

*UE6 - Initiation à la Connaissance du Médicament*

Chapitre 1 :

# Médicaments et effets indésirables Pharmacovigilance

Professeur Maurice DEMATTEIS

Année universitaire 2011/2012

Université Joseph Fourier de Grenoble - Tous droits réservés.

# I - La Pharmacovigilance : Une Nécessité

## Pharmacovigilance

- *prévenir* et *réduire* les *risques liés aux médicaments*,
- *surveiller* le risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et des produits à usage humain (produits sanguins stables, préparations magistrales, allergènes, vaccins ...)
- *prendre les mesures nécessaires* par rapport aux incidents rencontrés.

# I - La Pharmacovigilance : Une Nécessité

## Pharmacovigilance

- *prévenir* et *réduire* les *risques liés aux médicaments*,
- *surveiller* le risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et des produits à usage humain (produits sanguins stables, préparations magistrales, allergènes, vaccins ...)
- *prendre les mesures nécessaires* par rapport aux incidents rencontrés.

=> signalement, recueil, évaluation et exploitation des effets indésirables des médicaments

=> réalisation de toutes études et travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et produits à usage humain dans un but de prévention.

# I - La Pharmacovigilance : Une Nécessité

## Pharmacovigilance

- *prévenir* et *réduire* les *risques liés aux médicaments*,
- *surveiller* le risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et des produits à usage humain (produits sanguins stables, préparations magistrales, allergènes, vaccins ...)
- *prendre les mesures nécessaires* par rapport aux incidents rencontrés.

=> signalement, recueil, évaluation et exploitation des effets indésirables des médicaments

=> réalisation de toutes études et travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et produits à usage humain dans un but de prévention.

**Signalement des EIM (effets indésirables médicamenteux ) = Obligation légale +++**

- *évaluer la sécurité des médicaments est une nécessité +++*
- seuls les EIM fréquents sont connus au moment de la mise sur le marché du médicament.
- car limite des études précliniques : études toxicologiques partiellement transposables à l'homme.
- car limite des essais cliniques : durée courte et nombre limité de sujets => non détection des effets indésirables rares et tardifs.

# I - La Pharmacovigilance : Une Nécessité

=> surveillance indispensable des médicaments après commercialisation

=> évaluation permanente du rapport bénéfice/risque d'un médicament

=> **la déclaration des EIM** permet

- **d'identifier de nouveaux risques** parfois graves,

- de modifier l'utilisation des médicaments :

  - => **mise en garde particulière, restriction d'utilisation, contre-indications**

  - => **suspension voire retrait définitif du médicament**

    - si le risque apparaît supérieur au bénéfice

# I - La Pharmacovigilance : Une Nécessité

=> surveillance indispensable des médicaments après commercialisation

=> évaluation permanente du rapport bénéfice/risque d'un médicament

=> **la déclaration des EIM** permet

- **d'identifier de nouveaux risques** parfois graves,

- de modifier l'utilisation des médicaments :

  - => **mise en garde particulière, restriction d'utilisation, contre-indications**

  - => **suspension voire retrait définitif du médicament**

    - si le risque apparaît supérieur au bénéfice

**Pharmacovigilance s'applique à :**

- tous les médicaments avec Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

- tous les médicaments avec Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)

- aux gaz médicaux

- aux médicaments dérivés du sang

- aux médicaments homéopathiques

- aux produits comme les insecticides, acaricides en application cutanée

- aux produits destinés à l'entretien ou à l'application des lentilles de contact

## II - Organisation de la Pharmacovigilance

### **Les Professionnels de Santé informent le Dispositif de Pharmacovigilance**

- basée sur la collecte des effets indésirables de médicaments anciens et nouveaux
- à l'aide d'informations permettant l'analyse du lien de causalité entre médicaments et effets indésirables

### **Le Dispositif de Pharmacovigilance informe les Professionnels de Santé**

- après analyse et validation des données
  - information la plus large possible du personnel soignant
- => sécurité d'emploi aux professionnels de santé,  
=> améliorer le confort du patient.

## II - Organisation de la Pharmacovigilance

### Les Professionnels de Santé informent le Dispositif de Pharmacovigilance

- basée sur la collecte des effets indésirables de médicaments anciens et nouveaux
- à l'aide d'informations permettant l'analyse du lien de causalité entre médicaments et effets indésirables

### Le Dispositif de Pharmacovigilance informe les Professionnels de Santé

- après analyse et validation des données
  - information la plus large possible du personnel soignant
- => sécurité d'emploi aux professionnels de santé,  
=> améliorer le confort du patient.

