

---

## Évaluation des médicaments commercialisés

### Pharmacovigilance et Pharmaco-épidémiologie

- *Partie 2 : Pharmacovigilance* -

---

#### V. ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE

La première étape se passe entre :

- Le **patient** et les professionnels de santé
- Le **patient** et le Centre Régional de Pharmacovigilance

On a vu pour quels professionnels de santé la déclaration des E.I. était **obligatoire**. Pour les autres professionnels de santé, les patients, les associations de patients, l'entourage, il y a **POSSIBILITÉ** de signalement.

En France, la déclaration de pharmacovigilance est basée sur la **notification spontanée**, donc à l'initiative des Français : c'est basé sur le **volontariat** (même si c'est obligatoire pour certains).

Items de notification d'un effet de pharmacovigilance :

- Un patient identifié (pour être sûr que ce n'est pas déjà un cas déjà enregistré)
- Un notificateur
- Au moins un médicament suspect
- Au moins un effet indésirable

Le patient et le notificateur seront **anonymisés** au CRVP.

- ➔ Il existe de nombreux formulaires en ligne disponibles notamment sur le portail de la DGS ou sur le site de l'ANSM, des CRPV, des ordres...
- ➔ Le questionnaire est très simple et varie selon le notificateur.

À retenir : **74%** des notifications proviennent des médecins.

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

#### A. Les CRPV

Il existe **31 CRPV** en France. Celui de Nice est basé au CHU de Nice. Il a la responsabilité de **3 départements** (Hautes-Alpes, Alpes-Maritimes, Var).

Missions du CRPV :

- Gestion des notifications d'E.I.
- Promouvoir le bon usage des médicaments (renseignements)
- Expertise médicamenteuse
- Contribution aux progrès scientifiques

**a. Gestion des notifications d'effets indésirables**Le CRPV va :

- 1) **Recueillir** les informations concernant les effets indésirables
- 2) **Valider** en vérifiant si les informations sont complètes et pertinentes
- 3) **Évaluer** la relation de cause à effet entre la survenue d'un effet indésirable
- 4) **Saisir** dans la BNPV (Banque Nationale de Pharmacovigilance)
- 5) **Transmettre** à l'ANSM

→ On passe alors à la mesure de **l'imputabilité médicamenteuse**.

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

Elle s'exprime sous forme de **score**, avec une **échelle**, basée sur la méthode française d'imputabilité (date d'une quarantaine d'années).

Critères :

- **Chronologique** : délai de survenue compatible ou pas avec la prise du médicament, délai de dégression à l'arrêt du médicament (*dechallenge*), et si réintroduction mise en cause la responsabilité du médicament (*rechallenge*)
- **Sémiologiques** : clinique, facteurs favorisants, autre explication possible ou pas

Exemples :

- Dépression respiratoire, myosis, confusion chez un patient sont pharmacologiquement évocateurs de la **morphine** (fixation du récepteur  $\mu$  entraînant une dépression du SNC)
- Hépatite après une forte dose de **paracétamol**, mais si le patient a une sérologie virale positive, ça va diminuer le score sémiologique de lien de causalité entre la prise de paracétamol et la survenue d'une hépatite (c'est sûrement une hépatite virale)
- Éruption cutanée : décrire le type, l'endroit, les autres symptômes associés, le bilan étiologique

Donc, en **sémiologie** on cherche des critères **pharmacologiques**, on fait des tests (concentration plasmatique ou taux d'INR pour un patient sous **AVK**)...

→ On parle **d'imputabilité intrinsèque** lorsque les critères chronologiques et sémiologiques sont mis en jeu.

- **Bibliographiques** : l'effet indésirable est-il en lien avec le traitement ? Effet attendu (RCP, bases de données) ou inattendu (très peu/pas décrit dans la littérature) ?

→ On parle **d'imputabilité extrinsèque** dans le cas du critère bibliographique.

Suivant ces différents critères, on établit les **3 scores** qui concluent à un lien de causalité entre le traitement et la survenue d'un effet indésirable ou pas.

