

*FACULTE DE MEDECNE D'ANNABA*  
*Cours de pharmacologie de 3ème année*  
*2019-2020*

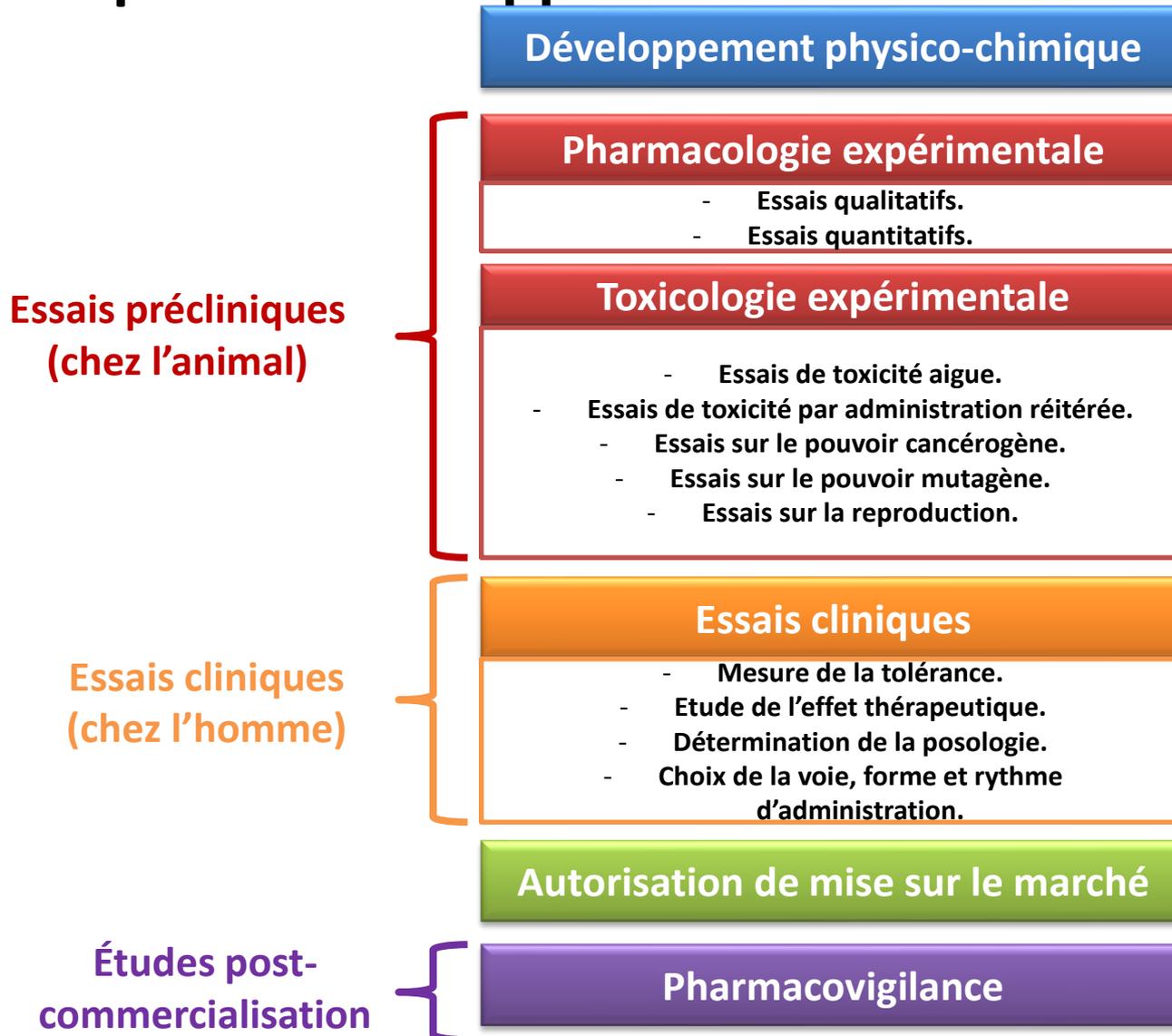
# *PHARMACOVIGILANCE*

*Dr Makhlouf. A*  
*Maître assistant en Pharmacologie*  
*Email: [akrammakhlouf@outlook.fr](mailto:akrammakhlouf@outlook.fr)*

