



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille



Université Lille Nord de France
Pôle de Recherche
et d'Enseignement Supérieur



Pharmacovigilance : à quoi sert-elle et comment fonctionne(ait)-elle ?

Sophie Gautier
Pharmacien

5 octobre 2011

Pharmacovigilance

- Surveillance du risque d'effet indésirable médicamenteux (EIM) : **identification, évaluation et prévention** de ce risque, qu'il soit potentiel ou avéré
 - recueil et évaluation des informations relatives aux EIM
 - information et formation des professionnels de santé
 - expertise, conseil et enquête

Arrêté du 28 avril 2005, confirmé le 13 juin 2011
- Préoccupation de santé publique

Effet indésirable médicamenteux

Une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme

Situations à risque : surdosage , interaction médicamenteuse, dépendance / abus

Comment se traduit un effet indésirable :

- Par toutes les pathologies connues (maladies) !
- Du plus grave (IDM, AVC, cancers ...) au plus bénin

Effet indésirable : deux types

- **Effet attendu (A)**

- Connu avant la commercialisation
- Fréquent et peu grave le plus souvent

Exemples : - Tachycardie sous bêta-2 stimulants
- Saignements gastro-intestinaux sous AINS

- **Effet inattendu (B)**

- Non connu avant la commercialisation
- Rare et souvent grave

Exemples : - Réactions immuno-allergiques
- Atteinte hépatique et dronédarone
- Manifestations différées (ex distilbène)

Pharmacovigilance : à quoi sert -elle ?

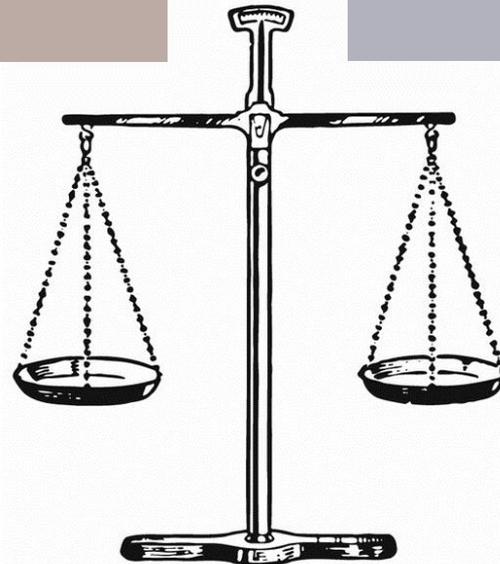
Traitement par un médicament
(substance active) =
interaction avec l'organisme

Bénéfice

(effet thérapeutique
recherché)

Risque

(effet toxique non
souhaité)



