EVALUATION DES MÉDICAMENTS COMMERCIALISÉS

PARTIE 1 : INTRODUCTION À LA PHARMACOVIGILANCE

Sommaire :

I. Introduction : Nécessité d'évaluer les médicaments
- a) Généralités : genèse d'un médicament
- b) L'évaluation des médicaments commercialisés
- c) Conditions d'utilisation des médicaments avant et après l'AMM
- d) Insuffisance des essais cliniques
- e) Population, vigilance sanitaire et pharmacovigilance

II. Pharmacovigilance : Nécessité d'évaluer les médicaments après leur commercialisation
- a) La notification spontanée
- b) Les centres régionaux de pharmacovigilance (CPRV)
- c) L'agence Nationale de la sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)
- d) La pharmacovigilance européenne

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

Coucou !!! Là vous rentrez dans une grande partie de la pharmaco, c'est la pharmacovigilance ✧✧✧ ! C'est l'étape qui se situe après l'AMM, c'est trop intéressant j'espère que vous allez aimer ! Ce grand cours intitulé est divisé en 3 parties : la pharmacovigilance (ici), l'iatrogénie (que vous allez découvrir) et la pharmacoépidémiologie. Comme d'habitude mes commentaires seront de cette couleur. Bon courage vous êtes les meilleurs et vous allez réussir, rappelez-vous pourquoi vous lisez cette fiche ! Si vous avez des coups de mou en ce moment n'hésitez pas à me contacter sur messenger ☺

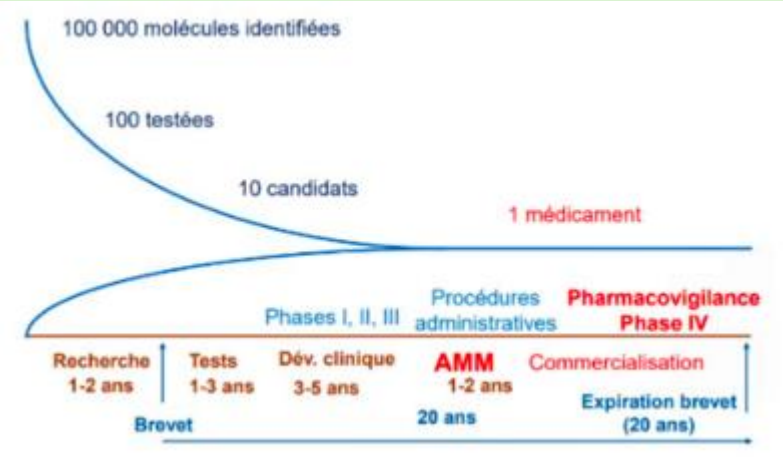
Voici les « rajouts » de cette couleur ! Courage !

I. Introduction : Nécessité d'évaluer les médicaments après leur commercialisation

a. Généralités : La genèse d'un médicament

Quand on initie le développement d'un médicament, on dispose de **centaines de milliers** de molécules candidates qui sont *screenées* (= tester massivement des molécules pour en repérer) (*cf développement pré clinique et clinique du mdc*)

Parmi ces molécules, beaucoup sont testées et seulement une centaine sont retenues pour entrer dans les **essais cliniques**. Il y a ensuite un nouvel élagage (on trie encore), et il n'en reste que quelques-unes, puis finalement une seule molécule franchira toutes les étapes suivantes (*rappel*) :



- Phase 1 : Études sur des sujets sains
- Phase 2 : Études sur des patients malades
- Phase 3 : Études sur des patients malades dans l'indication concernée

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

Jusqu'à l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (**AMM**), qui permet la **commercialisation** du médicament. Après l'AMM, on entre dans la phase 4 : la ✧**pharmacovigilance**✧, c'est-à-dire le suivi du médicament une fois qu'il est sur le marché (*c'est ce cours* !). En général, il se passe une **20aine** d'année entre le screen et l'AMM.

Tut'aide : Donc pour résumer ça fait : Centaines de milliers de molécules (screen) → une centaine (entrée en essais cliniques) → (tests cliniques : phase 1, phase 2, phase 3 → AMM) → pharmacovigilance : phase 4 (post-AMM).

Cette Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est demandée après le montage d'un dossier suite au développement **clinique**. Ce dossier est ensuite déposé auprès de **l'ANSM** ou de **l'EMA** :

Procédure nationale	France → **ANSM**
• Procédure de reconnaissance mutuelle • Procédure centralisée (+fréquent) • Procédure décentralisée	Europe → **EMA** (mnémo : Europe commence par la même lettre que EMA)

Ce tableau c'est par ♥ ++, je vous explique comment je l'ai compris peut-être que ça vous aidera, ce n'est pas à apprendre c'est juste pour la compréhension :

Procédure nationale → 1 pays (ex la France) → demande l'AMM a son autorité nationale (ex ANSM en France)

Procédure de reconnaissance mutuelle → Un pays a déjà son AMM, et un autre pays européen peut demander son AMM plus rapidement car justement un pays dans l'Europe l'a déjà obtenue

Procédure centralisée → Europe → EMA évalue (c'est comme l'ANSM pour la France mais au niveau européen) → une commission européenne que vous verrez plus tard accorde l'AMM → AMM valable dans toute l'UE

Procédure décentralisée → le mdc n'a pas encore d'AMM en Europe → plusieurs pays demandent l'AMM en même temps → un pays de référence évalue le dossier → chaque pays concerné délivre ensuite son AMM

Si tout ça vous embrouille surtout ne l'apprenez pas, j'écris ça pour ceux qui aiment bien comprendre avant d'apprendre mais chacun sa méthode !

