilisé dans des conditions **normales**
« recommandées » (posologies, durée, etc.)
- ✓ Ou résultant d'un **mauvais usage**

EQUATIONS DE BASE



Effet ≠ Événement

- À distinguer d'**événement** indésirable
 - « Évènement indésirable » : dans essais cliniques
 - Pas nécessairement de relation
 - « Effet indésirable » : en vie réelle
 - Relation, « imputabilité »
- A distinguer d' « événement **iatrogène** »
 - conséquences néfastes sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiqué ou prescrit par un professionnel de santé habilité

Plan

1. Historique
2. Définitions
3. Champ d'application

Champ d'application

- Médicaments et produits à finalité sanitaire à usage humain :
 - Spécialité pharmaceutique
 - Préparation magistrale
 - Préparation hospitalière
 - Préparation officinale
 - Médicaments immunologiques (allergènes, vaccins sérum,...)
 - Produit de thérapie cellulaire si AMM
 - Médicament radiopharmaceutique
 - Médicament homéopathique
 - Préparation de thérapie génique
 - ...

Champ d'application

- Inclut notamment :
 - Les cas de surdosage
 - Toute exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement
 - Tout autre effet ou situation ayant une conséquence néfaste, potentielle ou avérée pour la santé
 - Toute perte d'efficacité (vaccins, les contraceptifs ou les médicaments destinés au traitement des maladies mettant en jeu le pronostic vital...)

Plan

1. Historique
2. Définitions
3. Champ d'application
4. Méthodes

Notification spontanée

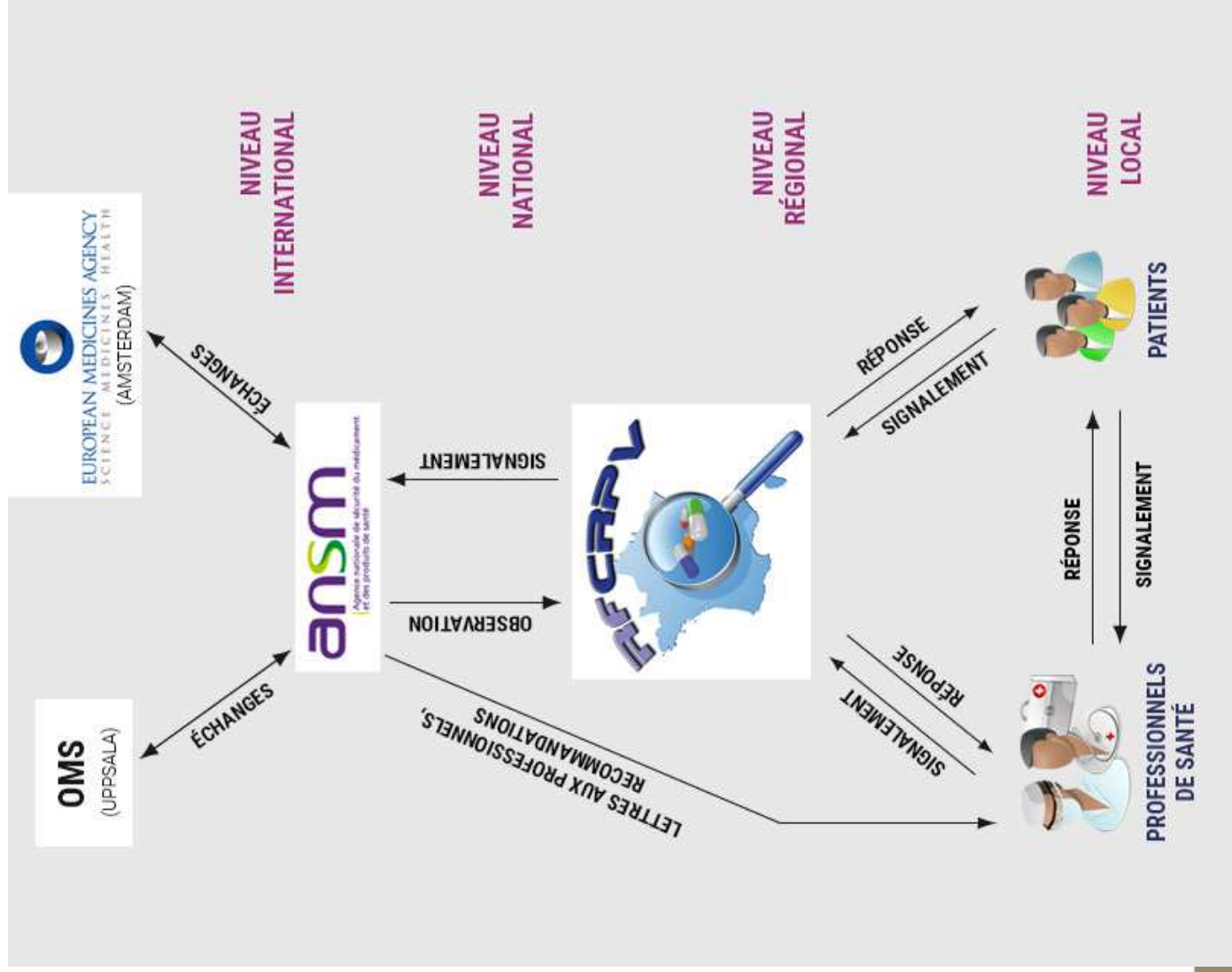
- Définition
 - Signalement des cas observés d'effet indésirable médicamenteux
- Limites
 - Sous-notification (5 à 10% d'EI déclarés)
 - Données hétérogènes, parfois insuffisantes pour permettre une évaluation et une prise de décision
 - Pas d'estimation du risque réel
- **MAIS IRREEMPLACABLE POUR IDENTIFIER LES SIGNAUX ET LES ALERTES**

