

Pharmacovigilance : kesako

PV : surveillance, évaluation, prévention, gestion du risque d'EI résultant de l'utilisation des mds et produits mentionnés à un article de loi
Médicament : a des effets pharmaco voulus = thérapeutiques, et non voulus = indésirables, effets attendus = écrit sur le RCP, effets inattendus
Pourquoi pas vu avant ? probabilité d'observer des cas selon la taille de l'échantillon surveillé

Histoire

- **1938** : Création de la Federal Food, Drug and Cosmetic Act (>100 morts aux USA à la suite de l'utilisation d'un élixir de sulfanilamide contenant comme solvant du diethyl glycol)
- **1950's** : affaire de la thalidomide => phocomélie
- **1962** : "Drug Efficacy Amendment" par la Federal Food, Drug, and Cosmetic Act → impose la preuve de l'efficacité et de la "sécurité d'utilisation" d'un médicament avant commercialisation
- **1964** : fondation du "Yellow card" au Royaume Uni
- **1964** : Directive EC 65/65
- **1968** : Création du programme mondial (OMS) du suivi international des médicaments (Australie, UK, USA, Allemagne, Canada, Irlande, Suède, Danemark, New Zealand et Pays-Bas) + création de VigiBase (individual case safety reports = ICSRs)
- **1973** : 6 premiers centres hospitaliers de PV en France

Comment ça fonctionne : 30 centre Régionaux de PV : CRPV

Missions :

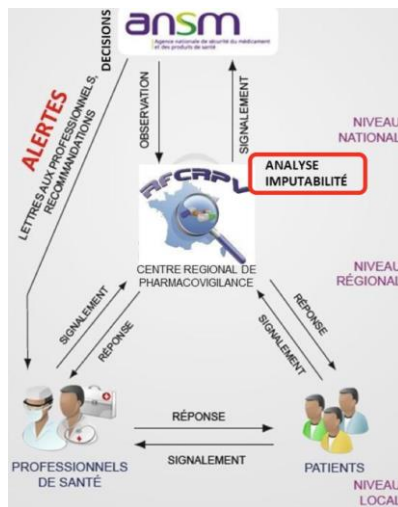
- Recueil, analyse, synthèse et enregistrement des effets indésirables médicamenteux → **notification spontanée**
- Mise en place **d'enquêtes ou d'études** pour analyser les risques et participer à l'élaboration + le suivi des plans de gestion des risques
- Appréciation du profil de **sécurité d'emploi** du médicament
- Prise de **mesures correctives** (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit)
- **Communication** vers les professionnels de santé et le public
- Participation à la **politique de santé publique de lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse** Cadre réglementaire nationale et européen : lois, décrets, directives, bonnes pratiques de Pharmacovigilance publiées par arrêté

Que peut-on déclarer ? Toute suspicion d'EI (= non voulu) qu'il soit ; Attendu ou inattendu / Grave ou non grave / NB : la gravité conditionne en théorie le délai de notification (grave = sans délai)

Qui peut déclarer ? Obligatoire → médecins, pharmaciens, sage-femme et chirurgiens-dentistes // **Possible** → non professionnels de santé, patients, associations de patients...

Comment déclarer ? Par mail, portail, tel **Avec au minimum** : Un notificateur/ patient (âge et sexe) / médicament / effet

Et après ? les centres s'occupent de transmettre à l'ANSM



Analyse d'imputabilité : méthode française propre

- **Evaluation de la force du lien de causalité entre l'EI et le(s) médicaments**

Imputabilité intrinsèque : lien entre médicaments et EI de 10 à 16, prendre en compte la **chronologie** (critère de C0 à C3) et la **sémiologie** (S0 à S3)

Imputabilité extrinsèque : s'appuyer sur la littérature « Ce n'est pas parce que c'est écrit sur les RCP que c'est forcément ça sans pour autant partir sur la sémiologie à l'aveugle »



Identifier un signal

= suspicion d'un EI inattendu selon la **fréquence, la notoriété, la gravité**

Si cas marquant et/ou analyse de la littérature et/ou analyse des données de bases de PV

- On peut ouvrir une enquête de PV, ou en élargir une
- Rappel : tout médicament commercialisé à au début une enquête de PV (pharmacovigilances)

Quelles conséquences ? suspension ou retrait d'AMM, modif du RCP, modif du rapport bénéfice/risque, acquittement (pas de signal)

Cas marquants et enquêtes

Docétaxel et entérocolites : 4 cas graves donc 3 décès par choc septique

Contexte : très prescrit, ttt adjuvant (donc gravité EI/état initial), EI décrit dans le RCP, fréquence et sévérité, un service parisien uniquement, un générique

Objectif : répondre aux professionnels de santé qui veulent plus prescrire

Question annexes : profil de risque en général, quid du paclitaxel ?

Affaire Levothyrox

Contexte : chgmt de formulation de la spécialité, lettre aux profs de santé

Déclaration : massive via le portail, >5000 cas

Problème : via le portail, (difficile de démêler vrai du stress), bcp de monde, pas de bilan bio, contexte de crise (spécialité unique sur le marché), média, effet peu spécifiques

Covid

Les bases de données en PV



ANSM s'appuie sur BNPV qui est incrémentée dans les bases européennes et elle-même dans la base mondiale.