Les **anciens** médicaments bénéficient le plus souvent **d'autorisation nationale**, limitant leur commercialisation à la France, tandis que **la quasi-totalité** des

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

nouveaux médicaments, obtiennent des **autorisations européennes** pour être commercialisé dans l'union européenne.

b. L'évaluation des médicaments commercialisés

On retrouve l'évaluation des médicaments commercialisés à **TOUTES** les étapes :
→ Après les études précliniques (sur cellules, animaux)

→ Après les essais cliniques (sur l'homme)

→ Après l'AMM (dans la population générale = phase de **pharmacovigilance**) : dans la population générale++ (donc parfois il y a des patients qui ne sont pas dans la population cible mais dans la population générale et qui sont quand même exposés au médicament → donc hors conditions d'AMM.)

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

Les **conditions** dans lesquelles les médicaments sont **administrés et utilisés** diffèrent :

- ☆ Avant l'AMM : lors des essais cliniques
- ☆ Après l'AMM : une fois prescrits à la population (par des professionnels de santé)

Avant l'AMM Utilisation dans les essais cliniques	Après l'AMM Utilisation sur la population
→ **Faible nombre de patients**, triés sur le volet pour répondre à l'indication recherchée (diabète, hypertension artérielle, etc.) → **Exclusion** : Sujets âgés, enfants (sauf si étude spécifique en pédiatrie), femmes enceintes, certaines pathologies (insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère, etc.) → **Conditions optimales d'administration** → Durée **brève**, même pour les maladies chroniques	→ **Grand nombre** de patients = population générale → Utilisation **plus large** → Administration selon **les prescripteurs et les patients** → Durée **variable**, longue dans les maladies chroniques

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

d. Insuffisance des essais cliniques

Ici on comprend bien, on n'apprend pas bêtement par <3

Les médicaments sont suivis **après l'AMM** (après les essais cliniques) **car ces essais cliniques peuvent être insuffisants** pour les raisons suivantes :

- Indications trop restreintes (précises et définies)
- Petit nombre de patients

→ En surveillant l'exposition **après l'AMM** c'est-à-dire dans la population générale, on expose plus de gens au médicament donc on explore les effets à **plus grande échelle** (plus réaliste que les échantillons sélectionnés des essais clinique). On peut donc découvrir des effets secondaires inattendus par exemple.

- Sujets très jeunes ou très âgées et femmes enceintes exclus
- Polypathologies et polymédication exclus

En pharmaco c'est très important de comprendre ce que l'on apprend : ici on est d'accord on se situe après l'AMM et on nous dit que souvent les essais clinques ne suffisent pas à remarquer tous les effets secondaires possibles etc… comme sur les femmes enceintes car on ne réalise pas des essais cliniques sur elles, si vous ne comprenez pas envoyez moi un message !

→ En **théorie**, on utilise le médicament dans la même population que celle des essais cliniques, mais en **pratique ce n'est pas le cas** : il est en effet utilisé dans la population cible MAIS aussi peut être utilisé par une femme enceinte qui ne sait pas encore qu'elle l'est, par exemple, ou alors un médecin va l'indiquer à un enfant pour essayer car il n'y a pas d'autres alternatives. De plus, si d'autres médicaments sont utilisés avec, il y a un potentiel d'interactions médicamenteuses aux effets souvent imprévisibles.

- Traitement de courte durée

→ Si on considère des médicaments pour soigner certaines pathologies chroniques comme l'hypertension artérielle ou le diabète, dans les essais cliniques, les patients sont exposés au médicament pendant seulement 3 mois, 6 mois, ou 1 an. On ne sait pas ce que peut donner l'exposition pendant 10, 20, 30 ans.

Pour la mise en page on passe à la page suivante, courage vous êtes les meilleurs ☺

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

Exemple du drame du Thalidomide :

Il s'agissait d'un sédatif commercialisé en **1956**, utilisé comme **anti-nauséeux / antiémétique** contre les troubles du sommeil chez les femmes enceintes.

Résultats :

- Allemagne de l'Ouest : 50 cas d'une malformation très rare (phocomélie = atrophie des membres cf photo) ➔ Toutes les mères des cas avaient été exposées à la thalidomide pendant la grossesse.
- Études de tératogénèse (= malformation(s) chez l'embryon) conduites chez une **seule** espèce animale insensible (rat)
  ➔ Maintenant, obligation de tester sur minimum 3 espèces différentes, dont au moins une non rongeur (singe…).
- Retrait du marché mondial en **1961**.
- Estimation mondiale : **4 000 - 6 000 cas, 40 % de létalité**
  ➔ **Nécessité d'une évaluation des médicaments après l'AMM : création d'un système de surveillance des effets indésirables après l'autorisation de mise sur le marché, la pharmacovigilance.**
  ➔ **Nécessité d'une évaluation des médicaments après l'AMM : pour pallier l'insuffisance des essais cliniques**







Au moment où un médicament arrive sur le marché / est commercialisé, on sait beaucoup de choses sur ce traitement en matière : d'efficacité et de tolérance **mais on ne sait pas tout**, et c'est ce que la pharmacovigilance va permettre de compléter.