Autres méthodes

- Cf. Pharmacoépidémiologie
 - Études de cohorte
 - Études cas/témoins

Plan

1. Historique
2. Définitions
3. Champ d'application
4. Méthodes
5. Organisation



The diagram illustrates the process of spontaneous notification for adverse drug reactions. It features a vertical flow from bottom to top. At the base is a box for 'Notification spontanée'. Above it is a box for 'Professionnels de santé et patients : Signalement des effets indésirables', which is connected to the base by an equals sign. From this middle box, a blue arrow points upwards to a light blue oval labeled 'Fiche de déclaration'. Finally, an arrow points from the oval to the top box, 'Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV)'.

Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV)

Fiche de déclaration

**Professionnels de santé et patients :
Signalement des effets indésirables**

=

Notification spontanée

Qui déclare?

- Tout professionnel de santé (médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme, pharmacien), doit déclarer **tout** effet indésirable
- Les autres professionnels **peuvent signaler** tout effet indésirable médicament dont ils ont connaissance
- Depuis 2011, les **patients** et associations de patients sont autorisés à déclarer eux-mêmes leurs effets indésirables

ANSM



Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV)



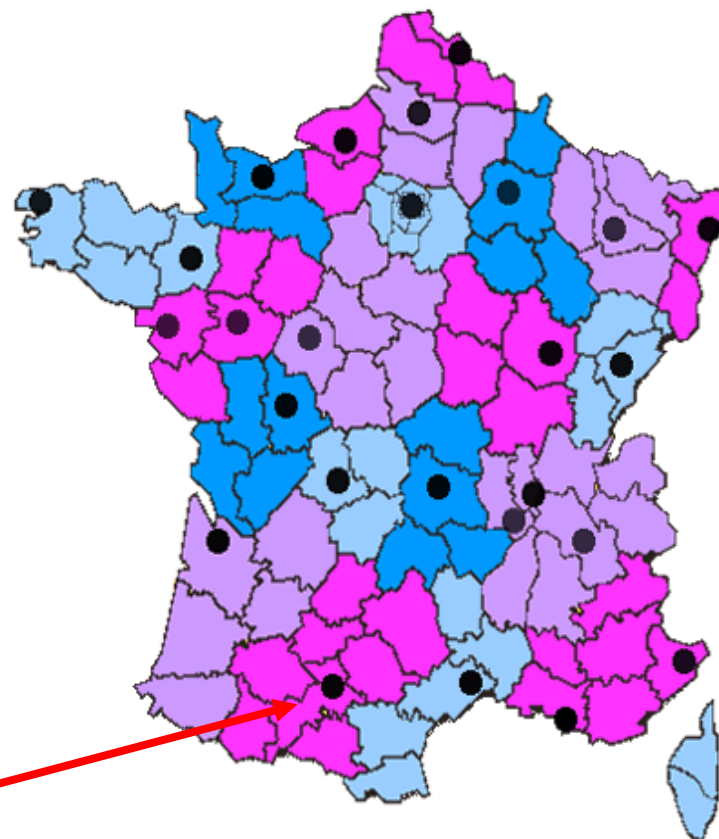
Fiche de déclaration

**Professionnels de santé et patients :
Signalement des effets indésirables**

31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance en France (CRPV)

Amiens
Angers
Besançon
Bordeaux
Brest
Caen
Clermont-
Ferrand
Dijon
Grenoble
Lille
Limoges
Lyon
Marseille
Montpellier
Nancy Nantes
Nice

Paris HEGP
Paris Creteil
Paris Fernand-
Widal
Paris Pitié-
Salpêtrière
Paris Saint-Antoine
Paris Saint-Vincent
de Paul
Poitiers
Reims
Rennes
Rouen
Saint-Etienne
Strasbourg
Toulouse
Tours



Missions des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

- ✓ Recueillir les notifications d'effets indésirables
- ✓ Valider les notifications d'effets indésirables
 - Vérifier si les informations sont complètes
 - Evaluation du rôle d'un médicament dans la survenue d'un événement => **effet indésirable**



L'imputabilité

Missions des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

- ✓ Recueillir les notifications d'effets indésirables
- ✓ Valider les notifications d'effets indésirables
