



La Pharmacovigilance

Module de Pharmacologie

Dr. Belmekki H, Pr Lazli NZ

Faculté de Pharmacie - Université des sciences de la santé d'Alger
Année universitaire : 2024/2025

Plan du Cours

I

I. Introduction

Le besoin de surveillance au-delà des essais cliniques.

II

II. Rappel Historique

Les leçons tirées des crises sanitaires.

III

III. Notions & Organisation de la Pharmacovigilance

Définitions, objectifs, et le système mondial et algérien.

IV

IV. La Démarche en Pharmacovigilance

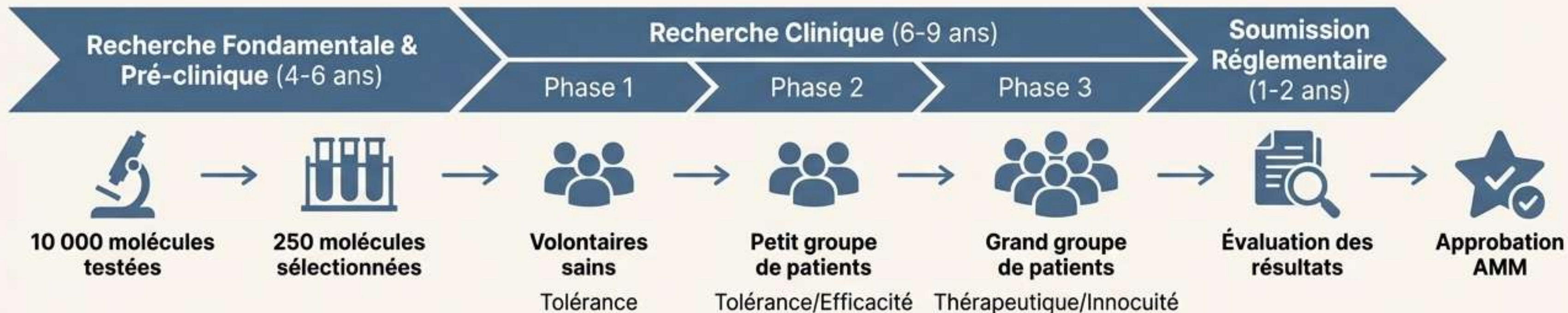
Les étapes clés : du recueil de données à l'action.

V

V. Préparation à l'Examen

Analyse des pièges et des points clés à maîtriser.

Du Laboratoire à la Pharmacie : Un Processus Long et Sélectif



Recherche Fondamentale & Pré-clinique (4-6 ans) : Sur 10 000 molécules testées en laboratoire, seules 250 passent à l'étape suivante. Cette phase évalue l'efficacité et l'innocuité initiale (toxicité) sur des modèles non-humains. **(Base pour Q7)**

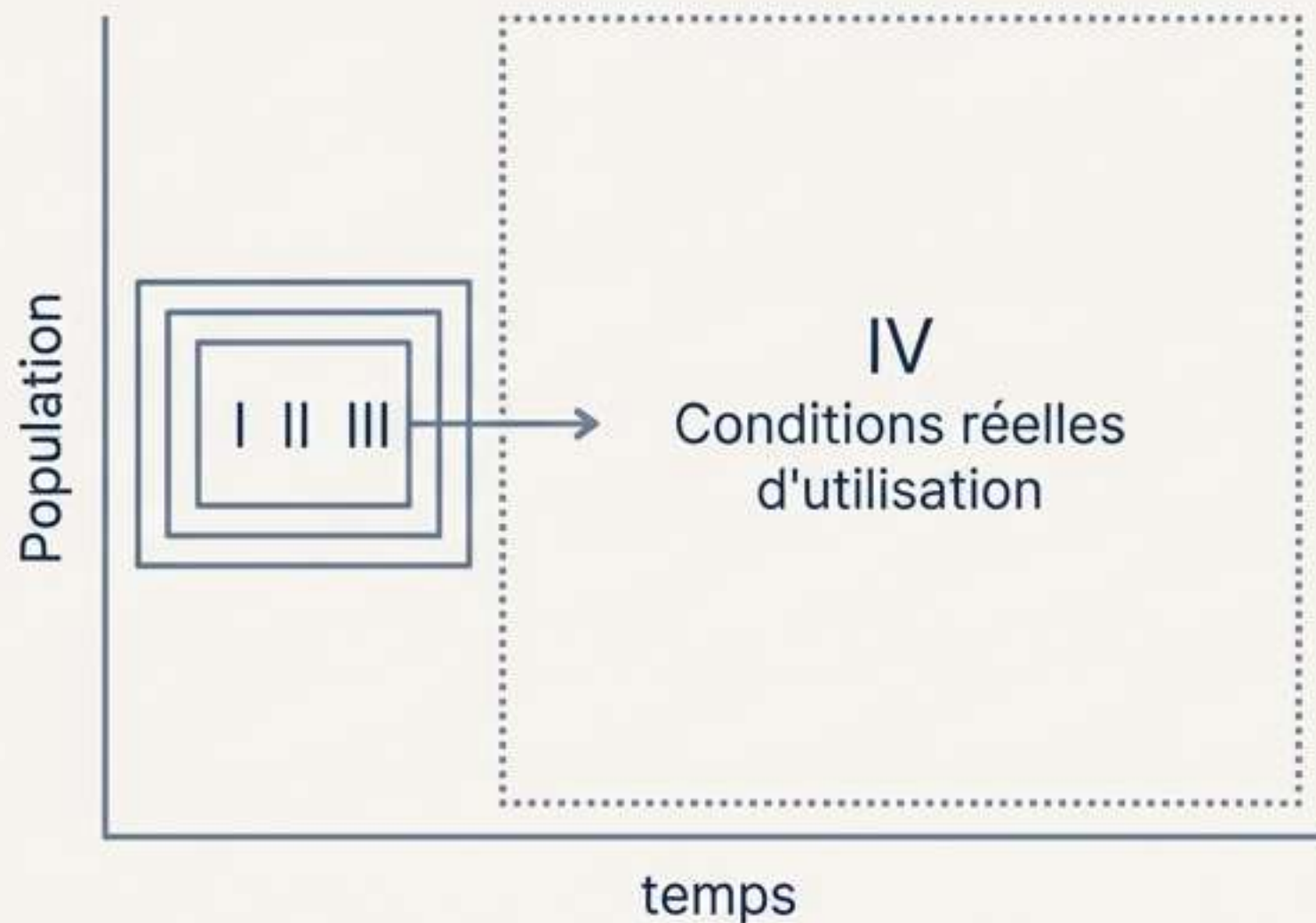
Recherche Clinique (6-9 ans) :

- **Phase 1** : Évaluation de la tolérance sur des volontaires sains.
- **Phase 2** : Évaluation de la tolérance et de l'efficacité sur un petit groupe de patients.
- **Phase 3** : Preuve de l'intérêt thérapeutique et de l'innocuité sur un grand groupe de patients.