# PHARMACOVIGILANCE

## Introduction

### Etapes de développement d'un médicament



## I. Définition

- Selon l'OMS la pharmacovigilance est définie comme :  
« Toute activité tendant à obtenir des indications systématiques sur les liens de causalité probables entre médicaments et réactions adverses dans une population ».

# But ultime

## □ Amélioration du **rapport bénéfice/risque**

« Prise en considération du **bénéfice thérapeutique** (observé ou escompté) pour **juger du caractère acceptable ou non du risque encouru** avec une stratégie thérapeutique, médicamenteuse »

- **Échelon individuel**: choisir le traitement le mieux adapté à un patient donné
- **Échelon population**: maintenir ou non un médicament sur le marché, informer les prescripteurs de ses risques potentiels,...

# PHARMACOVIGILANCE

## I. Historique

1961 Drame de la thalidomide

1962 : 15ème Assemblée de l'**OMS (WHO)**

⇒ Echanges de renseignements sur les médicaments entre pays

1967 : 20ème Assemblée de l'**OMS (WHO)**

⇒ Mise en place d'un système international de détection des « **réactions adverses aux médicaments** »

1971 Création du WHO Drug Monitoring Center (Genève)

1972 Définition de la PV par l'OMS « toute activité tendant à obtenir des indications systématiques sur les liens de causalité probables entre médicaments et réactions adverses dans une population »

1978 WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring (Uppsala, Suède)

1995 : Création de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA)

• à **Londres**

**Phocomélie, phocomèle** : Terme issu du grec phôkê : phoque et mélos : membre. Anomalie du développement durant la grossesse aboutissant à un individu ectromélien (arrêt de développement d'un ou de plusieurs membres) se caractérisant par une atrophie des membres aboutissant en quelque sorte à l'implantation directe des mains et des pieds directement sur le tronc. Le terme a été emprunté à celui de phoque au quel ressemble le phocomèle.