e. Nécessité de l'évaluation des médicaments dans la population, vigilance sanitaire et pharmacovigilance

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

☆ **Vigilances sanitaires** :

Années **1970** : recommandation de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

On a donc la mise en place de la surveillance des effets indésirables des médicaments dans la population **après l'AMM** (vous l'aurez compris, ça se répète vachement) : LA **PHARMACOVIGILANCE**

→ à Nice : création du centre de pharmacovigilance (CRPV) en **1983**

Il existe en tout une **trentaine de vigilances sanitaires** dont **18** définies sur le portail des **signalements** de la **DGS** (organisation de la direction générale de la santé)

ex : (*Pharmacovigilance, Hémovigilance, Matériovigilance (concerne les dispositifs médicaux, Addictovigilance, Cosmétovigilance…)*

☆ **Réforme des vigilances** : Il y a une **réforme des vigilances** en cours actuellement qui est en train de revoir les différentes vigilances et leur organisation nationale :

Il y a notamment une **déclinaison territoriale**, par région : **ARS** (Agence Régionale de Santé) (à Nice nous dépendons de celle de Marseille)

Exemple de l'ARS de Marseille :

➔ Coordonne régulièrement des **réunions régionales** de sécurité sanitaire où les différents représentants des différentes vigilances sanitaires se réunissent et parlent de **problèmes de santé publique** : *infection, vigilance avec la surveillance de maladies émergentes, problèmes de pharmacovigilance, problèmes de dispositifs médicaux, problèmes de produits sanguins labiles, utilisation de compléments alimentaires, etc.*

Réforme :

- Être au plus proche des patients et des professionnels de santé
- Mise en place de **réseaux de vigilances et d'appui**
- **Améliorer la visibilité**
- **Faciliter** la **déclaration** des événements sanitaires indésirables
- **Valoriser la participation** des professionnels de santé
- **Coordonner, améliorer,** renforcer la sécurité sanitaire

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

II. Pharmacovigilance : Nécessité d'évaluer les médicaments après leur commercialisation

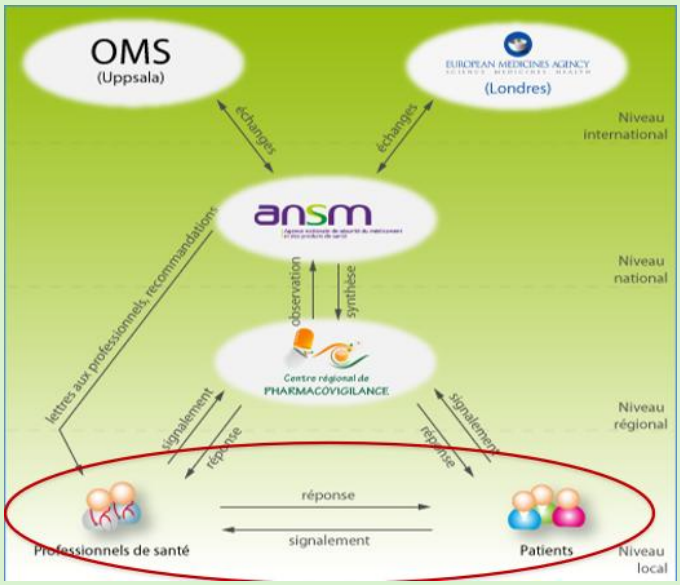
Comme vu juste au-dessus avec les ARS, on a :

- ✶ Une **organisation régionale**
- ✶ Une **centralisation** au niveau des **agences** du médicament (nationales et internationales)

→ Niveau international =

- ♥ **EMA** (European Medcine Agency)
- ♥ **OMS** (Organisation mondiale de la santé)

→ Niveau national en France = **ANSM** (Agence nationale de la sécurité du médicament)



La prof décrit ce schéma : C'est l'organisation générale de la pharmacovigilance en France. En bas, on a le patient au contact du professionnel de santé. Ceux-ci, seul ou ensemble vont identifier un effet indésirable médicamenteux qu'ils vont faire remonter au CRPV.

a. La notification spontanée

Quand on commence au niveau le plus bas, c'est-à-dire lors de la survenance d'un effet indésirable médicamenteux chez un patient on a deux options :

- ☆ Soit le patient peut le **déclarer lui-même à un centre régional de pharmacovigilance**
- ☆ Soit **n'importe quel professionnel de santé qui s'en aperçoit peut faire le signalement au centre de pharmacovigilance** (= acte de déclaration d'un effet indésirable médicamenteux), tout en apportant un soin pour prendre en charge cet effet indésirable évidemment

LA NOTIFICATION EST REGLEMENTAIRE ++++

La pharmacovigilance repose sur **l'obligation légale** pour certains professionnels de santé de notifier à son **CRPV** tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit (Art. L.5121-25).

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

➔ Sont concernés par cette obligation : **Tous les médecins, chirurgiens-dentistes, sage-femmes, pharmaciens ou infirmiers.**

On note que la notification est réglementaire, obligatoire, mais qu'il n'y a pas de sanction si elle n'est pas faite ++. C'est pour ça qu'on dit que cette démarche est spontanée.

Les autres professionnels de santé (**kinés, aides-soignants, orthophonistes…**), les **patients, les associations agréées de patients, les avocats** peuvent signaler tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit, et dont ils ont connaissance (Art. L.5121-25). Ils n'ont pas d'obligation réglementaire comme les professionnels vu juste au-dessus.

