

Evaluation des médicaments commercialisés, pharmacovigilance et pharmaco-épidémiologie

Salut on se retrouve pour ce nouveau cours qui remplace le cours « iatrogénèse » et le cours « pharmacovigilance » pour la première partie ce sera moi (Quentinfarctus) qui s'en occupe et pour la seconde partie du cours c'est votre formidable tutrice LuciFair qui s'en occupe. Le cours est dense mais super intéressant ! accrochez vous ça va le faire let's go

Généralités

Quand un médicament est mis sur le marché il faut compter en **moyenne une vingtaine d'années** entre le moment où il est sélectionné parmi des centaines de milliers de molécules jusqu'à la dernière molécule qui sera sélectionnée et qui deviendra le médicament.

Il y a donc :

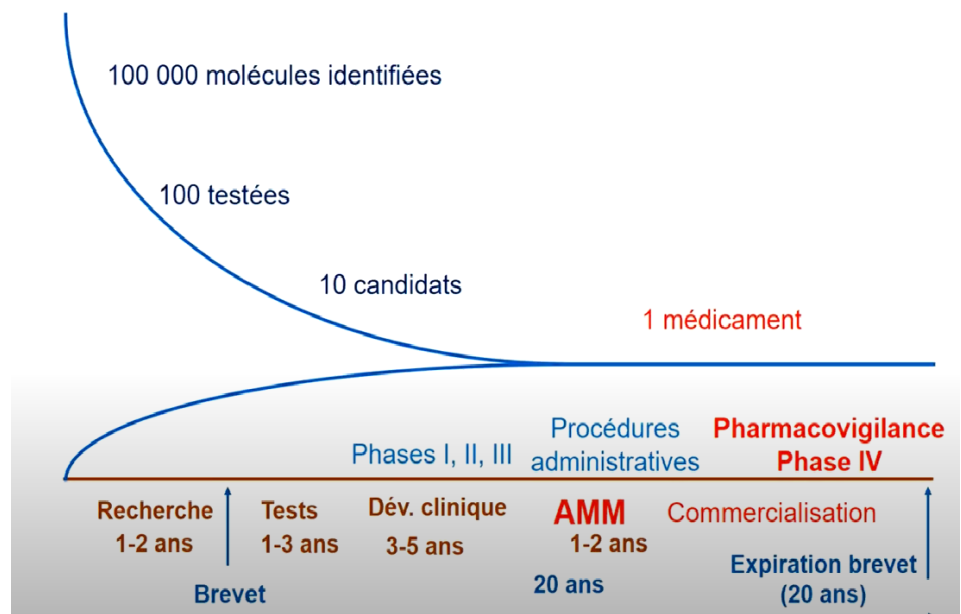
- 1) Une grande phase de **screening**
- 2) Des recherches **pré-cliniques** avec des test in-vitro puis in-vivo **chez l'animal**
- 3) Des **études cliniques de phase 1, 2 et 3 chez l'homme**

Ensuite on pourra monter un dossier de demande **D'autorisation de mise sur le marché (=AMM)** qui sera déposé aux autorités nationales de santé. Ces autorités nationales ou européennes vont **évaluer le contenu du dossier** et permettre l'octroi de l'AMM.

Une fois que cette AMM est donnée le produit doit passer devant **d'autres commission** qui permettent d'établir s'il sera **remboursé ou non** et à quel taux.

Ensuite il y aura une commercialisation du produit.

C'est au moment de la **commercialisation** que commencent les **études de phase 4 (= de pharmacovigilance)** qui visent à étudier le médicament en **condition réelle d'utilisation**.



Les différentes procédures D'AMM

Il existe **1 procédure nationale** et **3 procédures Européenne** :

- **La procédure nationale** : la demande d'AMM est déposée uniquement à l'agence nationale de sécurité des médicaments du pays concerné.
- **La procédure centralisée** : un état membre fait l'évaluation pour tous les états membres et l'évaluation est valable pour tous les états membres de l'Union Européen.
- **La procédure décentralisée** : qui est une étape intermédiaire entre la procédure centralisée et la procédure de reconnaissance mutuelle.
- **La procédure de reconnaissance mutuelle** : un pays fait l'évaluation pour lui puis les autres pays de l'union européenne décident d'accepter ou non cette évaluation.

L'évaluation des médicaments commercialisés se fait après :

- Les études précliniques
- Les essais cliniques
- L'AMM

On remarque donc qu'il existe de multiples évaluations qui se font à **différents niveaux de la vie d'un médicament**. La **pharmacovigilance se fait après l'AMM**, l'intérêt est d'obtenir des informations sur **les conditions réelles d'utilisation**, c'est-à-dire dans la population générale.

Cette population générale est souvent différente de la population des essais cliniques pour plusieurs raisons :

- Dans les études cliniques les **indications sont restreintes** ;
- Les **études cliniques concernent un petit nombre de patients**, dans **les conditions réelles** d'utilisation le médicament **sera exposé à beaucoup de patients** dans la population générale, la **pharmacovigilance** permettra de **meilleures connaissances sur le médicament** et une identification beaucoup plus fine des effets indésirables relativement rares qui ne seraient pas identifiés au cours des essais cliniques.
- Les sujets très jeunes ou âgés, les femmes enceintes, les insuffisants rénaux ou hépatiques ou polypathologiques ou polymédicamenteés... ne sont pas inclus dans les essais cliniques.
La pharmacovigilance permet d'avoir des **connaissances sur l'efficacité et la sécurité des médicaments** lors de l'exposition de ces **populations non incluses dans les essais cliniques**.
- Lors des essais cliniques les **traitements sont de courtes durées** (*1 semaine à 5 ans pour les essais cliniques les plus performants*), dans les conditions réelles d'utilisations des patients sont traités pendant **une très longue durée voir toute leur vie**. Donc la sécurité d'emploi au long cours n'est **pas parfaitement connue**, des **toxicités aux longs cours peuvent apparaître**.

Conditions d'utilisation des médicaments avant et après l'AMM

Avant l'AMM :
Utilisation / essais cliniques

- Faible nombre de patients
- Exclusion : sujets âgés, enfants, femmes enceintes
- Conditions optimales d'administration
- Durée brève même pour des maladies chroniques

Après l'AMM :
Utilisation dans la population

- Grand nombre de patients
- Utilisation + large
- Administration : selon les prescripteurs et les patients
- Durée variable, longue dans les maladies chroniques

Il y a donc une **nécessité d'évaluer les médicaments après l'AMM** d'où l'intérêt de la pharmacovigilance.

Voici un exemple de l'intérêt de la pharmacovigilance : **le drame du Thalidomide**

- *La thalidomide est un sédatif commercialisé en 1956 et qui est utilisé **comme anti-nauséeux chez les femmes enceintes.***
- *En Allemagne de L'ouest on s'est aperçut **d'une augmentation de malformation très rares : des phocomélies.***
- *Toutes les mères des cas avaient **été exposées à la thalidomide pendant leurs grossesses** donc les enfants ont été exposés in-utero à la thalidomide.*
- *Les **études de tératogénèse** conduites chez **une seule espèce animale insensible (rat).***
- *Aujourd'hui les études précliniques imposent que des tests soient fait sur **plusieurs espèces animales.***
- *Retrait mondial du Thalidomide en 1961.*
- *On estime qu'il y a eu **4000 à 6000 cas de phocomélies** induites par l'utilisation du Thalidomide avec **40% de létalité.***
- *La Thalidomide est revenue sur le marché il y a une 15aine d'années dans **des indications très restreintes** et avec un plan de gestion des grossesses très drastique pour **éviter toutes grossesses sous thalidomide.***

Thalidomide et phocomélie

Propriétés sédatives et anti-émétiques (1956)



Il y a donc une **nécessité de l'évaluation des médicaments dans la population après commercialisation.**

Après le drame de la Thalidomide, l'OMS a mis en place **un système de surveillance des effets indésirables des médicaments après l'AMM** qui s'appelle la Pharmacovigilance.