### Relation bidirectionnelle grâce au Réseau de Pharmacovigilance

- composé à l'échelon national :
  - de ***Afssaps*** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
  - elle-même composée de 11 commissions, dont la ***Commission Nationale de Pharmacovigilance*** (CNPV)
  - du ***Comité Technique*** qui fait l'interface entre la CNPV et les CRPV.
- composé à l'échelon régional de ***31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance*** (CRPV).
- connecté à l'organisation européenne de la pharmacovigilance et de l'évaluation du médicament = Agence Européenne du Médicament (***EMA***, European Medicines Evaluation Agency).



## II - Organisation de la Pharmacovigilance

### 1. Afssaps : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

- droit de regard à **tous les niveaux** de la chaîne pour **tous les produits de santé** destinés à l'homme

#### **d'un côté :**

- => avis scientifique aux laboratoires pour le développement de nouvelles molécules
- => contrôle les bonnes pratiques de fabrication, inspecte sur les sites de fabrication et de recherche
- => participe aux recommandations européennes de développement des médicaments
- => se prononce sur les demandes d'AMM

## II - Organisation de la Pharmacovigilance

### 1. Afssaps : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

- droit de regard à **tous les niveaux** de la chaîne pour **tous les produits de santé** destinés à l'homme

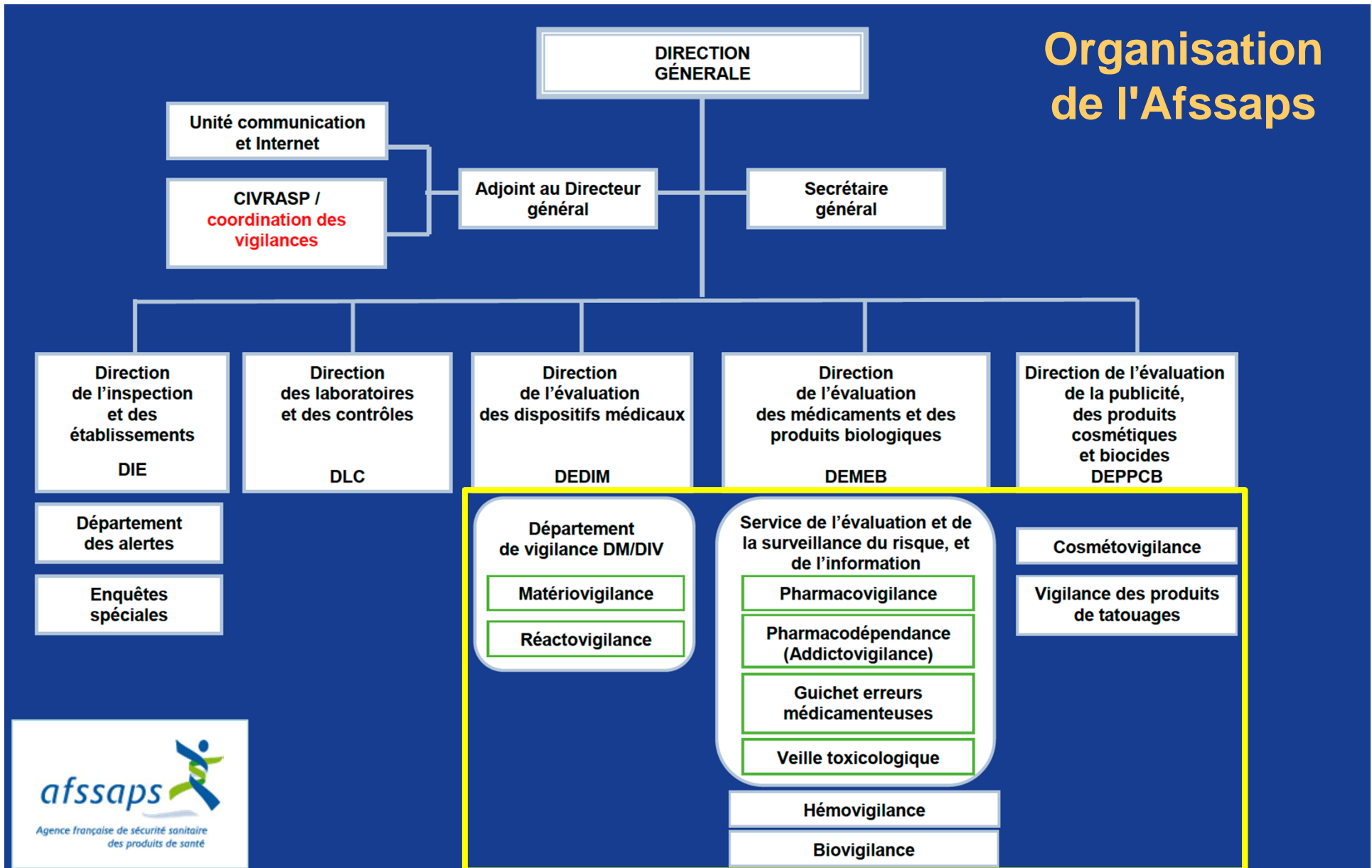
#### d'un côté :