Pour notifier, il existe un formulaire de déclaration en ligne (ou par papier, mail, appel, fax, Portail Ministère de la santé…).

Il est présent sur le portail de la **DGS**, le site de **l'ANSM**, des **CRPV**, des ordres professionnels, etc.

Le formulaire doit comporter au **MINIMUM** (4 cases obligatoires du formulaire) :

- **Un notificateur**
- **Un patient identifiable**
- **Un effet indésirable**
- **Un médicament suspecté**

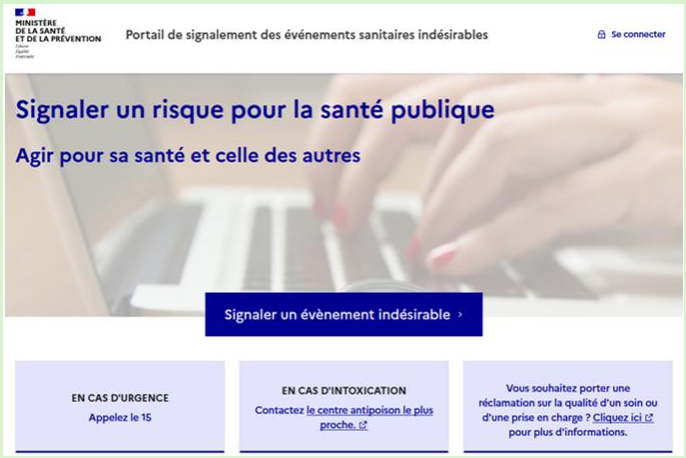
En France, **74 %** des notifications proviennent des médecins. Mais de plus en plus de patients déclarent, ils deviennent acteurs de leur santé.

Le patient doit être identifiable pour éviter les doubles déclarations ou éviter qu'il s'agisse d'un robot, l'identité du déclarant permet de confirmer l'authenticité de la déclaration.

Les données (du patient et du déclarant) **une fois vérifiés par l'ARS sont anonymisées +++** (le prof insiste donc +++)

Les autorités de santé **n'ont pas accès aux données médicales personnelles**, qui sont protégées par le secret médical.

Exemple d'interface que vous pouvez trouver sur google.



Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite





Là n'apprenez pas les photos bien évidemment, c'est juste pour vous montrer. La prof dit ici que l'on peut également déclarer un EI **non médicamenteux** : cosmétique, complément alimentaire, tatouage, matériovigilance, hémovigilance…

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite



Votre signalement concerne la pharmacovigilance

Vous allez signaler un effet indésirable impliquant un médicament ou un médicament dérivé du sang.

Il est important d'informer les personnes vaccinées contre la COVID-19 des effets indésirables non graves, connus et attendus , qu'elles pourraient ressentir, tels que: douleur et/ou une réaction au point d'injection (rougeur, urticaire, gonflement), des maux de tête légers, de la fatigue , des douleurs articulaires /musculaires, des frissons, des diarrhée, de l'insomnie, de la fièvre, des nausées, des vomissements. Ce sont des effets parfois gênants qui disparaissent spontanément en quelques jours. S'ils persistent et/ou sont d'intensité sévères, les personnes vaccinées doivent se rapprocher de leur médecin ou pharmacien.

Pour une meilleure détection des effets indésirables non connus liés aux vaccins contre la COVID-19 et afin d'alerter les autorités de santé, privilégiez la déclaration:

- Des effets indésirables graves (notamment entrainant une hospitalisation, une mise en jeu du pronostic vital ou décès)
- et/ou inattendus (non mentionnés dans l'information du produit ou intenses en sévérité pour un effet indésirable connu).

En déclarant les effets indésirables qui ne sont pas encore connus, vous contribuez à renforcer les connaissances sur les effets indésirables.

L'ANSM publie,à l'issue du comité de suivi, le rapport d'enquête de pharmacovigilance et une fiche synthétique intégrant les chiffres clés des données de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et les résultats marquants sur le lien suivant

Tous les renseignements fournis seront traités dans le respect de la confidentialité des données à caractère personnel, du secret médical et professionnel. Vos données personnelles sont protégées selon la législation en vigueur Hébergement (HDS) et transmission sécurisés.