Soumission Réglementaire (1-2 ans) : Évaluation des résultats pour obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Message clé : Des années de tests sont menées sur des populations contrôlées avant l'approbation.

Après l'AMM : La "Vraie Vie" du Médicament Commence



Les essais cliniques (Phases I, II, III) sont menés sur une population :

- **Limitée en nombre.**
- **Sélectionnée** (excluant souvent les personnes âgées, femmes enceintes, polymédiqués).
- Sur une **durée courte**.

C'est là qu'intervient la Pharmacovigilance, pour surveiller les Effets Indésirables Médicamenteux (EIM) dans les conditions réelles d'utilisation.

La **Pharmacovigilance** est la surveillance des EIM en phase Post-commerciale, souvent considérée comme la **Phase IV** des essais cliniques. **(Q1, Q4)**

Leçons Écrites dans la Tragédie : Le Cas de la Thalidomide (1956)



Contexte :

Commercialisé comme antitussif et anti-émétique, notamment pour les femmes enceintes.

La Crise :

Apparition de milliers de cas de **Phocomélie** ou d'agénésie (**malformations graves des membres**) chez les nouveau-nés.

La Prise de Conscience (1961) :

Des médecins suspectent le lien entre le médicament et les malformations, initialement attribuées aux essais nucléaires.

L'Héritage :

Cet événement est l'acte de naissance de la pharmacovigilance moderne. En réponse, l'**OMS** lance en 1963 un **plan international de Pharmacovigilance**, menant à la création de centres nationaux et du centre mondial à **Uppsala** (Suède) en 1978.



Leçon : Un médicament peut avoir des effets dévastateurs sur des populations spécifiques (foetus) non étudiées initialement, rendant la surveillance post-AMM vitale.
'Cet événement illustre parfaitement un effet indésirable **grave**.' (Base pour Q6)

D'autres Crises qui Ont Façonné la Vigilance

1970 - Diéthylstilbestrol (Distilbène®) :

Prescrit pour prévenir les fausses couches.

Conséquence : Cancers génitaux chez les filles des mères exposées, avec un impact sur trois générations.** (Base pour Q6)

1983 - Rétinoïdes (Isotrétinoïne) :

Traitement de l'acné sévère.

Conséquence : Syndromes poly-malformatifs en cas d'exposition pendant la grossesse, un risque qui persiste aujourd'hui.

1999-2004 - Rofécoxib (VIOXX®) :

Anti-inflammatoire.

Conséquence : Troubles cardiaques et Infarctus du Myocarde (IDM), causant potentiellement des dizaines de milliers de décès.

Années 2000 - Benfluorex (Mediator®) :

Antidiabétique détourné comme coupe-faim.

Conséquence : Valvulopathies et Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

Définition Fondamentale de la Pharmacovigilance

Définition selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) :

La pharmacovigilance est la science et les activités relatives à la **détection**, à **l'évaluation**, à la **compréhension** et à la **prévention** des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments.' (Q3)

Son champ d'application s'étend à :

- La gestion des risques et la prévention des erreurs médicamenteuses.
- La diffusion d'informations sur le médicament.
- La promotion d'un usage rationnel.
- La préparation aux situations de crise.

Objectifs Clés et l'Écosystème des Vigilances

Objectifs

Objectif Principal :

Améliorer la sécurité du patient par la **surveillance continue** de l'impact sanitaire de l'utilisation des produits de santé et par **l'évaluation du rapport bénéfice/risque** de ces produits. (Q2)

Objectifs Spécifiques :

1. Détecter les EIM **nouveaux**.
2. Détecter l'augmentation de fréquence des EIM **connus**.
3. Identifier les facteurs de risque.
4. **Diffuser l'information** pour améliorer la prescription. (Partie de Q1)

L'Écosystème des Vigilances

La Pharmacovigilance (Médicaments) est une partie d'un ensemble plus large :



Matéiovigilance : Dispositifs médicaux



Hémovigilance : Produits sanguins



Cosmétovigilance : Produits cosmétiques



Phytovigilance : Plantes

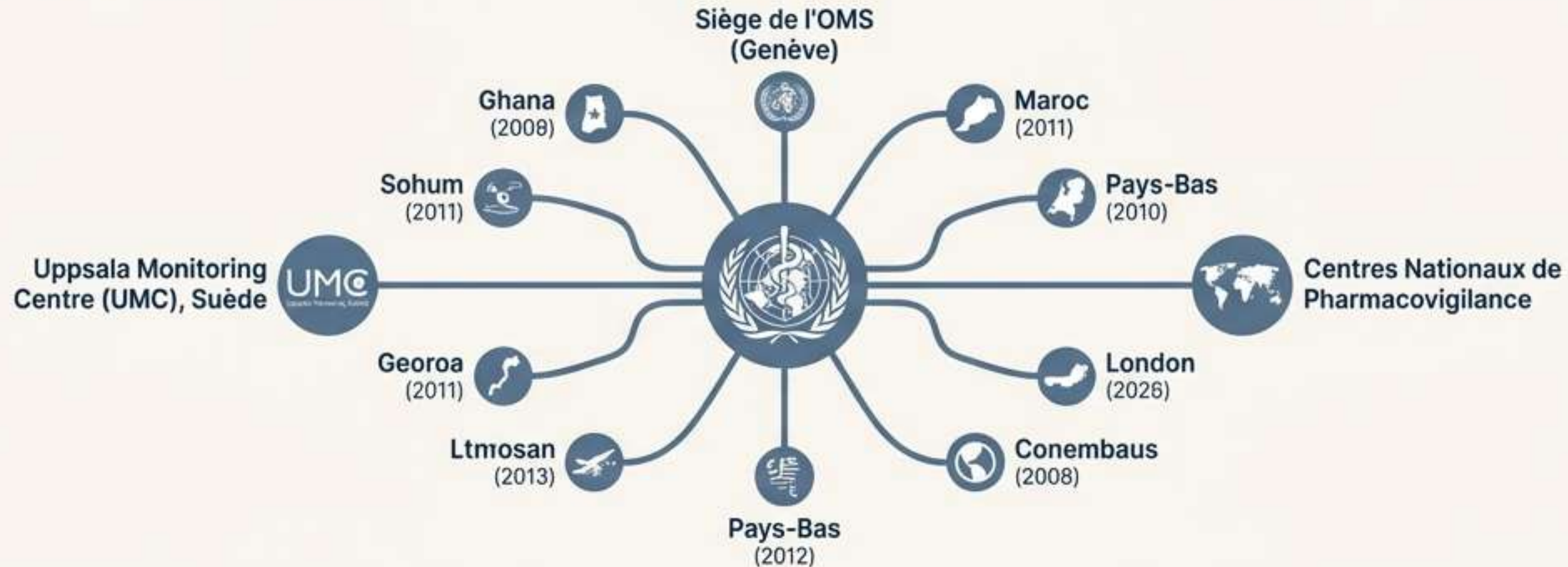


Vaccinovigilance : Vaccins



Et bien d'autres (Réactovigilance, Biovigilance...)