Cette pharmacovigilance est déployée dans le monde entier aussi bien à **l'échelon national** donc dans tous les pays.

En France il y a une déclinaison au niveau régional, à Nice il y a un centre régional de Pharmacovigilance créé en 1983.

De multiples vigilances se développent tel que :

- **L'hémovigilance** : qui surveille **le sang** et tous les **produits sanguins labiles dérivés du sang.**
- **La matériovigilance** : qui concerne **les dispositifs médicaux.**
- **L'addictovigilance** : qui surveille **les produits** susceptibles d'entraîner une **addiction.**
- **La cosmétovigilance** : qui concerne tous les **produits cosmétiques.**

Cette vigilance est en train d'être organisée au niveau régional, par **les agences régionales de santé (=ARS)** qui sont là pour **coordonner** l'ensemble des réseaux de vigilances et donc d'essayer **d'harmoniser les pratiques et les conduites à tenir.**

Définitions

Iatrogénèse (=iatrogénie) : ensemble des **conséquences indésirables ou négatives** sur l'état de santé **individuel ou collectif**. De tout acte ou mesure pratiqué ou prescrit par un professionnel habilité et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé.

L'iatrogénèse c'est donc :

- La conséquence d'un **acte médical ou paramédical**.
- **Pratiquée par un professionnel de santé**.

Quand on s'intéresse aux médicaments on parle de **iatrogénèse médicamenteuse** elle comprend :

- Les **effets indésirables** des médicaments
- Les **interactions médicamenteuses**
- La toxicité liée au **surdosage**
- La **pharmacodépendance et la tolérance**.

La **iatrogénèse médicamenteuse** n'est pas toujours la conséquence d'un mauvais usage du médicament ou d'une erreur médicamenteuse, parfois une iatrogénèse apparaît **malgré la bonne utilisation du médicament**, le patient **peut mal tolérer** le mdcs ou alors **l'effet est inattendu**.

Le risque de iatrogénèse est proportionnel à la consommation de médicament. +++++

En France nous sommes **particulièrement concernés** car nous avons une **forte consommation de médicaments** comme les benzodiazépines ou les antibiotiques, en particulier **chez le sujet âgé**.

- Cela concerne **120 à 140 000 hospitalisations** par an et **8 à 13 000 décès** par an. +++

La pharmacovigilance : Ce sont l'ensemble des activités qui visent à **détecter, évaluer, comprendre et prévenir tous ces effets indésirables médicamenteux** une fois que le médicament est **mis sur le marché (donc en post AMM)**.

Le but de la pharmacovigilance c'est de **réévaluer et d'améliorer le rapport bénéfice risque (= rapport B/R)** des médicaments commercialisés.

Cette évaluation se fait à 2 échelles :

- **L'échelon individuel** : le traitement le **mieux adapté pour un malade donné**.
- **L'échelon populationnel** : maintien d'un médicament sur le marché, les **informations aux prescripteurs** sur les risques potentiels (mises en gardes, précautions d'emploi...).

Le but est donc de promouvoir le bon usage des médicaments.

Effet indésirables (=EI) : c'est une **réaction nocive et non voulue** en cas de prise d'un médicament dans des **conditions normales** de prises mais aussi les EI peuvent résulter de **surdosage, mésusage, abus, interactions et d'erreur médicamenteuse**.

Il existe plusieurs types d'EI :

- **Les Effets indésirables prévisibles = EI de type A** : ces EI sont **expliqués par les propriétés pharmacologiques** connues d'une molécule.

Exemple : *hémorragie sous antiagrégant plaquettaire.*

- **Les effets indésirables imprévisibles = EI de type B** : ces EI ne sont **pas expliqués par les propriétés pharmacologiques** connues d'une molécule.

Exemple : *éruption cutanée sous pénicilline.*

Les effets indésirables de type A :

- **Incidence élevée**
- **Gravité faible à modérée**
- **Souvent dose-dépendants**
- **Dépistés** pendant le développement clinique car **ils sont fréquents**.

Exemple :

- *Syndromes de Raynaud sous bêta-bloquants.*
- *Œdèmes déclives sous amlodipine.*

-Pour **obtenir une efficacité** on doit **dépasser une dose seuil** pour voir apparaître l'effet.

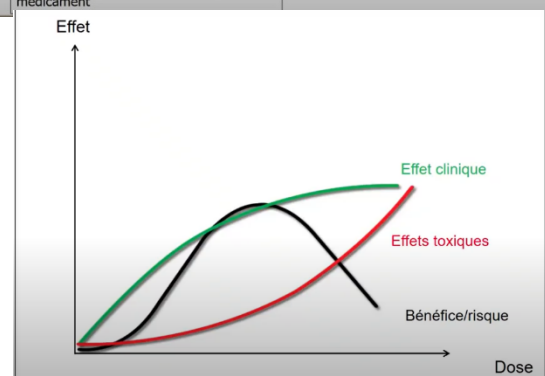
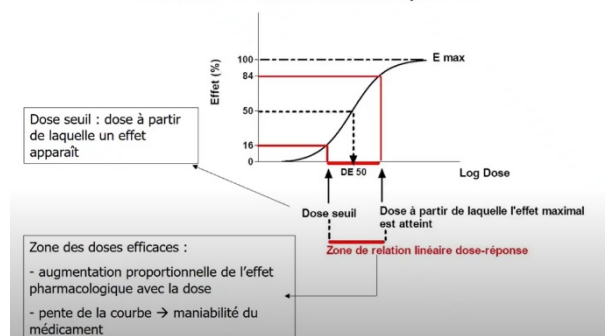
-En augmentant la dose on va **atteindre l'effet maximal**.

-**Plus la courbe de la dose-effet est pentue** plus le médicament va **être difficile de maniabilité**.

Il faut bien comprendre que pour un médicament il y a **des effets cliniques et des effets toxiques**.

Donc en fonction de l'apparition des effets toxiques par rapport aux effets cliniques **la balance bénéfique/risque va évoluer**.

Relation dose-effet ou réponse



Les effets indésirables de type B :

- Plus rares
- Plus graves
- Ils ne sont **pas expliqués par les propriétés pharmacologiques du médicament**
- Habituellement **non dépistés durant le développement clinique**
- Ce sont des **réactions idiosyncrasiques** (susceptibilité individuelle à développer des EI).

Exemple :

- Les œdèmes angioneurotiques (= angioedèmes bradykiniques).
- Œdèmes angioneurotiques sous IEC (=inhibiteur de l'enzyme de conversion) ces œdèmes peuvent être graves car ils **peuvent toucher les voies respiratoires**, il est donc important de mettre en place un traitement et **de ne pas réintroduire le médicament**.
- Le syndrome de Lyell c'est une **réaction très grave** qui peut envoyer les patients en réanimation.
- Érythème pigmenté fixe.

Pour résumer type A / Type B

	Type A	Type B
Lien avec propriétés pharmacodynamiques	fréquent	rare
Incidence	plutôt élevée	faible
Gravité	plutôt faible	plutôt sévère
Dépistage avant AMM	fréquent	rare

Le surdosage : utilisation de médicament en **quantité supérieure à la posologie maximale recommandée** dans le RCP et tenant compte des caractéristiques du patient (âge, poids, insuffisance rénale...). Il peut être **volontaire ou involontaire**. Il est **dû au professionnel de santé ou au patient**.

Le mésusage : utilisation **intentionnelle, non conforme** par rapport aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit (=RCP). Le mésusage **est intentionnel**. Il est **dû au professionnel de santé ou au patient**.