- => avis scientifique aux laboratoires pour le développement de nouvelles molécules
- => contrôle les bonnes pratiques de fabrication, inspecte sur les sites de fabrication et de recherche
- => participe aux recommandations européennes de développement des médicaments
- => se prononce sur les demandes d'AMM

#### de l'autre :

- => mission de vigilance sanitaire concernant tous ces produits.
- => étudie en permanence les données des produits de santé pour garantir sécurité et bon usage
- => informe les professionnels de santé et le public.

# Organisation de l'Afssaps



L'Afssaps, c'est aussi la mise en oeuvre de tous les systèmes de vigilance relatifs aux produits de santé et aux produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, incluant Biovigilance, Cosmétovigilance, Hémovigilance, Matérovigilance, Réactovigilance et **Pharmacodépendance ou Addictovigilance**.

## II - Organisation de la Pharmacovigilance

### 1. Afssaps : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

- droit de regard à **tous les niveaux** de la chaîne pour **tous les produits de santé** destinés à l'homme

#### **d'un côté :**

- => avis scientifique aux laboratoires pour le développement de nouvelles molécules
- => contrôle les bonnes pratiques de fabrication, inspecte sur les sites de fabrication et de recherche
- => participe aux recommandations européennes de développement des médicaments
- => se prononce sur les demandes d'AMM

#### **de l'autre :**

- => mission de vigilance sanitaire concernant tous ces produits.
- => étudie en permanence les données des produits de santé pour garantir sécurité et bon usage
- => informe les professionnels de santé et le public.

## II - Organisation de la Pharmacovigilance

### 1. Afssaps : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

- droit de regard à **tous les niveaux** de la chaîne pour **tous les produits de santé** destinés à l'homme

#### d'un côté :

- => avis scientifique aux laboratoires pour le développement de nouvelles molécules
- => contrôle les bonnes pratiques de fabrication, inspecte sur les sites de fabrication et de recherche
- => participe aux recommandations européennes de développement des médicaments
- => se prononce sur les demandes d'AMM