Organisation : Un Réseau Mondial Coordonné



Le Programme de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale est un réseau mondial de centres dans plus de 120 pays.

Acteurs Clés :

- **Siège de l'OMS (Genève)** : L'instance dirigeante.
- **Uppsala Monitoring Centre (UMC), Suède** : Le centre de collaboration technique mondial, qui gère la base de données globale.
- **Centres Nationaux de Pharmacovigilance** : Le pilier de chaque pays membre, chargé de la collecte et de l'analyse des données locales.

Fonctionnement : Ce réseau assure le partage des signaux et des informations de sécurité à l'échelle planétaire pour une détection plus rapide des risques.

La Structure à l'Échelle d'un Pays

Le système de **pharmacovigilance** repose sur deux piliers complémentaires :



1. Pharmacovigilance Institutionnelle

- **Rôle** : Exercée par les **autorités sanitaires** (Ministère de la Santé, Agence du Médicament).
- **Pouvoir** : Détient l'autorité réglementaire pour prendre des mesures (modifier une AMM, retirer un produit).



2. Pharmacovigilance Industrielle

- **Obligation légale** : La réglementation internationale **exige** que toute industrie pharmaceutique mette en place une structure de pharmacovigilance.
- **Devoirs** :
 - Déclarer aux autorités tout effet indésirable lié à leurs produits.
 - Élaborer des **Rapports Périodiques de Sécurité** (PSURs) pour une réévaluation continue.



Focus Algérie : Le Centre National de Pharmacovigilance (CNPM)

Création et Statut

- **Création** : Par décret exécutif n° 98-192 du **03 juin 1998**.
- **Statut** : Organisme sous tutelle du Ministère de la Santé.

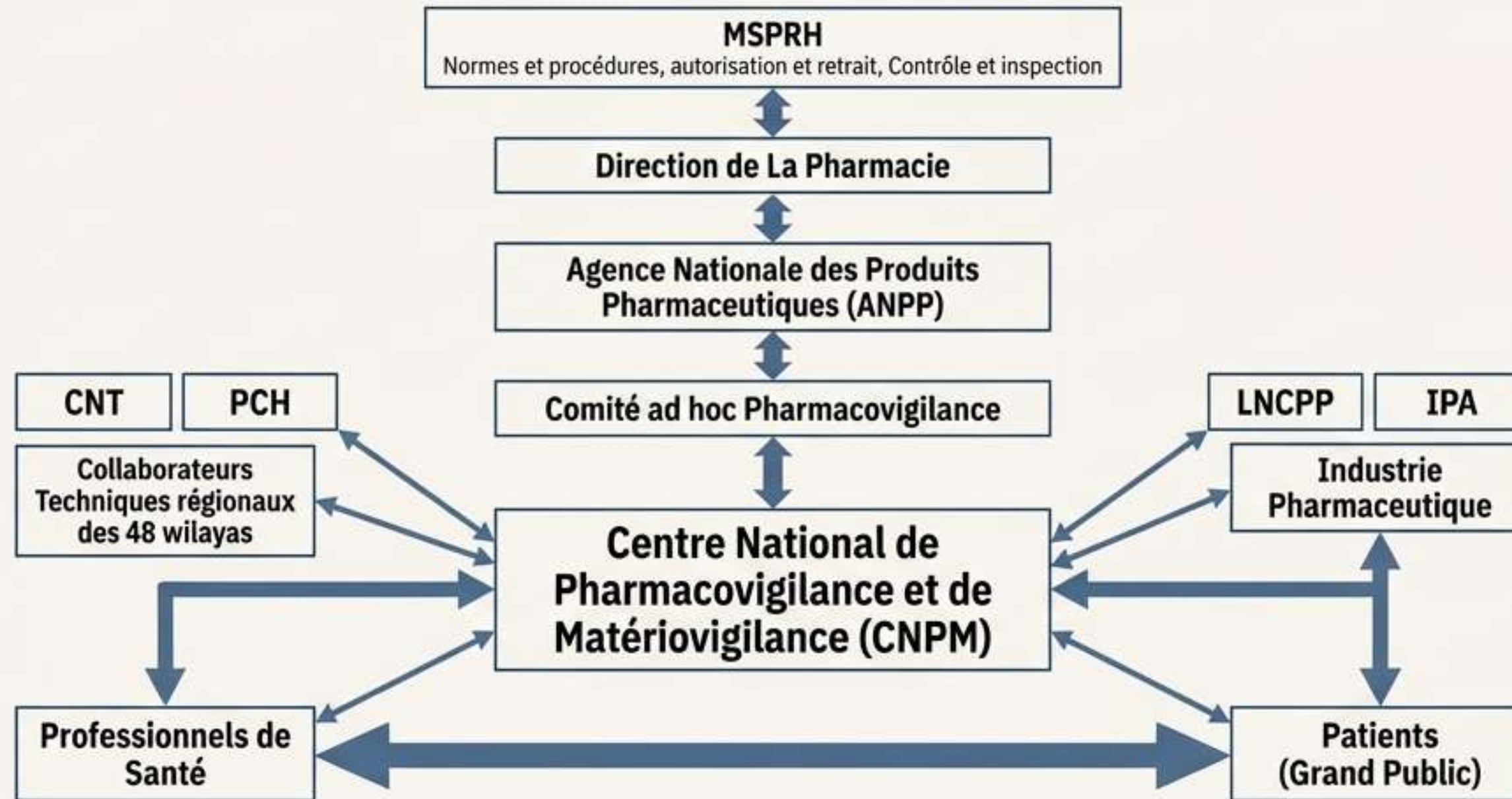
Missions Fondamentales :

- La surveillance des réactions indésirables dues à l'usage des médicaments et des incidents liés à l'utilisation de dispositifs médicaux.
- La réalisation de toute étude ou travaux concernant la sécurité d'emploi des produits de santé.

Tâches Clés :

- Recueillir, exploiter et évaluer les informations.
- Animer et coordonner le réseau national.
- Signaler les incidents validés au ministre de la santé.
- Proposer des actions correctives.
- Participer à l'amélioration des connaissances pour un **usage rationnel** des produits.

Le CNPM : Au Cœur d'un Réseau de Partenaires



Le CNPM collabore avec un large éventail d'acteurs pour assurer sa mission :

- **Tutelle Réglementaire** : Ministère de la Santé (MSPRH), Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP).
- **Experts** : Comité ad hoc Pharmacovigilance, Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP).
- **Réseau sur le Terrain** : Collaborateurs techniques régionaux dans les 48 wilayas.
- **Les Déclarants (Sources d'Information)** :
 - Industrie Pharmaceutique
 - Professionnels de Santé (Base pour Q2)
 - Patients (Grand Public) (Q2)

La Démarche en Pharmacovigilance : Un Processus en 3 Étapes



1. Déclaration /
Recueil des données → 2. Évaluation → 3. Action

Surveillance Passive : Repose sur la réception de déclarations non sollicitées.

