

*ICM - Pharmacologie*

# Chapitre 1 : **Pharmacovigilance**

Pr. Maurice DEMATTEIS

# La Pharmacovigilance : Une Nécessité

- Pour **prévenir** et **réduire** les **risques liés aux médicaments**
  - Pour **surveiller** le risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et des produits à usage humain (produits sanguins stables, préparations magistrales, allergènes, vaccins ...)
  - Pour **prendre les mesures nécessaires** par rapport aux incidents rencontrés
- ➔ signalement, recueil, évaluation et exploitation des effets indésirables des médicaments
- ➔ réalisation de toutes études et travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et produits à usage humain dans un but de prévention.

## **Le signalement des EIM (effets indésirables médicamenteux ) = une obligation légale +++**

- **évaluer la sécurité des médicaments est une nécessité +++**
- seuls les EIM fréquents sont connus au moment de la mise sur le marché du médicament.
- limite des études précliniques : études toxicologiques partiellement transposables à l'homme.
- limite des essais cliniques : durée courte et nombre limité de sujets (non détection des effets indésirables rares et tardifs).

# La Pharmacovigilance : Une Nécessité

- ✓ surveillance indispensable des médicaments après commercialisation
  - ✓ évaluation permanente du rapport bénéfice/risque d'un médicament
  - ✓ **la déclaration des EIM** permet
    - **d'identifier de nouveaux risques** parfois graves
    - de modifier l'utilisation des médicaments :
      - ➔ **mise en garde particulière, restriction d'utilisation, contre-indications**
      - ➔ **suspension voire retrait définitif du médicament**
- si le risque apparaît supérieur au bénéfice

## **La pharmacovigilance s'applique à :**

- tous les médicaments avec Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)
- tous les médicaments avec Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)
- tous les médicaments avec Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)
- aux gaz médicaux
- aux médicaments dérivés du sang
- aux médicaments homéopathiques
- aux produits comme les insecticides, acaricides en application cutanée
- aux produits destinés à l'entretien ou à l'application des lentilles de contact

# Organisation de la Pharmacovigilance

## Les Professionnels de Santé informent le Dispositif de Pharmacovigilance

- basée sur la collecte des effets indésirables de médicaments anciens et nouveaux
- à l'aide d'informations permettant l'analyse du lien de causalité entre médicaments et effets indésirables

## Le Dispositif de Pharmacovigilance informe les Professionnels de Santé

- après analyse et validation des données
- information la plus large possible du personnel soignant
- ➔ sécurité d'emploi aux professionnels de santé
- ➔ améliorer le confort du patient

## Relations bidirectionnelles grâce au Réseau de Pharmacovigilance

- composé à l'échelon national :
  - de **l'ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé
  - elle-même composée de 4 commissions consultatives et de 4 comités techniques
- composé à l'échelon régional de **31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance** (CRPV).
- connecté à l'organisation européenne de la pharmacovigilance et de l'évaluation du médicament (Agence Européenne du Médicament, **EMA**)

# Organisation de la Pharmacovigilance

## 1. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé)

Elle a été créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé, et s'est substituée en mai 2012 à l'Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (Afssaps) dont elle a repris les missions, droits et obligations. Elle a été dotée de responsabilités et de missions nouvelles, de pouvoirs et de moyens renforcés. Ces actions débouchent sur la prise de décisions de police sanitaire pour le compte de l'Etat français :

1. autorisation de mise sur le marché (AMM), retrait ou suspension d'AMM
2. autorisation d'essais cliniques
3. autorisation temporaire d'utilisation (ATU) d'un médicament, nominative ou de cohorte
4. recommandations temporaires d'utilisation de spécialités pharmaceutiques
5. libération de lots de vaccins et de produits dérivés du sang
6. retrait de produit ou de lots
7. interdiction de dispositifs médicaux sur le marché français
8. autorisation d'importation
9. autorisation préalable ou interdiction de publicité ...

# Organisation de la Pharmacovigilance

## 1. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé)

Elle comporte notamment **4 commissions consultatives** et **4 comités techniques** créés pour une durée de 6 ans (*membres nommés pour 3 ans renouvelable une fois*)

### Commissions consultatives

- éclairage pluridisciplinaire, sur des dossiers à enjeux importants
  - composées de médecins, pharmaciens, spécialistes des risques et des bénéfices liés aux produits de santé et d'usagers du système de santé.
1. Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice risque des produits de santé
  2. Commission de suivi du rapport bénéfice risque des produits de santé
  3. Commission des stupéfiants et des psychotropes (que nous reverrons pour l'Addictovigilance)
  4. Commission de prévention des risques liés à l'utilisation des catégories de produits de santé

**Comités techniques (CT) :** assurent l'interface avec les réseaux de terrain

1. CT de pharmacovigilance
2. CT des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP)
3. CT d'hémovigilance
4. CT de matériovigilance et de réactovigilance

