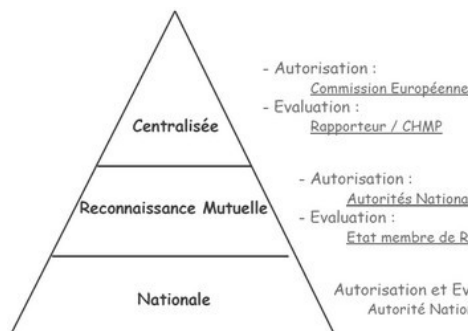


Pharmacovigilance/épidémiologie



1 – Evaluation des médicaments commercialisés



- Autorisation :
Commission Européenne
- Evaluation :
Rapporteur / CHMP

- Autorisation :
Autorités Nationales
- Evaluation :
Etat membre de Référence

Autorisation et Evaluation
Autorité Nationale

L'évaluation des médicaments commercialisés débute après les essais pré-clinique et clinique, après l'obtention de l'AMM pour **évaluer dans la population**.

Cependant les **essais cliniques** sont **insuffisants** pour identifier les effets indésirables.

Avant AMM → Utilisation du médicament dans le cadre des essais cliniques	Après AMM → Utilisation du médicament dans la population
<p>Faible nombre de patient, sujets sélectionnés : polypathologies et polymédications exclues. Exclusion des sujets très jeunes, agés et des femmes enceintes.</p> <p>Administration dans les conditions optimales. Indications restreintes, précises et définies, n'étudie pas les interférences.</p> <p>Durée des essais brève même pour les maladies chroniques.</p>	<p>Grand nombre de patients. Utilisation large.</p> <p>Modalités d'administration : selon le prescripteur et le patient. Dépendent de la compliance (<i>respect par le malade de la prescription</i>).</p> <p>Durée variable, longue pour les maladies chroniques.</p>

1- Pharmacovigilance-épidémiologie :

Application des méthodes épidémiologiques pour l'évaluation à un **niveau population, post AMM uniquement**. Evaluation de l'utilisation des médicaments, de leurs effets bénéfiques et indésirables.

2- Pharmacovigilance :

La nécessité d'une pharmacovigilance s'est imposée après le scandale du Thalidomide. Depuis les **années 70**, il y a eu la mise en place par l'**OMS** de **systèmes de surveillance** des effets indésirables des médicaments **après AMM**. Les missions sont écrites pas des décrets.

Le but de ces systèmes est d'identifier, évaluer et prévenir les **risques d'effets indésirables** des médicaments mis sur le marché **après AMM**. Le but ultime est d'**améliorer le rapport bénéfice/risque** à l'échelle :

- ✓ **Individuelle** : choisir le traitement le mieux adapté pour un patient.
- ✓ **Populationnelle** : santé publique, maintenir ou non un médicament sur le marché, informer les prescripteurs des risques potentiels.

Ils ont aussi un rôle dans la **promotion du bon usage** des médicaments.

3- Effets indésirables :

Réaction nocive, non voulue, se produisant lors de la prise d'un médicament utilisé dans des **conditions normales** ou pouvant résulter d'un **mauvais usage** (*mésusage intentionnel*), surdosage, abus (*utilisation intentionnelle excessive*) ou d'une erreur médicamenteuse (*EI dose-dépendants*).

⚠ N'incluent **pas les intoxications aiguës** volontaires et involontaires → implication des **Centres Anti-Poison (CAP)**.

Mésusage : Utilisation d'un mdt **non conforme aux RCP** : prendre un mdt prescrit à quelqu'un d'autre, absence de diminution de la posologie chez un insuffisant rénal, utilisation chez une femme enceinte d'un mdt contre indiqué.