- 'Notification Spontanée : C'est la méthode la plus utilisée en pharmacovigilance.' (Q3)
- Séries de Cas.

Surveillance Active :

- 'Démarche proactive de collecte des données.'
- Exemples : Études épidémiologiques, sites sentinelles, registres de patients.

Étape 1 - Recueil des Données : Qui, Quand, et Comment Déclarer ?



QUAND ?

- Le plus rapidement possible.
- Tout effet indésirable **grave** ou tout effet indésirable inattendu. (Q6)
- Également les conséquences d'un **abus** ou d'un mésusage. (Base pour Q5)



QUI ?

- **Obligation pour :** Médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, sages-femmes.
- **Possibilité pour :** Tout autre professionnel de santé et, crucialement, le patient ou ses **parents**. (Q2)



COMMENT ?

- **Via les moyens suivants :** fiche de notification (Jaune pour la pharmaco), téléphone, fax, web (www.cnpm.org.dz), email, application VigimedZ. (Q2)

Cadre Légal et Éléments Essentiels d'une Déclaration

Cadre Légal

Le Cadre Légal Algérien (Loi Sanitaire N°18-11) :

Article 177 :

Rend **obligatoire** pour le professionnel de santé la déclaration des effets indésirables aux autorités sanitaires.

Art. 177 : Le following text le professionnel de santé la déclaration des effets indésirables aux autorités sanitaires:

- Rend **obligatoire** pour nux circuinements suspects des notificaants cor la obligatore pour le professionnel de santé la déclaration des effets indésirables aux autorités sanitaires.
- La promotion du concem de professionnel de santé la redication du ms du médicament suspects la disciration du effets professionnel de santé la déclaration des effets indésirables aux autorités sanitaires.
- La description du ou des effets suspects (nature, chronologie, évolution) des rolantes sanitaires, à la formedvenöss e ur érvigion, des petiit prenotation du tenu ussert dara dos médicament des encepts de d'acinnmtes, nature du nour éatur dismeux.). Rend **obligatoire** pour le professionnel de santé la dééaration des effets indésirables aux autorités sanitaires ac effets constaités aux autorités sanitaires.

Informations Minimales

Les 4 Informations Minimales pour une Déclaration Valide :

1. Un notificateur identifiable.

Nom :

Contact :

2. Un patient identifiable (initiales, âge, sexe...).

Initiales :

Age :

Sexe :

Weight :

3. La dénomination du ou des médicaments suspects (DCI de préférence).

Nom de médicaments :

Dosage :

Dates :

4. La description du ou des effets suspects (nature, chronologie, évolution).

Description :

Date of Onset :

Outcome :

Note : L'absence d'un de ces quatre éléments rend le cas inexploitable.

Étape 2 - Évaluation : Le Lien de Causalité (Imputabilité)

La question centrale après la collecte est : le médicament est-il la cause de l'effet observé ? C'est l'imputabilité.

Trois grandes approches existent pour l'évaluer :

Méthode	Déroulement	Avantages	Inconvénients	Exemples
Jugement global	Avis d'expert(s) sur le cas	Delphi \approx gold standard	Non reproductible Subjectif	Analyse du clinicien
Algorithme	Critères de jugement → score	Simple Standardisé Utilisable en routine	+/- reproductible	Méthode française, Naranjo, Kramer...
Probabilité	Théorème de Bayes : Probabilité basée sur données épidémio/cliniques	Reproductible	Non utilisable en routine	Méthode bayésienne

En pratique, les méthodes algorithmiques comme la méthode française sont fondamentales.

Étape 3 - Action : Les Mesures pour Protéger la Santé Publique

Une fois un risque évalué et confirmé, les autorités sanitaires disposent d'un éventail d'actions correctives :



Retrait de l'AMM :

- L'action la plus forte : le retrait définitif du médicament du marché.
- Important : Cette mesure n'est **pas systématique**. (Q3)

Suspension de l'AMM :

- Mesure temporaire pour mener une enquête approfondie sur un risque potentiel.

Modification des conditions d'utilisation :

- Restriction des indications.
- Ajout de contre-indications, de précautions d'emploi, ou de mises en garde.

Mise à jour de l'information :

- Révision du **RCP** (Résumé des Caractéristiques du Produit) pour informer les professionnels.



Pièges de l'Examen n°1 : Les Absolus et les Exclusions

Le professeur teste souvent votre connaissance des nuances. Méfiez-vous des mots comme "**seulement**", "**uniquement**", "**systématiquement**", "**jamais**". La bonne réponse est rarement une affirmation absolue.

Exemple de piège (basé sur Q2) :

"Seuls les professionnels de santé peuvent déclarer un effet indésirable."



Réalité : FAUX.

Les "patients et leurs parents" peuvent aussi déclarer (Diapo 14).

Exemple de piège (basé sur Q3) :

"Les autorités retirent systématiquement l'AMM après notification."



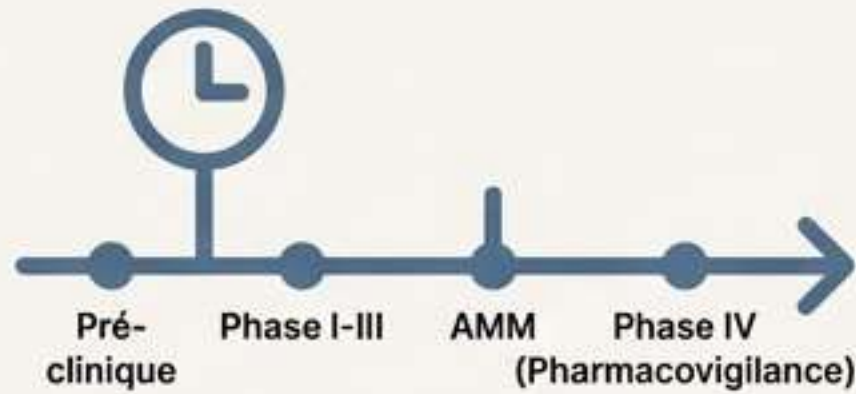
Réalité : FAUX.

Le retrait est la mesure la plus sévère parmi un large éventail d'actions possibles (Diapo 17).



Stratégie :

Quand une option contient un mot absolu, analysez-la avec un soin extrême. La pharmacovigilance est un domaine de gradation et de nuance.



Pièges de l'Examen n°2 : La Confusion des Phases

Une erreur fréquente est de confondre la surveillance post-AMM (pharmacovigilance) avec les évaluations de sécurité faites avant la commercialisation.