# Organisation de la Pharmacovigilance

## 1. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé)

- droit de regard à **tous les niveaux** de la chaîne pour **tous les produits de santé** destinés à l'homme

### - d'un côté :

- ❖ avis scientifique aux laboratoires pour le développement de nouvelles molécules
- ❖ contrôle les bonnes pratiques de fabrication, les sites de fabrication et de recherche
- ❖ participe aux recommandations européennes de développement des médicaments
- ❖ se prononce sur les demandes d'AMM

### - de l'autre :

- ❖ mission de vigilance sanitaire concernant tous ces produits
- ❖ étudie en permanence les données des produits de santé pour garantir sécurité et bon usage
- ❖ informe les professionnels de santé et le public

### Sa compétence s'applique aux :

**Médicaments** : tous les médicaments (avant et après AMM) et matières premières, médicaments dérivés du sang, stupéfiants, psychotropes, vaccins, produits homéopathiques à base de plantes et de préparations, préparations magistrales et hospitalières, mais aussi...

**produits biologiques dispositifs médicaux, produits cosmétiques et de tatouage, autres produits de santé**

# Rôle des Professionnels de Santé dans le Bon Usage du Médicament

## 1. Rôle de l'ANSM

- **autorité compétente** en matière de pharmacovigilance
- **coordonne tout le système national** de pharmacovigilance
- sécurité de l'emploi des médicaments et leur bon usage
- intégrée dans une organisation européenne (pharmacovigilance européenne avec l'agence européenne du médicament, EMA)

### **Cette veille sanitaire repose sur :**

- signalement des effets indésirables par les professionnels de santé et industriels
- recueil, exploitation, évaluation de toute information concernant le risque d'effets indésirables
- réalisation d'études ou de travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments
- mise en place d'actions nécessaires à l'exercice de la pharmacovigilance
- prise de mesures correctives ou préventives



[Glossaire](#) | [Abonnement](#) | [Agenda](#) | [Newsletter](#) 

  
Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé



Cliquez ici pour effectuer une recherche.... 

[L'ANSM](#) | [S'informer](#) | [Décisions](#) | **Activités** | [Dossiers](#) | [Publications](#) | [Services](#) | [Déclarer un effet indésirable](#)

**Produits de santé**

Accueil > Activités > Pharmacopée >

**Activités**

[> Réglementer, élaborer des référentiels et inspecter](#)

[> Gérer les établissements](#)

[> Gérer les essais cliniques](#)

[> Mettre à disposition les produits de santé](#)

[> Surveiller les produits de santé et les analyses de biologie médicale](#)

[> Contrôler la publicité](#)

**Surveiller les produits de santé et les analyses de biologie médicale**

- > Biocides - Appareils de désinfection par voie aérienne
- > Contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale (CNQ)
- > Contrôle en laboratoire
- > Falsifications de produits de santé
- > Maintenance et contrôle qualité des DM
- > Préparations hospitalières
- > Surveillance des dispositifs médicaux implantables
- > Surveillance des médicaments**
- > Surveillance des stupéfiants et des psychotropes
- > Surveillance des vaccins
- > Surveillance du marché des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DM/DMDIV)
- > Surveillance du marché des produits cosmétiques
- > Surveillance du marché des produits de tatouage



- PTC
- MTG
- PSL
- PTA
- THA
- Med
- MDS
- SP
- Vac
- DM
- DIV
- Cos
- PT
- Auf

## Surveillance des médicaments

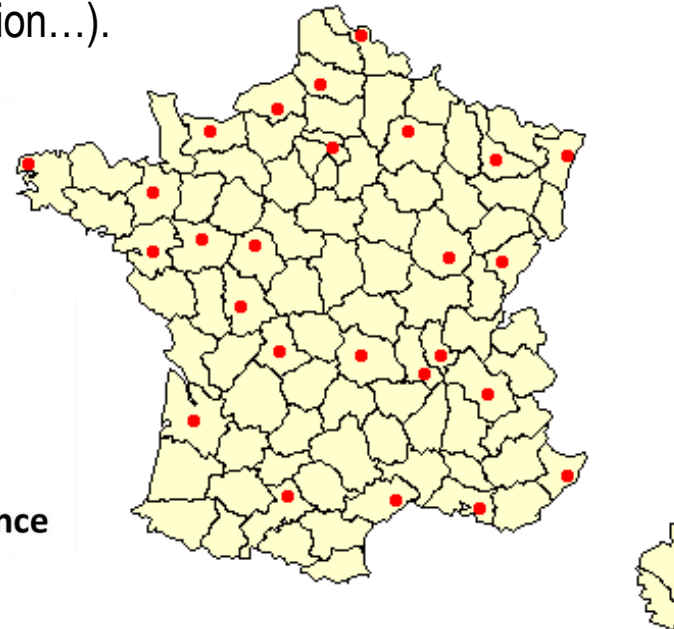
ex : liste européenne de **médicaments sous surveillance renforcée** publiée tous les mois par l'EMA. Tous les médicaments sont surveillés dès leur mise sur le marché. Les médicaments de cette liste sont surveillés de manière plus étroite que les autres en raison d'un moindre recul d'expérience, de leur mise récente sur le marché ou d'un manque de données sur leur utilisation à long terme.



