

Salut à tous ! On se retrouve pour un cours vraiment chill sur la pharmacovigilance et la pharmaco-épidémiologie. Ce cours sera fusionné avec celui de Quentin sur l'iatrogénèse. Nos fiches sont donc basées sur les ronéos de l'année dernière mais pas de panique elles seront mises à jour ! Bisous et bon courage les loulous !

Pharmacovigilance

Pharmacovigilance (PV) :

I/ Rappel :

- Un médicament n'est pas commercialisé du jour au lendemain : il faut **plusieurs années** entre le moment où on **découvre** la **molécule susceptible** d'avoir une **utilité** et le jour où on la met **à disposition** des professionnels de santé. Au départ on a **100000 molécules screenées**, puis une **centaine** sont **testées pré-cliniquement** et **cliniquement**. Enfin, on a **10 candidats médicaments** puis le **médicament**.
- Il y a différentes phases du développement clinique du médicament :

Phases I à III	= phases cliniques
Après la phase 3	= demande d'obtention de l'AMM + commercialisation
Phase 4	= pharmacovigilance (on évalue le rapport bénéfique / risque)

- Il y a plusieurs procédures pour obtenir l'AMM :

Européennes :		Nationales :
Centralisées	C'est un pays qui fait l'évaluation pour tous les autres et qui donne l'AMM pour tous les pays	C'est la procédure la plus ancienne . Sous la responsabilité de l'ANSM .
Décentralisées	Le dossier est déposé dans plusieurs pays dont un choisi comme état de référence , si l'AMM est accordée, elle l'est dans tous les autres états simultanément	Elle est valable uniquement sur le territoire français .
Par reconnaissance mutuelle	L'AMM est déposée dans un seul état membre , l'extension est possible aux autres si ils sont d'accord	

Le Thalidomide :

- C'est un sédatif utilisé comme anti-nauséeux chez les **femmes enceintes** -> peu **après** sa **commercialisation**, on retrouve 50 cas de **phocomélie** (malformation très rare) -> **toutes** les mères avaient été **exposées** au thalidomide pendant la grossesse -> des études de **tératogénèse** avaient été conduites chez une seule espèce animale qui s'était avérée insensible -> le médicament a été **retiré du marché mondiale**.
- Suite à ce **drame**, les **autorités de santé nationales et internationales** ont pris conscience qu'il était **nécessaire de surveiller les médicaments après commercialisation** -> c'est la **naissance de la pharmacovigilance**.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

II/ Origine de la pharmacovigilance :

Les essais cliniques sont **nécessaires** mais **insuffisants** pour identifier tous les effets indésirables. La **pharmacovigilance** intervient donc **après** les essais cliniques et l'AMM.

ELLE ÉTUDIE LE MÉDICAMENT DANS LA VRAIE VIE

- **Avant l'AMM**, le médicament est utilisé dans le cadre des **essais cliniques** :
 - **Faible nombre** de patients qui ne sont pas représentatifs de la population ;
 - **Sélection** des sujets pour avoir des groupes identiques (Ex : on exclut les patients pluripathologiques, polymédicamentés, les femmes enceintes... +) ;
 - Les âges extrêmes sont également **exclus** : idéal = 18 à 25 ans ++
 - Les **modalités d'administration** sont **spéciales** : il faut des **conditions optimales** ;
 - Les **indications** sont **restreintes**, **précises** et **définies** ;
 - Les **traitements** sont de **courtes durées** même pour les maladies chroniques
 - **Après l'AMM**, le médicament est utilisé dans la **population** :
 - Il y a un **grand nombre** de patients ;
 - **L'utilisation** est **large** ;
 - Les **modalités d'administration** sont **fonction du prescripteur et du patient** (/!\ elles ne sont pas forcément optimales) ;
 - Les **durées de traitement** sont **variables**
- ➔ On comprend donc la **nécessité de continuer à suivre les médicaments après l'AMM**.



III/ Définition et but de la PV :

C'est l'ensemble des activités qui visent à détecter, évaluer, comprendre et prévenir les effets indésirables des médicaments mis sur le marché en phase 4.