Obligatoire

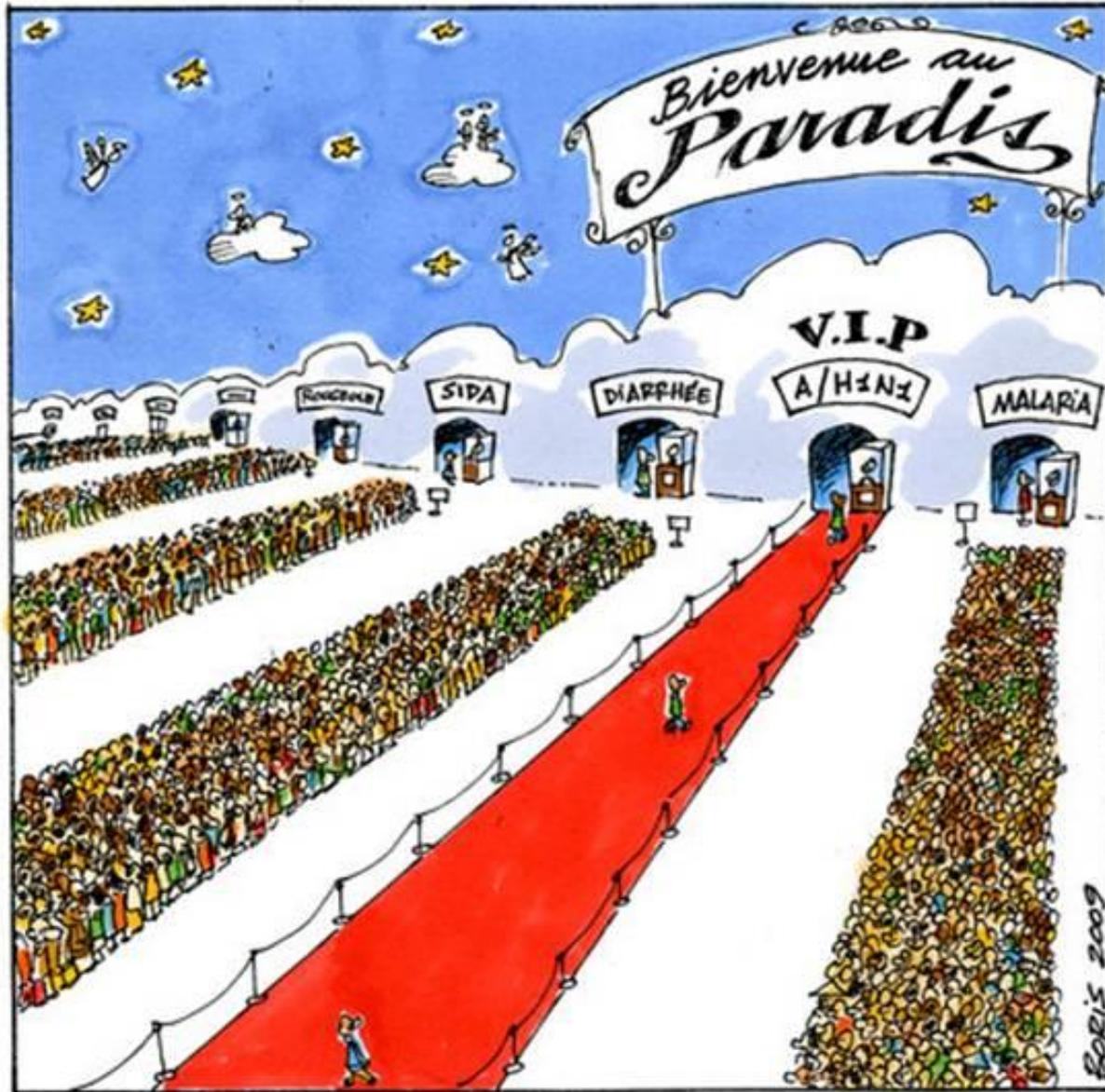
Nécessaires précisions sur le bénéfice

- **De quel bénéfice s'agit-il ?**
 - Bénéfice **symptomatique**
 - Douleur
 - Rhume
 - Bénéfice **curatif** (antibiotique)
 - Bénéfice établi sur un « **critère intermédiaire** » (diabète/HbA1c)
 - Bénéfice **préventif**
 - En terme de morbi-mortalité
 - Vaccin
 - Antihypertenseurs/AVC
 - Statines/cardio-vasculaire
- **Sur quelle population a été montré ce bénéfice ?**
 - Sélectionnée au cours d'essais cliniques
 - Parfois peu représentative de la « vraie vie »

Précisions sur le risque

- Une définition apparemment simple du risque :
 - « Danger, plus ou moins probable, auquel on est exposé » (dictionnaire Robert)
 - Risque mesuré : absolu, attribuable [en excès], relatif (RR ou OR)
- Mais des interprétations variées du risque :
 - Risque 'réel' : mesuré par les scientifiques, ne tient pas compte du cas particulier
 - Risque 'vécu' : malade (inacceptable/grave)
 - Risque 'perçu' : public, médias, politiques

Risque « perçu »



Risque médicamenteux : comment l'identifier ?