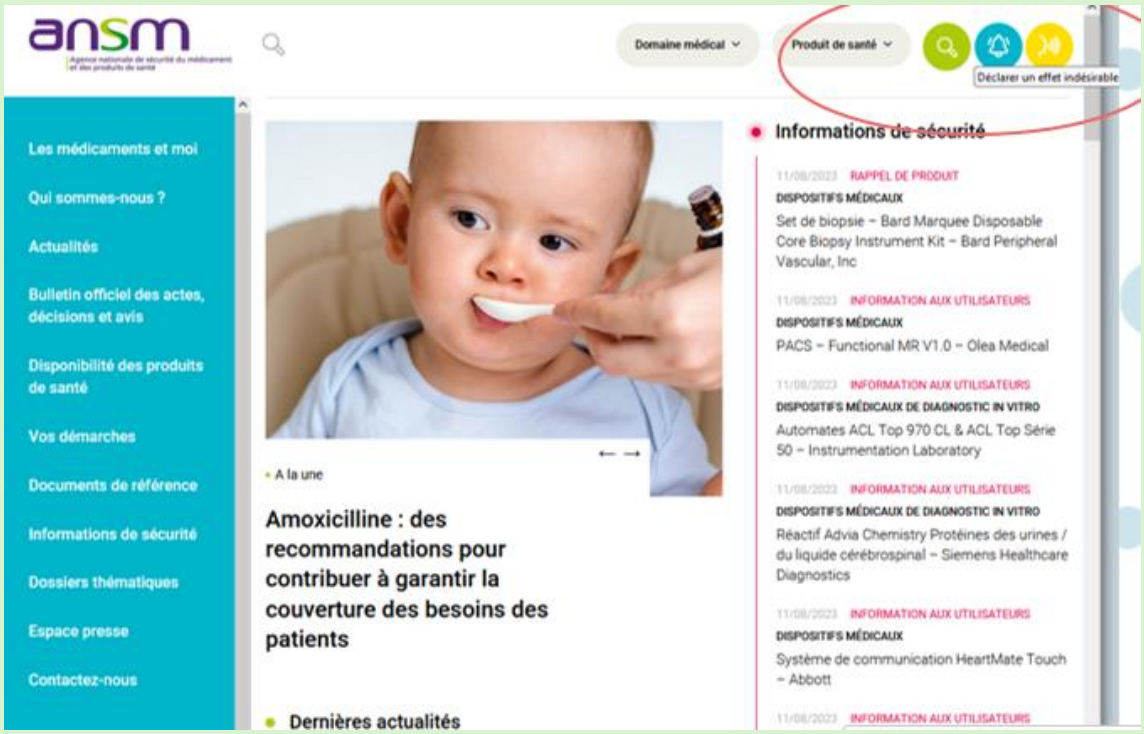
Cliquez sur Commencer pour saisir votre signalement. Si vous souhaitez d'abord visualiser le formulaire, cliquez sur Modèle du formulaire

Précédent | Modèle du formulaire | Commencer

Tous les effets indésirables doivent être déclarés +++ qu'ils soient graves ou inattendus.

Si vous êtes curieux vous pouvez aller voir les 4 pages du formulaire que peuvent remplir le patient lorsqu'il souhaite déclarer un EI, c'est la diapo n° 10 de la partie 3. La prof vous conseille également d'aller jeter un œil sur le site internet du CRPV, si vous avez du temps… http://centre-pharmacovigilance-nice.fr

Elle vous présente aussi le site de l'ANSM http://ansm.sante.fr, sur lequel vous pouvez également déclarer des EI comme on le voit sur cette photo en haut à droite :



Intérêts de la notification spontanée :	**Limites de la notification spontanée :**
☆ **Tous** les médicaments sont concernés ☆ **En conditions réelles** ☆ **Faible coût** ☆ Transmission **centralisée** (avec les instances de régulation, voir schéma en dessous du II)	☆ Basée sur le **volontariat** ☆ **Sous-notification** ☆ **Pas de calcul de fréquence** ☆ **Pas de sanctions**

➔ Notification « sollicitée » par interrogations ou visites

Finalement : cette notification spontanée a beaucoup d'avantages pour identifier des signaux mais demeure plus compliquée pour caractériser un EI (comme son incidence de survenue par exemple).

b. Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)

Maintenant on s'intéresse au milieu du schéma en dessous du grand II : les CRPV.

Il existe 30 CRPV (il y en a un dans chaque CHU, dont un au CHU de Nice *qui regroupe 3 départements avec 2,3 millions d'habitants bon*).

Ces CRPV possèdent **4 missions** :



- La **gestion et surveillance** des effets indésirables
- **L'information sur le bon usage** des médicaments et **réponse aux demandes** de renseignements
- Les **expertises et conseils**
- **La contribution aux progrès scientifiques**

1) La gestion des notifications d'effets indésirables

Cette mission consiste à :

- ✓ Recueillir les effets indésirables notifiés
- ✓ Évaluer ces déclarations
- ✓ Valider les informations recueillies
- ✓ Transmettre à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)
- ✓ Saisie (dans la Banque Nationale PharmacoVigilance)

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

La déclaration est validée après avoir :

- ☆ Vérifié que les informations sont complètes
- ☆ Évalué le rôle d'un médicament dans la survenue de l'effet indésirable grâce à **l'imputabilité**

L'IMPUTABILITÉ est une sorte de score qui dépend de **3 critères** :

Ces critères sont issus de la **« Méthode d'imputabilité » française**.

C'est une méthode d'évaluation de la relation causale entre la prise médicamenteuse et un effet indésirable rapporté. (*en gros c'est établir un lien de causalité entre l'effet indésirable déclaré et la prise du médicament définit par 3 critères que vous allez découvrir dans le tableau* 😊)

Chronologie	Sémiologie	Bibliographie
Est-ce que le délai de survenue de l'effet est compatible avec la prise du médicament ? → Délai d'apparition → Évolution à l'arrêt du médicament (déchallenge, rechallenge) → Réapparition en cas de ré administration du médicament → **Imputabilité intrinsèque**	Clinique / biologie en faveur du rôle du médicament ? *(Est-ce que ce qu'on observe chez le patient (cliniquement ou biologiquement) permet de penser que c'est bien le médicament qui a causé l'effet indésirable ?)* (Donc lié à la prise d'un ttt ?) → Autre explication (ex. : infection bactérienne ou virale) → Réaction au site d'application (ex. : induration au site d'injection) → Examen biologique (ex. : concentration plasmatique élevée du médicament) → **Imputabilité intrinsèque**	**Existence de cas similaires décrits dans le RCP ou publiés ?** Effet indésirable attendu ? Données dans la littérature ? → Effet attendu / inattendu → **Imputabilité extrinsèque**

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

On score la probabilité de lien entre un médicament et un effet indésirable médicamenteux.
Et cette probabilité (*donc le lien de causalité entre un mdc et son EI*) est de : **douteuse → à très probable** suivant les situations.
Un patient en anesthésie : on lui administre un curare → il fait un choc anaphylactique dans les secondes qui suit l'administration (délai d'apparition dans le critère chronologique).

