



Tutorat 2023-2024



FORMATION EN SOINS INFIRMIERS

PREFMS CHU DE TOULOUSE

Rédaction 2023-2024

UEC 4

Pharmacologie Générale

Pharmacovigilance

Ce cours vous est proposé bénévolement par le Tutorat Les Nuits Blanches qui en est sa propriété. Il n'a bénéficié d'aucune relecture par l'équipe pédagogique de la Licence Sciences pour la Santé ni de l'IFSI. Il est ainsi un outil supplémentaire, qui ne se substitue pas aux contenus diffusés par la faculté et l'institut en soins infirmiers.

Rédigé par Sourd Dorian à partir du cours de F. MONTASTRUC présenté le 20/11/2023.

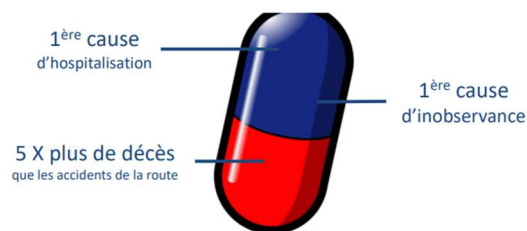
Pharmacovigilance

Grand message de ce cours : *Devant tout symptôme, il faut se poser la question « et si c'était le médicament »*

I. Introduction : évaluation du risque du médicament

Les effets indésirables médicamenteux représentent :

- La première cause d'hospitalisation
- 5 fois plus de décès que les accidents de la route
- 1^{ère} cause d'inobservance



Une étude IATROSTAT met en évidence les proportions des hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux selon l'âge. On remarque que C'est 8,5% des quelques 3500 personnes étudiées.

« Et si c'était le médicament ? » → Un réflexe devant un symptôme.

L'évaluation du risque lié au médicament se fait en évaluation pré-population. Pendant cette évaluation a lieu plusieurs phases :

- Evaluation préclinique
 - o Récepteurs
 - o Organes
 - o Animaux

Métaphore de l'évolution du médicament et de la vie humaine :

Le médicament est comme un être humain, il a une vie dans le ventre de sa mère. Il va avoir un développement pré-clinique (test sur les cellules, sur les animaux...), *c'est la vie in-utéro*. Avec cette métaphore, la naissance et l'enfance correspond aux essais cliniques de phase I, phase II et III.

Dans l'enfance, le milieu familial et social permet de mettre petit à petit l'enfant face aux problèmes de la vie. Dans la métaphore, cette approche évolutive permet de confronter le médicament aux essais de plus en plus exigeants.

La phase adulte correspond à l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Le médicament *durant sa vie d'adulte* va rencontrer de multiples situations complexes (femme enceinte, population bébé).

L'évolution du médicament est un peu comme la télé-réalité : tout est contrôlé et il y a trop peu de patient pour voir comment le médicament va se comporter dans la vraie vie.

La pharmacovigilance permet la surveillance du médicament après l'obtention de l'AMM.

Les phases d'évaluation :

- Evaluation clinique pré-AMM
 - o Essais Phase I à III
 - Médicament évalué chez l'homme
 - Dans des conditions expérimentales et contrôlées
 - « Laboratoire à ciel ouvert »
 - o Ne peut quantifier le risque dans la population générale
 - Patients et modalités de traitement non contrôlés

Les conditions des essais cliniques sont contrôlées et expérimentales. L'évaluation du médicament en population se fait suivant 2 approches complémentaires : la pharmacovigilance (PV) et la pharmaco-épidémiologie.

II. Pharmacovigilance

a. Histoire



1) Thalidomide

La thalidomide est commercialisée en 1956 comme sédatif. Il est prescrit de manière détournée comme anti-nauséeux chez les femmes enceintes.