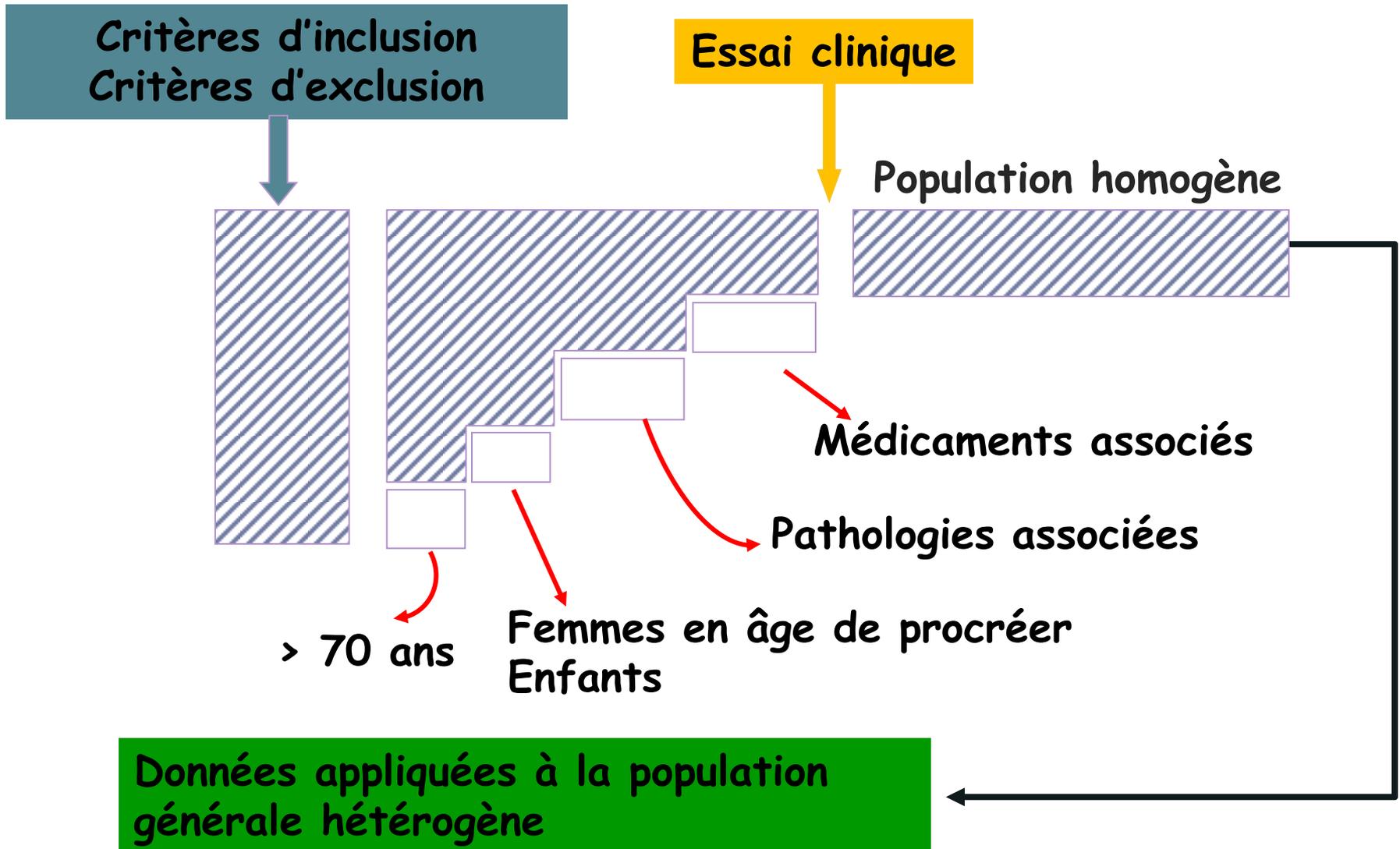
Avant la commercialisation :

au cours du développement du médicament
(travaux expérimentaux, essais cliniques)

- données de pharmacologie, cancéro-mutagénèse
- données d'efficacité / médicament témoin
- données de tolérance

Evaluation du risque incomplète

- population sélectionnée, très homogène
- médicament testé sur peu de patients



Obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM)

```
graph TD; A[Obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM)] --> B[AMM européenne]; A --> C[AMM française];
```

AMM européenne

Surveillance
européenne du risque

Un pays responsable
(rapporteur) de la
surveillance du risque

AMM française

Surveillance nationale
du risque

Réseau français de
pharmacovigilance

Après commercialisation : continuer à évaluer le risque médicamenteux

Pharmacovigilance ou suivi post-AMM

➔ « Vraie vie » du médicament

- Plus de patients (effets rares)
- Population non homogène
- Facteurs de risque (âge, grossesse, pathologies, médicaments associés, ...)