➔ **La chronologie est très évocatrice, le lien de causalité sera très probable.**

Un patient qui fait une nausée 3 jours après l'administration d'un médicament :
→ **La chronologie est peu évocatrice, la sémiologie est peu spécifique. Le lien de causalité sera très douteux.**
C'est le score imputabilité médicamenteux.

Pour mieux comprendre les critères voici un exemple avec l'amoxicilline (Clamoxyl) :

Critère chronologique *: Vous donnez de l'amoxicilline à votre patient. Trois jours après, il vous dit qu'il a des diarrhées de folie. Vous vous dites que c'est peut-être le médicament (3 jours est un délai de survenue tout à fait acceptable pour qu'un antibiotique puisse provoquer une diarrhée). Vous arrêtez l'antibiotique. Deux jours après, votre patient va mieux, il n'a plus de diarrhées. Vous tentez la réintroduction de l'amoxicilline et il récidive ses diarrhées.*

→ C'est probablement l'antibiotique qui a donné ces diarrhées.

Critère sémiologique *: Vous savez que les antibiotiques perturbent la flore microbienne. Les diarrhées sont pharmacologiquement attendues quand on donne un antibiotique à un patient (ou du moins les troubles digestifs, notamment intestinaux, sont attendus puisque le tropisme intestinal est modifié).*

→ Donc l'argument sémiologique (donc lié au ttt) tient la route.

C'est ***l'industrie pharmaceutique*** *qui a une obligation de gérer et de maintenir un système de pharmacovigilance pour leurs médicaments.*

Ces exemples ne sont pas dits cette année mais je vous les laisse car ils permettent vraiment de comprendre ces 3 critères importants et de faire des liens. Comprenez, n'apprenez pars par ♥ si vous ne comprenez pas, envoyez-moi un message et j'aurais le plaisir de vous expliquer 😉

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

2) Centre d'information sur les médicaments

Assurer le Bon usage des médicaments.

Concerné(e)s : les **médecins** prescripteurs, les **autres professionnels de santé**, les **patients**…

Communication : **Permanence téléphonique** (CRPV NICE, 9h-18h les jours ouvrables), **mail, courrier**, fax, passage dans les services, bulletin d'information…

3) Expertise et conseil

L'Agence régionale de pharmacovigilance a une activité d'expertise pour l'ANSM. Ils vont prendre des **suivis de pharmacovigilance**, c'est-à-dire qu'ils vont surveiller ce qui se passe non seulement dans la **région** à laquelle le CRPV appartient, mais aussi au **niveau national** et **international**.

« L'ARS, l'ANSM, peuvent nous contacter (CRPV de Nice, la prof y travaille) pour nous demander un avis ou une évaluation sur un médicament et surveiller un profil d'effet indésirable ou une toxicité bien particulière. Nous avons aussi une contribution au progrès scientifique avec des activités de recherche et de publication. »

Rappel de la prof +++ : **Obligation de notification** des effets indésirables médicamenteux par tous les professionnels de santé, c'est-à-dire par les **médecins, les pharmaciens, les sage-femmes, les chirurgiens-dentistes et les infirmiers**. Mais **tout le monde peut déclarer.**

Les effets indésirables sont parfois transmis au laboratoire pharmaceutique propriétaire du médicament.
Le laboratoire pharmaceutique doit déclarer directement à l'ANSM

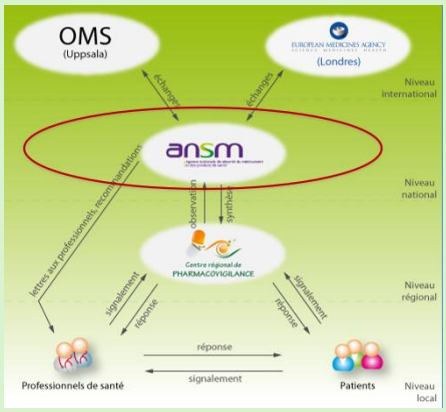


4) La contribution aux progrès scientifiques (le prof ne dit rien sur cette partie 😉)

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

c. L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

(Pour vous aider à suivre je vous remets le petit schéma qui est en dessous du II : là on est à l'ANSM (partie entourée en rouge).



HISTOIRE : L'Agence nationale du médicament **fut créée en 1993** sous le nom ***d'Agence du médicament***. Puis, elle a été transformée en **AFSSAPS** (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) en **1999**.

Finalement, c'est devenu l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en **2012** (la prof dit que c'est ça que vous devez savoir), (1er mai 2012).

