

**UNIVERSITE DE BATNA 2  
FACULTE DE MEDECINE  
DEPARTEMENT DE PHARMACIE  
MODULE DE PHARMACOLOGIE**

# **LA PHARMACOVIGILANCE**

**Dr. ACHACHI.N**

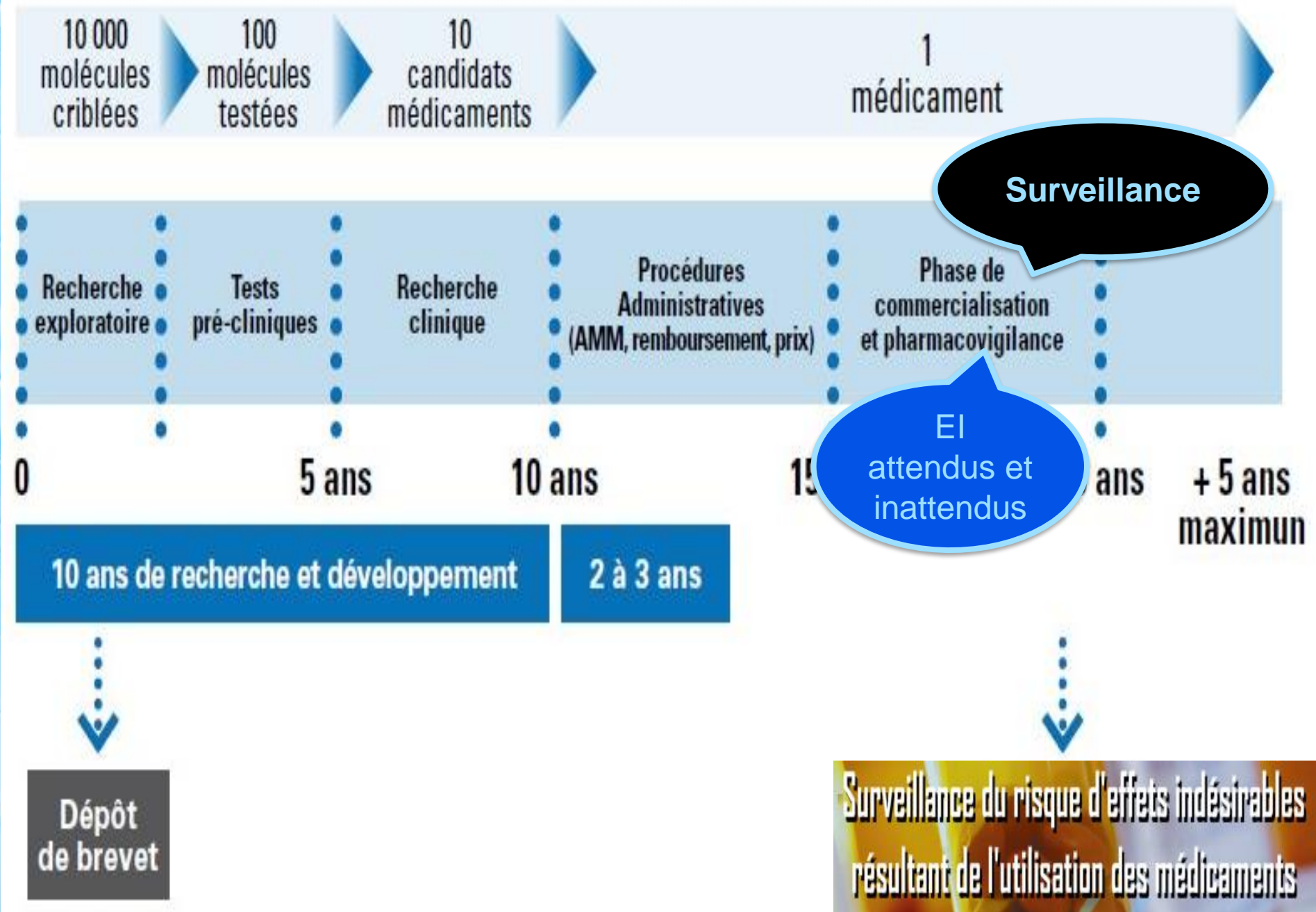
**ANNEE UNIVERSITAIRE : 2023-2024**



# 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

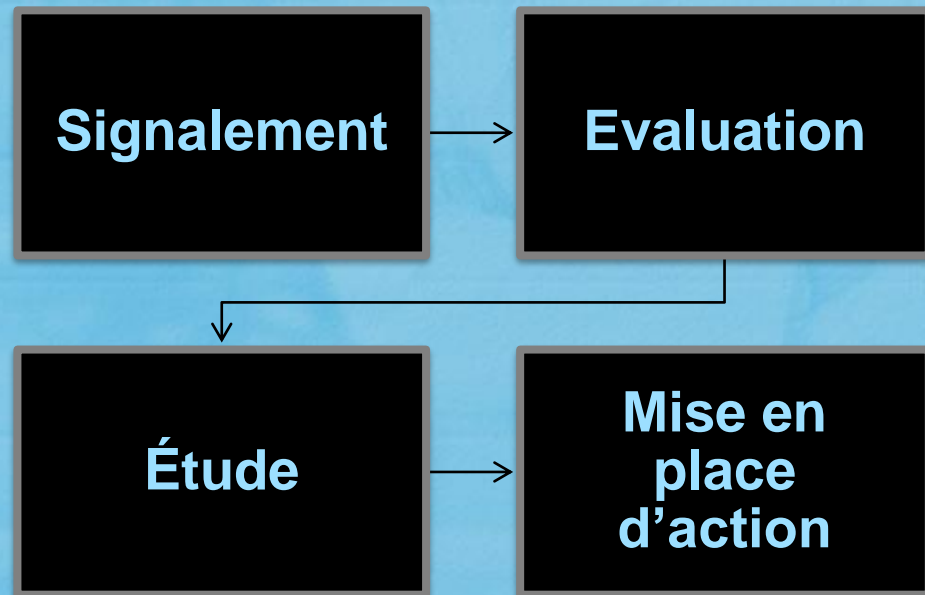
**En Algérie** : Le décret n° 98-192 du 3 juin 1998 et relatif à la création, organisation et fonctionnement du **CNPM**