Nécessaire

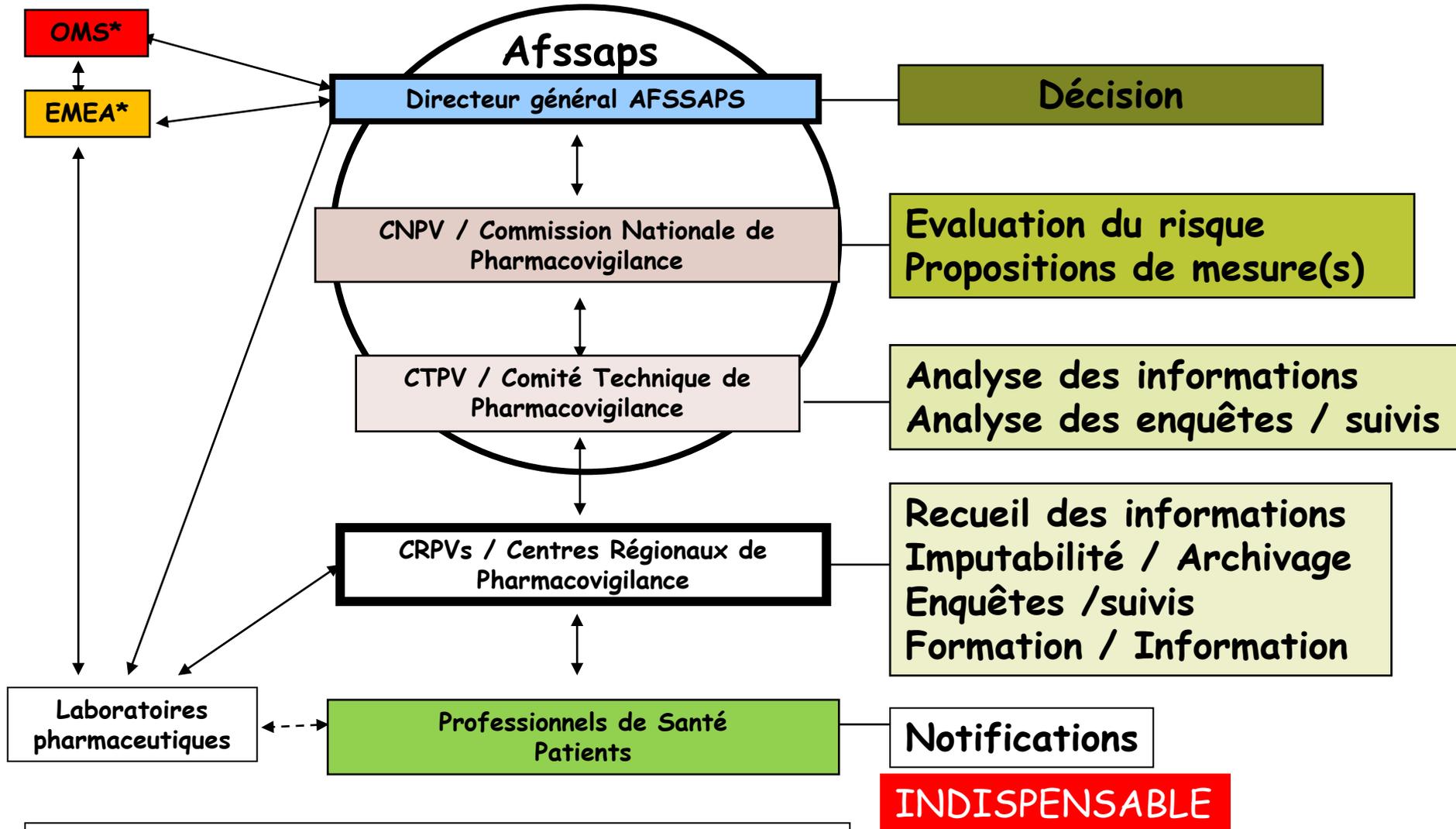
Pharmacovigilance :
comment fonctionne(a-t)-elle ?