Lenz, Allemagne de l'Ouest :

- 50 cas d'une malformation très rare = phocomélie (développement partiel des membres)
- Toutes les mères exposées thalidomide pendant la grossesse

Etudes de tératogénèse chez une seule espèce animale (rat) insensible

Retrait du marché mondial en 1961 : 4000-6000 cas mondiaux, 40 % de létalité

Médicament : bénéfique => mais aussi dangereux !

b. Réglementaire

Etudes précliniques et cliniques 1972 : Définition de la Pharmacovigilance par l'OMS

« Toute activité tendant à obtenir des indications systématiques sur les liens de causalité probables entre médicaments et effets indésirables dans une population »

Dates :

- 1973 : 6 premiers Centres Hospitaliers de Pharmacovigilance (France)
- Décret du 30 Juillet 1982 Fixe les structures et l'organisation de la PV

c. Objectifs

Voici les objectifs de la pharmacovigilance :

- Identifier
- Evaluer
- Gérer
- Prévenir les risques d'effets indésirables des médicaments mis sur le marché

Au niveau individuel sur la clinique mais aussi au niveau de la population sur la santé publique.

d. Champ d'application de la pharmacovigilance

- Médicaments et produits après délivrance d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), dont les médicaments dérivés du sang
- Médicaments et produits après délivrance d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU)
- Médicaments homéopathiques, plantes médicinales
- Insecticides et acaricides destinés à être appliqués sur l'homme
- Les produits destinés à l'application des lentilles de contact
- Préparations magistrales

Elle intervient sur les médicaments prescrit ou non.

e. Les effets indésirables

L'effet indésirable (EI) est une réaction nocive et non voulue se produisant lors de la prise d'un médicament utilisé dans des conditions normales « recommandées » (posologies, durée, etc.) ou lors d'un mésusage.

« Et si c'était le médicament ? » → Un réflexe devant un symptôme

Les caractéristiques d'un EI sont :

- Attendu ou non
- « Gravité » : cf. plus loin
- Type A ou type B
- Incidence : très fréquent (>10%), fréquent (1-10%), peu fréquent (0,1- 1%), rare (0,01-0,1%), très rare (<0,01%)
- Classe organe : peau, foie, système nerveux
- Imputabilité : Cf plus loin
- Évitable



La base de données publique des médicaments permet au grand public et aux professionnels de santé d'accéder à des données et documents de référence sur les médicaments commercialisés ou ayant été commercialisés durant les trois dernières années en France.

Cette base de données administratives et scientifiques sur les traitements et le bon usage des produits de santé est mise en œuvre par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), en liaison avec la Haute Autorité de santé (HAS) et l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM), sous l'égide du ministère des Affaires sociales et de la Santé.

Utilisez le formulaire ci-dessous pour accéder aux informations officielles sur les médicaments :

Rechercher par médicament dont le nom

Rechercher par substance active dont le nom

Il existe des EIs attendus répertoriés dans le RCP et d'autres inattendus non répertoriés.



Les EIs « graves » ont les caractéristiques suivantes :

- Le décès
- Ou mettant le pronostic vital en jeu
- Ou entraînant une invalidité/incapacité significative
- Ou entraînant (prolongeant) une hospitalisation
- Ou entraînant une anomalie ou malformation congénitale
- Ou médicalement significatif

NB : Un médicalement significatif est considéré comme grave par un médecin, c'est à dire ayant des conséquences cliniques importantes mais ne correspondant pas à l'un des autres critères de gravité.

Les EIs sont classés en type A pour « *Augmented* » et en type B pour « *Bizarre* ».

Type A : effet *a priori* en rapport avec une propriété pharmacologique connue du principe actif. Ils sont fréquents et dose-dépendants.