Exemple de piège (basé sur Q1, Q4, Q7) :

- “*La pharmacovigilance est la surveillance des médicaments avant l'obtention de l'AMM.*”
- “Les risques sont identifiés seulement lors du développement clinique.”

Réalité : FAUX.

La pharmacovigilance commence **APRÈS** la commercialisation. C'est la **Phase IV** (Diapo 4).

Les études de toxicité aiguë, par exemple, sont menées en phase **pré-clinique** (Diapo 3).



Stratégie : Ayez toujours en tête la ligne de démarcation : l'**Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)**. La pharmacovigilance, c'est ce qui se passe après.



Pièges de l'Examen n°3 : Le Diable est dans les Détails

Certaines questions testent une connaissance précise de points spécifiques du cours.

Détail 1 : Les moyens de déclaration (basé sur Q2)

Piège : → **Réalité : FAUX.**

"La déclaration se fait uniquement par mail."

Il existe de multiples canaux :
fiche, téléphone, fax, web, email, application
VigimedZ (Diapo 14).

Détail 2 : La définition d'un EIM (basé sur Q5)

Piège : → **Réalité : FAUX.**

"Un EIM est une réaction due à une surdose."

La définition de base concerne une réaction nocive se produisant à des posologies normales. Le mésusage et l'abus sont aussi à déclarer mais constituent une catégorie distincte.

Détail 3 : La définition d'un effet "grave" (basé sur Q6)

Piège : → **Réalité : FAUX.**

"Un effet grave est sévère mais n'engage pas le pronostic vital."

La définition de "grave" inclut le décès, la menace pour la vie, l'hospitalisation, les malformations, etc.



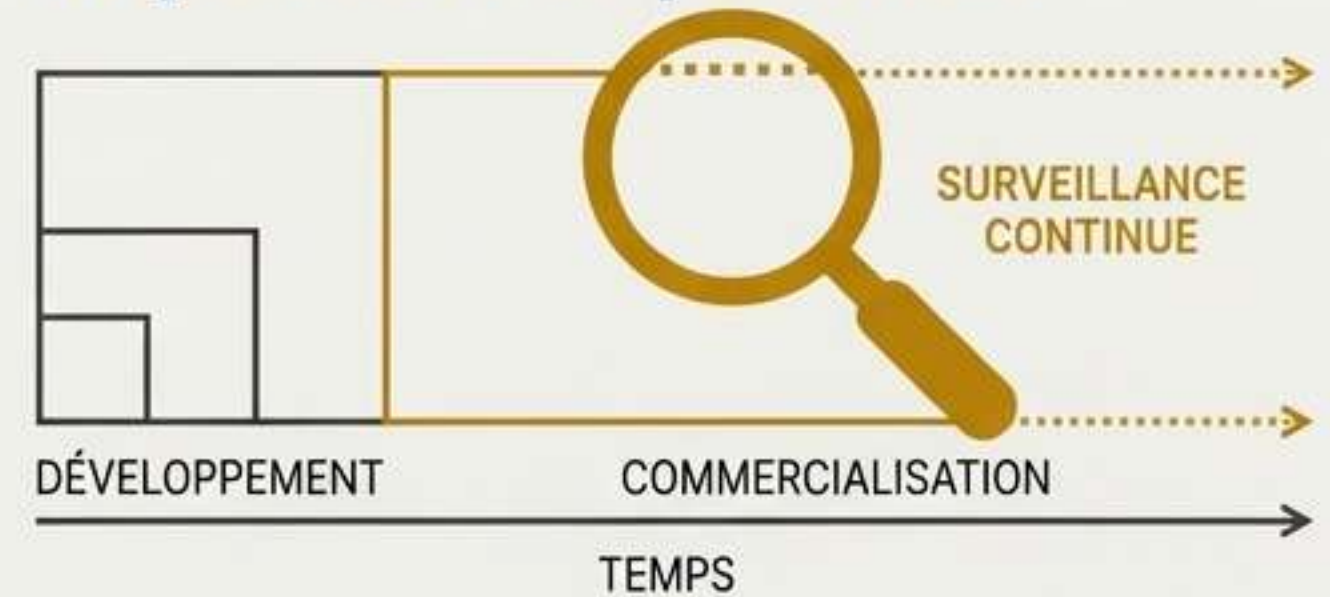
Conclusion : La maîtrise des grands concepts ET des détails clés est la voie du succès. La pharmacovigilance est un équilibre constant entre le bénéfice et le risque, une mission que vous porterez.

Question :

La pharmacovigilance permet :

- A. D'identifier les risques liés à l'utilisation d'un médicament seulement lors de développement clinique.
- B. D'évaluer le rapport bénéfice/risque seulement lors de soumission du dossier d'enregistrement d'un médicament.
- C. De suivre la sécurité de médicament uniquement avant sa commercialisation.
- D. La réévaluation du rapport bénéfice/risque et l'ajustement des conditions d'utilisation du médicament pendant toute la durée de sa commercialisation.**