Du signal (local) à l'alerte (nationale)

Acteurs de la Pharmacovigilance en France

- l'**AFSSAPS** (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) = Agence Nationale de Sécurité du Médicament
- les **CRPV** (Centres Régionaux de Pharmacovigilance)
- les **professionnels de santé**
- les **patients** (depuis juin 2011)
- les **firmes pharmaceutiques**

LES ACTEURS DE LA PHARMACOVIGILANCE FRANÇAISE



OMS* : Organisation Mondiale de la Santé
 EMA* : Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments

Décision = modalités variées

- Ne rien faire
- Assurer un suivi de la notification
- Mettre en place une (des) étude(s) épidémiologiques
- Décider d'un Plan de gestion de Risque : dès qu'un signal concernant la sécurité est présent en post-AMM (ou en pré-AMM sans avoir fait obstacle à cette AMM) = anticipation et minimisation du risque
- Modifier les conditions de l'AMM (inscription sur liste, changement de liste, modification du conditionnement, de la présentation, de l'information ...)
- Informer (prescripteur, sociétés savantes, médias, patients)
- Ré-évaluer le rapport bénéfice/risque
- Suspendre ou retirer l'AMM

Enjeu actuel de la pharmacovigilance

⇒ évaluer les risques potentiels ou avérés liés à l'utilisation des médicaments en tenant compte du bénéfice de cette utilisation

⇒ balance bénéfique/risque

- Exercice délicat

- Evaluation dynamique

- Pour tous les médicaments (nouveaux et anciens)

- Effets inattendus ET attendus graves

Lamotrigine (LAMICTAL)

- AMM en 1995, sur le marché en 1997 dans l'épilepsie puis les épisodes dépressifs avec troubles bipolaires
- Premier rectificatif d'information en décembre 1997 (après 6 mois de commercialisation): mise en évidence d'un risque cutané à type de Stevens Johnson et de Lyell, dans les premières semaines de la mise en route du traitement (8 semaines) favorisé par la prescription concomitante d'acide valproïque - **Effet indésirable inattendu** - Envoi d'une lettre aux prescripteurs et ajout dans le RCP.
- Deuxième information sur le risque cutané en décembre 2005 à l'occasion de la mise sur le marché des génériques de LAMICTAL - **Effet indésirable connu** - MAIS problème de retard de diagnostic et de non respect des recommandations de prescriptions

Cas clinique (2008)

Σ de Lyell (jours 2-6)

Cas clinique (2009)

- Troisième information sur le risque cutané en 2010 avec rappel du bon usage
 - toujours un effet indésirable connu -

Lettres aux professionnels de santé

Janvier 2010 **Pharmacovigilance**

Rappel du bon usage de la lamotrigine (LAMICTAL® et génériques) afin de limiter le risque d'éruption cutanée grave et d'hypersensibilité

Information destinée aux médecins généralistes, neurologues, neuropédiatres, psychiatres et pharmaciens d'officine

Lettre aux professionnels de santé

22 mars 2010 **Pharmacovigilance**

Erreurs de délivrance: confusion entre LAMICTAL® (lamotrigine)¹ et LAMISIL® (terbinafine)² à l'origine de réactions cutanées graves ou de crises convulsives³.

Information destinée aux pharmaciens officinaux

Bénéfice/risque toujours favorable en 2011

Méprobamate (EQUANIL, MEPRONIZINE)

VIDAL 1973

EQUANIL

Propriétés :

Tranquillisant de référence.
EQUANIL procure apaisement, détente, quiétude.
Anxiolytique, régulateur du sommeil, décontracturant, anticonvulsivant, potentialisateur des barbituriques.
La tolérance d'EQUANIL permet son utilisation par tous les malades, de tout âge, sans contre-indication.

Présentation :

Quel que soit l'âge du malade, depuis le nourrisson jusqu'au grand vieillard.
Quel que soit le degré d'anxiété, ou d'agitation, depuis la simple irritabilité jusqu'à la bouffée anxieuse ou le délire alcoolique, la multiplicité des dosages et des formes d'EQUANIL (comprimés, suppositoires, ampoules injectables) permet d'adapter la posologie utile à chaque cas.