# 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

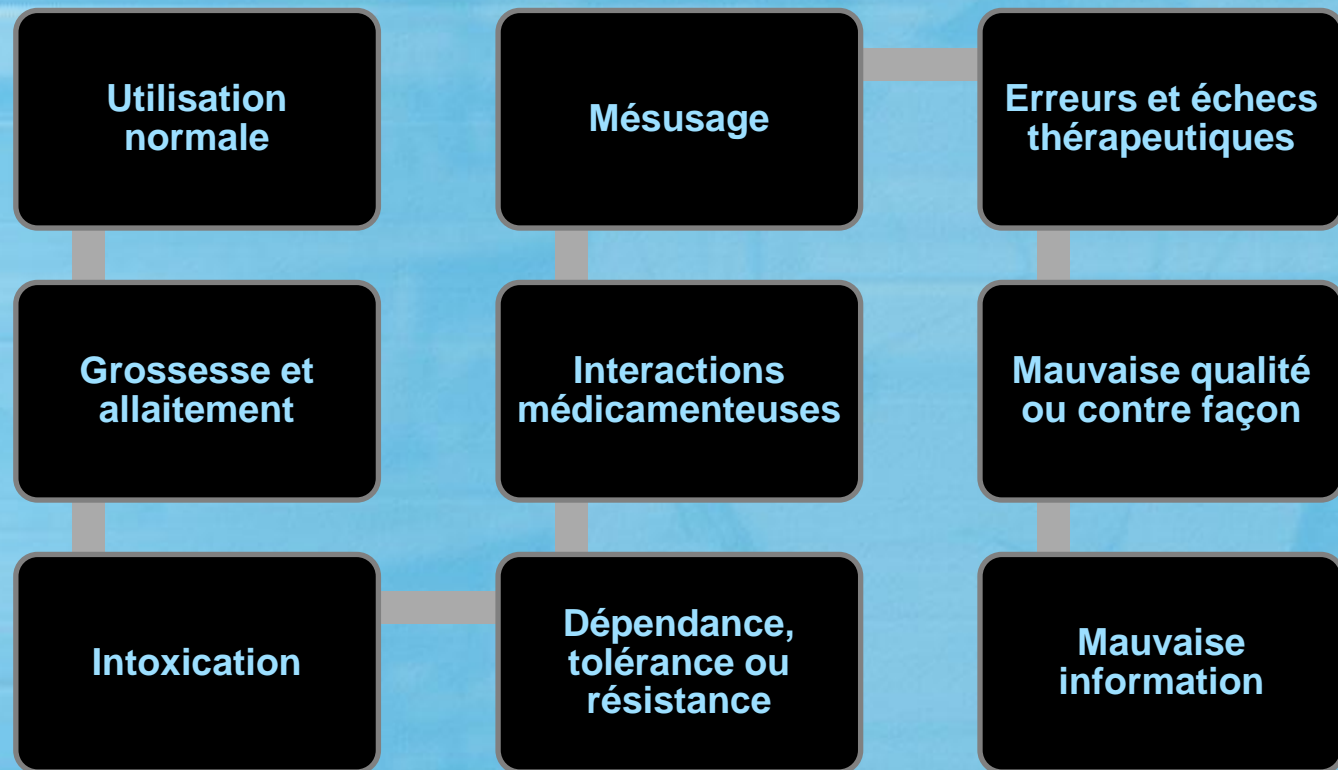
Cosmétovigilance

- Produits cosmétiques

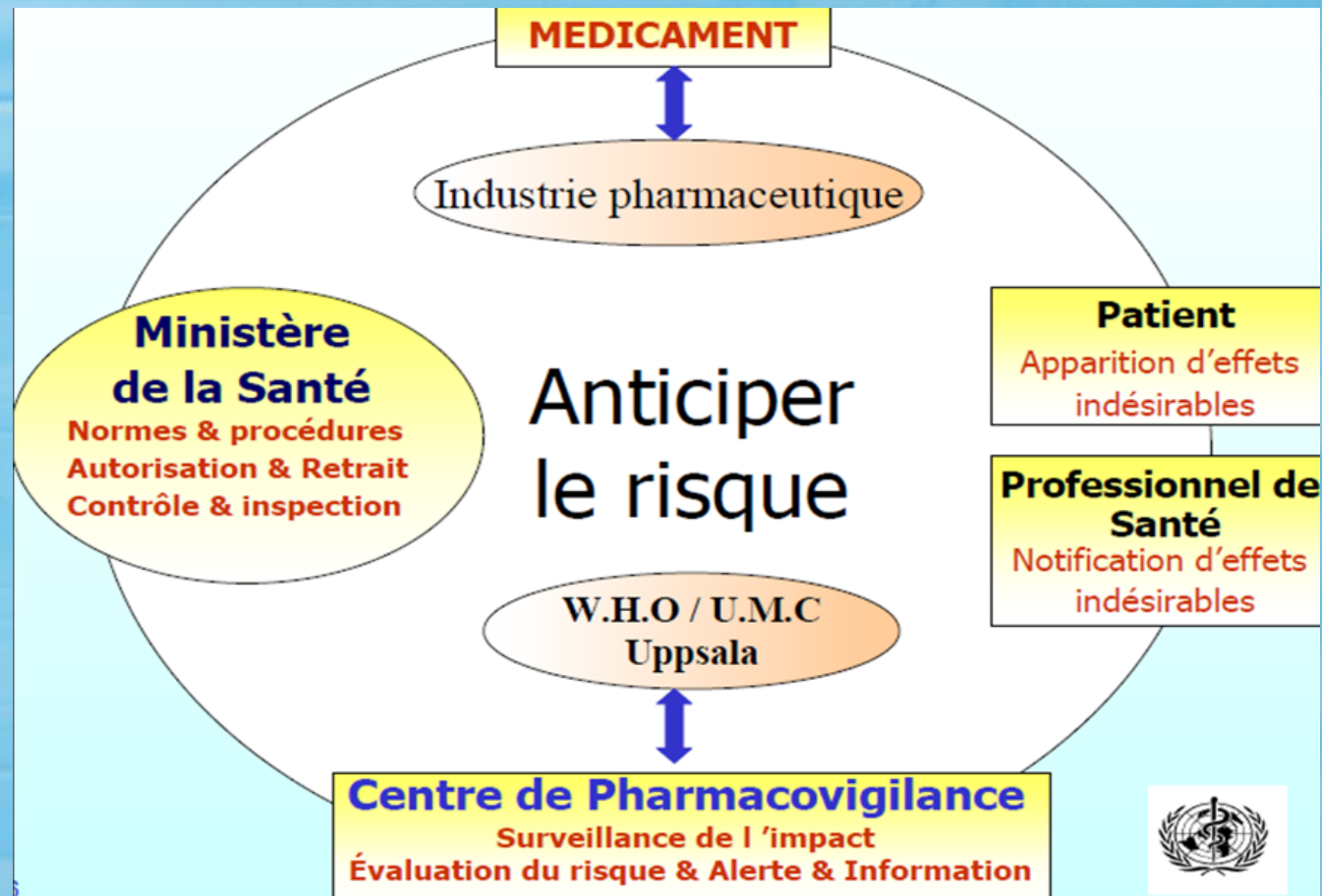




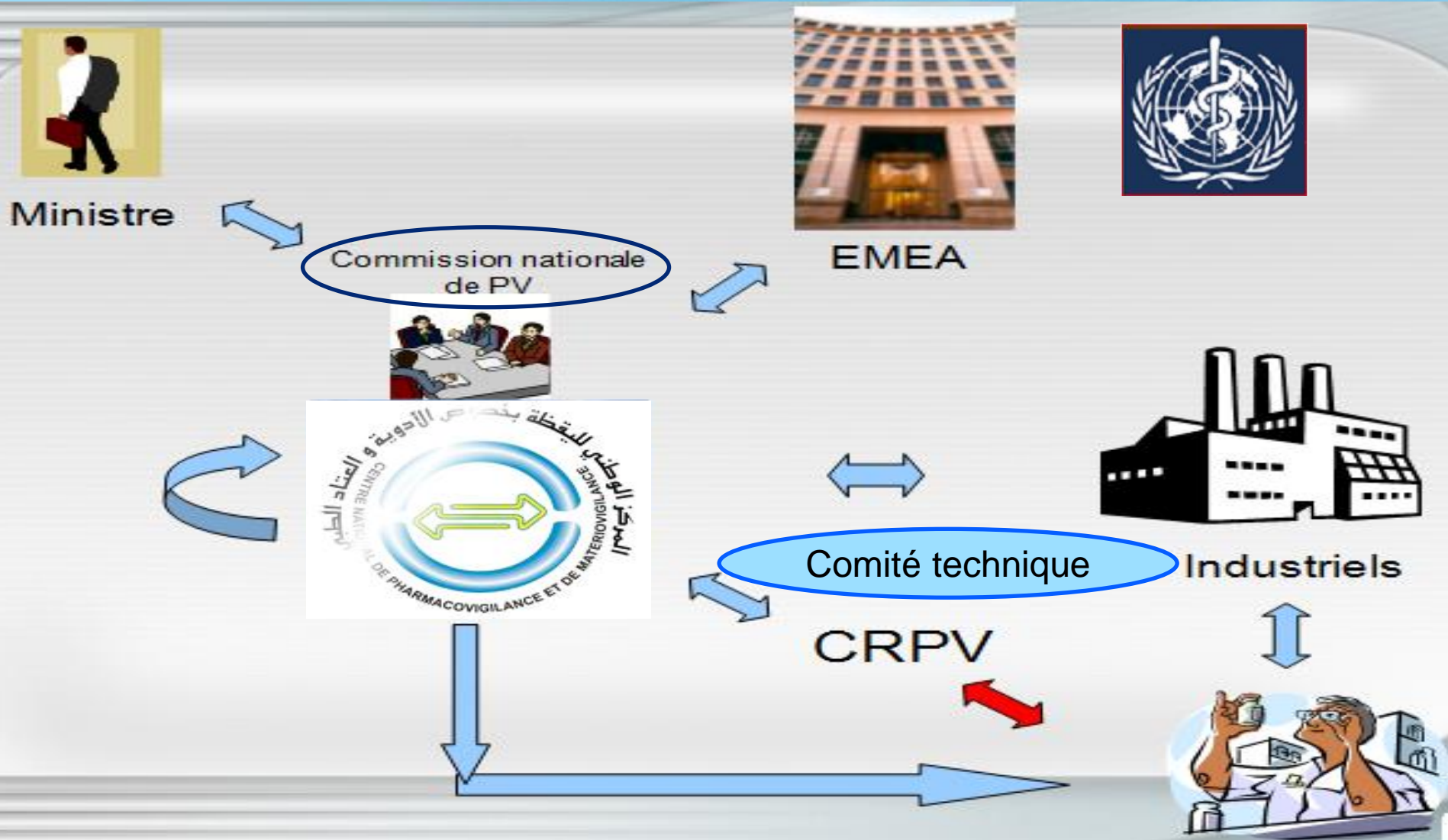
# APPLICATION DU DISPOSITIF DE LA PV



# ACTEURS DE LA PV



# ORGANISATION DE LA PV ET MÉTHODOLOGIE





# 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

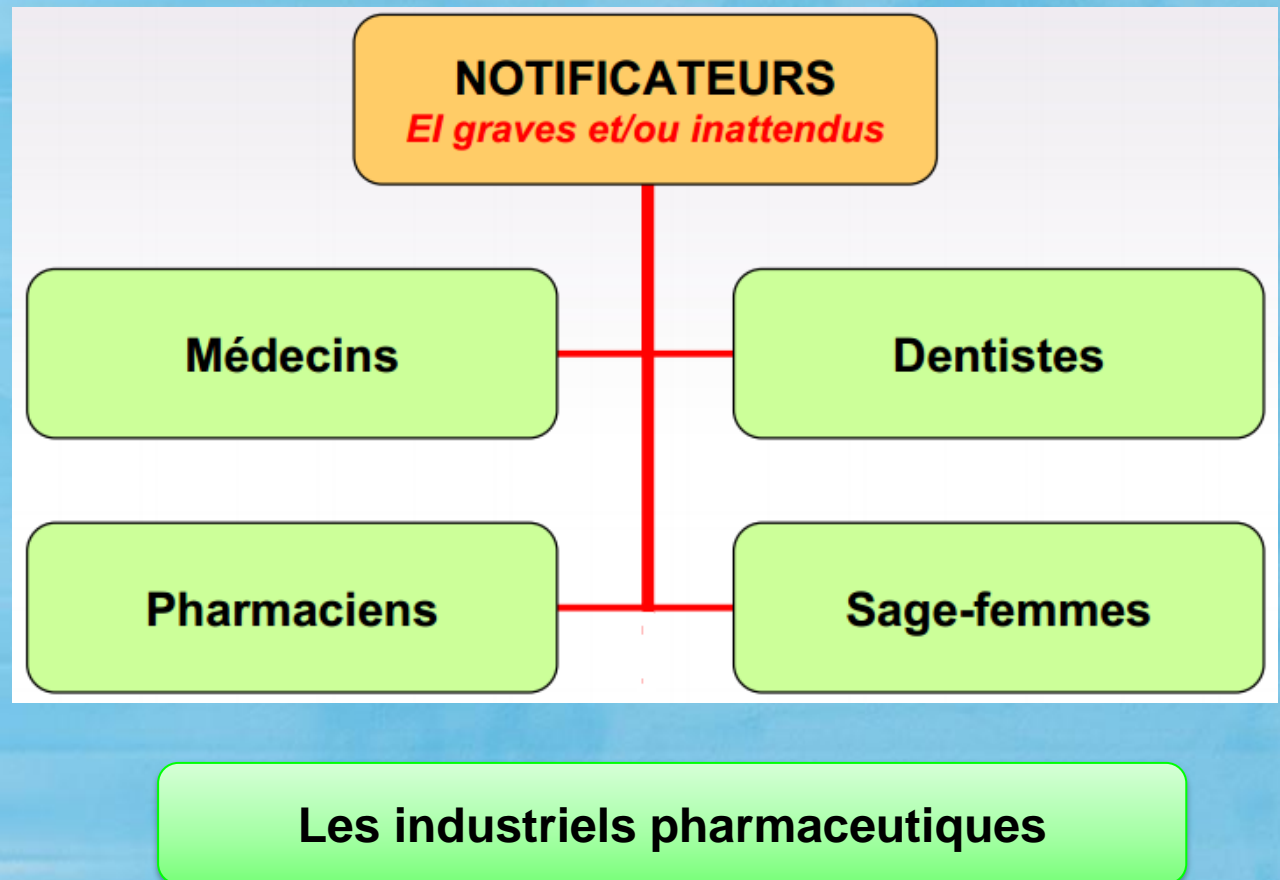
- Signalisation à une structure de pharmacovigilance (exp : CRPV)

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

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

## EI 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

## EI attendu (effet de type A)

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

## EI inattendu (effet de type B)

- EI 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





# Imputabilité: méthode française

**Score  
d'informativité**

**Imputabilité  
intrinsèque**

- Informations disponibles dans le cas clinique évalué

**Imputabilité  
extrinsèque**

- Connaissance bibliographique



## Niveau d'informativité

- Pour chaque couple EI / médicament

**a** = Délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la période d'exposition au médicament

**b** = Notion d'arrêt ou de poursuite du médicament ou de modification de posologie

Si **a** et **b** sont renseigné                      => NI 2

Si **a** ou(exclusif) **b** est renseigné            => NI 1

Si ni **a**, ni **b** ne sont renseigné            => NI 0



- Les critères chronologiques :