Ainsi, lors d'une déclaration de pharmacovigilance, il faut avoir des informations très **précises** concernant les effets indésirables : ce sera plus facile d'établir une imputabilité médicamenteuse.

### **b. Centre d'information sur les médicaments**

Les CRPV sont présents pour répondre à toutes les questions concernant le médicament :

- Effets indésirables / Contre-indications
- Alternatives thérapeutiques
- Interactions médicamenteuses

Ils sont disponibles par :

- Permanence **téléphonique**
- Permanence **électronique** : mail, courrier, fax, passage dans les services
- **Bulletin d'information** (tous les 3 mois)

### **c. Expertise et conseil :**

Les CRPV peuvent être sollicités :

- 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, l'OMS*

### **d. Contribution au progrès scientifique :**

Il s'agit d'une des **priorités** des CRPV. Ils publient régulièrement des travaux de recherche autour de la pharmacologie, des effets indésirables et du bon usage du médicament.

Les laboratoires pharmaceutiques participent à la pharmacovigilance. En effet, chaque laboratoire est contraint par les autorités de santé nationales à :

- Déclarer les effets indésirables qui remontent à lui
- Faire des rapports périodiques de tolérance à l'ANSM et à l'EMA

Ce système est **obligatoire** et **complémentaire** au système national de pharmacovigilance.

## **B. L'ANSM**

1. Elle a été créée en **1993** et s'appelait « ***l'Agence du médicament*** ».
2. Elle a été transformée en **AFSSAPS** (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) en **1999**.

3. Elle est devenue l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé = **ANSM** en **2012** à la suite de l'affaire Médiateur.

C'est une autorité publique administrative financée par l'Etat, sous tutelle directe de la DGS et donc du Ministère.

Elle a pour missions principales de :

- Garantir la **sécurité** des médicaments et autres produits de santé tout au long de leur cycle de vie
- Élaboration du **RCP** = document de référence (informations trouvées dans le Vidal et dans le répertoire des spécialités pharmaceutiques)
- Évaluation du **rapport bénéfice/risque** des médicaments et autres produits de santé
- **Information** des professionnels de santé et des 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 également 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...)
- **Inspecter** les activités de fabrication, d'importation et de distribution, de pharmacovigilance et la 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 : elle lance régulièrement des appels à projet avec des financements qui sont proposés pour les études publiques
- S'implique dans les travaux européens et **internationaux** faisant partie de l'Europe du médicament

L'ANSM a pour champ de compétences tous les produits de santé :

- **Médicaments** :
  - \* Les médicaments à visée thérapeutique, diagnostique, préventive (avant/après AMM)
  - \* MDS = mdc dérivés du sang
  - \* Stupéfiants/psychotropes
  - \* Vaccins
  - \* Homéopathie, médicaments à base de plantes et préparations
  - \* Préparations officinales, magistrales et hospitalières
  - \* Matières premières nécessaires à l'élaboration du médicament

- Dispositifs médicaux :
  - \* Thérapeutiques (stent)
  - \* Diagnostique (in vitro ou non)
  - \* Plateaux techniques
  - \* Logiciels médicaux
  
- Produits biologiques :
  - \* Produits sanguins labiles
  - \* Thérapies cellulaires et géniques
  - \* Organes, tissus, cellules (utilisés à des fins thérapeutiques) = biothérapie
  - \* Micro-organismes et toxines (transplantation fécale)
  - \* Lait maternel collecté, qualifié, préparé et conservé dans lactarium
  
- Produits cosmétiques et tatouage

#### a. L'organisation de l'ANSM :

L'ANSM est organisée en services et commissions. Elle a été restructurée en **2019**.

Il existe :

- **16 comités permanents de surveillance** : sujets pérennes / récurrents
- **1 comité d'information** sur les produits de santé, en lien avec le service communication, établissant 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...
- **Comités Scientifiques Temporaires** créés en fonction de l'actualité, sur des sujets ponctuels / spécifiques (Ex : Covid, transplantation fécale)
- **1 Comité Français de la Pharmacopée**

L'ANSM joue 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) ou encore son retrait (mesure très restrictive et rare).