Recap :



- Statut :
  - Établissement **public administratif** financé par l'État
  - Sous la tutelle du **ministère chargé de la Santé**
  - **Autorité nationale de régulation sanitaire** des produits de santé au nom de l'État

En ce moment, l'ANSM est en train de préparer une campagne sur le bon usage des antibiotiques.

- Missions :
  - Garantie de sécurité des **produits de santé** (*médicaments, produits biologiques, dispositifs médicaux, dispositifs de diagnostic in vitro, produits cosmétiques, produits de tatouage, produits biocides…*) : elle est **responsable** en cas de problème de sécurité sanitaire d'un médicament
  - **Évaluation constante du rapport bénéfice / risques** (cf cours de Faust'iliaque dédié à ça) des médicaments et des produits de santé

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

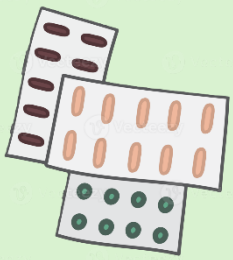
tout au long du cycle de vie (avant AMM, études de phase 4 / pharmacovigilance après AMM)

- ☆ **Élaboration des Résumés de Caractéristiques de Produit** (RCP) (*c'est une référence pour les professionnels de santé afin d'utiliser le mdc correctement et en sécurité*) et les notices des patients
- ☆ **Information/ échange** avec les professionnels de santé et les patients/associations de patients
- ☆ **Contrôle qualité des** médicaments / produits en laboratoire
- ☆ **Inspecter activités** de fabrication (laboratoires), d'importation et de distribution, pharmacovigilance, réalisation d'essais cliniques…
- ☆ **Apporter une expertise** juridique et réglementaire (déclenche des expertises si elle suspecte des problèmes de malversation)
- ☆ **Stimuler la recherche** académique indépendante
- ☆ **S'impliquer** dans les travaux européens et internationaux

(Oui la partie sur l'ANSM ce sont de grosses listes de course mais essayez de comprendre avant d'apprendre, courage vous allez y arriver)

- ❖ Champs de compétence :

→ Médicaments :



- ✶ Tous médicaments (avant / après AMM) et matières premières
- ✶ MDS (médicaments dérivés du sang)
- ✶ Stupéfiants / psychotropes
- ✶ Vaccins
- ✶ Homéopathie, médicaments à base de plantes et préparations
- ✶ Préparations officinales, magistrales et hospitalières
- ✶ Produits de contraste (à visée d'investigation)

→ Dispositifs médicaux :



- ✶ Thérapeutiques
- ✶ Diagnostic et diagnostic in vitro
- ✶ Plateaux techniques
- ✶ Logiciels médicaux

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

→ Produits biologiques :



- ✶ Produits sanguins labiles
- ✶ Thérapies cellulaires et géniques
- ✶ Organes, tissus, cellules (utilisées à fins thérapeutiques)
- ✶ Micro-organismes et toxines
- ✶ Lait maternel collecté, qualifié, préparé / conservé dans lactarium

❖ Différentes instances : Le prof passe très rapidement sur cette partie : « aucun intérêt de l'apprendre par cœur » Apprenez juste que l'ANSM est organisée en **instances** (comités permanents et temporaires) +++

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

❖ Autres missions :

- ✶ **Suspension** d'AMM (le plus médiatisé mais pas le plus fréquent) :

Outre le fait d'informer les patients et les professionnels de santé, elle a une possibilité de régulation des produits de santé. Si elle estime qu'il y a un grave problème de sécurité sanitaire, elle peut décider de retirer un médicament du marché si le bénéfice/risque populationnel est négatif.

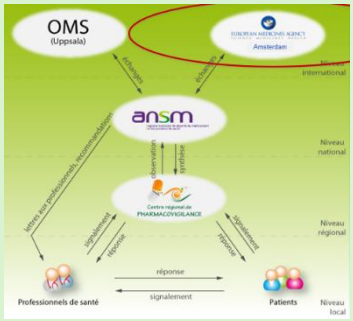
- ✶ **Information sur le médicament** :
  - ✓ Communiqués de presse
  - ✓ Lettres d'information
  - ✓ Rappels de bon usage
  - ✓ Modifications du RCP : mise en garde, précaution d'emploi, nouveaux effets indésirables, nouvelles interactions, etc.

➔ Retombées pour toute la communauté médicale et les malades.

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

- ❖ Le site internet de l'ANSM :
  - Liste de **diffusion** pour recevoir les informations
  - **Répertoire** des spécialités pharmaceutiques
  - **Thesaurus** des interactions médicamenteuses (*Pour la compréhension, un thesaurus est un outil regroupant et classant des termes synonymes et liés pour faciliter la recherche d'informations.*)
  - **Mises au point, recommandations, lettres aux prescripteurs**
    → Liste de diffusion pour recevoir les informations
    → Comptes-rendus des commissions
  - **Bulletin** de vigilances
  - Bonnes pratiques de pharmacovigilance
  - **Rapport d'activité ANSM**

La prof a mis pas mal de copies d'écran du site de l'ANSM, vous pouvez aller voir diapo 36 partie 3 si ça vous intéresse 🥰, il a plein d'infos. Elle vous invite vraiment à aller le consulter (ça lui tient à cœur je pense mdr).