Exemple :

- Un médecin qui prescrit un diurétique pour maigrir.
- Un patient qui prend le médicament prescrit sur l'ordonnance de son voisin car il a les mêmes symptômes.

L'erreur médicamenteuse : utilisation **non intentionnelle et inappropriée** par rapport aux recommandations. Il est **dû au professionnel de santé ou au patient**.

Exemple :

- Erreur dans le calcul de la dose.
- Association médicamenteuse contre-indiquée.

Cette erreur médicamenteuse peut concerner **toutes les étapes du circuit du médicament** :

- **La prescription (erreur)** : patient, forme galénique, voie d'administration, posologie...
- **La dispensation** : analyse de l'ordonnance, préparation, délivrance, stockage.
- **L'administration** : par le patient ou le professionnel de santé : dose, débit, horaire.
- **L'information et l'éducation du patient.**
- **Le suivi thérapeutique.**

Il faut donc **éviter au maximum les erreurs médicamenteuses**, il faut pour cela **sensibiliser et former tous les professionnels de santé** mais aussi le **patient lorsque cela est possible**.

Il faut aussi **sécuriser le circuit du médicament** surtout lors de **l'étape d'administration du mdc**.

Exemple d'erreur médicamenteuse :

- *Absence de diminution de la posologie chez un insuffisant rénal ce qui engendre un **risque d'accumulation du médicament et donc un risque de toxicité accru**.*

Cas de la toxicité des aminosides : qui sont des antibiotiques :

-toxicité **auditive et rénale**

-la toxicité est **proportionnelle aux doses-cumulées**

-il est donc très **important d'ajuster les doses chez les insuffisants rénaux**.

Utilisation chez la femme enceinte d'un médicament contre-indiqué pendant la grossesse :

-risque de **toxicité pour l'embryon ou le fœtus**

-exemple des IEC, des AINS, des AVK.

Abus médicamenteux : utilisation de médicament **intentionnelle et excessive** avec des réactions psychologiques ou physiques nocives. L'abus est **dû au patient**.

Exemple :

- *Abus d'anxiolytiques.*
- *Abus de dérivés d'opiacés.*

Cet abus peut-être la **recherche d'un effet** ou alors en lien avec **une tolérance** qui s'installe et donc le patient va délibérément augmenter les doses.

Effet indésirable grave : il est caractérisé grave s'il répond à l'un de ces critères : ++++

- Provoque **une hospitalisation** ou **une prolongation d'hospitalisation**
- Il provoque **une invalidité** ou **une incapacité fonctionnelle importante ou durable**
- Il provoque une **malformation** ou **une anomalie congénitale**
- **Il met en jeu le pronostic vital**
- **Il entraîne le décès.**

Effet indésirable inattendu : effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne sont pas conformes à ce qui est décrit dans le RCP.

Les conséquences des effets indésirables sont multiples :

- **Prise en charge médicale adaptée**
- **Arrêt du traitement** (surtout dans les **effets indésirables de type B**, le mdc devient alors **contre indiqué** chez le patient)
- Il faut **impérativement déclarer tous les effets indésirables médicamenteux** au centre régional de pharmacovigilance (= **CRPV**) en particulier pour **les EI graves et inattendus**.

Exemple D'EI médicamenteux :

- Dermatologiques : éruption
 - Allergies : choc anaphylactique, œdèmes de Quincke
 - Digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, constipations, gastralgies, hépatites, hémorragies digestives ...
 - Rénaux : insuffisance rénale, troubles ioniques
 - Appareil urinaire : troubles mictionnels
 - Neuropsychiatriques : somnolences, excitations, hallucinations, convulsions, syndrome confusionnel
 - Cardiaques : tachycardie, bradycardie, hypo ou hypertension artérielle
 - Métaboliques : hypo ou hyperglycémie, élévation du cholestérol ou des triglycérides
 - Endocriniens : troubles des règles, saignement utérins, gynécomastie, impuissance
 - Hématologiques : thrombopénie, neutropénie
 - Tératogènes : malformation embryo-fœtale.
- **Fibrose pulmonaire sous amiodarone** cette effet peut-être très grave.
 - **Les phocomélies** avec une exposition in-utero à la thalidomide (cf début de cours).

Surdosage et toxicité des médicaments

Le surdosage : utilisation en excès du médicament, il peut survenir dans un contexte :

- **D'erreur de prescription, de délivrance ou d'administration** qui peut-être dû au professionnel de santé ou au patient.
- **D'usage anormal (mésusage) volontaire ou accidentel** par le patient.

Le surdosage peut survenir à **dose normale** mais la dose n'est pas appropriée pour les caractéristiques du patient :

- Insuffisance rénale / hépatique
- Polymorphisme génétique qui modifie ses capacités de métabolisation
- Interaction médicamenteuse.

Les conséquences du surdosage sont **des effets toxiques et indésirables**, avec parfois la nécessité de mettre en place **des traitements spécifiques antidotiques** :

- **En antagonisant le médicament** : antagoniste des opiacés, des benzodiazépines.
- Anticorps anti-digoxine.

- Vitamine K injectable à la suite d'un surdosage d'AVK
- Via la dialyse on peut **accélérer l'élimination du toxique**
- On peut ralentir l'absorption avec du **charbon actif** pour les mdcs absorbés **par voie orale**
- Diurèse osmotique ou alcaline.

Exemple du surdosage en aspirine :

- L'aspirine est un **acide faible d'élimination rénale**
- Sous forme **non ionisée** il y aura une **réabsorption tubulaire par diffusion passive.**

Les signes cliniques d'intoxication sont :

- *Bourdonnements d'oreille, céphalées, vertiges*
- *Alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma.*

Le traitement :

- **Diurèse alcaline** provoquée par un apport en **bicarbonates**
- L'acide faible sera donc dans un **milieu alcalin** donc sa **forme ionisée sera prédominante**
- La forme ionisée **ne peut pas être réabsorbée** donc on **facilite l'élimination du mdcs.**

En pharmacologie on parle de **doses thérapeutiques. +++**

En toxicologie on parle de **doses supra-thérapeutiques. +++**

Les Centres antipoison et de toxicovigilance (=CAPTV)

En France il existe des **structures spécialisées dans la toxicovigilance** ce sont les **CAPTV.**

- **Il en existe 13** en France rattachés à des CHU
- Leur mission est **d'informer sur les risques toxique de tous les produits** qui existent **auprès des professionnels de santé et du public**
- Ils ont une permanence téléphonique 24h/24H avec une aide **au diagnostic, à la prise en charge et aux traitements des intoxications.**

Ils participent activement à la toxicovigilance :

- Ils surveillent **les effets toxiques** pour l'homme de **tous types de produits, de substances ou des pollutions**
- Ils mènent des actions préventives : **d'alerte, de prévention, de formation et d'information** auprès des **professionnels de santé** mais aussi **auprès du public.**

La dépendance : La pharmacodépendance est la **perte de liberté de d'abstenir de prendre un médicament** (*Dr House, Prince, Michael Jackson...*).

- **La dépendance psychique (=assuétude)**

-désir irrépessible de répéter les prises pour **retrouver les effets liés au produit**

- **Dépendance physique**

- apparition de **troubles physiques parfois intenses** lorsque l'administration du produit est **suspendue = sevrage**
- reprise des symptômes** de la maladie de **manière exacerbée** lors de **l'arrêt de l'utilisation du mdc = effet rebond.**

La tolérance : diminution des effets d'une dose fixe du produit au fur et à mesure que se **répète son administration**

- Cela entraîne une **augmentation des posologies** afin de **retrouver l'effet pharmacologique recherché.**
- Ce phénomène est beaucoup observé avec **l'automédication.**

-Le mécanisme de tolérance va faire intervenir des **mécanismes complexes** au niveau de la Neurotransmission avec le système dopaminergique.