La plupart du temps elle informe sur le médicament :

- Communiqués de presse
- Lettres d'information
- Rappels de bon usage
- Modifications du RCP : mises en garde, précautions d'emploi, nouveaux effets indésirables, nouvelles interactions...

➔ **L'ANSM** est une source opposable tout comme la **HAS** et le **Haut Conseil de la Santé Publique**.

### b. Types de documents consultables :

- **Liste de diffusion** pour recevoir les informations
  - **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 (Vidal non)
  - **Thesaurus des interactions médicamenteuses** : actualisé tous les ans
  - Mises au point, recommandations, lettres **aux prescripteurs**
  - **Comptes rendus** des commissions
  - Bulletin des vigilances
  - Bonnes pratiques de pharmacovigilance
  - Rapports d'activités de l'ANSM
- ➔ Tout ça comprend des points d'informations, des lettres aux professionnels de santé, des informations sur les ruptures de stock, des communiqués de presse...

Récemment, l'ANSM a publié : désolée, encore une liste...

- Données sur les médicaments utilisés en cas de rhume avec un rappel sur la contre-indication des **vasoconstricteurs** (par voie orale ou nasale)
- Informations sur l'utilisation de **l'hydroxychloroquine** contre le COVID
- Rappel sur le **Lutéran** et les risques de méningiomes en cas d'utilisation de progestatifs au long cours
- Plans et mesures sur le **Valproate** (Dépakine) et ses précautions d'emploi (médicament tératogène avec risques malformatifs majeurs)
- Dossiers thématiques comme le bon usage des **antibiotiques**, la contraception oestroprogestative, la phytothérapie et les traitements à base de plantes.

L'ensemble des informations de pharmacovigilance recueillies par l'ANSM est transmis à l'EMA.

### C. La Pharmacovigilance européenne

L'EMA siège à Amsterdam depuis le Brexit (Londres était l'ancien siège). Elle représente l'ensemble des États membres de l'Europe du médicament.

Elle constitue la **police sanitaire** et prend les décisions à l'échelle européenne. Elle vise l'harmonisation de ces décisions à l'ensemble de l'Europe.

Elle est constituée de différents comités : il y en a d'autres mais voici ceux que la prof vous demande de retenir

- \* Comité des médicaments humains (**CHMP**) : les représentants des États membres donnent leur avis sur les AMM en procédure centralisée
- \* Pharmacovigilance Working Party (**PhWP**) : gère les problèmes de sécurité sanitaire et discute des dossiers de pharmacovigilance

- \* Comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance (**PRAC**) : en lien avec le PhWP et correspond à la partie plus opérationnelle et décisionnelle\*
- \* Base de données européennes (**Eudravigilance**) : regroupe tous les effets indésirables d'Europe du médicament

### a. Objectifs :

#### Objectifs de la pharmacovigilance européenne :

- **Coopération** dans l'évaluation du bénéfice/risque
- Prise de **mesures communes** pour répondre à un problème de pharmacovigilance
- **Identification/Communication** rapide sur les problèmes de pharmacovigilance
- **Information** commune sur les médicaments (RCP unique et identique à tous les pays)

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 ».

*Attention : Cela ne veut pas dire que les autres médicaments ne sont pas surveillés.*

Cette surveillance renforcée concerne :

- Les **nouvelles** substances actives ou produits biologiques
- Les médicaments avec une **AMM conditionnée** à obligation d'études de sécurité post-AMM et avec des conditions particulières de mise sur le marché (**Remdesivir** qui a obtenu une AMM dans le traitement COVID avec une procédure accélérée)

L'EMA **centralise** toute décision de pharmacovigilance concernant les médicaments commercialisés dans un seul état membre. Elle possède également un pouvoir décisionnel par procédure « d'arbitrage » dès qu'un médicament est commercialisé dans au moins deux états membres.

### b. 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

Une nouvelle étude (Iatostat) va bientôt être publiée pour laquelle, on passe à **8 voire 10%** d'hospitalisation pour effets indésirables.

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