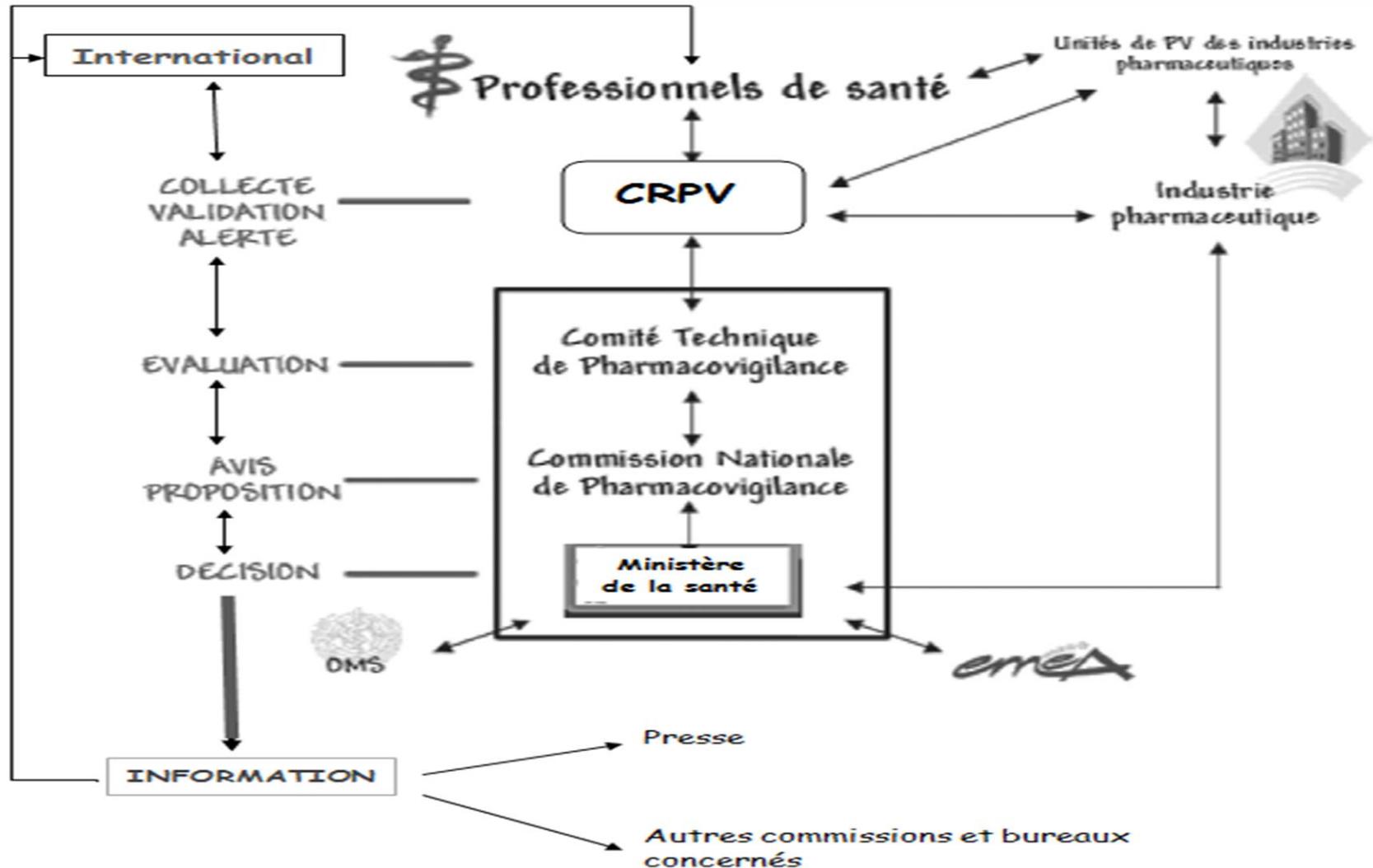
# PHARMACOVIGILANCE

## II. Objectifs et missions de la pharmacovigilance

- **Détection et recueil :**
  - Détection aussi précoce que possible de l'effet indésirable.
  - Recueil et collection des informations concernant l'effet indésirable.
- **Alerte :**
  - Détecter la répétition d'accidents similaires survenant avec un médicament.
  - Informer le responsable de santé publique (de l'état et d'état à état).
- **Étude et validation** des données recueillies.
- **Information et prévention :**
  - Informer le plus largement possible (tout le personnel de santé) dans un but de prévention de ces effets.

# PHARMACOVIGILANCE

## III. Organisation



## III. Organisation

### Rôle des Professionnels de santé (et correspondants)

#### 1/ DECLARER

- Déclaration obligatoire
  - des évènements indésirables (EI) **graves** ou **inattendus** (⇒ mésusage).
- Il est vivement conseillé de déclarer :
  - Tout cas de **surdosage**,
  - Toute **exposition au cours de la grossesse**,
  - Toute observation de **perte d'efficacité** (notamment avec les vaccins, les contraceptifs,...)
  - Tout autre effet ou **situation ayant une conséquence** néfaste, potentielle ou avérée pour la santé,
  - Tout effet qu'il juge pertinent de déclarer.

# *PHARMACOVIGILANCE*

## III. Organisation

### 2/ MISE A DISPOSITION DU CENTRE NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

- De toutes les informations...