- **Les buts** de la pharmacovigilance sont :

1) L'amélioration du rapport bénéfice/risque	On se demande quels <u>risques</u> sont pris en donnant <u>tel traitement</u> et si <u>ça vaut le coup</u> de l'administrer
	<ul style="list-style-type: none"> - Cela se fait à 2 échelles : <ul style="list-style-type: none"> - À l'échelon individuel : ➔ C'est le médicament <u>qui correspond le mieux</u> au patient en fonction de ses patho associées et de ses antécédents immuno-allergiques

	- À l'échelon populationnel :	→ C'est <u>maintenir ou non</u> un médicament sur le marché + <u>informer</u> le prescripteur des risques potentiels
2) La promotion et le bon usage du médicament	→	Auprès des <u>étudiants</u> , des <u>médecins</u> , des <u>patients</u> ...

IV/ Les effets indésirables :

★ Définitions :

- **Effet indésirable médicamenteux :** C'est une réaction **nocive, non voulue** qui se produit suite à la prise d'un médicament.

Il peut :

- survenir en conditions normales d'utilisation (cad, selon les recommandations officielles)
- Survenir suite à un mésusage, un surdosage, un abus, des interactions ou une erreur médicamenteuse

Ex : Le patient est guéri suite à la prise d'un médicament mais se retrouve avec une langue bleue -> **non désirée et non voulue**.

- **Surdosage :** C'est l'utilisation du médicament en **quantité supérieure** à la posologie maximale recommandée dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit), en tenant compte du patient et de ses caractéristiques (poids, insuffisance rénale...).

Il peut être **dû au médecin ou au patient**.

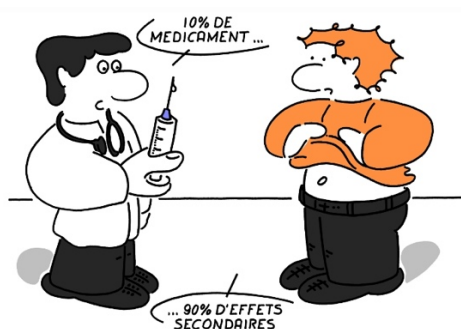
- **Mésusage :** C'est le **mauvais usage** du médicament, **intentionnel** et **non conforme** au RCP, il peut être dû :

- **Au patient** (ex : prendre le traitement de son voisin car on a les mêmes symptômes alors qu'on a pas forcément les mêmes caractéristiques) -> ça n'a pas été prescrit ou recommandé par un spécialiste ;
- **Au médecin** (ex : prescription de diurétiques pour maigrir).

- **Abus médicamenteux :** C'est l'utilisation **intentionnelle** et **excessive** d'un médicament avec des conséquences psychologiques ou physiques nocives (dépendance...).

- **Erreur médicamenteuse :** C'est l'utilisation **non intentionnelle, inappropriée** du médicament par rapport au RCP (!\ c'est différent du mésusage puisqu'ici c'est non intentionnel). Elle peut être due :

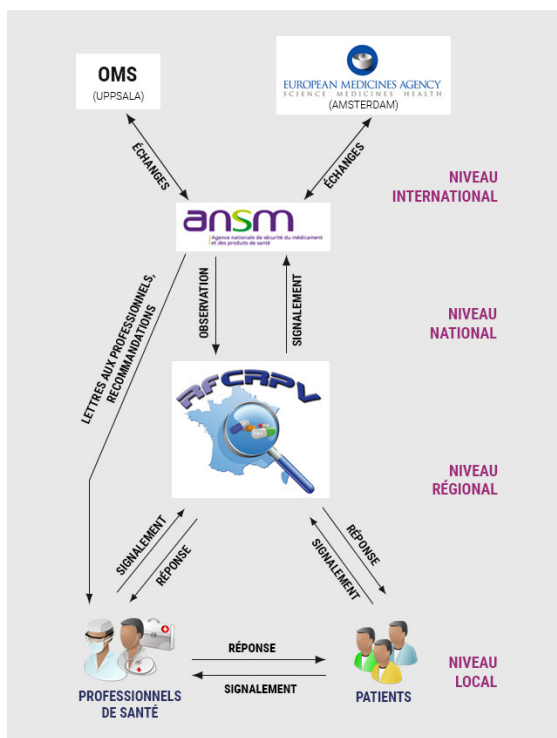
- **Au médecin :** erreur dans le calcul de la dose, association médicamenteuse non recommandée -> risques d'interactions ;
- **Au patient :** femmes enceintes qui prennent des AINS.