-Cela passe par une **désensibilisation des récepteurs** ou alors une « **up régulation** » des récepteurs.

*Exemple : on le voit avec la nicotine petit à petit les **récepteurs vont se désensibiliser** donc on va devoir **augmenter le nombre de cigarettes** pour obtenir le même effet.*

Pour **éviter ce phénomène** de tolérance il faut agir **de manière préventive** :

- La prescription doit **être adaptée.**
- La prescription doit **être limitée dans le temps.**

Les centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (=CEIP)

Les CEIP s'intéressent à la pharmacodépendance, il y a **10 CEIP en France**

- Leur mission est de **recueillir et d'analyser tous les cas de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné** de substances psychoactives à **l'exception de l'alcool et du tabac**
- Ils évaluent le **potentiel d'abus, de dépendance et d'usage détourné** des médicaments et des autres substances
- Ils ont des **missions de recherches** sur la pharmacodépendance
- Ils **travaillent en lien avec l'ANSM** pour des **enquêtes et des expertises**
- Ils ont un rôle **d'information et de prévention** sur les pharmacodépendances

Ils vont mettre en places **des mesures réglementaires** pour prévenir cette pharmacodépendance :

- **Classement des substances psychoactives** soit en tant que **stupéfiant** soit en tant que **psychotropes**. L'ANSM va demander l'avis au CEIP avant de faire son rapport.
- **Réglementation** des conditions de **prescription et de délivrance** afin de **limiter leurs utilisations.**
- **Réductions des durées de prescription** en particulier pour les hypnotiques et les anxiolytiques.
- **Détermination des doses** à partir desquelles on **considère des substances** comme des stupéfiants ou des psychotropes.

- Les **médicaments à index thérapeutiques étroit**. Ce sont des médicaments pour lesquels il y a une **faible différence** entre la **concentration efficace et la concentration toxique**.

L'index thérapeutique est limité par :

Index thérapeutique

- **La limite inférieure** : c'est la concentration où il n'y a **pas d'effet thérapeutique**.

- **Limite inférieure** : concentration en deçà de laquelle il n'y a pas d'effet thérapeutique (ET)

- **La limite supérieure** : c'est la concentration **au-delà** de laquelle des **effets indésirables** peuvent se produire.

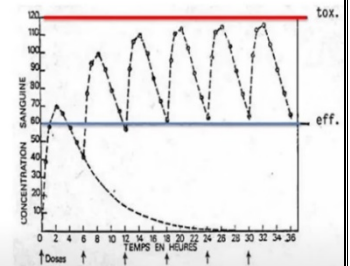
- **Limite supérieure** : concentration au delà de laquelle des effets indésirables (EI) peuvent se produire

- Entre les deux nous avons la **marge thérapeutique**.

- **Marge thérapeutique** : EI / ET

- Lorsque la **marge thérapeutique est étroite** cela implique un **ajustement rigoureux** de la dose pour ne pas voir apparaître **d'EI ou une inefficacité du traitement**.

- **Marge thérapeutique étroite** → ajustement rigoureux de la dose
Exemples : anticoagulants, lithium, aminosides, digitaliques...



La pharmacocinétique : devenir des mdcs dans l'organisme.

La pharmacodynamie : étude des effets et actions des médicaments.

Les interactions médicamenteuses peuvent agir sur ces deux systèmes.

Interaction d'ordre pharmacocinétique : le médicament peut affecter l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'élimination d'une autre molécule et donc modifier sa concentration plasmatique.

Interaction d'ordre pharmacodynamique : cela entraîne une modification de l'effet des médicaments sans modification de leurs concentrations.

I – les interactions pharmacocinétiques

Ces interactions vont entraîner une **diminution ou une augmentation de la concentration plasmatique**, cela peut concerner :

- Une **réduction** de l'absorption
- Un **déplacement des protéines porteuses**
- La **métabolisation** du médicament
- L'**élimination / l'excrétion** du médicament.

• L'absorption

Exemple des antiacides :

-C'est une **interaction physico-chimique** pour réduire les brûlures d'estomac.

-Ils font un pansement gastrique il n'y aura **donc pas d'absorption digestive**.

- Ce pansement va aussi **empêcher l'absorption des mdcs co-administrés** (exemple : les corticoïdes) et donc cela va entraîner un **risque d'inefficacité**.

-il est donc essentiel **d'espacer la prise d'autres médicaments** de 2 heures par rapport aux antiacides.

• La distribution

On peut avoir une interaction pharmacocinétique quand un mdc va **déplacer un autre médicament de son site de transport** cela va avoir pour conséquence **d'augmenter la forme libre** du médicament qui **était initialement fixé**.

Seule la concentration de médicament libre est active donc lorsqu'un mdc est déplacé sa concentration libre augmente donc on **s'expose à un risque de surdosage**.

Cela va avoir des **conséquences potentiellement cliniques**, pour des médicaments donc la **fixation protéique est très importante** : une **fixation > 95% voir à 98%**, *l'effet thérapeutique est obtenue grâce aux 2% libres mais si on déplace le mdc et que l'on obtient 4% libres on a doublé la concentration*.

• Le métabolisme

Pour le métabolisme il peut y avoir **de nombreuses interactions pharmacocinétiques**, la plupart du temps cela concerne la **métabolisation hépatique** car de nombreux mdcs sont métabolisés par les **enzymes hépatiques**.

Les mdcs peuvent également interagir avec les enzymes hépatiques qui sont **les cytochromes (CYP) P450**.

Ces cytochromes P450 sont des **enzymes ubiquitaires**, elles interviennent dans le **métabolisme des substrats endogènes ou exogènes (dont les médicaments)**.

Ces enzymes sont classées en familles : CYP 450 1-2-3 ...

Puis en sous familles : 1A – 2C – 2D – 3A ...

Pour les médicaments les cytochromes impliqués sont :

- Surtout le **CYP 450 3A4** qui concerne **environ 50% des médicaments**.
- CYP 450 **1A2, 2C8, 2D6**.

Il y a 2 types d'interactions au niveau de ces CYP :

• L'induction enzymatique

La substance va **augmenter la vitesse de biotransformation** d'un médicament par un processus lié au système des cytochromes P450.

➔ **Risque de sous dosage**. (Car la métabolisation est augmentée donc le mdc va se dégrader plus rapidement).

- **L'inhibition enzymatique**

La substance va **diminuer la vitesse de biotransformation** d'un médicament par un processus lié au cytochromes P450.

→ **Risque de surdosage**

Les inducteurs enzymatiques :

- Antiépileptiques : *Barbituriques (Phénobarbital), phénytoïne, carbamazépine*
- Antituberculeux : *Rifampicine*
- Antirétroviraux : *éfavirenz, névirapine*
- Toxiques xénobiotiques : *alcool chronique, benzopyrènes (tabac), pesticides*
- **Le millepertuis +++++**

Les inhibiteurs enzymatiques :

- Antibiotiques macrolides : *érythromycine, clarithromycine*
- Antimycosiques imidazolés : *Métronidazole (daktarin®)*
- Antirétroviraux : *indinavir, ritonavir, saquinavir*
- **Jus de pamplemousse +++++**
- **Orange amère +++++**

Il suffit d'un verre de jus de pamplemousse par jour pour avoir **un effet inhibiteur enzymatique**, cet effet perdure **pendant plusieurs jours**, de nombreux mdcs sont concernés **avec des conséquences parfois cliniques**.

Par exemple : les statines qui peuvent s'accumuler et provoquer des rhabdomyolyses, les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou encore les anti-hypertenseurs.

- **Elimination**

Au niveau rénal il peut y avoir une **modification de l'élimination** de certains produits cela peut-être :

- **Une compétition** : *exemple : au niveau de la sécrétion tubulaire.*

Exemple 1 : les AINS inhibent la sécrétion tubulaire du méthotrexate et donc induisent un risque de toxicité hématologique par accumulation de méthotrexate.