Chine et les Américains fournissent le + de cas documentés

ANSM > BNPV European > Eudravigilance WHO > UPS

Quelles données ? nb de cas (ICSRs), géographie, nature du notificateur, année de notification, sexe, âge, médicaments suspects et/ou concomitants, effets rapportés (dictionnaire MedDRA), effets corapportés (MedDRA)

Systèmes de codage MedDRA : ? Classification hiérarchique multiraciale : 5 niveaux : SOC (system organ class), HLT (high level Group term), HLT (high level term), PT (preferred term), LLT (low level term)

= SMQ : Standardized MedRA Queries

Que faire avec les bases ? Etudes descriptives, cas/non cas, études « épidémio » (nécessite d'utiliser d'autres bases de données), identification précoce de signaux (détection automatique du signal)

Attention à l'interprétation !!!! croyances/marketing, une corrélation n'est pas la preuve d'une relation causale !!

Limites : biais+++, sous notification (on n'oblige pas les patients à déclarer : 5% sont déclarés) + non exhaustive, qualité très variables, infos manquantes, pas de narratifs, pas de standard international de codage (MedDRA)....

Les biais à compléter !!!

Biais temporel

Biais protopathiques : erreur d'entrée d'un cas d'EI d'angioedèmes dans la base de données au lieu de déclarer un cas d'EI lié à un mdt pour traiter un angioedème. Attribuer à tort un EI à qq chose

Biais multiples

Biais nosologiques

Biais médiatiques

Autres : biais de classement, effet weber, biais de notoriété, biais de méthode

Détection automatisée ??? à compléter

Conclusion bases de données : Intérêt = identifier les signaux de PV de façon précoce Mais...nécessite absolue de savoir faire le tri (notamment sur la pertinence clinique)

Erreur médicamenteuse, parfois EI lié à une erreur médicamenteuse

Définition : omission ou réalisation **non intentionnelle** d'un acte survenant au cours du processus de soins relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un (risque d') effet indésirable pour le patient

Différence : erreur avérée, potentielle risque d'erreur

Erreur possible à toutes les étapes : prescription, dispensation, préparation, administration, suivi

Nature et causes de l'erreur :

Bon médicament ?	Bonne voie/technique d'administration ?	Problème de communication
Bonne dose/posologie ?	Périmé/détérioré ?	Confusion dans la dénomination
Bon moment ?	Bonne forme galénique ?	Problème d'étiquetage ou d'information
Bon patient ? → Identivigilance	Suivi adapté ?	Facteurs humains
		Problème de conditionnement ou de concep

Toutes les erreurs relèvent-elles de la PV ? NON : seulement si EI associé

Une analyse systématique des situations des erreurs est faite = analyser pour apprendre, comprendre et transmettre => **ne pas reproduire**

Mésusage n'est pas EM

« L'utilisation **intentionnelle** d'un médicament, **non conforme** aux mentions légales du résumé des caractéristiques du produit, aux référentiels institutionnels, aux recommandations des sociétés savantes, ou non étayée par des données scientifiques établies, est un **acte volontaire sans intention de nuire** mais pour lequel la probabilité d'un bénéfice pour le patient est incertaine. »

Interactions médicamenteuses (partie surveillée)

Définition : modification des effets d'un médicament lorsqu'il est associé à un autre ou qu'il est administré avec de la nourriture. 2 types d'interactions possibles

Interaction PK : ADME **Interaction PD :** agoniste, antagonisme, potentialisation, synergie

Absorption : voie d'admin, nature PC du médicament, patient, facteurs environnementaux

Modif temps de vidange gastrique, modif nature et prop du médicament

D : nature PC du médicament, patient, facteurs environnementaux, influence des transporteurs d'influx et efflux (Pgp), modif de la fraction libre

M/E : sous forme inchangée ou métabolisée, CYP450, polymorphisme génétiques CYP2D6, inhibiteurs/inducteurs enzymatiques (non immédiat et non spécifique pour l'induction)

Exemple millepertuis, pamplemousse, tabac et flumazénil

Conclusion : risque de toxicité ou inefficacité, mais en général, aucune recommandation ne permet d'adapter la poso... parfois usage de tout ça dans des intérêts (antidote)

En pratique : juger selon l'intérêt thérapeutique/clinique par rapport aux EI

Quelques chiffres

Nombre d'effets indésirables enregistrés en France : >1 430 000

Nombre d'effets indésirables enregistrés dans le monde : >39 900 000 (janv. 2025)

Budget ANSM (2018) : 123,5 millions d'€

Budget dédié à la PV : ≈ 10 millions d'€

Bénéfice industrie pharmaceutique (hors DM, 2018) : 56 milliards d'€

Sous notification = 90-95 %

Iatrogénèse :

- 2006 → 3,6% des hospitalisations étaient secondaires à la survenue d'un EIM

- ENEIS (2004-2009) → incidence des événements indésirables liés à un médicament =

1,3 pour mille jours d'hospitalisation en 2004 et 1,7 en 2009

- IATROSTAT (2017)

Conclusion

Prise en compte des effets indésirables = enjeu majeur à l'échelle individuelle et collective

-> Conditionne le rapport bénéfice/ risque, qualité de vie, adhérence/observance/... (-> donc l'efficacité)

-> Peut permettre de mieux comprendre certains mécanismes physiopathologiques

'Déclarer c'est bien mais bien déclarer c'est mieux'