- ✓ Transmettre les notifications d'effets indésirables à l'ANSM
- ✓ Centre d'information sur les médicaments
 - Permanence téléphonique
 - www.BIP31.fr

Vous êtes ici : Accueil » Annuaire, spécialités médicales » Pharmacologie Médicale et Clinique » Les activités du service » Pharmacovigilance et Informations sur le Médicament, Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV)

LES ACTIVITÉS DU SERVICE

- Equipe et contacts du Service de Pharmacologie Clinique
- ▼ Pharmacovigilance et Informations sur le Médicament, Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV)
 - Articles du CRPV de Toulouse
- ▼ Médicaments, Reproduction, Grossesse et Allaitement
 - Recommandations
- Pharmacologie Sociale Midi-Pyrénées (GPSMiP)
- Bulletins d'Informations de Pharmacologie (BIP31.fr)
- Bulletins d'informations Midi-Pyrénées de l'Antenne Médicale de Prévention du Dopage et des Conduites Dopantes (AMPD)
- Bulletins du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A)
- Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A)
- Antenne Médicale Midi-Pyrénées de Prévention du Dopage et des Conduites Dopantes (AMPD) Centre Pierre

Pharmacovigilance et Informations sur le Médicament, Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV)

UF 1 : CRPV - Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoepidémiologie et d'Informations sur le Médicament

- Pr. JL. MONTASTRUC : Directeur
- Dr. H. BAGHERI : Praticien Hospitalier - Tel : 05 61 14 59 02

Permanence téléphonique de 8h30 à 13h00 et de 14h00 à 18h30 : 05 61 25 51 12 (répondeur en dehors des heures ouvrables)

- Fax : 05 61 25 51 16
- E-Mail : pharmacovigilance@chu-toulouse.fr

Sommaire de cette page

- ▣ Les Missions du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV)
- ▣ Pourquoi déclarer ?
- ▣ Déclaration des effets indésirables au CRPV
- ▣ Que peut vous apporter le CRPV ?
- ▣ Mieux prescrire pour la personne âgée
- ▣ Prescription d'une contraception orale
- ▣ Définition, fonctionnement, obligations de déclaration, intérêts

Les Missions du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV)

Publié le 06/01/2005 à 19h03 (mis à jour le 15/07/2010 à 11h44)

La Pharmacovigilance a pour objet la **surveillance du risque d'effet indésirable** résultant de l'utilisation des **médicaments et produits à usage humain** (produits sanguins stables, préparations magistrales, vaccins, autorisation Temporaire d'Utilisation,...).