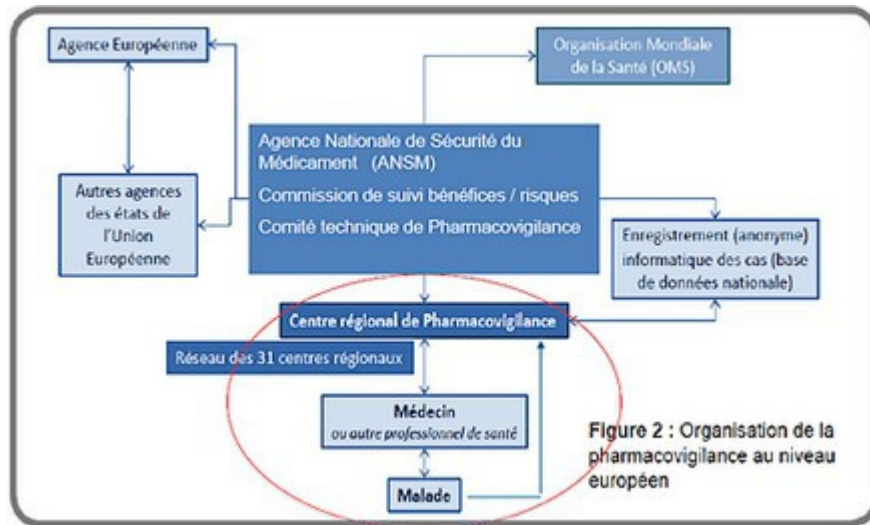
Un effet indésirable est reconnu comme **grave** s'il :

- ✓ **Entraîne** : le **décès**, entraîne une **hospitalisation** ou une prolongation d'hospitalisation.
- ✓ **Met en jeu** : le **pronostic vital**.
- ✓ **Entraîne** : une **invalidité** ou une **incapacité** fonctionnelle importante, une **malformation** ou une **anomalie congénitale**.

→ **obligation de déclaration**.

2 – Organisation de la pharmaco-vigilance

1- Au niveau européen :



Fiche de déclaration : Permet aux **professionnels de santé** de signaler des effets indésirables au **Centre Régional de Pharmaco-Vigilance (CRPV)** → **notification spontanée**. Disponible en ligne ou en version papier, anonyme mais donne des indications sur le patient (*sexe, âge, poids, ...*), indique le mdt suspecté d'EI et les autres mdts pris par le patient, indique la gravité et l'évolution de l'EI. Les notifications sont ensuite transmises à l'EMA (*niveau européen*) et à l'OMS (*niveau mondial*).

2- Signalement des EI en France :

Adaptation du **décret du 13 mars 1995**.

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme (*principaux prescripteurs*) ayant constatés un effet indésirable grave ou inattendu (*non mentionné dans le*

RCP) susceptible d'être dû à un médicament **doit** en faire la **déclaration au Centre Régional de Pharmaco-Vigilance (CRPV)**.

Tout pharmacien ayant eu connaissance d'un EI grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament **doit** en faire la **déclaration au CRPV**. **Non obligatoire** lorsque le pharmacien **n'a pas lui-même délivré le mdt**.

Obligation de signalement pour l'industrie pharmaceutique directement à l'ANSM ou à **Eudravigilance** dans les **15 jours** pour les **EI graves** (*3 mois ou 90 jours pour les non graves*). Soumis à des **rapports périodiques (PSUR)** → tous les 6 mois durant les 2 ans après AMM, tous les ans pendant 2 ans, puis tous les 3 ans durant toute la durée de commercialisation du médicament.

Tout **autre membre** d'une profession de santé (*kiné, infirmier*), le **malade** ou les **associations** de malades, ayant fait la même constatation **peuvent** le **déclarer au CRPV**. Parfois déclaration à l'ANSM qui redistribue au CRPV.

Intérêts	Limites
<ul style="list-style-type: none">- Concerne tous les médicaments.- Faible coût.- Transmission centralisée : ANSM en France, EMA en Europe.	<ul style="list-style-type: none">- Basée sur le volontariat.- Problème de sous-notification.- Ne permet pas le calcul de fréquence.

→ Intérêt de la notification sollicitée par **interrogations ou visites**.

3- Centre Régional de Pharmaco-Vigilance (CRPV) :

31 centres en France fonctionnant en réseau :

- ✓ **1 centre par région** : sauf en PACA (2), Rhone-Alpes (3), Bretagne (2), Région parisienne.
- ✓ **1 centre par CHU** : sauf Paris (6), Nîmes et Fort de France qui n'en disposent pas et qui sont rattachés respectivement à Montpellier et Bordeaux.