#### de l'autre :

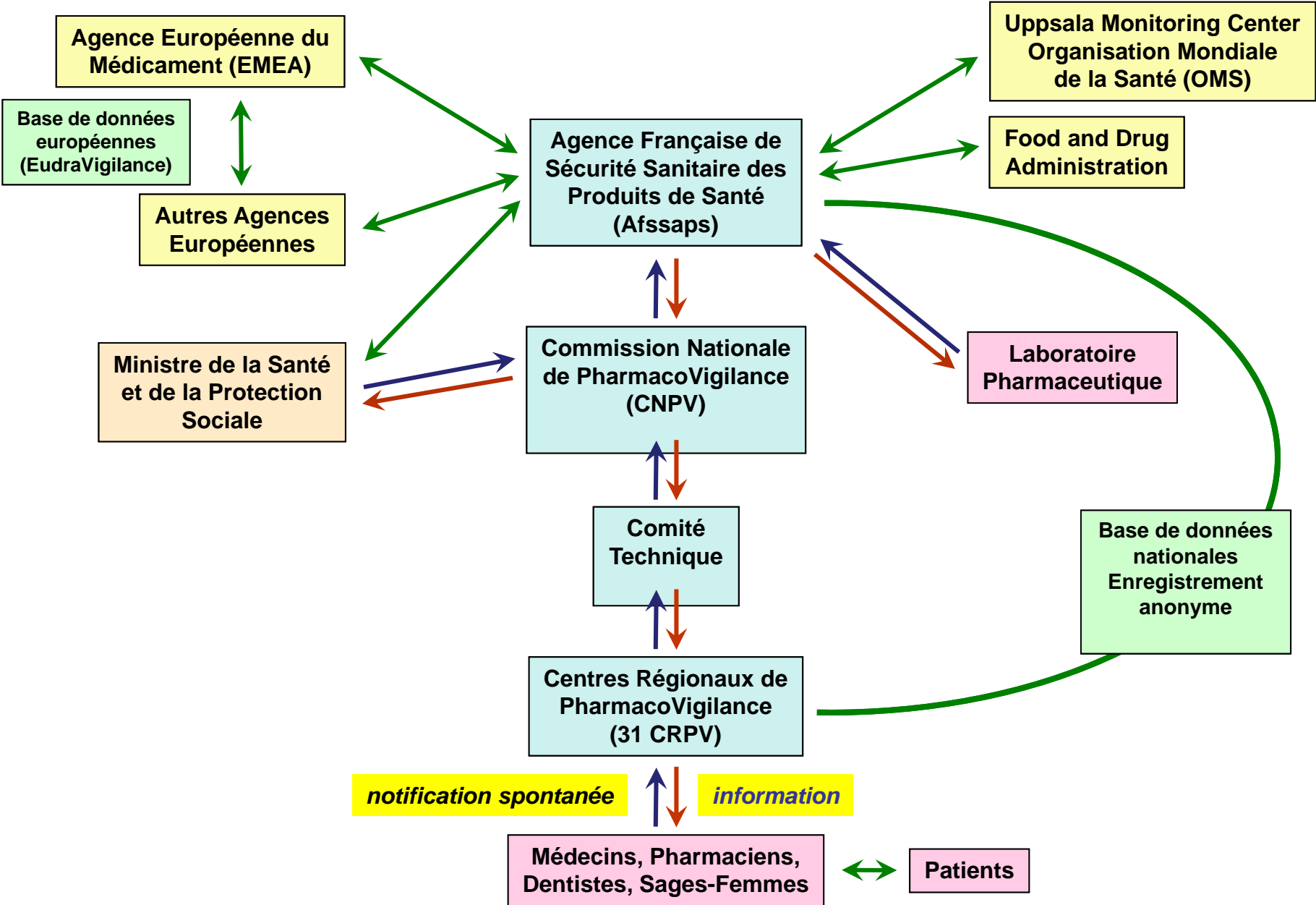
- => mission de vigilance sanitaire concernant tous ces produits.
- => étudie en permanence les données des produits de santé pour garantir sécurité et bon usage
- => informe les professionnels de santé et le public.

### 2. Commission Nationale de PharmacoVigilance

### 3. Comité Technique

### 4. Centres Régionaux de PharmacoVigilance

# Réseau National de PharmacoVigilance



# III - Rôles des Professionnels de Santé dans le Bon Usage du Médicament

## 1. Rôles de l'Afssaps

- **autorité compétente** en matière de pharmacovigilance, à travers son unité de pharmacovigilance
- en liaison permanente avec les autres directions de l'Afssaps dont le Comité de coordination des vigilances et les autres vigilances.
- veille à la sécurité d'emploi des médicaments et à leur bon usage
- **coordonne tout le système national** de pharmacovigilance

# III - Rôles des Professionnels de Santé dans le Bon Usage du Médicament

## 1. Rôles de l'Afssaps

- **autorité compétente** en matière de pharmacovigilance, à travers son unité de pharmacovigilance
- en liaison permanente avec les autres directions de l'Afssaps dont le Comité de coordination des vigilances et les autres vigilances.
- veille à la sécurité d'emploi des médicaments et à leur bon usage
- **coordonne tout le système national** de pharmacovigilance

## 2. Rôles de la Commission Nationale de Pharmacovigilance

- **évalue** les informations sur les EIM rapportés après la délivrance de l'AMM.
- **émet un avis** sur la base des travaux réalisés par le Comité Technique
  - => propose au Directeur générale de l'Afssaps et au Ministre des travaux et des enquêtes complémentaires et toutes mesures appropriées :
    - => **simple modification** des informations délivrées sur le médicament en cause
    - => **suspension de la commercialisation** selon la gravité des effets



# III - Rôles des Professionnels de Santé dans le Bon Usage du Médicament

## 1. Rôles de l'Afssaps

- **autorité compétente** en matière de pharmacovigilance, à travers son unité de pharmacovigilance
- en liaison permanente avec les autres directions de l'Afssaps dont le Comité de coordination des vigilances et les autres vigilances.
- veille à la sécurité d'emploi des médicaments et à leur bon usage
- **coordonne tout le système national** de pharmacovigilance