STANDARD : 05 61 77 22 33

 VOUS RECHERCHEZ
un médecin, une consultation,
une spécialité ...

 HÔPITAUX ET PLANS
D'ACCÈS

 URGENCES

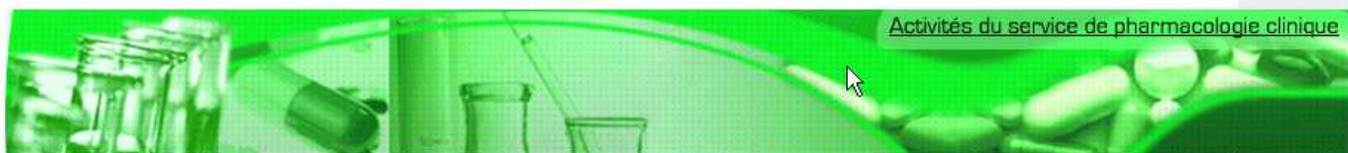
PARTAGER CETTE PAGE



Bulletins d'Informations de Pharmacologie

BIP31.fr

Par le Professeur Jean-Louis Montastruc et son service



Accueil | Alertes de pharmacovigilance | Liste des bulletins | Déclaration effet(s) indésirable(s) | Recherche par mots clés | Contact | Conférences | Liens

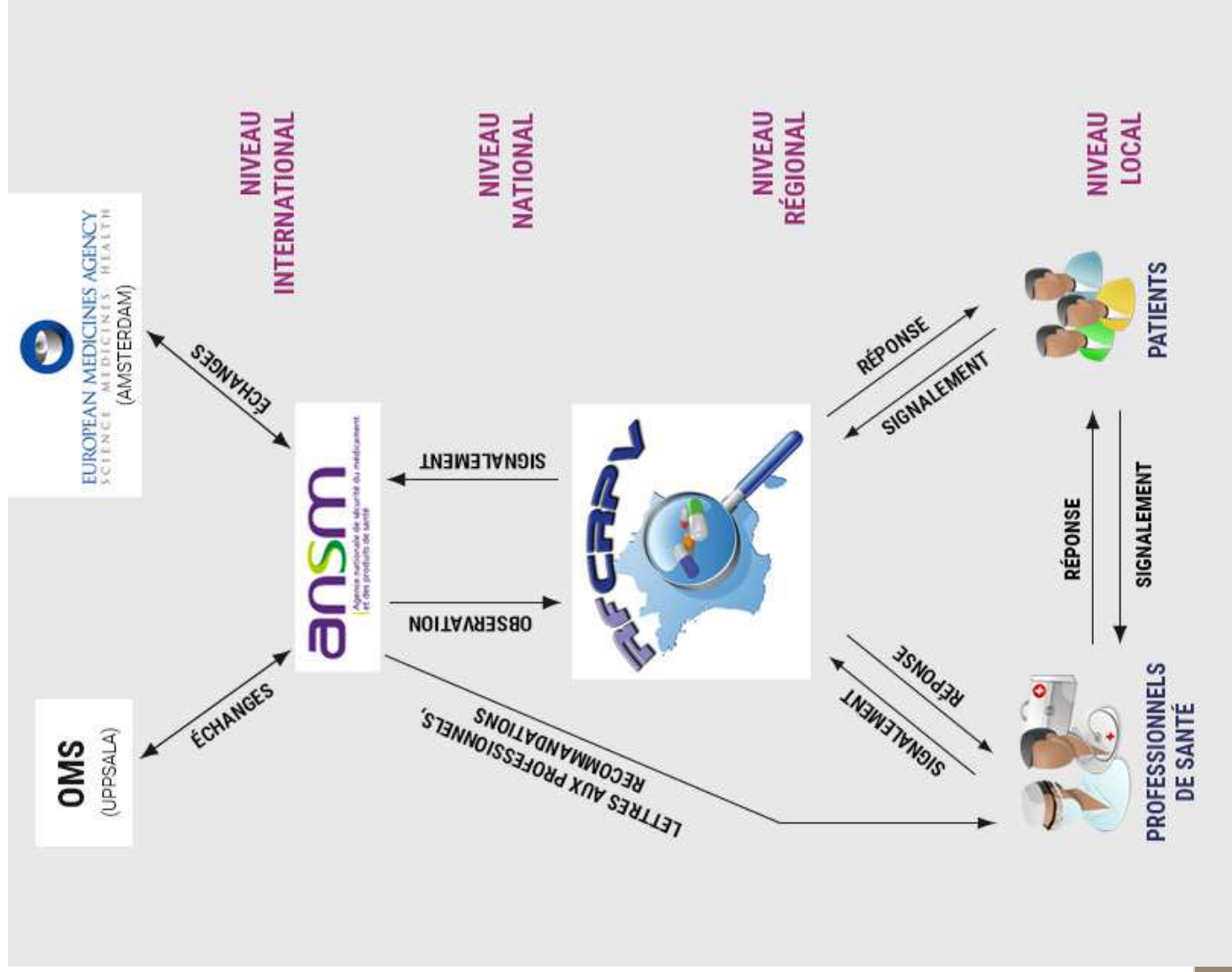
DECLARATION D'EFFET(S) INDESIRABLE(S) MEDICAMENTEUX DECLARATION DE PHARMACOVIGILANCE AU CRPV DE TOULOUSE