# Rôle des Professionnels de Santé dans le Bon Usage du Médicament

## 2. Rôle des CRPV = le coeur du dispositif +++

- 31 CRPV implantés dans les CHU, **répartis sur tout le territoire** et coordonnés par l'ANSM
- large distribution régionale pour faciliter les **échanges** avec les professionnels de santé
  - recueil et analyse des **notifications spontanées** par les professionnels de santé
  - **formation et information** des professionnels de santé
- surveillent, **recueillent**, **analysent** et **transmettent** les informations à l'ANSM
- **mission d'expertise** via les enquêtes de pharmacovigilance et les évaluation de dossiers (demande d'AMM, demande de modification d'information...).



# Rôle des Professionnels de Santé dans le Bon Usage du Médicament

## 3. Rôle des Professionnels de Santé

- **rôle fondamental** car prescrivent, administrent, délivrent les médicaments et suivent les patients
- **règle fondamentale** = **signalement immédiat** des effets indésirables graves susceptibles d'être dus à un médicament, **même si le lien de causalité n'est pas certain**
- **obligation de déclaration** (*pour certains professionnels uniquement*)
- **obligation de répondre** aux demandes du CRPV en apportant les informations complémentaires nécessaires à la validation de l'observation.
- doit **coopérer avec les CRPV**, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières
- doit **se tenir informé** et tenir compte des données de tolérance (*ne pas confondre avec accoutumance*) des médicaments qu'il prescrit

# Rôle des Professionnels de Santé dans le Bon Usage du Médicament

## 4. Rôle des Entreprises du Médicament

- toute entreprise exploitant un médicament ou un autre produit à usage humain
- **doivent avoir un service de pharmacovigilance** pour recueillir et évaluer les effets indésirables susceptibles d'être dus au médicament exploité
- service sous la responsabilité d'un médecin ou pharmacien expérimenté en pharmacovigilance
- transmettent toute information pertinente signalés par des professionnels ou dont elles ont connaissance pour l'évaluation du ratio bénéfice/risque du médicament
- **obligation** de déclaration **sans délai** des **effets indésirables graves à l'ANSM**
- envoient des **rapports périodiques** actualisés de pharmacovigilance (PSUR, Periodic Safety Update Report) contenant toutes les données nationales et internationales recueillies par le laboratoire pour une période donnée.
- **répondent aux demandes** du directeur général de l'ANSM
- **travaillent avec l'ANSM et les CRPV dans les enquêtes** relatives aux médicaments ou produits qu'elles exploitent
- **plan de gestion des risques** (PGR)
- **transmission de toute information d'intérêt** pour le ratio bénéfice / risque d'un médicament

# Rôle des Professionnels de Santé dans le Bon Usage du Médicament

## 5. Rôle des Patients et des Associations de Patients

- la loi confère aux malades un rôle actif en les associant au fonctionnement du système de santé
- ils transmettent tout problème d'EIM aux Professionnels de Santé
- ils participent directement au système de pharmacovigilance en signalant directement les EIM via le site internet de l'ANSM



***"Votre déclaration concerne un médicament  
Vous êtes un patient ou une association de patients"***

- Transmettre par e-mail ou courrier le formulaire complété au CRPV dont vous dépendez  
(cf diapositive suivante)

# Formulaire de déclaration



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

## DÉCLARATION PAR LE PATIENT D'ÉVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, **le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant.** Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

Saisir le numéro du département (ex : 01)

### Personne ayant présenté l'événement indésirable

Nom   
Prénom   
E-mail   
Téléphone   
Adresse   
Code postal  Commune   
Sexe ☐ F ☐ M  
Poids  Taille   
Date de Naissance   
Ou Age au moment de l'effet

### Antécédents du patient

### Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'événement indésirable)

Nom   
Prénom   
E-mail   
Téléphone   
Adresse   
Code postal  Commune   
**Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament**  
par le nouveau né directement  
par la mère pendant l'allaitement  
par la mère durant la grossesse lors du  trimestre(s)  
si disponible, indiquer la date des dernières règles  
par le père

### Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'événement indésirable

Nom   
Prénom   
E-mail   
Téléphone   
Adresse   
Code postal   
Commune   
Qualification