Exemple 2 : les diurétiques diminuent la sécrétion tubulaire de l'acide urique et induisent un risque de crise de goutte.

- Par une **altération de la fonction rénale**.

Exemple : les AINS induisent une diminution du débit de filtration glomérulaire et peuvent provoquer l'accumulation des mdcs qui sont éliminés principalement par cette voie.

II – les interactions pharmacodynamiques

Pour ces interactions on s'intéresse à l'effet pharmacologique du mdc, il n'y a pas de modifications de la concentration comme dans le cas des interactions pharmacocinétiques.

Cet effet pharmacologique va être soit diminuer soit amplifier par l'interaction pharmacodynamique.

Exemple : les antiplaquettaires :

-l'effet pharmacologique va être l'inhibition de l'agrégation plaquettaires

-l'effet thérapeutique recherché est la diminution du risque de thrombose et d'embolie artérielle

Exemple d'interaction pharmacodynamique : les AVK et l'aspirine :

- Les AVK sont des inhibiteurs de la coagulation
- L'aspirine et les AVK ont des effets pharmacologiques différents, ils n'agissent pas sur la même cible
- Cependant la combinaison des deux mdcs augmente le risque hémorragique.

→ On a donc une interaction pharmacodynamique

Parfois des médicaments peuvent agir sur la même cible ce qui va empêcher l'un des médicaments d'agir sur la cible car l'autre médicament occupe déjà les sites disponibles sur la cible.

- Il peut y avoir un antagonisme quand l'effet des 2 médicaments est opposé :

Exemple 1 : l'association de béta-bloquant et de béta-mimétiques, ils vont avoir la même cible mais des actions opposées.

Exemple 2 : l'utilisation d'un antidote pour déplacer le toxique de sa cible ou alors de modifier le toxique afin de l'empêcher de se positionner sur la cible.

- Il peut y avoir un effet synergique lorsque l'effet de 2 mdcs est potentialisé :

Exemple 1 : l'amoxicilline qui grâce à l'acide clavulanique va augmenter son spectre antibiotique au niveau des bactéries.

Exemple 2 : les antihistaminiques et les hypnotiques on va avoir une potentialisation des effets indésirables sédatifs.

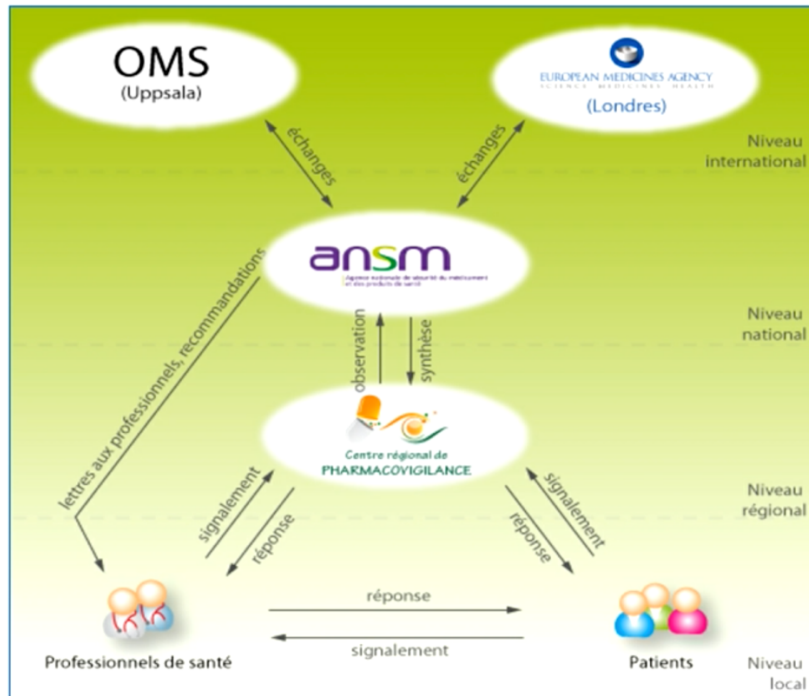
Pour prévenir ces interactions médicamenteuses il faut avoir une très bonne connaissance de la pharmacologie des médicaments sur le plan de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie afin d'anticiper les interactions.

Il faut limiter les prescriptions au strict nécessaire surtout pour les populations à risques.

En cas de doutes il faut consulter des sites fiables qui référencent toutes ces interactions, comme le site de l'ANSM où l'on peut retrouver le **thesaurus de toutes les interactions référencées** dans le RCP de chacun des produits qui dispose d'une AMM en France.

Évaluation des médicaments commercialisés :

I - L'organisation de la pharmacovigilance :



On peut voir sur ce schéma l'organisation de la pharmacovigilance au niveau national, européen et mondial.

La **première étape** se passe entre le **patient** et les **professionnels de santé** ou entre le patient et le **Centre Régional de Pharmacovigilance** de Nice -> tout part du patient !

D'un point de vue réglementaire, la **déclaration** d'un effet indésirable médicamenteux est **obligatoire** pour tout **médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme** ou **pharmacien** : ils DOIVENT le notifier aux CRPV. Les **autres professionnels de santé, les patients, les associations de patients, l'entourage...** tout autre personne, PEUT également signaler tout effet indésirable médicamenteux suspecté (!\ ils ne sont pas obligés)

(la prof insiste ++++)

Comment se passe la déclaration de pharmacovigilance ?

C'est basé sur la **notification spontanée**, cad qu'on va **contacter** le CRPV par mail, téléphone, fax ou faire une déclaration en ligne : il faut alors déclarer l'ensemble des informations nécessaires. On parle de notification spontanée car c'est basé sur le **volontariat**.

Qu'est ce qu'il faut pour faire une déclaration ?

Il y a 4 items, **indispensables, nécessaires, minimums** (vous avez compris je pense...) pour une information de PV :

- Un **patient** indentifiable (pour être sûr que ce n'est pas déjà un cas enregistré)

- Un **notificateur**
- Un **médicament suspect**
- Un **effet indésirable**

/!\ Le patient et le notificateur seront **anonymisés** et le pharmacovigilant n'a pas le droit de transmettre ces informations.

Il existe de nombreux **formulaire en ligne** disponibles notamment sur le portail de la DGS ou sur le site de l'ANSM, des CRPV, des ordres...

C'est très simple (10min ou moins) et les questionnaires varient selon le notificateur

74% des notifications proviennent des médecins (elle ne cite pas le pourcentage à l'oral mais on sait jamais)

(elle montre plusieurs diapos sur la déclaration mais osez, si ça vous intéresse vous pouvez directement aller sur le site de la DGS)



→ La notification spontanée :

Intérêts	Limites
<ul style="list-style-type: none"> - Concerne tous les médicaments - Faible coût (pas besoin de visiteurs médicaux ou d'outils particuliers) - Transmission centralisée 	<ul style="list-style-type: none"> - Basée sur le volontariat - Sous notification (on ne récupère que 5% de la totalité des EI) - Ne permet pas de calcul de fréquence (car on n'a pas le nombre total de personnes exposées + mauvaise estimation du nombre d'EI)

→ La notification spontanée est **complétée par la notification sollicitée** : interrogation systématique des professionnels de santé ou en allant visiter les cliniques et hôpitaux.

Comment les notifications d'EI sont-elles traitées ?

★ Les CRPV :

→ Il y en **31** en France, répartis sur tout le territoire français.

Celui de Nice :

- Est basé au CHU de Nice
- À la responsabilité de 3 départements (Hautes-Alpes, Alpes-maritimes, Var) : ce qui veut dire que tout patient ou professionnel de santé de l'un de ces 3 départements, en public ou en privé, enverra sa notification d'EI médicamenteux directement au CRPV de Nice.