### 3/ CONSERVER LES DOCUMENTS SOURCES ET INFORMER LE PATIENT

- Des déclarations
- De leur droit d'accès

### 4/ COOPERER AVEC LES STRUCTURES DE PHARMACOVIGILANCE

# V. Méthodologie

- La notification se fait :
  - Sur un document « déclaration d'effets indésirable susceptible d'être dû à un médicament »
  - Au « Centre Régional de pharmacovigilance » (CRPV) dont dépend le praticien

En Algérie:

- Au « Centre national de pharmacovigilance et de matériovigilance » (Cnpm)

# Pharmacovigilance

## 4. Méthodologie

- La notification fait figurer :
  - Des renseignements sur le patient (nom, sexe, poids),
  - Des renseignements sur les antécédents (ATCD) et facteurs favorisants (IRC, alcoolisme,...),
  - Des renseignements sur le traitement (nom, posologie,...),
  - Des renseignements sur la gravité,
  - La description de l'effet.

# DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5144-1

*Art. L. 605-10 et 11, R. 5144-1 à 35 du Code de la Santé publique*



PHARMACOVIGILANCE

*Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre régional de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin désigné par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.*

DÉCLARATION À ADRESSER AU  
Centre de Pharmacovigilance :

<p><b>Patient traité</b></p> <p>Nom (3 premières lettres) <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>Prénom (première lettre) <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Département de résidence <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/></p>	<p>Date de naissance <input style="width: 100%; height: 25px;" type="text"/></p> <p>ou</p> <p>Age <input style="width: 80%; height: 25px;" type="text"/></p> <p>Poids <input style="width: 80%; height: 25px;" type="text"/></p> <p>Taille <input style="width: 80%; height: 25px;" type="text"/></p>	<p><i>S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris :</i></p> <p><input type="checkbox"/> par le nouveau-né</p> <p><input type="checkbox"/> lors de l'allaitement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère durant sa grossesse.</p> <p><input type="checkbox"/> Trimestre de grossesse : inscrire 1, 2, ou 3</p>	<p style="text-align: center;">Cachet du Praticien déclarant</p> <p style="text-align: center;">ou</p> <p style="text-align: center;">du Médecin désigné par le patient</p>
<p>Antécédents / Facteurs favorisants :</p>			

**Produits**

Nom	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
1					
2					
3					
4					
5					
6					

Un ou des produits ont-ils été arrêtés ?

Sans information   
  Non   
  Oui   
 N° N° N° N° N° N°

Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ?

Sans information   
  Non   
  Oui   
 N° N° N° N° N° N°

Un ou des produits ont-ils été réintroduits ?

Sans information   
  Non   
  Oui   
 N° N° N° N° N° N°

Réapparition de la réaction après réintroduction ?

Sans information   
  Non   
  Oui   
 N° N° N° N° N° N°

En cas d'administration de : **médicament dérivé du sang** ► indiquer son N°

Nom du prescripteur	Numéro de lot du produit
Service hospitalier dans lequel le produit a été administré	Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration de : **produits sanguins labiles** ► préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot

**Effet**

Département de survenue

Date de survenue

Durée de l'effet

Nature et description de l'effet :  
*utiliser le cadre AU VERSO*

**Gravité**

Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation

Incapacité ou invalidité permanente

Mise en jeu du pronostic vital

Décès

**Evolution**

Guérison sans séquelle

Guérison avec séquelles

Décès dû à l'effet

Décès auquel l'effet a pu contribuer

Décès sans rapport avec l'effet

Inconnue

Sujet non encore rétabli

# DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÙ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT

## MENTIONNÉ À L'ART. R.5144-1

Art. L. 605-10 et 11, R. 5144-1 à 35 du Code de la Santé publique



PHARMACOVIGILANCE

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre régional de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin désigné par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.