Médicament	N° Lot	Mode d'utilisation (orale, cutanée, nasale, ...)	Dose/jour utilisée	Début d'utilisation du médicament	Fin d'utilisation du médicament	Motif de l'utilisation du médicament
1						
2						
3						
4						
5						
6						

Si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une autre feuille annexe

### Événement indésirable

Date de survenue

Jour mois année

Durée de l'effet

Nature et description de l'effet :  
Utiliser le cadre ci-après

### Evolution

#### Guérison

sans séquelle  
avec séquelles, lesquelles  
en cours

#### Sujet non encore rétabli

Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, ...) :

NON OUI  
Préciser :

### Description de l'événement indésirable et de son évolution

Bien décrire l'événement indésirable, les conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas...), l'évolution en étant précis sur le déroulement des événements. Préciser également si :

- après la survenue de l'événement indésirable, un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
  - il y a eu disparition de l'événement après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
  - un ou plusieurs médicaments ont été repris (préciser lesquels) avec l'évolution de l'événement indésirable après reprise
  - d'autres médicaments / produits (compléments alimentaires, phytothérapie ...) sont en cours d'utilisation ou ont été utilisés récemment
- Joindre une copie des documents médicaux disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

*Le patient ou son représentant mandaté (parent d'un enfant, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement. Les 31 CRPV répartis sur toute la France assurent le recueil, l'analyse, le suivi des effets indésirables et les transmettent à l'ANSM.*

- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'événement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté l'edit événement.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

NB : Le signalement que vous effectuez à l'aide de cette fiche ne peut en aucun cas se substituer à une consultation médicale. En cas de doute sur les symptômes ressentis, leur évolution ou simplement pour avoir plus d'informations, il faut en parler à votre médecin. Le signalement n'a pas pour objectif d'obtenir une réparation des conséquences de l'événement indésirable, mais de contribuer à la surveillance des risques liés aux médicaments. Pour en savoir plus sur le système national de pharmacovigilance, consultez le site [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

# Démarche Diagnostique face à un Symptôme Suspect d'Origine Médicamenteuse

## 1. Cadre d'Application du Dispositif de Pharmacovigilance

- médicaments et produits à usage humain lors d'une utilisation conforme ou non conforme  
(NB : en cas d'abus ou de mésusage d'un médicament psychoactif = Addictovigilance)
- distribués par une pharmacie avec ou sans ordonnance.

➔ **champ d'action est très large :**

**\* toute spécialité ayant une AMM**

- médicaments immunologiques (allergène, vaccin, toxine, ou sérum),
- produits de thérapie cellulaire ou de thérapie génique,
- médicaments radiopharmaceutiques,
- produits réduisant l'accoutumance au tabac,
- médicaments dérivés du sang,
- produits contraceptifs,
- insecticides et acaricides appliqués sur l'homme,

**\* spécialités pharmaceutiques faisant l'objet d'une ATU, RTU**

**\* préparations magistrales, hospitalières, officinales, produit officinaux divisés**

**\* médicaments homéopathiques, générateurs, trousses...**

**... mais ne concerne pas les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales**

# Démarche Diagnostique face à un Symptôme Suspect d'Origine Médicamenteuse

## 1. Cadre d'Application du Dispositif de Pharmacovigilance

- médicaments et produits à usage humain lors d'une utilisation conforme ou non conforme  
(NB : en cas d'abus ou de mésusage d'un médicament psychoactif = Addictovigilance)
- distribués par une pharmacie avec ou sans ordonnance.

➔ **champ d'action est très large :**

- \* **situations particulières physiologiques** : exemple d'effets indésirables résultant d'une utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement.
- \* **situations particulières pathologiques** : exemple d'interaction médicamenteuse.
- \* **perte d'efficacité**
- \* **défaut de qualité** = tout défaut susceptible d'altérer sa qualité même si l'origine n'est pas établie
  - contamination (microbiologique, chimique...), aspect anormal qualitatif ou quantitatif,
  - défaut de stabilité, défaut de conditionnement (erreur d'impression, de remplissage...)

➔ **signalement au département des alertes qu'il entraîne ou non un dommage pour le patient, le personnel soignant ou encore l'utilisateur !**



# Démarche Diagnostique face à un Symptôme Suspect d'Origine Médicamenteuse

## 2. Que faut-il déclarer ?

Toute présomption d'effets indésirables **graves** ou **inattendus** doit être déclarée +++

### 2.1 - Iatrogénie

- ensemble **des conséquences néfastes pour la santé**, qu'elles soient potentielles ou avérées
- **résulte de l'intervention médicale** (erreur diagnostique, prescription inadaptée, complication d'un acte thérapeutique) ou de recours aux soins ou de l'utilisation d'un produit de santé

Dans le cadre du médicament = **iatrogénie médicamenteuse**

### 2.2 - Incident

- **fait imprévu** susceptible de représenter un risque pour la santé des personnes
- peut survenir **dans la fabrication ou l'utilisation** du produit de santé
- **susceptible d'entraîner un effet indésirable**
- l'incident est considéré grave s'il est susceptible d'entraîner des effets indésirables graves