→ Les 4 missions des CRPV :

- **La gestion des notifications d'effets indésirables médicamenteux** (recueil de toutes les informations), **validation** (informations minimales et nécessaires présentes ?), **évaluation du lien de cause à effet entre la survenue d'un effet indésirable et la prise d'un médicament**, **saisie** (dans la BPV commune à tous les CRPV) et **transmission** à l'ANSM

- **Le bon usage des médicaments ; Réponse aux demandes de renseignements**
- **Expertises médicamenteuses**
- **Contribution aux progrès scientifiques**

a- **Gestion des notifications d'effets indésirables :**

Après validation des notifications d'effets indésirables cad :

- **Vérifier** si les informations sont complètes
- **Évaluer** le rôle d'un médicament dans la survenue d'un effet indésirable
- ➔ On passe à la **mesure de l'imputabilité**.

Imputabilité = évaluation de la relation causale entre une prise médicamenteuse et un effet indésirable rapporté.

On la trouve sous forme de **score**, avec une **échelle**, basée sur la méthode française d'imputabilité. Elle consiste à évaluer selon **3 critères** :

- **Chronologiques** : délai de survenue compatible ou pas avec la prise du médicament, délai de dégression à l'arrêt du médicament -> dechallenge, rechallenge
- **Sémiologiques** : clinique, facteurs favorisants, autre explication = qu'est ce qui est évocateur du médicament sur le plan sémiologique et pharmacologique
Ex : Dépression respiratoire, myosis, confusion -> c'est pharmacologiquement évocateur de la morphine ; Hépatite après une forte dose de paracétamol -> En revanche si le patient a une sérologie virale positive, c'est un critère qui n'est pas pharmacologiquement évocateur du médicament, ça va diminuer le score sémiologique de lien de causalité entre la prise de paracétamol et la survenue d'une hépatite
Donc, en sémiologie on cherche des **critères pharmacologiques**, la présence de **facteurs de risque**, ou **facteurs favorisants**, on fait des **test** (*concentration plasmatique ou taux d'INR pour un patient sous AVK*)...
- **Bibliographiques** : **effet attendu** (trouvé dans le RCP, dans les bases de données sur le médicament), **inattendu** (très peu décrit dans la littérature voir pas du tout décrit). -> + **Le cas est documenté, + il sera facile d'établir une imputabilité médicamenteuse**.

On parle alors **d'imputabilité intrinsèque** évaluée par les **critères chronologiques et sémiologiques** ; **d'imputabilité extrinsèque** pour le **critère bibliographique** (revu de la littérature, voir ce qui a été fait ou décrit).

On établit un **score chronologique** à partir de ces 3 critères pour conclure ou non à un **lien de causalité / d'imputabilité** entre le traitement et la survenue d'un EI.

b- **Centre d'information sur les médicaments = promotion du bon usage des médicaments :**

- ➔ **Répondre** à toutes questions concernant le médicament :
 - Pour les médecins prescripteurs, les autres professionnels de santé, les patients
- ➔ **Permanence téléphonique**
- ➔ **Permanence électronique** : Mail, courrier, fac, passage dans les services (pour être au plus proche des cliniciens)
- ➔ **Bulletin d'information** (tous les 3 mois)

c- Expertise et conseil :

- Au niveau **régional** auprès des établissements de santé du territoire d'intervention
- Au niveau **national** auprès de l'ANSM
- Au niveau **international** auprès de l'EMA

d- Contribution au progrès scientifique



Mission prise très à cœur -> publication régulière de **travaux de recherche** autour de la **pharmacologie**, des **effets indésirables médicamenteux** et du **bon usage** du médicament.

★ En parallèle des centres régionaux de pharmacovigilance, on peut aussi avoir une pharmacovigilance régie par les **laboratoires pharmaceutiques** : chaque laboratoire a **son service de PV** et est contraint par les autorités de santé nationales d'effectuer des **activités de pharmacovigilance** :

- **Déclarer** les effets indésirables médicamenteux dont il a connaissance
- Faire des **rapports périodiques de tolérance** qu'il transmet à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et à l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

Ce système est obligatoire et complémentaire du système national de PV.

➔ **Récap : tout part des patients ou des professionnels de santé, les informations sont transmises aux CRPV ou aux laboratoires pharmaceutiques, traitées puis envoyées à l'ANSM.**

II - L'ANSM : (encore elle...)

- Tout commence en **1993** avec **l'Agence du médicament** ;
- Transformée en **AFSSAPS** (= Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) en **1999** ;
- Puis c'est devenu **l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé** en **2012** suite à l'affaire Médiator

Rappel : les structures évoluent suite aux scandales sanitaires !

C'est une **autorité publique administrative**, sous **tutelle directe** du ministère chargé de la Santé et de la Solidarité par l'intermédiaire de la DGS.

Elle est responsable de la **régulation sanitaire des produits de santé au nom de l'État** :

- **Garantie la sécurité des médicaments et autres produits de santé, tout au long de leur cycle de vie :**
 - **Validation du Résumé des Caractéristiques du Produit** = regroupe toutes les informations concernant le médicament = c'est le **document de référence** (informations opposables trouvées dans le Vidal et dans le répertoire des spécialités pharmaceutiques -> le RCP est **RÉDIGÉ** par **l'industriel** mais **VALIDÉ** par **l'ANSM**)
 - **Évaluation du rapport bénéfice/risque des produits de santé**
- **Informe les professionnels de santé et les patients**
- **Transparence de l'expertise et des décisions en mesure de sécurité sanitaire** : tous les rapports d'évaluation effectués par les experts sont en ligne et consultables sur le site de l'ANSM.

L'ANSM a bien sûr d'autres missions :

- **Évaluer et surveiller le bénéfice / risque des produits de santé ;**
- **Contrôler la qualité des produits en laboratoire** (test de diagnostic, réactifs de labo...);
- **Inspection** des activités de fabrication, d'importation et de distribution, de pharmacovigilance, réalisation d'essais cliniques... ;
- **Apporter une expertise juridique et réglementaire ;**
- **Informier et échanger** sur les actions et décisions avec les professionnels de santé et les associations de patients : avis et recommandations disponibles sur son site internet (*Ex : prise en charge de patients atteints de méningiome et traités par progestatifs*) ;
- **Stimuler la recherche académique indépendante** : lance des appels à projet avec financement pour les études publiques ;
- **S'applique dans les travaux européens et internationaux**

Elle s'occupe de TOUS les produits de santé :

- **Les médicaments :**
 - TOUS les médicaments à visée thérapeutique, diagnostique, préventive
 - MDS
 - Stupéfiants / psychotropes
 - Vaccins
 - Homéopathie, médicament à base de plantes et préparations
 - Préparations officinales, magistrales et hospitalières
 - Dérivés du sang
 - Matières premières nécessaires à l'élaboration du médicament
- **Dispositifs médicaux :**
 - Thérapeutiques (stent)
 - Diagnostic et diagnostique in vitro
 - Plateaux techniques
 - Logiciels médicaux
- **Produits biologiques :**
 - Produits sanguins labiles
 - Thérapies cellulaire et génique
 - Organes, tissus, cellules (utilisés à fins thérapeutiques) = biothérapie
 - Micro-organismes et toxines (transplantation fécale)
 - Lait maternel collecté, qualifié, préparé/conservé dans lactarium
- **Produits cosmétiques et tatouage**

Organisation de l'ANSM :