## 2. Rôles de la Commission Nationale de Pharmacovigilance

- **évalue** les informations sur les EIM rapportés après la délivrance de l'AMM.
- **émet un avis** sur la base des travaux réalisés par le Comité Technique
  - => propose au Directeur générale de l'Afssaps et au Ministre des travaux et des enquêtes complémentaires et toutes mesures appropriées :
    - => **simple modification** des informations délivrées sur le médicament en cause
    - => **suspension de la commercialisation** selon la gravité des effets

## 3. Rôles du Comité Technique de Pharmacovigilance

- **interface** entre la Commission Nationale et les CRPV.
- **prépare les travaux** de la Commission Nationale de Pharmacovigilance.
- coordonne et évalue les informations relatives aux EIM et produits.
- **propose et évalue** les enquêtes demandées aux CRPV et aux industriels.

# III - Rôles des Professionnels de Santé dans le Bon Usage du Médicament

## 4. Rôles des CRPV = le coeur du dispositif +++

- 31 CRPV implantés dans les CHU, **répartis sur tout le territoire** et coordonnés par l'Afssaps
- large distribution régionale pour faciliter les **échanges** avec les professionnels de santé
  - => recueil et analyse des **notifications spontanées** par les professionnels de santé
  - => **formation et information** des professionnels de santé
- surveillent, **recueillent**, **analysent** et **transmettent** les informations à l'Afssaps
- **mission d'expertise** via les enquêtes de pharmacovigilance et les évaluations de dossiers (demande d'AMM, demande de modification d'information...).

Amiens  
Angers  
Besançon  
Bordeaux  
Brest  
Caen  
Clermont-Ferrand  
Dijon  
Grenoble  
Lille  
Limoges  
Lyon  
Marseille  
Montpellier  
Nancy  
Nantes

Nice  
Paris HEGP  
Paris Henri Mondor  
Paris Fernand-Widal  
Paris Pitié-Salpêtrière  
Paris Saint-Antoine  
Paris St Vincent de Paul  
Poitiers  
Reims  
Rennes  
Rouen  
Saint Etienne  
Strasbourg  
Toulouse  
Tours



**Association  
Française des  
Centres  
Régionaux de  
Pharmacovigilance**



# III - Rôles des Professionnels de Santé dans le Bon Usage du Médicament

## 4. Rôles des CRPV = le coeur du dispositif +++

- 31 CRPV implantés dans les CHU, **répartis sur tout le territoire** et coordonnés par l'Afssaps
- large distribution régionale pour faciliter les **échanges** avec les professionnels de santé
  - => recueil et analyse des **notifications spontanées** par les professionnels de santé
  - => **formation et information** des professionnels de santé
- surveillent, **recueillent**, **analysent** et **transmettent** les EIM à l'Afssaps
- **mission d'expertise** via les enquêtes de pharmacovigilance et les évaluations de dossiers (demande d'AMM, demande de modification d'information...).

## 5. Rôles des Professionnels de Santé

- **rôle fondamental** car prescrivent, administrent, délivrent les médicaments et suivent les patients
- **règle fondamentale** = **signalement immédiat** des effets indésirables graves susceptibles d'être dus à un médicament, même si le lien de causalité n'est pas certain.
- **obligation de déclaration**
- **obligation de répondre** aux demandes du CRPV en apportant les informations complémentaires nécessaires à la validation de l'observation.
- doit **coopérer avec les CRPV**, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.
- doit **se tenir informé** et tenir compte des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit.

# III - Rôles des Professionnels de Santé dans le Bon Usage du Médicament

## 6. Rôles des Entreprises du Médicament

- toute entreprise exploitant un médicament ou un autre produit à usage humain
- **doivent avoir un service de pharmacovigilance** pour recueillir et évaluer les effets indésirables susceptibles d'être dus au médicament exploité.
- service sous la responsabilité d'un médecin ou pharmacien expérimenté en pharmacovigilance
- transmettent toute information pertinente signalés par des professionnels ou dont elles ont connaissance pour l'évaluation du ratio bénéfice/risque du médicament
- **obligation** de déclaration **sans délai** des **effets indésirables graves à l'Afssaps**
- envoient des **rapports périodiques** actualisés de pharmacovigilance (PSUR, Periodic Safety Update Report) contenant toutes les données nationales et internationales recueillies par le laboratoire pour une période donnée.
- **répondent aux demandes** du directeur général de l'Afssaps.
- **travaillent avec l'Afssaps et les CRPV dans les enquêtes** de relatives aux médicaments ou produits qu'elles exploitent.