# Démarche Diagnostique face à un Symptôme Suspect d'Origine Médicamenteuse

## 2. Que faut-il déclarer ?

### 2.3 - Effet indésirable

- réaction nocive non recherchée, **susceptible d'être liée à l'utilisation d'un produit de santé**
- dans les conditions normales d'emploi ou lors d'un mésusage
- après quelques minutes ou quelques années
- d'intensité variable : sans conséquence sérieuse ou conduisant au décès
- l'intensité (faible, moyenne ou forte) selon qu'elle n'affecte pas, perturbe ou empêche l'activité quotidienne habituelle

- effet mineur → ni hospitalisation, ni traitement
- effet modéré → traitement correctif
- **effet indésirable considéré comme grave**
  - si **létal** ou **susceptible de mettre la vie en danger** ou
  - s'il entraîne une **invalidité ou une incapacité importante ou durable** ou
  - s'il **provoque ou prolonge une hospitalisation** ou
  - s'il se manifeste par une **anomalie ou malformation congénitale**

# Démarche Diagnostique face à un Symptôme Suspect d'Origine Médicamenteuse

## 2. Que faut-il déclarer ?

### 2.3 - Effet indésirable

- effets indésirables attendus ou latéraux : observés chez la plupart des patients (effet A)
- **effet indésirable inattendu** (effet B) si la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux connaissances du produit répertoriées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

***NB : subjectivité de la déclaration :***

***peut être déclaré tout autre effet que le professionnel de santé jugera pertinent***

# Démarche Diagnostique face à un Symptôme Suspect d'Origine Médicamenteuse

## 3. Qui déclare et comment ?

- le patient s'adresse au médecin ou au pharmacien qui a délivré le produit
- **tout prescripteur** (médecin, chirurgien-dentiste, sage femme) qui a constaté un effet indésirable **grave ou inattendu susceptible** d'être dû à un médicament, **qu'il ait ou non prescrit** le médicament, a **obligation de déclaration immédiate** au **CRPV dont il dépend**
- le pharmacien qui a délivré le produit a **la même obligation**
- **tout autre professionnel de santé** (infirmières...), qui est confronté à cette situation **peut** également faire cette déclaration
- déclaration **sans délai (immédiate)** pour les effets graves ou inattendus, sinon pas de délai
- le professionnel de santé **doit informer le patient** de la déclaration qui a été adressée au CRPV et des modalités d'exercice de son droit d'accès
- le professionnel de santé **doit conserver** les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises
- déclaration à l'aide de la **fiche de pharmacovigilance**

# Démarche Diagnostique face à un Symptôme Suspect d'Origine Médicamenteuse

## 3. Qui déclare et comment ?

### Fiche de pharmacovigilance

- doit comporter au minimum une source identifiable (le notificateur), un patient identifiable,
- le nom du produit suspecté et son numéro de lot, la nature de l'effet indésirable.
- idéalement doit être la plus complète possible :
- informations sur le patient (sexe, âge, poids, taille, département de résidence, antécédents, profession, etc.)
- médicaments pris (dénomination, numéro de lot, posologie, voies d'administration, date de début et de fin de traitement, indication etc.)
- description précise de l'effet indésirable (description, date d'apparition, évolution etc.).
- peuvent être associées des copies de compte-rendus d'hospitalisation, de courriers médicaux et d'examens complémentaires
- la déclaration initiale peut être complétée à tout moment → le notificateur peut être recontacté si un suivi est nécessaire ou pour complément d'informations
- **Confidentialité** du dossier de pharmacovigilance : assimilable à un dossier médical (secret de l'identité du notificateur, du patient, de ses informations personnelles et médicales)

# Formulaire de déclaration



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

## DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÙ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du Code de la Santé Publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU  
CRPV DONT VOUS DÉPENDEZ  
GÉOGRAPHIQUEMENT

Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

<b>Patient traité</b> Nom (3 premières lettres) <input type="text"/> Prénom (première lettre) <input type="text"/> Sexe F M Poids <input type="text"/> Taille <input type="text"/>	<b>Date de Naissance</b> Jour mois année Ou Age <input type="text"/>	<b>Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus :</b> par le nouveau-né directement via l'allaitement par la mère durant la grossesse lors du <input type="text"/> trimestre(s) si disponible, indiquer la date des dernières règles par le père	Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)
--	---	--	---

### Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication Préciser si ATU ou RTU le cas échéant
1					
2					
3					
4					
5					
6					

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple **médicament dérivé du sang ou vaccin**, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration associée de **produits sanguins labiles** préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot

Déclaration d'hémovigilance : oui non

<b>Effet</b> Département de survenue <input type="text"/> Date de survenue Jour mois année Durée de l'effet <input type="text"/> Nature et description de l'effet : Utiliser le cadre ci-après	<b>Gravité</b> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation Incapacité ou invalidité permanente Mise en jeu du pronostic vital Décès Anomalie ou malformation congénitale Autre situation médicale grave Non grave	<b>Evolution</b> Guérison sans séquelle avec séquelles en cours Sujet non encore rétabli Décès dû à l'effet auquel l'effet a pu contribuer sans rapport avec l'effet Inconnue
--	--	---

### Description de l'effet indésirable

**Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :**

- après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.

Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

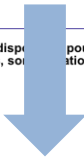
### Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :

- après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.

Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.



## méthode d'imputation

# Méthode d'Evaluation en Pharmacovigilance : Notification, Imputabilité, Epidémiologie

Pour remplir ses missions, la Pharmacovigilance fait appel à **différentes méthodes** :

## 1. Notification spontanée

- rendue **obligatoire** par le Code de la Santé Publique
- représente **la base du système de pharmacovigilance**
- irremplaçable pour déclencher les **alertes**

**Alerte** : *information reçue ou émise, dont le contenu présente un caractère de gravité potentielle ou avérée nécessitant la mise en oeuvre, en urgence, d'actions correctives ou préventives*

# Méthode d'Evaluation en Pharmacovigilance : Notification, Imputabilité, Epidémiologie

## 2. Imputabilité

- recherche *d'imputabilité* :
  - degré de causalité entre l'événement constaté et la prise du médicament
  - pour chaque médicament pris par un patient en utilisant la *méthode d'imputation*

→ *imputabilité intrinsèque* (basée sur l'étude du cas clinique)

→ *imputabilité extrinsèque* (basée sur les connaissances bibliographiques)

→ permet de graduer une relation de causalité qualifiée :

*d'exclue, improbable, possible, probable ou très probable*

mais sans pouvoir estimer le potentiel de dangerosité du médicament dans l'absolu,  
ou l'importance du risque induit par le médicament dans une population



# Méthode d'Evaluation en Pharmacovigilance : Notification, Imputabilité, Epidémiologie

## 2. Imputabilité

### 2.1 - Imputabilité intrinsèque

#### 2.1.1. Critères chronologiques

- **délai** entre prise du médicament et survenue de l'EIM : *très suggestif, compatible, incompatible*
- **évolution de la réaction à l'arrêt du traitement** : *régression, stabilisation ou aggravation*
- **réadministration (R)** du médicament incriminé, qu'elle soit fortuite ou volontaire  
*qualifiée de positive (R+), négative (R-), non disponible ou non interprétable (R0)*

La combinaison des 3 critères chronologiques => **score chronologique intermédiaire C** :  
*chronologie vraisemblable (C3), plausible (C2), douteuse (C1) à incompatible (C0)*

	Délai de survenue						
	Très suggestif			Compatible			Incompatible
Réadministration	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
Evolution							
Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

# Méthode d'Evaluation en Pharmacovigilance : Notification, Imputabilité, Epidémiologie

## 2. Imputabilité

### 2.1 - Imputabilité intrinsèque

#### 2.1.2. Critères sémeiologiques

- **signes cliniques et paracliniques** (évoqueurs d'un rôle du médicament)
  - existence de **facteurs favorisants** validés, recherche d'autres causes
  - **examens complémentaires spécifiques** (L) en faveur du rôle du médicament
- **score sémiologique S** : sémeiologie vraisemblable (S3), plausible (S2) ou douteuse (S1)

	Sémeiologie					
	évocatrice d'un médicament			autres situations		
	ou facteurs favorisants					
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Tests spécifiques						
Cause non						
médicamenteuse						
absente	S3	S3	S1	S3	S2	S1
possible (ou	S3	S2	S1	S3	S1	S1
non recherchée)						

# Méthode d'Evaluation en Pharmacovigilance : Notification, Imputabilité, Epidémiologie

## 2.1 - Imputabilité intrinsèque

critères chronologiques + sémeiologiques => **score d'imputabilité intrinsèque (I)**

- imputabilité très vraisemblable (I4)
- vraisemblable (I3)
- plausible (I2)
- douteuse (I1)
- incompatible (I0)

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

## 2.2 - Imputabilité extrinsèque

- basée sur une cotation de la bibliographie à 4 degrés
- \* B3 : effet notoire décrit dans au moins une des références habituelles (dictionnaire Vidal®)
- \* B2 : effet non notoire publié seulement une ou deux fois
- \* B1 : effet ne correspondant ni à la définition des scores B3 et B2
- \* B0 : effet tout à fait nouveau qui n'a jamais été publié et qui justifie une publication