Réponse et Explication



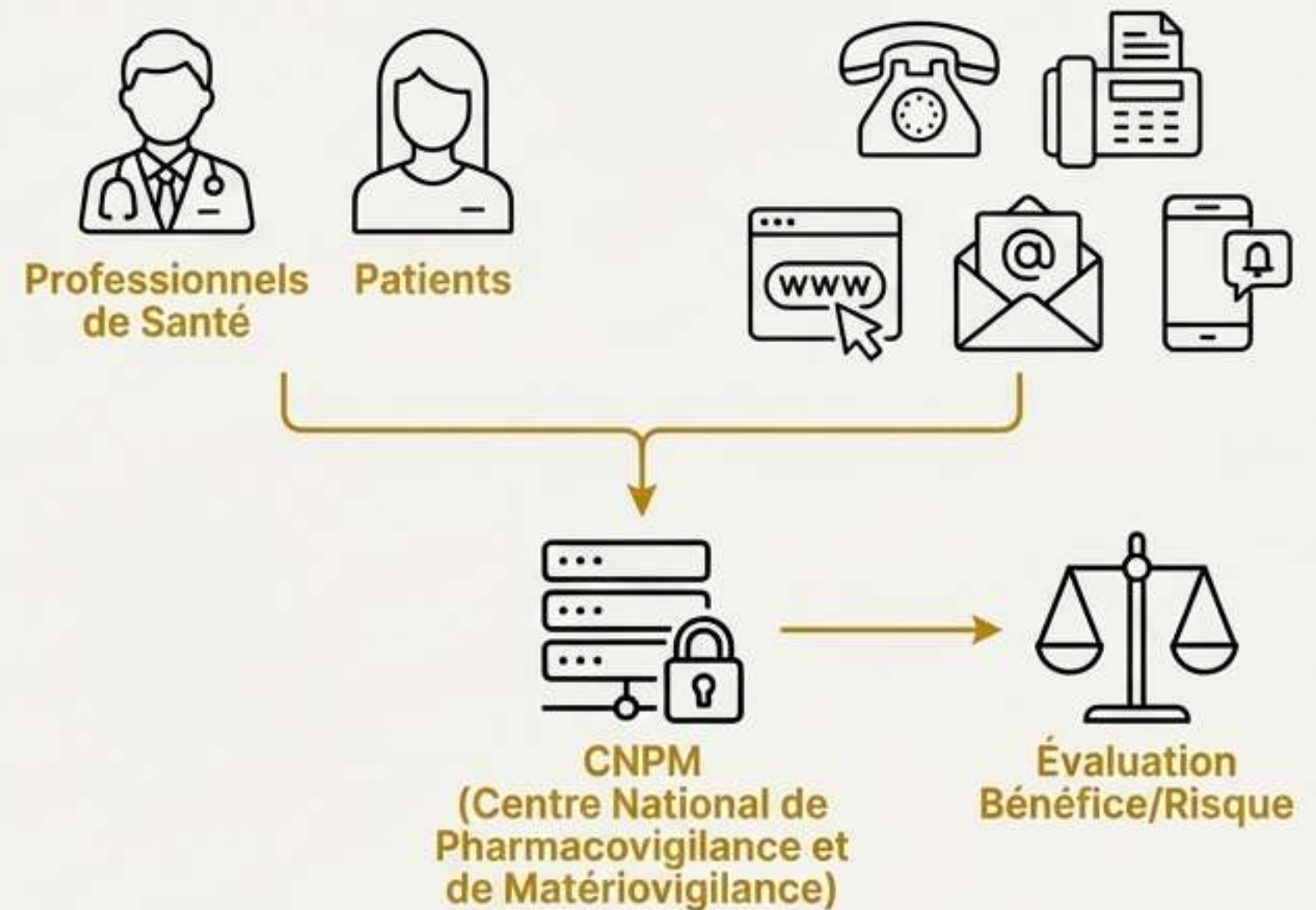
La pharmacovigilance est une activité continue qui se déroule tout au long de la vie d'un médicament après sa mise sur le marché. L'option D est la seule à capturer cette dimension temporelle et fonctionnelle.

- Selon la diapositive 4, la pharmacovigilance est explicitement la "Surveillance des EIM* en phase Post-commerciale".
- Son objectif principal, mentionné sur la diapositive 9, est la "surveillance continue de l'impact sanitaire" et "l'évaluation du rapport bénéfice/risque".
- Enfin, ses actions concrètes, listées sur la diapositive 28, incluent la "modification des conditions d'utilisation".

Les options A, B et C sont donc incorrectes car elles limitent la pharmacovigilance à des phases antérieures à la commercialisation, ce qui contredit sa définition fondamentale.

Concernant la déclaration des effets indésirables, quelle est la bonne réponse :

- A. Seuls les professionnels de santé peuvent déclarer un effet indésirable.
- B. On ne déclare que les effets indésirables graves.
- C. **La déclaration des effets indésirables suspectés est importante car elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.**
- D. En Algérie, la déclaration des effets indésirables au centre national de pharmacovigilance et de matériovigilance se fait uniquement via mail électronique.



Réponse et Explication

L'**option C** décrit précisément la finalité du système de déclaration, qui est de nourrir la surveillance continue pour évaluer le rapport bénéfice/risque, comme l'indique l'objectif principal sur la diapositive 9. Les autres options sont factuellement incorrectes :

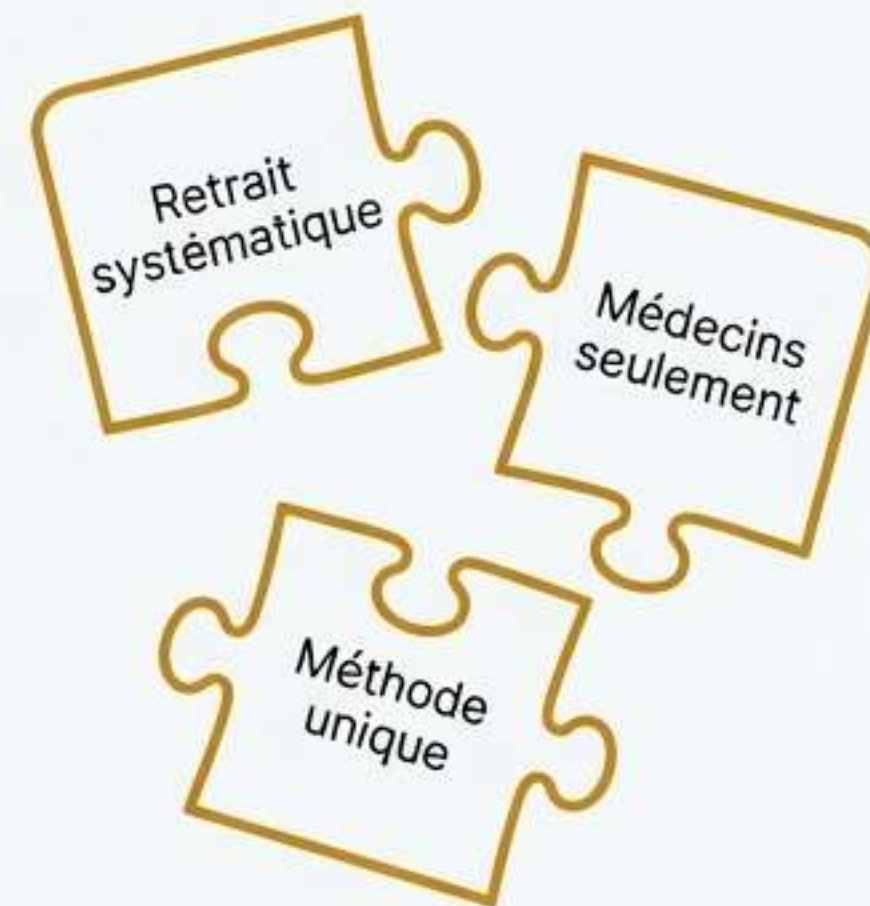
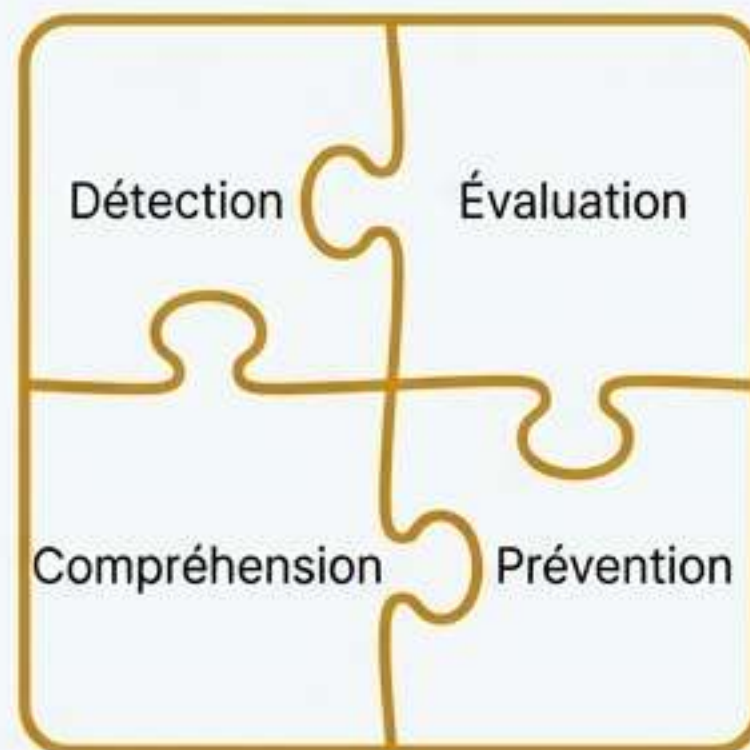
- **A est faux** : La diapositive 17 précise que non seulement les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, etc.) peuvent déclarer, mais aussi "Le patient ou ses parents".
- **B est faux** : La diapositive 17 indique qu'il faut déclarer "tout effet indésirable grave ou tout effet indésirable inattendu", mais aussi "tout effet jugé pertinent de déclarer en dehors de ces définitions".
- **D est faux** : La diapositive 17 liste de multiples canaux de déclaration : "fiche de notification, téléphone, fax, web (www.cnpm.org.dz), email, application VigimedZ".