Type B : Effet indésirable *a priori* sans rapport avec les propriétés pharmacologiques connues du médicament. Ils sont souvent d'origine immuno-allergique, non dose-dépendant, rare et souvent grave.

f. Cas clinique

Mr Sacool, 74 ans est pris en charge depuis 3 mois par Apixaban® dans le cadre d'une fibrillation atriale non valvulaire. Il vient d'être hospitalisé pour un AVC hémorragique. La participation de l'Apixaban® est fortement évoquée. Concernant cet effet indésirable (EI) :

A. C'est un EI attendu → On regarde dans le RCP et on voit qu'il est présent, donc il est attendu

B. C'est un EI « grave » → Oui car il a été hospitalisé

C. C'est un EI de type A → Oui car il s'explique par la pharmacologie du médicament (blocage du facteur Xa qui fait saigner)

D. C'est un EI très rare → On regarde dans le RCP et on voit que ce n'est pas si rare

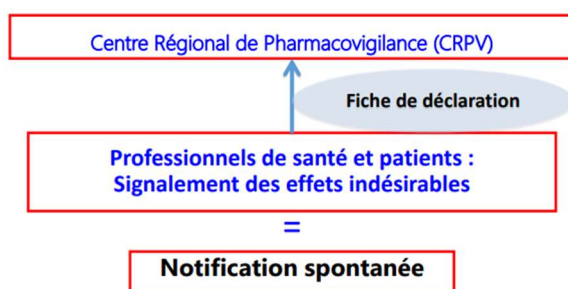
E. La balance bénéfices/risques de l'Apixaban® chez ce patient est modifiée après cet effet indésirable → Oui, comme il a cet effet indésirable, il est plus susceptible de resaigner et donc la balance bénéfice/risque est moins en faveur du maintien du médicament.

g. Notification spontanée

La méthode de recueil passive repose sur la centralisation, à l'échelon d'une population (région ou pays), des effets indésirables d'un médicament après sa mise sur le marché.

Les notifications se font par les professionnels de santé. C'est une obligation légale.

Depuis 2011, patients peuvent aussi réaliser ses effets. Ils sont ensuite centralisés dans une base électronique. Il existe une base nationale de Pharmacovigilance française, Eudravigilance pour l'Europe et Vigibase.

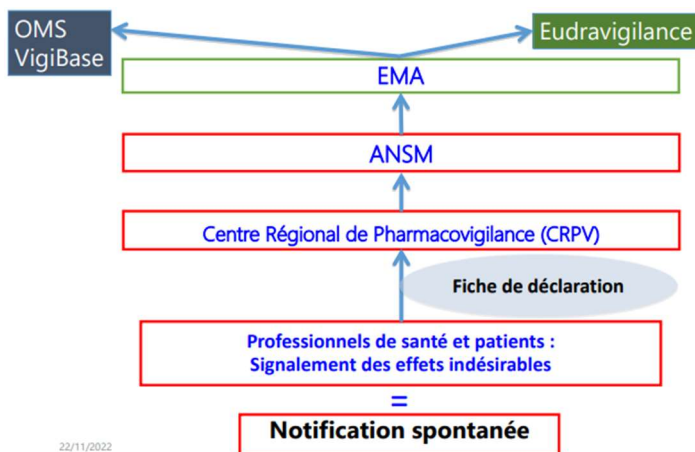


Il existe 31 centres régionaux de pharmacovigilance en France (CRPV)

En 2019 :

- 72 915 observations d'effets indésirables médicamenteux recueillies
- Dont 36 616 observations ayant un critère de gravité
- Plus de 30 000 demandes de renseignement sur le médicament

Exemple d'article :



Missions des centres de pharmacovigilance :

- Recueillir les notifications d'effets indésirables
- Valider les notifications d'effets indésirables
 - o Vérifier si les informations sont complètes
 - o Evaluation du rôle d'un médicament dans la survenue d'un événement => effet indésirable

h. Méthode française d'imputabilité

C'est l'association entre la prise du médicament et la survenue de l'effet indésirable. Elle permet de grader l'association entre la prise du médicament et l'effets indésirables :

- Exclue
- Possible
- Plausible
- Vraisemblable
- Très vraisemblable

• Critères Chronologiques C0 à C3

• Critères Sémiologiques S1 à S3

• Bibliographie

Imputabilité intrinsèque

IO à I6

Imputabilité extrinsèque

i. A quoi ça sert la déclaration ?