Les CRPV **recueillent et valident les notifications d'EI** en vérifiant si les informations sont complètes, et en évaluant le rôle d'un médicament dans la survenue d'un EI → **mesure d'imputabilité**. Ils ont ensuite **10-12 jours** (*pour effets graves*) pour **transmettre** les notifications à l'ANSM.

Ce sont des **centres d'information** sur le médicament avec publication de **bulletins trimestriels**, qui ont un rôle d'**expertise** et de **conseil** → au niveau régional auprès des établissements de santé du territoire d'intervention et au niveau national auprès de l'ANSM.

Les CRPV contribuent également au **progrès scientifique** en publiant des articles scientifiques.

4- Notion d'imputabilité (rôle du médicament) :

3 éléments sont étudiés : le malade, les médicaments et les effets indésirables. La **méthode française** repose sur 3 critères :

- ✓ **Chronologie** : arguments en faveur du rôle du médicament → délai d'apparition, évolution à l'arrêt du médicament (*délai de régression, PK*), évolution en cas de réadministration (*score de 0 à 3*).
- ✓ **Sémiologie** : arguments **cliniques** ou **biologiques** en faveur du rôle du médicament → autre explication possible (*diagnostic différentiel*), réaction au site d'application, examen biologique.
- ✓ **Bibliographie** : **étudiée à part**, existence de **cas similaires**, note de B3 (*max, hôpital*), à Bo (*peu en terme de quantité*).

La **chronologie** et la **sémiologie** définissent l'imputabilité **intrinsèque** du médicament, et la **bibliographie** l'imputabilité **extrinsèque**.

5- ANSM et pharmaco-vigilance :

L'ANSM travaille en mode matriciel avec 4 commissions consultatives. Parmi elles les **commissions d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque** et de **suivi du bénéfice/risque** ont un **lien direct** avec les CRPV.

Le **site web** de l'ANSM contient des fiches de pharmaco-vigilance, les bonnes pratiques de pharmaco-vigilance, des bulletins de vigilance, les rapports d'activité de l'ANSM, une liste de diffusion pour recevoir les informations, le répertoire des spécialités pharmaceutiques, le **thésaurus des interactions médicamenteuses** (*4 niveaux d'interaction : contre-indication absolue, déconseillé/ contre-indication relative, précaution d'emploi, contre-indication potentielle pour des raisons PD*).

En matière de pharmaco-vigilance, l'ANSM peut **suspendre des AMM** (*le plus médiatisé, pas le plus fréquent*), **informer** via des communiqués de presse, des lettres d'information, des modifications de RCP (*cas le plus fréquents*). Ces actions ont des **retombées** pour toute la communauté médicale.

Le **comité technique de pharmaco-vigilance** se réunit tous les mois à l'ANSM en regroupant des représentants de l'ANSM, des hôpitaux et **un représentant des 31 CRPV**. Ces réunions permettent la présentation des notifications spontanées marquantes transmises aux CRPV.

Les missions de la **commission de suivi bénéfice/risque** sont d'**évaluer** les informations sur les EI, **donner un avis** sur les mesures à prendre (*entériné par le ministre*), **proposer** les enquêtes, études et travaux qu'elle estime utiles à l'exercice de la pharmaco-vigilance. Le ministre prend les décisions.

6- Pharmaco-vigilance européenne :

Au niveau de l'**EMA**, représentation des états membres dans divers comités. Toutes les **informations** sont **mises en commun** au niveau d'une base de donnée européenne, **Eudravigilance**, alimentée par les laboratoires.

La pharmaco-vigilance européenne a pour but d'**identifier** et de **communiquer** rapidement les problèmes, de **coopérer** dans l'évaluation des risques liés à l'utilisation des mds, de **prendre des mesures** en réponse à un problème.

3% des sujets hospitalisés le sont pour un **EI médicamenteux**, **10%** des sujets hospitalisés auront un EI au cours de leur **hospitalisation**. En médecine ambulatoire, **1 EI tous les 2 jours par médecin**.

3 – Pharmaco-épidémiologie

1- Définitions :

Etude de l'effet des médicaments sur la **santé des populations**. Discipline **mixte** et **récente** (1989) relevant à la fois de l'étude des médicaments et de l'étude de la santé des populations.