# Méthode d'Evaluation en Pharmacovigilance : Notification, Imputabilité, Epidémiologie

## 3. Pharmaco-épidémiologie

- notification spontanée insuffisante pour évaluer tous les EIM
- **méthodes pharmaco-épidémiologiques** pour évaluer l'efficacité et le risque d'un médicament à l'échelle de la population
- **affine la connaissance** des effets indésirables imputables à un médicament donné
- détermine la **fréquence de survenue** et les **facteurs de risque**

### Différentes méthodes pharmaco-épidémiologiques :

- 1) les études cas témoins
- 2) les études rétrospectives dans le cas de médicaments anciens
- 3) les études de cohorte de phase IV (suivi des sujets traités à l'aide d'examens répétés)
- 4) les études par croisement de fichiers nationaux et internationaux,  
(notamment pour des expositions médicamenteuses rares)

# Gestion du Risque Sanitaire

## Tous les établissements de santé

- obligation de se doter d'un **système de veille sanitaire**

- **système de signalement** des événements indésirables

- **coordination des vigilances**

devant tout problème survenant lors d'une hospitalisation, erreur responsable d'un EIM ou pas (absence d'effet indésirable mais risque potentiel)

- déclaration nécessaire à une Unité hospitalière qui gère ce risque sanitaire

### **Cette unité est chargée :**

- d'analyser l'enchaînement des dysfonctionnements responsables du problème

- de déterminer les mesures correctives

- de définir les mesures préventives :

  - au sein de l'hôpital concerné

  - au niveau national (guichet "Erreurs médicamenteuses" de l'ANSM)

# De l'Effet Indésirable au Retrait du Médicament : Vie et Mort du Médicament

## 1. La Naissance d'un Nouveau Médicament

- 10 000 molécules criblées → 10 sont brevetées → 1 passe les tests + essais cliniques
- processus de mise sur le marché long (> 10 ans) et coûteux (centaines de millions d'euros)
- études *pré-cliniques et cliniques* indispensables *pour l'obtention de l'AMM*
- AMM délivrée par l'ANSM ou l'EMA
- dossier de demande d'AMM évalué sur critères scientifiques (qualité, sécurité efficacité)
- décision de mise sur le marché basée sur la comparaison du rapport bénéfices / risques
- médicament non proposé si les risques encourus sont supérieurs au bénéfice attendu !

# De l'Effet Indésirable au Retrait du Médicament : Vie et Mort du Médicament

## 2. Les études pré-cliniques

Tests permettant une première caractérisation des molécules dont la dose létale 50 (DL50)

### 2.1 - Etudes de screening d'efficacité

- sur systèmes moléculaires, cellulaires et sur l'animal

### 2.2 - Etudes de toxicologie

- préviennent certains effets secondaires des futurs médicaments ; tests sur cellules et animaux  
→ évaluent les risques de mutagenèse, de tératogénèse, de toxicité des organes cibles

### 2.3 - Etudes de pharmacocinétique, de métabolisme du médicament

- sur animal → devenir du médicament dans l'organisme animal (absorption, métabolisme, distribution et son élimination)
- si les résultats le permettent → expérimentations chez l'Homme.

### 2.4 - Méthodes alternatives

- préparations *in vitro* permettant de tester la toxicologie, la pharmacocinétique ou le métabolisme. Elles réduisent l'utilisation des animaux et le coût sans pouvoir remplacer les modèles animaux.

# De l'Effet Indésirable au Retrait du Médicament : Vie et Mort du Médicament

## 3. Les études cliniques

- que si résultats chez l'animal prometteurs et non dangereux
- essais cliniques chez l'homme pour tester **l'efficacité** et la **tolérance**
- **sujets volontaires** dans le cadre d'essais cliniques **strictement réglementés**



**loi Huriet-Sérusclat** : autorise les recherches biomédicales sur l'être humain en précisant les conditions dans lesquelles elles doivent être conduites afin de protéger les personnes qui participent aux recherches biomédicales

Avant de débiter, obtention d'un avis favorable d'un **Comité de Protection des Personnes (CPP)** et d'une **autorisation de l'ANSM**



# De l'Effet Indésirable au Retrait du Médicament : Vie et Mort du Médicament

## Les essais cliniques pré et post-AMM

### 3.1 - Phase I

- évalue la **tolérance**, l'innocuité du médicament, sa **pharmacocinétique** et son métabolisme
- **petits groupes** de **volontaires sains indemnisés**
- administration sous surveillance de quantités croissantes de la nouvelle molécule

### 3.2 - Phase II

- évalue l'efficacité en recherchant la **dose optimale** (meilleur effet thérapeutique avec le moins d'effets secondaires) → vérifie que le **rapport efficacité / tolérance** est favorable
- **petit nombre** de **patients hospitalisés**