★ Différents types d'EI :

Type A :	Type B :	Inattendu :	Grave :
<ul style="list-style-type: none"> - Attendu - Prévisible - Dose dépendant - Expliqué par les propriétés pharmacologiques connues d'une molécule <p><u>Ex</u>:- Hémorragie sous antiagrégant plaquettaire</p> <ul style="list-style-type: none"> - La morphine peut entraîner une dépression respiratoire, un coma, une altération de la conscience... 	<ul style="list-style-type: none"> - Imprévisible - Non expliqué par les propriétés pharmacologiques du médicament <p><u>Ex</u> : Éruption cutanée sous antibiotiques comme la pénicilline</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La nature, la sévérité ou l'évolution ne sont pas conformes <p><u>Ex</u> : On sait que certains médicaments entraînent des diarrhées, mais parfois leur sévérité est inattendue</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Il existe 5 critères d'après l'OMS : 1) Entraîne le décès ; 2) Met en jeu le pronostic vital ; 3) Entraîne une hospitalisation ou prolongation du séjour hospitalier ; 4) Entraîne une invalidité ou une incapacité fonctionnelle <u>importante</u> ou <u>durable</u> 5) Entraîne une malformation ou une anomalie congénitale.

V/ Organisation de la PV :



- En France, tout part des **professionnels** de santé ou des **associations** de malades/patients qui **déclarent les EI** aux **Centre Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)**.
- Les CRPV **valident** et **transmettent** à **l'ANSM** par informatique.
- L'ANSM transmet au niveau **européen (EMA)** puis **international (OMS)**.

Comment les informations sont-elles transmises ?

★ On parle de **notification spontanée** :

1) Les **professionnels** ou les **associations** de malades **signalent** les EI :

- En remplissant une **fiche de déclaration** et en la retournant par mail/courrier/fax ;
- Directement **en ligne** (formulaire) sur le site du CRPV ou sur le portail de la DGS.

Une déclaration doit comporter **au minimum** un **notificateur**, un **patient** identifiable, un **médicament** suspecté, un **effet indésirable**. +++ Tout est **anonymisé** au CRPV.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

74% DES NOTIFICATIONS PROVIENNENT DES MÉDECINS

2) Tout cela est **transmis** au **CRPV**.

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> - Concerne tous les médicaments - Faible coût - Centralisée 	<ul style="list-style-type: none"> - Basée sur le volontariat - Sous notification +++ - Ne permet pas un calcul de fréquence

★ Pour améliorer ce processus, les **CRPV** vont **solliciter** les professionnels de santé en leur rendant des **visites**, en les **interrogeant** -> on parle de **notification sollicitée** (pour éviter le problème de sous notification).

★ **3 situations :**

- Certains ont pour **obligation** de déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à tout autre produit mentionné dans la loi. Cela concerne les **médecins**, les **chirurgiens dentistes**, les **sages-femmes**, les **pharmaciens** et les **laboratoires pharmaceutiques**.
- Certains **peuvent** déclarer ces effets indésirables au CRPV : les **autres professionnel de santé** (y compris les **étudiants**), les **patients** et les **associations** de malades.

!/ \ Pour les laboratoires pharmaceutiques : ils ont **l'obligation** de les déclarer soit au **CRPV** soit à **l'ANSM** tandis que tous les autres les transmettent uniquement au CRPV.

VI/ Les CRPV :

Il y a **31 centres** en France.

On les appelle régionaux, mais avec le peu de régions qu'il reste, il y en a au final **plusieurs par région** (ex : En région PACA, on en trouve un à Marseille et un à Nice).

Leurs **missions** sont :

1) La gestion des notifications d'effets indésirables :	<ul style="list-style-type: none"> - Recueillir les notifications d'EI ; - Valider ces notifications -> mesure de l'imputabilité* ; - Saisir les EI dans la Base Nationale de Pharmacovigilance où tout est anonymisé - Transmettre les notifications à l'ANSM
2) Ce sont des centres d'information (promotion et bon usage du médicament) :	<ul style="list-style-type: none"> - Pour les médecins prescripteurs et autres professionnels de santé ; - Il existe une permanence téléphonique ; - Ils rédigent des bulletins d'informations
3) Rôle d'expertise et de conseil :	<ul style="list-style-type: none"> - Niveau régional -> dans les établissements de santé ; - Niveau national -> auprès de l'ANSM
4) Contribution au progrès scientifiques :	<ul style="list-style-type: none"> - Faire des publications sur les cas cliniques et sur les données de pharmacovigilance

***Notion d'imputabilité :** C'est l'analyse du **lien causal** entre la **prise** d'un médicament et la **survenue** d'un **effet indésirable** (on donne un **score**).