- Comprend de nombreux **services et commissions**
- Auparavant organisée sur un **mode matriciel** (non dit)
- Remaniement en 2019 et **restructuration des différentes instances** (chargées de donner des avis, comptes rendus et évaluations) :
 - **16 comités permanents de surveillance** : sujets pérennes / récurrents
 - **1 comité d'information des produits de santé** : en lien avec le service communication, établie les documents officiels trouvés sur le site de l'ANSM ;
 - **3 comités d'interface** : échanges réguliers et constructifs avec les associations de patients, le Collège de la Médecine Générale (CMG), les représentants des industriels...
 - **Des Comités Scientifiques Temporaires** (créés en fonction de l'actualité) : sujets ponctuels / spécifiques. *Ex : Création d'un CST pour le covid, d'un CST pour la transplantation fécale*
 - **1 Comité français de la Pharmacopée**

Liste des comités permanents

1	Comité produits sanguins labiles et donneurs de sang
2	Comité Thérapie et Risque Cardiovasculaire
3	Comité Pédiatrie
4	Comité sécurité et qualité des médicaments
5	Comité sécurisation de l'utilisation des médicaments
6	Comité médicaments de dermatologie
7	Comité médicaments de diagnostic et médecine nucléaire
8	Comité médicaments utilisés en oncologie et hématologie
9	Comité Reproduction, Grossesse et Allaitement
10	Comité Interface avec le réseau de toxicovigilance des médicaments
11	Comité de surveillance et pharmacovigilance
12	Comité d'hémovigilance
13	Comité de matériovigilance et réactovigilance
14	Comité des psychotropes, des stupéfiants et des addictions
15	Comité d'information des produits de santé
16	Comité de contrôle de qualité des dispositifs médicaux

(elle en lit
quelques uns)

Quels moyens possède l'ANSM pour mener à bien ses missions ?

Elle a un rôle de **police sanitaire** allant du simple **rappel de bon usage** jusqu'à la **suspension d'AMM** (le plus médiatisé mais pas le plus fréquent).

La plupart du temps elle **donne des informations sur le médicament** :

- Communiqués de presse
- Lettres d'information
- Modifications du RCP : mise en garde, précaution d'emploi, nouveaux effets indésirables, nouvelles interactions...

Elle peut aussi **retirer un médicament du marché** (mais c'est très rare).

➔ **Retombées pour toute la communauté médicale... et les malades.**

Sur le site internet de l'ANSM on retrouve de **nombreuses informations** (la prof vous encourage à aller y jeter un coup d'œil et à éviter les sources tel que doctissimo lors de vos recherches) :

- **Répertoire des spécialités pharmaceutiques** : devrait bientôt remplacer le Vidal, regroupe tous les RCP de tous les médicaments commercialisés en France avec les mentions légales complètes ;
- **Thésaurus des interactions médicamenteuses** : fait régulièrement le point sur toutes les interactions médicamenteuses décrites, actualisé tous les ans ;
- **Liste de diffusion pour recevoir les informations**
- **Mises au point, recommandations, lettres aux prescripteurs**
 - o Liste de diffusion pour recevoir les informations
 - o Compte rendus des commissions
- **Bulletin des vigilances**



Elle ne cite que les 2 premiers

- **Bonnes pratiques de pharmacovigilance**
- **Rapport d'activités ANSM**
- Etc...

Ex : vous pouvez trouver des points d'informations, des lettres aux professionnels de santé, des informations sur les ruptures de stock, des communiqués de presse.

Récemment ils ont publiés :

- des données sur les médicaments utilisés en cas de rhume avec un rappel sur la contre-indication des vasoconstricteurs ;
- des informations sur l'utilisation de l'hydroxychloroquine contre le covid (elle vous invite à aller le lire)...
- Un rappel sur le lutéran et les risques de méningiomes en cas d'utilisation de progestatifs au long cours ;
- Les plans et mesures sur le Valproate (Dépakine) et ces précautions d'emploi (médicament tératogène avec risques malformatifs majeurs) ;
- Des dossiers thématiques comme par exemple le bon usage des antibiotiques, la contraception oestroprogestative, la phytothérapie et les traitements à base de plantes...

Ce sont juste des exemples n'apprenez pas tout bêtement

→ Récap : tout part des patients ou des professionnels de santé, les informations sont **transmises** aux CRPV ou aux laboratoires pharmaceutiques, **traitées** puis **envoyées** à l'ANSM via la BNPV (= Base Nationale de Pharmacovigilance). On a une première **évaluation**, les signaux sont confirmés ou infirmés puis on prend des **mesures de sécurité sanitaire** (modifications des recommandations de bon usage, modifications du RCP voir même suspension d'AMM) et on **informe** les professionnels de santé (l'information fait le trajet inverse en fait). Tout est alors transmis à l'EMA.

III - Pharmacovigilance européenne :

- **L'EMA** (= Agence Européenne du Médicament), siège à Amsterdam depuis le Brexit (à Londres avant).

Représentation des états membres :

- **Comités des médicaments humains** (CHMP) ; 1 représentant de chaque état membre, ils donnent un avis sur les AMM en procédure centralisée
- **Pharmacovigilance Working Party** (PhWP) : gère les problèmes de sécurité sanitaire et discute des dossiers de PV
- **Comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance** (PRAC) : en lien avec le PhWP, correspond à la partie opérationnelle et décisionnelle
- **Base de données européennes** (Eudravigilance) : regroupe tous les effets indésirables de tous les pays de l'Europe de médicament

Ils prennent des décisions de polices sanitaires à l'échelon européen.

Ils visent l'harmonisation des décisions de police sanitaire au niveau européen.

- **Objectifs :**
 - **Coopération** dans l'évaluation du bénéfice / risque lié à l'utilisation des médicaments ;
 - Prise de **mesures communes** pour répondre à un problème de pharmacovigilance ;
 - **Identification / communication** rapide sur les problèmes de pharmacovigilance (Ex : si la France identifie un problème de sécurité sanitaire, elle en fait part aux membres de l'UE pour obtenir une décision commune) ;
 - **Information commune** sur les médicaments.

- Pour les médicaments faisant l'objet d'une **surveillance renforcée**, l'Europe du médicament exige l'apposition d'un **triangle noir** sur la notice avec la mention « **ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée** ».

/!\ **Cela ne veut pas dire que les autres médicaments ne sont pas surveillés ! TOUS LES MÉDICAMENTS SONT SURVEILLÉS.**



★ Ça concerne :

- Les **nouvelles substances actives** ou **produit biologique**
- **AMM conditionnée à obligation d'études de sécurité post AM**
- **Conditions particulières de mise sur le marché** (Ex : Remdesivir qui a obtenu une AMM dans le traitement du covid avec une procédure accélérée).

★ L'EMA :

- **Centralise** toute décision de pharmacovigilance concernant les médicaments commercialisés dans un seul état membre.
- A un **pouvoir décisionnel** après **procédure d'« arbitrage »** dès qu'un médicament est commercialisé dans au moins 2 états membres.

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** / médecin en médecine ambulatoire

/!\ Une nouvelle étude va bientôt être publiée : on passe à **8%** d'hospitalisation pour effet indésirable (à titre indicatif).

→ Informations utiles :

- 2500 observations de pharmacovigilance / an
- 1500 demandes de renseignements / an :
 - Médicaments et Grossesse
 - Conseil diagnostique
 - Interactions médicamenteuses
 - Nouveaux médicaments, médicaments étrangers
 - Conseils thérapeutiques
 - Etc...