DÉCLARATION À ADRESSER AU  
Centre de Pharmacovigilance :

[Téléchargeable  
sur internet](#)

<b>Patient traité</b>  Nom (3 premières lettres) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>  Prénom (première lettre) <input type="text"/>  Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M  Département de résidence <input type="text"/> <input type="text"/>	Date de naissance <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>  ou Age <input type="text"/>  Poids <input type="text"/>  Taille <input type="text"/>	S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris : <input type="checkbox"/> par le nouveau-né  <input type="checkbox"/> lors de l'allaitement  <input type="checkbox"/> par la mère durant sa grossesse.  <input type="checkbox"/> Trimestre de grossesse : inscrire 1, 2, ou 3	Cachet du Praticien déclarant         ou         du Médecin désigné par le patient

Produits						
	Nom	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
1						
2						
3						
4						
5						
6						

Un ou des produits ont-ils été arrêtés ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/>	Un ou des produits ont-ils été réintroduits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/>
Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/>	Réapparition de la réaction après réintroduction ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/>

En cas d'administration de : médicament dérivé du sang  ► indiquer son N°

Nom du prescripteur <input type="text"/>	Numéro de lot du produit <input type="text"/>
Service hospitalier dans lequel le produit a été administré <input type="text"/>	Pharmacie qui a délivré le produit <input type="text"/>

En cas d'administration de : produits sanguins labiles  ► préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot

<b>Effet</b>  Département de survenue <input type="text"/> <input type="text"/>  Date de survenue <input type="text"/>  Durée de l'effet <input type="text"/>  Nature et description de l'effet : utiliser le cadre AU VERSO	<b>Gravité</b>  <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès	<b>Evolution</b>  <input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet <input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli  <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles <input type="checkbox"/> Décès auquel l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/> Inconnue
---	---	---

Description de l'effet indésirable :

### ***Les obligations de signalement.***

Article R.5144.19  
du Code de la Santé publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

### ***Les médicaments dérivés du sang.***

Article R.5144-35  
du Code de la Santé publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5144-19 :

-au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ;

-au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;

-au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

### ***Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance***

1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :

-toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments,

-toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage,

-tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3. Informer les patients en application de la loi du 6 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.

4. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

5. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

6. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.

## IV. Fonctionnement et méthodologie

### 1. Notification et recueil des données

- Repose sur les déclarations volontaires et spontanées, des professionnels de santé, des suspicions d'effets indésirables qu'ils observent avec un médicament donné.
- S'effectue selon deux procédures :
  1. Notification spontanée.
  2. Recueil orienté.

# PHARMACOVIGILANCE

## IV. Fonctionnement et méthodologie

### 1. Notification et recueil des données

#### 1. Notification spontanée :

Signalisation au CNPV des effets indésirables suspectés suite à la prise d'un ou plusieurs médicaments (par les médecins, pharmaciens...) au moyen de courriers, fiches ou de téléphone.

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"><li>• Suivi du médicament.</li><li>• Détection aisée des effets indésirables rares.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Oublis de déclaration.</li><li>• Données enregistrées fournissent seulement un numérateur (nombre de faits rapportés).</li></ul>

## IV. Fonctionnement et méthodologie

### 1. Notification et recueil des données

### 2. Recueil orienté :

- Se fait dans le cadre d'enquêtes structurées en fonction d'objectifs plus précis.
- Ces enquêtes sont déclenchées à la suite d'alertes suscitées par les notifications spontanées.
- On a :
  - Etudes centrées sur le médicament « **les cohortes** »
  - Etudes centrées sur l'effet indésirable « **études cas-témoin** »

## IV. Fonctionnement et méthodologie

### 2. Évaluation de l'imputabilité (validation)

- **Imputabilité :**

Probabilité pour qu'il existe une relation cause à effet entre l'administration médicamenteuse et l'effet indésirable, et si la réponse est positive, le degré de responsabilité du médicament.