[illegible]


Question :

La pharmacovigilance :

- A. Regroupe l'ensemble des activités relatives à la détection, l'évaluation, la prévention des risques liés aux médicaments avant et après leur mise sur le marché.**
- B. Les autorités compétentes après avoir reçu les notifications des effets indésirables retirent systématiquement l'autorisation de mise sur le marché du produit (AMM).
- C. La déclaration des effets indésirables médicamenteux se limite aux médecins.
- D. La notification spontanée est la méthode la plus utilisée en pharmacovigilance.



Réponse et Explication

L'option A est la définition la plus exhaustive, alignée avec celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) présentée sur la diapositive 7. La pharmacovigilance y est décrite comme "la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables".  WHO [a mention de **clinicale** in OMS].

- B est faux : Le retrait de l'AMM est une mesure possible mais non systématique. La diapositive 28 liste d'autres actions comme la "Suspension de l'AMM" ou la "Modification des conditions d'utilisation".

- C est faux : Comme vu précédemment (diapositive 17), la déclaration est ouverte à de nombreux professionnels de santé et aux patients.

- D est une affirmation correcte mais pas une définition : La notification spontanée est bien une méthode clé de la surveillance passive (diapositive 17), mais l'option A définit le champ d'action de la discipline, ce qui est plus fondamental.

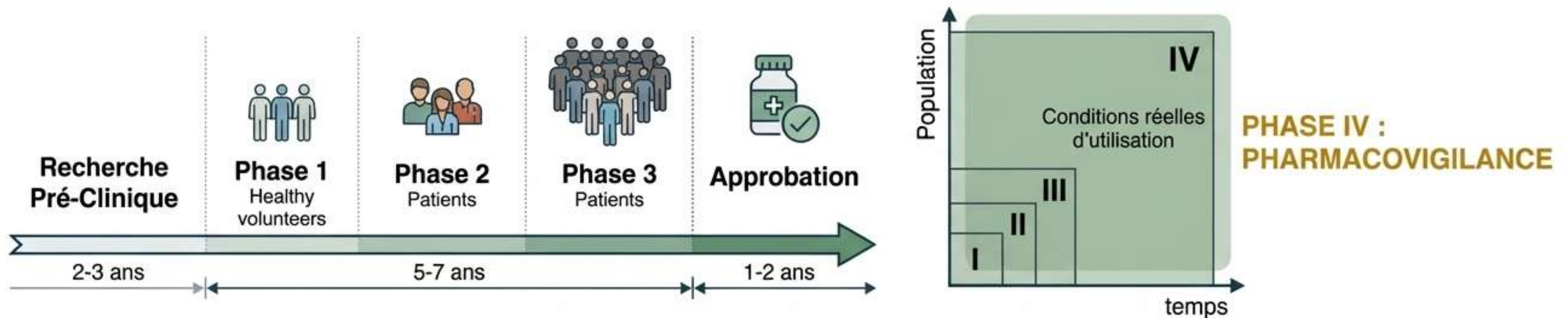
Question : La pharmaco-vigilance :

A. Est la surveillance des médicaments avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.

B. Est la détection des effets indésirables durant les essais précliniques.

C. Est la détection des effets indésirables avant les essais précliniques.

D. Est considérée comme la phase IV des essais cliniques.



Réponse et Explication

La pharmacovigilance est la surveillance du médicament après sa commercialisation, dans des conditions réelles d'utilisation sur une large population. Cette étape est universellement reconnue comme la Phase IV des essais cliniques.

- Le schéma ci-dessus illustre clairement les Phases 1, 2 et 3 qui précèdent l'approbation du médicament.

- La phase Post-commerciale, représentée par le grand carré IV, suit logiquement les phases I à III et constitue le champ d'application de la pharmacovigilance.

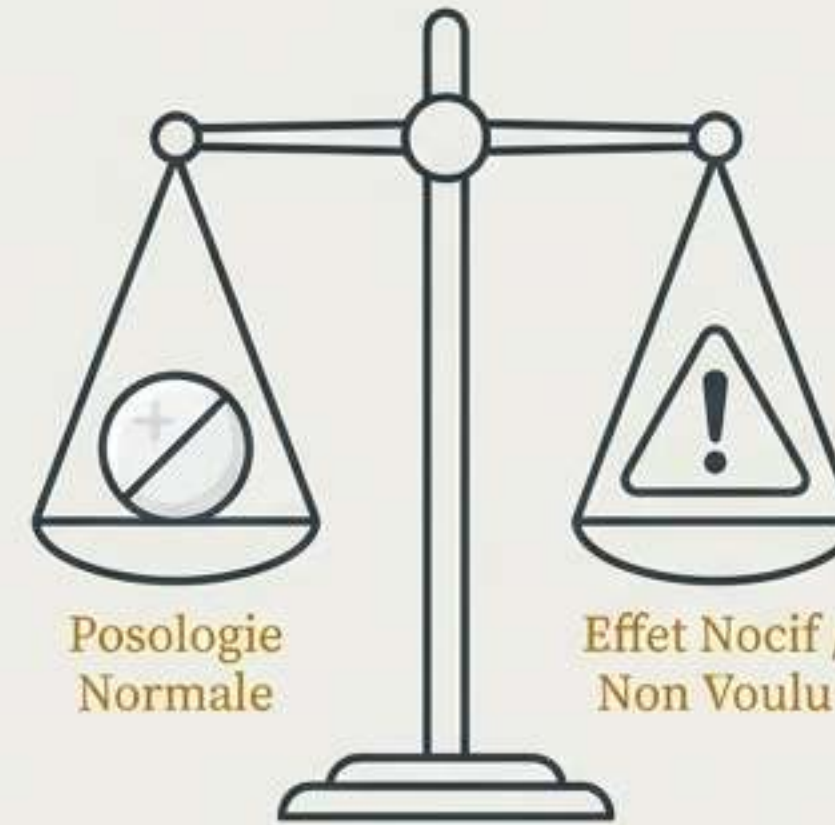
Les options A, B et C décrivent des activités de sécurité menées avant la commercialisation et ne définissent donc pas la pharmacovigilance.