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre régional de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin désigné par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.

> Informations patient :

Nom *	<input type="text"/>	3 premières lettres
Prénom	<input type="text"/>	première lettre
Sexe *	<input type="text"/>	
Date de naissance	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	* jj/mm/aaaa (année obligatoire)
Poids	<input type="text"/>	Kg
Taille	<input type="text"/>	Cm
Département de résidence	<input type="text"/>	
Hospitalisation *	<input type="text"/>	
Prolongation d'hospitalisation liée à l'effet indésirable	<input type="text"/>	
Grossesse	<input type="text"/>	
Date des dernières règles	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	jj/mm/aaaa
Antécédents	<input type="text"/>	

Déclaration en ligne
www.bip31.fr



Organisation de la PV en France

- ANSM
 - Comité Scientifique Surveillance et Pharmacovigilance
 - Cas marquants
 - analyse des enquêtes demandées aux CRPV
 - Avis au Ministre chargé de la Santé sur les mesures à prendre pour réduire les risques liés aux effets indésirables médicamenteux

Mesures à prendre en Pharmacovigilance

1-RETRAIT

définitif

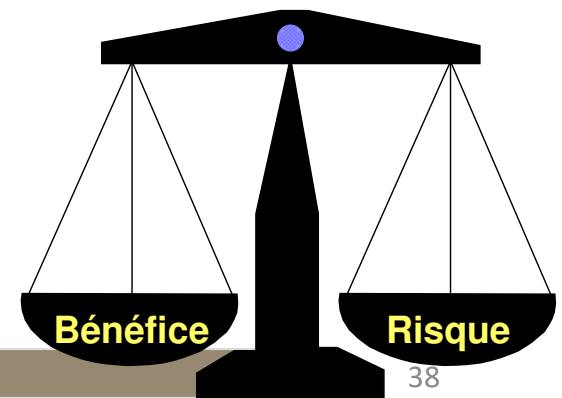
temporaire

2-RESTRICTIONS A LA PRESCRIPTION ET/OU A LA DELIVRANCE

3-INFORMATIONS+++

-lettres au prescripteur

-informations de la part des CRPV



La Pharmacovigilance



- Reste trop souvent négligée voire occultée
 - Données cachées, minimisation du risque
- Alors que le bénéfice, même modeste, est largement mis en avant

Conclusion

- Évaluation du médicament poursuivie tout au long de la vie du médicament
- Evaluation du rapport bénéfice-risque complexe
- Nécessité d'évaluation post-AMM
 - Connaissance des modes d'utilisation,
 - Confirmation et quantification d'un risque d'effet indésirable du médicament



Merci de votre attention