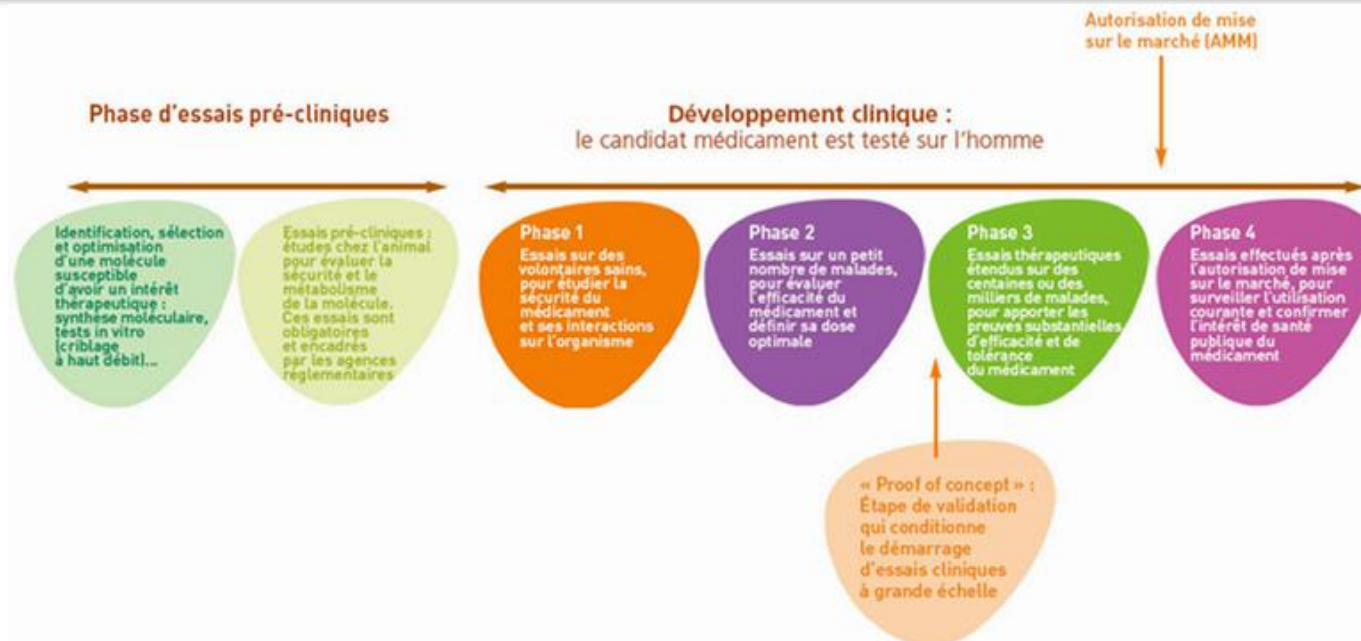
### 3.3 - Phase III

- études pivot, études comparatives d'efficacité versus un placebo ou une molécule de référence
- conditions aussi proches que possible des conditions habituelles d'utilisation des traitements
- vérifie le **rapport efficacité / tolérance** sur un **grand groupe** de **malades** (plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients)
- identifie les **précautions d'emploi** et **risques d'interactions** avec d'autres produits

# De l'Effet Indésirable au Retrait du Médicament : Vie et Mort du Médicament

## 3.4 - Phase IV

- **après la mise sur le marché** du médicament, phase 4 post-marketing ou post-commercialisation
- **tout au long de la vie du médicament**
- études cliniques + surveillance dans le cadre de la Pharmacovigilance
- indispensable car les essais cliniques avant commercialisation ne concernent qu'un nombre limité de sujets et ne sont pas suffisamment longs pour objectiver des effets indésirables rares ou tardifs, ou affectant certains sujets à risque ou résultant d'interactions avec d'autres produits



# De l'Effet Indésirable au Retrait du Médicament : Vie et Mort du Médicament

## 4. Retrait du médicament : une modification du rapport bénéfice / risque

- si **risques supérieurs aux bénéfices** → retrait du médicament en deux temps
- accord conjoint des autorités de santé et du laboratoire pharmaceutique
  - retrait du médicament, modalités et suivi des patients traités par le médicament retiré
  - information aux prescripteurs et aux patients.
- retrait définitif ou temporaire, le temps de procéder à de nouvelles évaluations

# Conclusion

## Pharmacovigilance : élément essentiel du dispositif de sécurité sanitaire

- ❖ surveiller les médicaments *après leur commercialisation* pour en améliorer la sécurité thérapeutique.
- ❖ place importante dans *l'évaluation permanente* du *rapport bénéfice/risque* d'un médicament.

Ce système de veille sanitaire repose principalement sur la **notification spontanée** impliquant la participation de **tous les professionnels de santé**

# Mentions légales

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'Université Grenoble Alpes (UGA).

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits en Première Année Commune aux Etudes de Santé (PACES) à l'Université Grenoble Alpes, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.