- **Trois éléments** sont étudiés : 1) Le **malade** 2) Le(s) **médicament(s)** 3) Le(s) **effet(s) indésirable(s)**
- La méthode française repose sur **l'imputabilité intrinsèque et extrinsèque**.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

- **L'Imputabilité Intrinsèque** repose sur :
 - La **chronologie** : ce sont les **arguments chronologiques** en faveur du rôle du médicament (délai d'apparition, évolution à l'arrêt du médicament, réapparition en cas de ré-administration du médicament) ;
 - La **sémiologie** : ce sont les **arguments cliniques et biologiques** en faveur du rôle du médicament (autre explication, réaction au site d'application, examen biologique).
- **L'Imputabilité Extrinsèque** :
 - La **bibliographie** : l'existence de **cas similaires** décrits dans le RCP ou publiés dans la littérature.



Quelques chiffres :

- 3% des sujets hospitalisés le sont **pour** un effet indésirable
- 10% des sujets hospitalisés **auront** un effet indésirable au cours de l'hospitalisation
- 1 effet indésirable **tous les 2 jours, par médecin**, en médecine ambulatoire
- 2500 **observations** de pharmacovigilance par an

(-> données à titre indicatif, j'attends le nouveau cours pour vous dire si il faut connaître ces chiffres)

Effet indésirable	Réaction nocive	Non voulu	Peut être conforme au RCP
Surdosage	Utilisation en <u>quantité supérieure</u> à la posologie recommandée		Non conforme au RCP
Mésusage	<u>Mauvaise usage</u>	Intentionnel	Non conforme
Abus médicamenteux	Utilisation <u>excessive</u> avec <u>conséquences psychologiques</u> ou <u>physiques nocives</u>	Intentionnel	Non conforme au RCP
Erreur médicamenteuse	<u>Utilisation inappropriée</u>	Non voulue	Non conforme au RCP

Pharmaco-épidémiologie

I/ Définitions :

- **Épidémiologie** = science portant sur **l'étude de la santé des populations**

• **Pharmakos**  = **médicament**

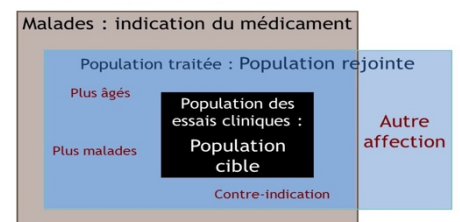
- **Pharmaco-épidémiologie** = science portant sur **l'étude de l'effet des médicaments** sur la santé des populations (après la commercialisation du médicament).

!/ IL FAUT BIEN DIFFÉRENCIER LA PHARMACOLOGIE CLINIQUE ET LA PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE !/

- **La pharmacologie fondamentale** : étudie **l'effet du médicament**, le **mécanisme d'action** (ex : la morphine agit sur les récepteurs mu) ;
- **La pharmacologie clinique** : étudie **l'effet du médicament**, son **efficacité**, le **bénéfice** démontré dans un **environnement expérimental** sur une **population choisie** ;
- **La pharmacologie clinique comparative** : correspond aux **essais cliniques**, s'effectue dans un **environnement contrôlé** :
 - Les patients sont **sélectionnés** : la population est **ciblée**
 - La prise de médicaments est faite sous **randomisation**
 - La **surveillance** des traitements est faite **en insu**.
- **La pharmacologie épidémiologique** : étudie l'effet du médicament (**effectivité ou efficacité**) ainsi que le **bénéfice** mesuré dans un **environnement contrôlé** sur une **population hétérogène**.

!/ Contrairement à la PV, elle est là pour corriger !/

- Elle se déroule dans un **environnement non contrôlé**
- Elle se passe dans la **vraie vie** -> on a une **prise** de médicament dite « **naturelle** » et une **surveillance** « **naturelle** »
- On parle de **population rejointe**, c'est à dire la **population tout entière**.