L'ensemble des informations de pharmacovigilance recueillies par l'ANSM sont transmises à l'EMA. (Comme vous pouvez le voir sur ce schéma !)

d. La pharmacovigilance européenne

La pharmacovigilance européenne fonctionne comme la pharmacovigilance nationale (ANSM) mais appliqué au pays de l'Union Européenne.

- ✧ **Agence Européenne du médicament** (European Medicines Agency, EMA, créée en 1995 à Amsterdam, fait partie de l'Europe du médicament, (= ANSM version européenne)
- ✧ **Instances Réglementaires :** Au sein de l'EMA, plusieurs **instances réglementaires** se penchent sur les effets indésirables médicamenteux. L'une des plus importantes est le **PRAC** (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)
- ✧ Représentation des Etats membres
  - Comité des médicaments à usage humain (Committee for medicinal products for human use, CHMP)
  - Comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC)

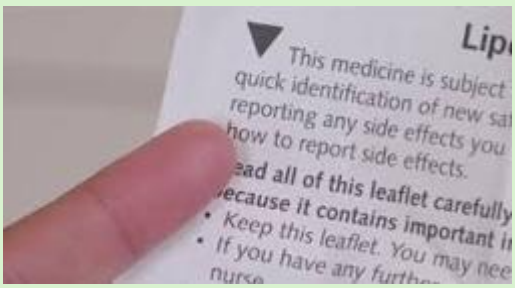
Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

- ✧ Identification / communication rapide sur les problèmes de pharmacovigilance : le but est de diffuser les informations, plus on les met en commun, plus on en aura une masse importante et plus on pourra identifier des signaux d'effets indésirables, des problèmes de dérives d'utilisation, des interactions médicamenteuses …
- ✧ Base de Données Européenne : **EudraVigilance®** est la base de données européenne dédiée à la pharmacovigilance.
- ✧ Information commune sur les médicaments : l'objectif étant de s'harmoniser autant que possible pour avoir les mêmes pratiques, les mêmes informations, les mêmes conduites à tenir
- ✧ **Coopération** dans l'évaluation des risques liés à l'utilisation des médicaments
- ✧ Prise de **mesures** pour répondre à un problème de pharmacovigilance

→ **Au niveau européen**, on centralise toute décision de pharmacovigilance concernant les médicaments commercialisés dans un seul état membre. L'EMA a un pouvoir décisionnel après procédure « d'arbitrage » dès lors qu'un médicament est commercialisé dans **au moins 2 états membres**. On met tout en commun pour que ce soit le plus concordant possible au niveau européen et nos voisins allemands par exemple.

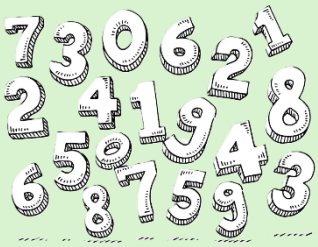
Médicaments faisant l'objet d'une **SURVEILLANCE SUPPLÉMENTAIRE (EUROPÉEENE)**

- ♥ Nouvelle **substance** active ou produit biologique
- ♥ AMM conditionnée **à obligation d'études de sécurité post-AMM**
- ♥ **Conditions particulières** de mise sur le marché
- ♥ Triangle noir apposé sur la notice avec mention « *Ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée* »



Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

Pour finir quelques chiffres :



→ **≈ 8,5 % des sujets hospitalisés** le sont pour effet indésirable et **l'incidence augmente avec l'âge** (Iatrostat)

→ **≈ 10 % (1 patient sur 10) des sujets hospitalisés** auront un effet indésirable en hospitalisation

≈ 1 effet indésirable tous les 2 jours / médecin en médecine ambulatoire = très fréquent

Pour finir dernières informations utiles du CRPV selon la prof :

- ✧ 2 000 observations de pharmacovigilance / an
- ✧ 2 000 demandes de enseignements / an
- ✧ Médicaments et Grossesse
- ✧ Conseil diagnostique (tableau clinique d'EIM ?)
- ✧ Interactions médicamenteuses
- ✧ Nouveau médicament, médicament étranger
- ✧ Conseil thérapeutique

Bravo c'est fini pour cette partie 1 ! Je sais que ce n'est pas le meilleur cours, mais ça va rentrer ne vous inquiétez n'hésitez pas à le couper en 2 si cela vous fait trop et je suis tout le temps joignable si vous avez la moindre question n'hésitez pas !!

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

✧DEDI✧

- ✧ Dédi à ma mamannnn
- ✧ Dédi à la médecine parce que c'est dingue tout ce qu'on arrive à faire
- ✧ Dédi à mes fillots vous êtes les bests
- ✧ Dédi à mes copines ♥
- ✧ Anti dédi à la grippe que j'ai chopé en septembre à cause de Kelliaménorrhée (elle est toujours malade faites attention)
- ✧ Dédi à l'appartement de Louison même s'il est défectueux, il m'héberge bien
- ✧ Dédi à Leo et Clara !!
- ✧ Dédi à mes nouveaux copains de la p2 il n'y a pas assez d'encre pour vous écrire mais je pense tous à vous
- ✧ Dédi au tutorat ✧
- ✧ Dédi à mon chat qui a réussi à s'en sortir
- ✧ Dédi au run for cookie sur la prom !!
- ✧ Dédi à mes co-tut je vous love
- ✧ Dédi à Laura ma marraine d'amour
- ✧ Dédi à vous, tenez bon vous avez fait un beau chemin vous n'allez pas vous arrêter sur cette si belle voie !