## IV. Fonctionnement et méthodologie

### 2. Évaluation de l'imputabilité (validation)

- La validation des déclarations se fait par une méthode d'imputation standard et officielle.
  - La méthode d'imputabilité repose sur des critères standardisés d'imputabilité :
    - Critères chronologiques et évolutifs;
    - Critères sémiologiques;
    - Cotation de la bibliographie (imputabilité extrinsèque).
- } Imputabilité intrinsèque

## IV. Fonctionnement et méthodologie

### 2. Évaluation de l'imputabilité (validation)

#### 1. Imputabilité intrinsèque :

##### a. Critères chronologiques :

- ❖ *Le délai d'apparition;*
- ❖ *L'évolution de la réaction à l'arrêt du traitement;*
- ❖ *La ré-administration.*

- **Imputabilité intrinsèque:**

- I. LES CRITERES CHRONOLOGIQUES (C)**

- I.1. DÉLAI DE SURVENUE DE L'ÉVÉNEMENT (scores)**

- **Très suggestif:** ex: choc anaphylactique après quelques minutes
- **Incompatible:** délai insuffisant pour que l'événement apparaisse ; événement apparu avant prise médicament
- **Compatible:** autres cas

# PHARMACOVIGILANCE

## IV. Fonctionnement et méthodologie

### 2. Évaluation de l'imputabilité (validation)

Tableau I : Table de décision des critères chronologiques

Administration du médicament*	Apparition de l'évènement						
	Délai très suggestif			Délai compatible			Délai incompatible
Arrêt du médicament **	Réadministration du médicament *** (R)						
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
Evolution suggestive : régression de l'évènement coïncidant avec cet arrêt.**	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Evolution non concluante : régression paraissant au contraire plus spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles ou évolution inconnue, ou recul insuffisant, ou lésions de type irréversible (ou médicament arrêté)	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Evolution non suggestive : absence de régression d'un évènement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament).	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

**C3 : chronologie vraisemblable**

**C2 : chronologie plausible**

**C1 : chronologie douteuse**

**C0 : chronologie incompatible**

## IV. Fonctionnement et méthodologie

### 2. Évaluation de l'imputabilité (validation)

#### 1. Imputabilité intrinsèque :

##### *b. Critères sémiologiques :*

- Les signes cliniques et paracliniques (évoquant le rôle du médicament) ainsi que l'existence ou non de facteurs très favorisants bien validés.
- La recherche des autres causes.
- Des examens complémentaires spécifiques (L) en faveur du rôle causal du médicament,

# PHARMACOVIGILANCE

## IV. Fonctionnement et méthodologie

### 2. Évaluation de l'imputabilité (validation)

Tableau II : score sémiologique

<i>Sémiologie (clinique et paraclinique)</i>	<i>Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)</i>			<i>Autres éventualités sémiologiques</i>		
Autre explication non médicamenteuse	Examen complémentaire spécifique fiable (L)					
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Absence (après bilan approprié)	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Possible (non recherchée ou présente)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

**S3** : sémiologie vraisemblable

**S2** : sémiologie plausible

**S1** : sémiologie douteuse.

# PHARMACOVIGILANCE

## IV. Fonctionnement et méthodologie

### 2. Évaluation de l'imputabilité (validation)

#### 1. Imputabilité intrinsèque :

#### c. Score d'imputabilité intrinsèque :

	Sémiologie		
Chronologie	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

- I4 : imputabilité très vraisemblable
- I3 : imputabilité vraisemblable
- I2 : imputabilité plausible
- I1 : imputabilité douteuse
- I0 : imputabilité incompatible.

## IV. Fonctionnement et méthodologie

### 2. Évaluation de l'imputabilité (validation)

#### 2. Imputabilité extrinsèque :

##### *Score bibliographique :*

- **B3** : bien connu, effet notoire décrit dans au moins une des références habituelles.
- **B2** : effet non notoire seulement publié une ou deux fois.
- **B1** : l'effet décrit ne correspond ni à la définition du score B3, ni à celle du score B2.
- **B0** : l'effet rapporté semble tout à fait nouveau et n'a jamais été publié.

## IV. Fonctionnement et méthodologie

### 3. Résultats et actions

- Retrait d'AMM (très exceptionnellement)
- Suspension d'AMM
- Restriction de la mise sur le marché
- Modification des conditions d'utilisation
- information des professionnels de santé.