Question :

Les effets indésirables des médicaments sont définis comme :

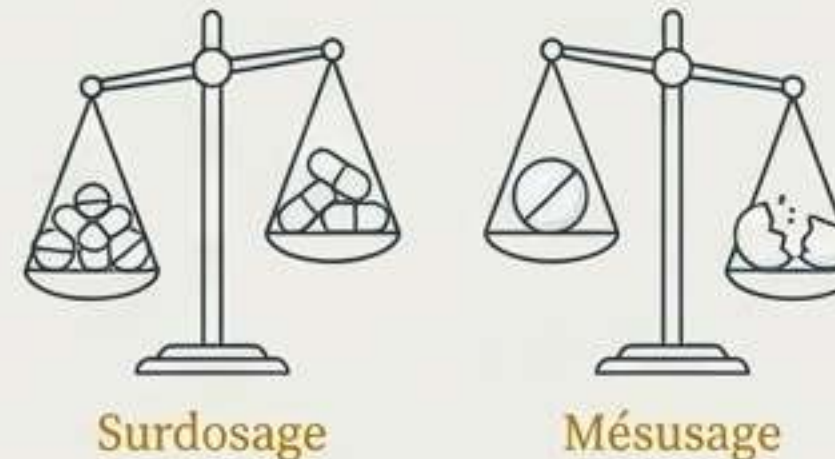
- A. Des réactions bénéfiques et attendues lors de la prise d'un médicament.
- B. Des manifestations nocives et non voulues se produisant à des posologies normales.**
- C. Des manifestations nocives et non voulues se produisant lors d'un mésusage du médicament.
- D. Des réactions uniquement dues à une surdose médicamenteuse.

Réponse et Explication



La définition standard d'un effet indésirable médicamenteux (EIM) est une réaction nocive et non intentionnelle survenant à des doses normalement utilisées chez l'homme. L'option B capture parfaitement cette définition.

- La diapositive 7 définit la pharmacovigilance comme la science de la détection et prévention des "effets indésins", ce qui sous-entend une utilisation dans des conditions normales.
- Bien que la diapositive 17 mentionne que les conséquences d'un "abus ou d'un mésusage" doivent aussi être déclarées, la définition fondamentale de l'EIM (option B) se distingue des cas spécifiques de mésusage (C) ou de surdosage (D).
- L'option A est l'antithèse d'un effet indésirable.



Question :

Un effet indésirable dit grave s'il est à l'origine d'un :

A. Décès, une menace pour la vie du patient au moment de l'apparition de l'événement.



B. Effet gênant sans aucune gravité.



C. Effet sévère mais sans engager le pronostic vital du patient.



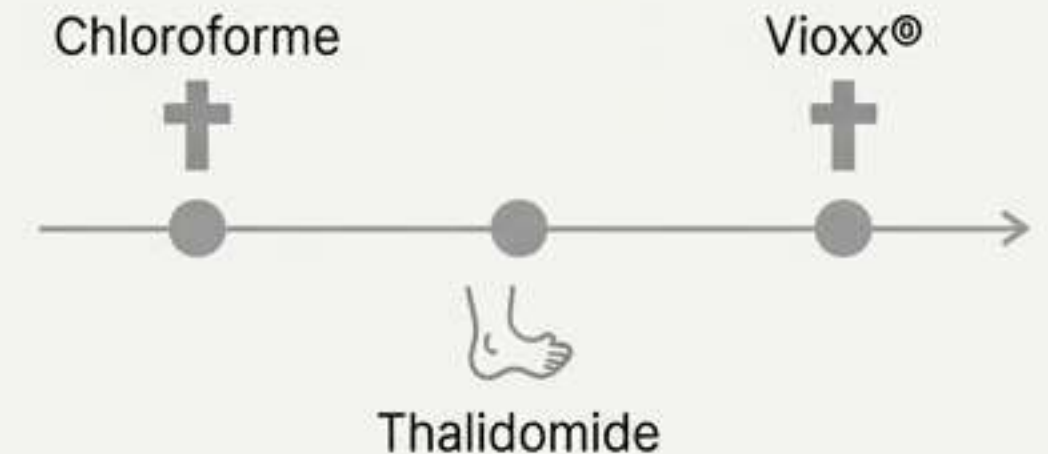
D. Effet indésirable gênant mais qui ne nécessite pas l'arrêt du traitement.



Réponse et Explication

La notion de "gravité" en pharmacovigilance est précisément définie par des critères stricts. Un effet est grave s'il entraîne la mort, met la vie en danger, nécessite une hospitalisation (ou la prolonge), provoque une invalidité ou une anomalie congénitale. L'option A cite deux des critères les plus importants.

- La diapositive 17 souligne l'obligation de déclarer "tout effet indésirable grave".
- Les diapositives 5 et 6 ("Rappel Historique") illustrent cette gravité avec des exemples marquants : les décès liés au Chloroforme et au Vioxx®, et les malformations (phocomélie) dues au Thalidomide, confirmant que la gravité est directement liée au pronostic vital et aux séquelles majeures.



Question :

Lors du développement d'un médicament : les essais de toxicité qu'on peut réaliser parallèlement aux essais cliniques sont ceux :

- A. De la toxicité aiguë.
- B. De la mutagénèse.
- C. De la toxicité sub-chronique.

Réponse et Explication



Le schéma ci-dessus montre que la "Recherche Pré-Clinique" est une phase distincte qui précède les essais cliniques (Phase 1, 2, 3). Durant cette phase, l'efficacité et l'innocuité (sécurité/toxicité) sont évaluées. Les études de toxicité aiguë (évaluant les effets après une dose unique ou des doses multiples sur une courte période) sont fondamentales et réalisées très tôt dans cette phase pré-clinique. Leurs résultats sont des prérequis essentiels avant de pouvoir administrer une première dose à l'homme en Phase 1. Par conséquent, ces études se déroulent avant et peuvent se poursuivre ou être complétées en parallèle des premières phases cliniques pour affiner le profil de sécurité du médicament.