L'étude de l'effet des médicaments n'est **pas propre** à la pharmaco-épidémiologie :

- ✓ **Pharmacologie fondamentale** (*clinique observationnelle*) : étudie le **mécanisme d'action**, les effets du mdt, environnement **contrôlé**.
- ✓ **Pharmacologie clinique comparative** : essais cliniques contrôlés, dans un environnement **expérimental**, sur une population choisie, preuve d'une différence entre 2 médicaments, prise des médicaments **contrôlée**, surveillance des traitements → s'intéresse à l'**efficacité**.
- ✓ **Pharmaco-épidémiologie** : vérifie le bien fondé des extrapolations dans un environnement **non contrôlé**, sur une population hétérogène, **rejointe** (*pas de sélection des patients*), prise des médicaments et surveillance **naturelle** → raisonne en terme d'**efficience**.

Les objectifs de la pharmaco-épidémiologie sont d'**étudier l'utilisation et l'exposition des médicaments** (*études quantitatives, posologie ...*) et de faire des **revue d'utilisation** des médicaments (*études qualitatives, bon usage ...*).

Données sources :

- ✓ **Patient** : interrogatoire spontané ou dirigé → intérêt de l'**interrogatoire dirigé** et des prélèvements car **41% d'oublis** des patients (*100% des topiques*).
- ✓ **Dossiers médicaux** : dépend de la qualité de l'interrogatoire du prescripteur, de l'**adhérence du patient** aux prescriptions.
- ✓ **Bases de données de remboursement** : et de prescription, dépend de l'accessibilité et de la prise réelle des médicaments.

Les informations nécessaires sont l'**effectivité** (*effet*) comparée de médicaments actifs, les **données généralisables** à une population d'utilisateurs actuels, des données obtenues sur une échelle suffisamment vaste pour éliminer les problèmes de sécurité majeurs, les **études demandées**.

2- Outils d'études de l'effectivité :

Etude de prévalence (*transversale*) : Mesure la **fréquence d'une caractéristique** dans une population donnée à un **moment donné** (*au présent*). Permet de faire des **hypothèses**, niveau de preuve faible. Estimation des associations chez les sujets exposés (*PE*) et les sujets non exposés (*PNE*) → rapport de prévalence **PE/PNE**.

Etude cas-témoin : Etudie l'**association** entre une **exposition passée** et la **présence d'une maladie**. Cas = patients qui ont présenté l'évènement d'intérêt, témoin (*non cas*) = personnes indemnes de l'évènement. **Rapport de cote RC ou odds ratio**, cote d'exposition chez les cas/ cote d'exposition chez les témoins → Plus chers mais plus précises.

Etude de cohorte : Etude de l'**association** entre une **exposition** et la **survenue ultérieure d'une maladie**. Mesure de l'exposition des sujets à un facteur de risque, suivi de l'état de santé des sujets **dans le temps**. Estimation des associations par **comparaison de l'incidence** (*fréquence de survenue de la maladie*) chez les exposés et les non exposés. Rapport d'incidence, **risque relatif**, incidence de l'EI chez les sujets exposés/ incidence de l'EI chez les sujets non exposés. Excès de risque et différence de risque. Plus précis mais très cher.

Séries chronologiques : **Répétitions d'observations** de problème de santé à intervalle de temps réguliers. **Evolution des tendances** avant/après intervention.

4 – Notions de pharmaco-économie

La pharmaco-économie **analyse comparativement les coûts et conséquences** de stratégies thérapeutiques alternatives, et permet aux agences de santé d'obtenir les meilleurs résultats au meilleur prix. Les **agences de santé** font des **analyses de minimisation des coûts, des rapports coût/coût** (*par rapport à un autre mdt*), **coût/efficacité** (*combien dépenser pour un événement*), **coût/utilité** et **coût/bénéfice** (*coûts économisés*).

En France les dépenses de santé représentent **3171 euros/personnes/an**. La pharmaco-économie va devenir un **élément clé** qui doit être pris en compte pour la prise en charge des patients.

L'évaluation post AMM fait appel à d'autres stratégies comme la **pharmaco-épidémiologie**, mais les deux approches sont **complémentaires**.

La **notification spontanée** est une méthode reconnue pour **surveiller les EI** et générer des alertes. Elle ne coûte pas cher mais ne permet pas de conclusion, elle gère uniquement les alertes confirmées par les études de PE.