EQUANIL

Comprimés-Suppositoires

Indications :

- a) *Médicales* :
- États névrotiques et insomnies consécutives ;
 - Asthénie, dépression nerveuse, surmenage ;
 - Appréhension pré ou post-opératoire et obstétricale ;
 - Inquiétude des malades graves et de leur entourage ;
 - Angoisse des hypertendus, angineux, coronariens ;
 - Névroses tachycardiques, palpitations, oppression ;
 - Asthme ;
 - Spasmes digestifs, colites ;
 - Syndromes neuro-végétatifs des dysthyroïdies et de la ménopause ;
 - Dysménorrhées, syndrome pré-menstruel ;
 - Appréhension, trac ;
 - Irritabilité, nervosisme.
- b) *Psychiatriques* :
- Névrose d'angoisse et insomnies ;
 - Potentialisation des barbituriques ;
 - Adjuvant de la convulsivothérapie, des cures de sommeil, du traitement des psychoses (mise en confiance) ;
 - Troubles caractériels, instabilité, nervosisme.

Posologie :

— Dans les cas bénins (simple irritabilité) ou chez l'enfant :
EQUANIL 250 : 2 à 4 comprimés par jour.
EQUANIL 200 : 1 à 4 suppositoires par jour selon l'âge.
— Dans tous les autres cas :
EQUANIL 400 : soit 2 à 4 comprimés par jour.
soit 2 à 4 suppositoires par jour.
Cette dose peut être doublée dans les cas sévères.

EQUANIL INJECTABLE

Indications :

États d'agitation, crises d'angoisse.
Pré-délirium, délires alcooliques.
Médication pré et post-opératoire.

Posologie :

2 à 10 ampoules par jour par voie intramusculaire profonde.

Présentation :

Boîte de 10 ampoules dosées à 400 mg de méprobamate.

Prix public : F 7,70.

S. S., Coll. - Tab. C. - Visa : 138-18.732.

Boîte de 50 ampoules (pour Hôpitaux).

Laboratoires CLIN-COMAR-BYLA

20, rue des Fossés-Saint-Jacques — PARIS (V^e).
(Tél. : 033-28-30.)

EQUANIL-ASPIRINE

Comprimés dosés à 125 mg d'EQUANIL et 400 mg d'aspirine.

Indications :

Algies vertébrales d'origine discale, lumbago, insomnies consécutives à des manifestations douloureuses.
Arthralgie, arthrite, polyarthrite.
Céphalées, migraines, insolation.
Dysménorrhées.

Posologie :

2 à 8 comprimés par jour à avaler sans croquer.

Prix public : Boîtes de 48 comprimés : F. 7,85.

Remboursé par la Sécurité Sociale.
Tableau C.

Visa : 138-19.384.

Laboratoires CLIN-COMAR-BYLA

20, rue des Fossés-Saint-Jacques — PARIS (V^e).
(Tél. : 033-28-30.)

Méprobamate (EQUANIL, MEPRONIZINE)

En réalité :

- Toxicité neuropsychiatrique (somnolence avec chutes, confusions, hallucinations, ...) - EIM connu-
- Toxicité cardiovasculaire grave en cas de surdosage (hypotension, collapsus cardiovasculaire, troubles du rythme)
toxicité spécifique des carbamates
- EIM inattendu puis connu-
- Réduction progressive des indications (toiletage en 2004 : sevrage alcoolique, insomnie occasionnelle, réduction de doses) : balance bénéfice/risque ?
- Suivi régulier des notifications en pharmacovigilance, addictovigilance et toxicovigilance : points, enquêtes, ...
- Retr
En 1960 : molécule révolutionnaire
En 2011 : molécule qui n'a plus sa place sur le marché

En conclusion

- La pharmacovigilance est utile et indispensable
- La clé de voûte du système, c'est vous !
- Bilan des retraits de médicaments du marché espagnol :
 - 22 médicaments pour raisons de sécurité
 - Entre janvier 1990 et décembre 1999
- Dans 82% des cas (18 médicaments/22) les preuves supportant le retrait du marché venaient de cas rapportés et/ou de résultats d'essais cliniques randomisés
- Seuls 4 retraits du marché étaient basés sur des études pharmacoépidémiologiques incluant un groupe témoin