**Imputabilité intrinsèque**

Administration du médicament	Délai d'apparition de l'effet					
	<i>Suggestif</i>			<i>Compatible</i> <i>(ni suggestif,</i> <i>ni incompatible)</i>		<i>Incompatible</i>
Évolution de l'effet	Ré-administration du médicament					
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)
« Suggestive » : Régression de l'effet à l'arrêt du médicament avec ou sans traitement symptomatique (avec un recul suffisant et en prenant en compte les caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du médicament) ou lors de la diminution de posologie pour un effet dose-dépendant.	C3	C3	C1	C3	C2	C1
« Non concluante » - Lésions irréversibles ou décès. - Évolution inconnue. - Recul insuffisant après l'arrêt du médicament. - Persistance de l'effet et médicament non arrêté. - Persistance de l'effet après administration unique.	C3	C2	C1	C3	C1	C1
« Non suggestive » : - Absence de régression de manifestations de type réversible malgré l'arrêt avec un recul suffisant. - Régression complète malgré la poursuite du médicament.	C1	C1	C1	C1	C1	C1



# Délai de survenu de certaines atteintes cutanées

Délai de survenue par rapport au début du traitement

- Urticaire (œdème de Q) qq mn à 4 h
- Erythème pigmenté fixe qq heures (< 24 h) → 72h
- Pustulose.Exanthématique Aigue Généralisée  
< 2 jours
- Eruption maculo papuleuse 5 - 10 jours
- Purpura vasculaire 7 - 21 jours
- Erythème polymorphe  
Stevens Johnson  
Lyell 7 - 21 jours
- Erythrodermie 15 - 30 jours
- DRESS 1 - 6 semaines

- Les critères sémiologiques :

**Imputabilité intrinsèque**

Sémiologie clinique ou paraclinique	Évocatrice* du rôle de ce médicament ET facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/ médicament	Évocatrice* du rôle de ce médicament OU facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/ médicament	Ni sémiologie évocatrice* du rôle de ce médicament ni facteur favorisant bien validé
--	--	--	--

\* Évocatrice en raison :  
des propriétés pharmacologiques du médicament,  
de signes évocateurs d'un syndrome de sevrage,  
de la localisation des effets observés

AUTRE(S) CAUSE(S) NON MÉDICAMENTEUSE(S)	Examen complémentaire spécifique fiable (L) du couple effet indésirable/médicament ou réponse à un antidote spécifique								
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Absente après bilan approprié	S3	S3	S2	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Non recherchée (ou bilan incomplet)	S3	S3	S1	S3	S2	S1	S3	S1	S1
Présente	S2	S2	S1	S2	S1	S1	S1	S1	S0

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

COMBINAISON DES SCORES CHRONOLOGIQUE ET SÉMIOLOGIQUE	SCORE D'IMPUTABILITÉ INTRINSÈQUE
C0 ou S0	I 0
C1S1	I 1
C1S2	I 2
C2S1	I 2
C2S2	I 3
C1S3	I 4
C3S1	I 4
C2S3	I 5
C3S2	I 5
C3S3	I 6



## Analyse des données bibliographiques

- **B4** : effet attendu : effet dont la nature, la gravité, l'intensité et l'évolution correspondent aux informations décrites dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)
- **B3** : effet référencé ou largement publié avec ce médicament dans des ouvrages de référence (*Martindale : the extra pharmacopoeia, Meyler's side effects of drugs*) et/ou des bases de données (Embase, Excerpta Medica, Medline . . .)
- **B2** : effet publié une ou deux fois dans un journal scientifique ou dans une base de données (avec une sémiologie relativement différente ou publié avec un autre médicament de la même classe pharmacologique et/ou chimique ou données purement expérimentales)
- **B1** : effet non publié conformément aux définitions de B3 ou B2.



### 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

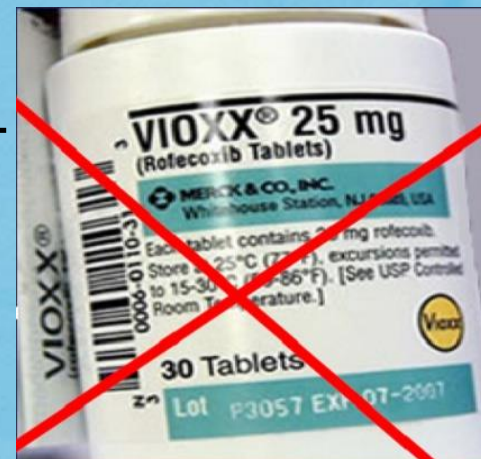
Suspension ou le retrait d'AMM





# 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