1) Clinique

La déclaration permet de poser le diagnostic de l'effet indésirable : Un avis pharmacologique est donné : Interactions pharmacodynamiques, pharmacocinétiques, l'effet est-t-il déjà décrit avec le médicament ? Elle permet aussi de prévenir la réapparition de l'effet indésirable.

Elle permet de discuter des alternatives médicamenteuses.

2) Santé publique

La déclaration améliore la connaissance sur le médicament : Signaux de pharmacovigilance et balance bénéfice/risque. Éventuellement à l'origine des « mesure de pharmacovigilance »

3) Mesures de pharmacovigilance

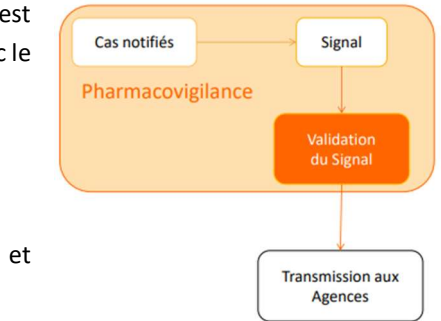
4 mesures

- Informations+++
 - o Lettres au prescripteur
 - o Informations de la part des CRPV
- Restrictions à la prescription et/ou à la délivrance ce qui permet le maintien sur le marché de nombreuses spécialités
- Suspension provisoire d'exploitation
- Retrait immédiat et définitif du marché

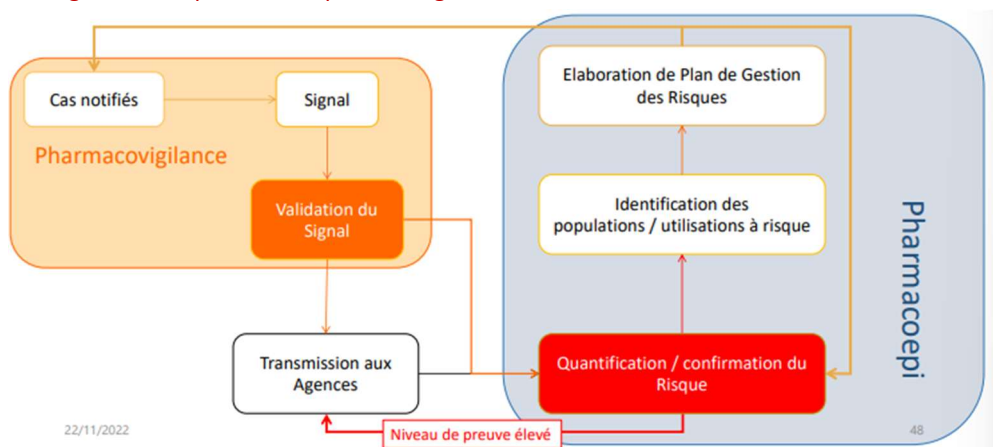
j. Comment faire une déclaration de pharmacovigilance ? « Je pourrais poser une question sur cette diapo »

Pour déclarer un effet indésirable, on utilise le site Rfcrpv via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables, le numéro du centre de pharmacovigilance et le site bip31.fr.

Une fiche de déclaration d'effet indésirable peut être remplie et envoyée à l'ANSM



III. De la pharmacovigilance à la pharmaco-épidémiologie : un continuum



IV. Conclusion

Importance de la culture Pharmacologique

- Classe pharmacologique d'abord
- À ne pas confondre avec classe thérapeutique
 - o Pharmacodynamie
 - o Pharmacocinétique
 - o Interactions
- Raisonner en DCI

Importance d'avoir une connaissance du risque : Pharmacovigilance !

- Trop négligée !
- Marginalisée !
- Méprisée !
- Oubliée !

Formation et Information INDEPENDANTES

- CRPV
- La Revue Prescrire

Notifiez aux CRPVs +++

- Améliore le suivi des patients
- Seul moyen d'informer en retour
- Sécurité de nos patients

Ecouter les patients +++

« Et si c'était le médicament ? » Le réflexe devant un symptôme