Récap :

- **Pharmacologie-clinique** : environnement **contrôlé** + population **cible** + dans les **essais cliniques**
- **Pharmaco-épidémiologie** : environnement **non contrôlé** + population **rejointe** + dans la **vie réelle**

II/ Objectifs :

1) Identifier qui prescrit ou utilise tel médicament	Posologie, durée, indication, nombre de patients, associations... -> on veut identifier les prescripteurs qui <u>sortent de l'AMM</u> , qui ne <u>respectent pas les indications</u>
2) Estimer la fréquence de la pathologie et des effets indésirables	
3) Décrire les caractéristiques des sujets traités, de la population rejointe	On veut caractériser la population rejointe
4) Décrire les modalités d'utilisation des médicaments	Dérives, mésusage, augmentation de la posologie...
5) Estimer l'efficacité et l'impact et la sécurité d'emploi dans la vraie vie	!/\ L'efficacité est supérieure à l'efficacité car elle prend en compte l'efficacité + le rapport bénéfices/risques !/\ +++++

Les **résultats** sur la **population rejointe** peuvent être très **différents** de ce qu'on a trouvé dans les **essais cliniques**.
On a trois cadres :

- La **population des essais cliniques** = population **cible, sélectionnée**
- Les **malades**
- La **population traitée** (tous les malades ne sont pas forcément traités)

**PHARMACOVIGILANCE
ET PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE**



MÊME LORSQU'IL A REÇU UNE
AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ, UN MÉDICAMENT
CONTINU À ÊTRE SURVEILLÉ

III/ Étude de l'utilisation des médicaments :

★ On va réaliser des **études quantitatives** (qui étudient la durée du traitement, la posologie, les co-prescriptions...) et des **études qualitatives** (qui étudient la conformité des pratiques aux recommandations, les études de bon usage du médicament).

On utilise certains **paramètres** : les caractéristiques du **traitement**, des **patients**, des **prescripteurs**, le **mésusage**...

Pour mesurer l'exposition (utilisation des médicaments), on a à notre disposition différentes sources :

- **Le malade** : interrogatoire, boîtes consommées, prélèvements plasmatiques
- **Les dossiers médicaux** : cette source dépend de la qualité de l'interrogatoire et de l'adhésion à la prescription (= l'observance +). On peut aussi regarder les **bases de données** -> c'est de + en + utilisé ! Le souci majeur restant l'accessibilité...

★ L'interrogatoire peut être :

- **Spontané = ouvert** : surtout pour la médecine de ville
- **Dirigé = structuré** : c'est pour les études de pharmaco-épidémiologie, avec des **questionnaires**.

Spontanément, les patients **oublient** des tas de médicaments, il faut pousser l'interrogatoire pour obtenir une réponse.

ON RETROUVE 17% DE DISCORDANCE ENTRE PRÉLÈVEMENTS ET INTERROGATOIRES

IV/ Études de l'effectivité des médicaments :

<p>Étude de prévalence</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Vise à mesurer la fréquence d'une caractéristique dans une population donnée à un moment donné - On parle aussi d'études transversales - On compare la fréquence d'un événement chez des sujets <u>exposés</u> et <u>non-exposés</u> 	<p>On fait un rapport de prévalence : P_E/P_{NE} Avec : P_E = prévalence chez les exposés et P_{NE} = prévalence chez les non-exposés</p>
<p>Étude de cohorte :</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Vise à étudier l'association entre une exposition et la survenue ultérieure d'une maladie - On a un échantillon représentatif -> on part de l'exposition des sujets à un facteur de risque -> on suit l'état de santé de la pop sur une période donnée 	<p>On compare l'incidence (cad, la fréquence de survenue de la maladie) chez les exposés et non-exposés : Risque relatif =</p> $\frac{\text{Incidence chez les exposés}}{\text{Incidence chez les non exposés}}$ <p>On peut aussi calculer l'excès de risque ou la différence de risque* = incidence chez les exposés – incidence chez les non exposés</p>
<p>Étude de cas témoins :</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Elle étudie l'association entre une exposition passée et la présence d'une maladie - On a deux notions importantes : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les cas (ceux qui ont présentés l'événement) ▪ Les témoins (ceux indemnes de l'événement) 	<p>On compare le rapport de cote (RC) ou odds ratio :</p> $RC = \frac{\text{Cote d'expositionchez les exposés}}{\text{Cote d'expositionchez les non exposés}}$

*/\ Le risque relatif est plus puissant que l'excès de risque



Intérêts de ces études :

- **Suspension** ou **retrait** d'AMM
- **Actualisation** des **effets indésirables**
- **Actualisation** des **modalités d'administration**.

V/ Conclusion :

Les **essais cliniques** sont **indispensables** et sont le « **gold standard** » **avant l'AMM**.

L'évaluation post-AMM, dans les **conditions normales d'emploi** fait souvent appel à d'autres stratégies comme la **pharmaco-épidémiologie** (qui permet de connaître les modalités d'usage et d'évaluer les risques).

Ces deux approches sont **complémentaires**.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.