La Pharmaco-Épidémiologie

Pharmakos = médicament

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

→ Initialement : **étude des épidémies infectieuses**

→ /!\ L'épidémiologie, bien que principalement centrée sur les maladies infectieuses, s'applique à toutes les spécialités médicales

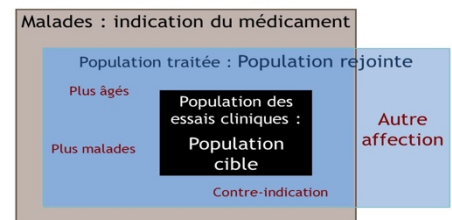
Pharmaco-épidémiologie = science portant sur l'étude des effets des médicaments sur la santé des populations

Il y a différentes pharmacologies :

- **La pharmacologie fondamentale = expérimentale :**
 - Étudie le **mécanisme d'action**
- **Pharmacologie clinique comparative :**
 - Correspond aux **essais clinique**
 - Évalue **l'efficacité** du médicament
 - Bénéfice démontré dans un **environnement expérimental** (contrôlé) sur une **population choisie**
 - **Sélection des patients** : population ciblée strictement. *Ex : On exclut les femmes enceintes, les enfants, les polymédicamentés, personnes âgées...*
 - **Prise de médicament très suivie**
 - **Randomisation**
 - **Surveillance des traitements, en insu (= en aveugle)**
- **Pharmaco-épidémiologie :**
 - Évalue **l'effectivité** ou **efficience** (/!\ l'efficience prend en compte l'efficacité + le rapport bénéfice/risque)
 - Bénéfice démontré dans un **environnement non contrôlé** sur une **population hétérogène** -> dans les **conditions réelles d'utilisation**
 - Pas de sélection des patients : on parle de **population rejointe** (bcp + large)
 - **Prise de médicaments « naturelle »** : on prend en compte les problèmes de compliance, de sous-dosage, de surdosage
 - **Surveillance des traitements « naturelle »**

Il faut bien différencier :

- Les **malades** : indication du médicament
- La **population des essais cliniques** : population ciblée, triée
- La **population traitée** : population rejointe = pop des essais cliniques + pop plus âgée, plus malade, contre-indiquée + femmes enceintes + patients exposés au traitement évalué pour une autre indication...



Objectifs :

- **Décrire :**
 - Les **caractéristiques** des sujets traités (population rejointe)
 - Les **modalité d'utilisation** des médicaments (posologie, durée, indication, nb de patients, associations...)
- **Estimer :**
 - La **fréquence de la pathologie**
 - La **fréquence des effets indésirables**
 - **L'efficience**, l'impact et la sécurité d'emploi des médicaments dans la vraie vie : on détecte des effets indésirables non identifiés durant les EC

→ Études d'utilisation des médicaments :

- **Études quantitatives** : durée de traitement, posologie, co-prescriptions...
- **Études qualitatives** : conformité des pratiques aux recommandations, études du bon usage du médicament...

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

- Le **malade** : interrogatoire, retour de boîtes, prélèvements plasmatiques
- Les **dossiers** : dossiers médicaux papiers, bases de données (de remboursement, de prescription, d'utilisation du médicament, d'administration...)

Il est très important de bien cibler les sources de données : **plus les sources de données sont étudiées en amont, plus la qualité des données est bonne.**

Il y a deux types d'interrogatoire :

- **Libre = spontanée, ouvert** : « Avez vous pris des médicaments récemment ? » « Prenez vous des médicaments en ce moment ? »
- **Dirigé = structuré** : indication, voies / formes d'administration, modifications, horaires

Les réponses varient selon la nature de l'interrogatoire : spontanément les patients **oublent** des tas de médicaments, il faut pousser l'interrogatoire. La prof vous conseille de privilégier les interrogatoires dirigés car vous obtiendrez bien plus d'informations.

	Nombre de médicaments spontanément déclarés	Nombre de médicaments retrouvés en plus (interrogatoire dirigé)	Nombre total
Femmes	1,2	1,4	2,6
Hommes	0,6	0,6	1,2
Médecine universitaire	0,8	1,0	1,8
Médecine du travail	0,8	0,7	1,5
Allergologie	1,4	2,0	3,4

On peut voir qu'entre le nombre de médicaments spontanément déclarés et ceux retrouvés, on double le nombre total de médicament.

Forme	Déclarés	Retrouvés	Total	Oublis (%)
Comprimés	51	36	87	41%
topiques	0	30	30	100%
lotions	1	9	10	90%
gouttes buvables	3	2	5	40%
suppositoires	2	2	4	50%
aérosols	3	1	4	25%
sirops	1	2	3	67%
collyres	0	2	2	100%
sachets	1	1	2	50%

Les patients oublient particulièrement **certaines formes** de médicament comme les topiques, les lotions, les collyres.

D'où l'importance des interrogatoires dirigés et de l'analyse des dossiers médicaux et bases de données.

On retrouve 17% de discordance entre prélèvements et interrogatoires.

→ Étude de l'**effectivité** des médicaments :



Les principaux **outils** de pharmaco-épidémiologie sont :

- Les études de prévalence
- Les études de cohorte
- Les études cas-témoins

LuciFair	[Tapez ici]		Quantinfectus
Étude de prévalence	<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 exposés et non-exposés 	<p>On fait un rapport de prévalence :</p> <p>PE/PNE</p> <p>Avec : PE = prévalence chez les exposés et PNE = prévalence chez les non- exposés</p>	
Étude de cohorte :	<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 :</p> <p>Risque relatif = rapport d'incidences</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*</p> <p>= incidence chez les exposés – incidence chez les non exposés</p>	
Étude de cas témoins :	<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 côte (RC) ou odds ratio :</p> <p>RC =</p> $\frac{\text{Côte d'exposition chez les exposés}}{\text{Côte d'exposition chez les non exposés}}$	

Ex : On étudie l'apparition du cancer des poumons chez les fumeurs.

- Lors d'une étude de **prévalence**, on regarde **à un moment donné** combien de fumeurs sont atteintes du cancer, comparativement aux non fumeurs.
- Lors d'une étude **de cohorte**, on regarde le développement du cancer du poumon chez une personne exposé au tabac et chez une personne non exposé au tabac sur une **période** définie préalablement.
- Lors d'une étude **cas-témoins**, on regarde **l'exposition passée** au tabac et la survenue du cancer du poumon, **on regarde en arrière**

Un exemple d'étude de cohorte : benfluorex (Médiator®)

Benfluorex (Médiator®) et maladie cardiaque valvulaire :

Etude de cohorte d'un million de patients diabétiques

Alain Weill et al *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2010; 19: 1256-1262

En quelques mots : le benfluorex était une amphétamine très utilisée par la population française mais qui a été retirée du marché suite à une étude rétrospective de cohorte. Il a alors été mis en évidence qu'elle augmentait le risque de maladies cardio-vasculaires.

Recherche d'exposition : données SNIIRAM 2006

- Exposés si au moins un remboursement benfluorex en 2006

43 044 patients

- Non exposés

1 005 129 patients

Recherche de maladie valvulaire : données d'hospitalisations PMSI 2007- 2008

→ But de la pharmaco-épidémiologie :

Le **suivi** des médicaments en **post AMM** permet :

- La **suspension** ou le **retrait** d'AMM (*Médiator*)
- L'**actualisation** des EI dans le RCP (*Méningiome sous acétate de cyprotérone*)
- L'**actualisation** des modalités d'administration (*Métoclopramide toutes les 6h minimum, contre indication chez enfants <18ans*).

Cela permet de donner une incidence et de mieux définir un effet indésirable médicamenteux identifié au cours de l'évaluation post AMM par notifications spontanées.

La pharmaco-économie :

Elle permet **d'évaluer l'efficacité** en **conditions réelles** afin d'obtenir les **meilleurs résultats au meilleur prix**, on mène une analyse comparative des **coûts** et des **conséquences** de stratégies thérapeutiques alternatives.

Lorsqu'on a un arsenal de médicaments dans la même indication et pour le même patient cible, on regarde quel est le meilleur médicament **coût/efficace** : lequel est le moins cher pour une efficacité donnée et un profil de tolérance comparable.

Ces études répondent à la **hausse continue des dépenses** pour une meilleure **maitrise** des dépenses de santé publique.