# III - Rôles des Professionnels de Santé dans le Bon Usage du Médicament

## 6. Rôles des Entreprises du Médicament

- toute entreprise exploitant un médicament ou un autre produit à usage humain
- **doivent avoir un service de pharmacovigilance** pour recueillir et évaluer les effets indésirables susceptibles d'être dus au médicament exploité.
- service sous la responsabilité d'un médecin ou pharmacien expérimenté en pharmacovigilance
- transmettent toute information pertinente signalés par des professionnels ou dont elles ont connaissance pour l'évaluation du ratio bénéfice/risque du médicament
- **obligation** de déclaration **sans délai** des **effets indésirables graves à l'Afssaps**
- envoient des **rapports périodiques** actualisés de pharmacovigilance (PSUR, Periodic Safety Update Report) contenant toutes les données nationales et internationales recueillies par le laboratoire pour une période donnée.
- **répondent aux demandes** du directeur général de l'Afssaps.
- **travaillent avec l'Afssaps et les CRPV dans les enquêtes** de relatives aux médicaments ou produits qu'elles exploitent.

## 7. Rôles des Patients et des Associations de Patients

- la loi confère aux malades un rôle actif en les associant au fonctionnement du système de santé.
- transmettent tout problème d'EIM aux Professionnels de Santé
- à terme, pourront participer directement au système de pharmacovigilance (expériences en cours de signalement direct des EIM par les patients).

# IV - Démarche Diagnostique face à un Symptôme Suspect d'Origine Médicamenteuse

## 1. Cadre d'Application du Dispositif de Pharmacovigilance

- médicaments et produits à usage humain lors d'une utilisation conforme ou non conforme.
- (NB : en cas d'abus ou de mésusage d'un médicament psychoactif => pharmacodépendance)
- distribués par une pharmacie avec ou sans ordonnance.

**=> champ d'action très large :**

# IV - Démarche Diagnostique face à un Symptôme Suspect d'Origine Médicamenteuse

## 1. Cadre d'Application du Dispositif de Pharmacovigilance

- médicaments et produits à usage humain lors d'une utilisation conforme ou non conforme.
- (NB : en cas d'abus ou de mésusage d'un médicament psychoactif => pharmacodépendance)
- distribués par une pharmacie avec ou sans ordonnance.

**=> champ d'action très large :**

**\* *toute spécialité ayant une AMM***

- médicaments immunologiques (allergène, vaccin, toxine, ou sérum),
- produits de thérapie cellulaire ou de thérapie génique,
- médicaments radiopharmaceutiques,
- produits réduisant l'accoutumance au tabac,
- médicaments dérivés du sang,
- produits contraceptifs,
- insecticides et acaricides appliqués sur l'homme,

**\* *spécialités pharmaceutiques faisant l'objet d'une ATU,***

**\* *préparations magistrales, hospitalières, officinales, produit officinaux divisés,***

**\* *médicaments homéopathiques, générateurs, troussees...***

**... mais ne concerne pas les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.**

# IV - Démarche Diagnostique face à un Symptôme Suspect d'Origine Médicamenteuse

## 1. Cadre d'Application du Dispositif de Pharmacovigilance

- médicaments et produits à usage humain lors d'une utilisation conforme ou non conforme.
- (NB : en cas d'abus ou de mésusage d'un médicament psychoactif => pharmacodépendance)
- distribués par une pharmacie avec ou sans ordonnance.

**=> champ d'action très large :**

\* **situations particulières physiologiques**, exemple d'effets indésirables résultant d'une utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement.

\* situations particulières pathologiques, exemple d'**interaction médicamenteuse**.

\* **perte d'efficacité**

\* **défait de qualité** = tout défaut susceptible d'altérer sa qualité même si l'origine n'est pas établie

- contamination (microbiologique, chimique...), aspect anormal qualitatif ou quantitatif,
- défaut de stabilité, défaut de conditionnement (erreur d'impression, de remplissage...)

**=> signalement au département des alertes qu'il entraîne ou non un dommage pour le patient, le personnel soignant ou encore l'utilisateur !**



# IV - Démarche Diagnostique face à un Symptôme Suspect d'Origine Médicamenteuse

## 2. Que faut-il déclarer ?

Toute présomption d'effets indésirables **graves** ou **inattendus** doit être déclarée +++

### 2.1 - Iatrogénie

- ensemble **des conséquences néfastes pour la santé**, qu'elles soient potentielles ou avérées,
- **résulte de l'intervention médicale** (erreur diagnostique, prescription inadaptée, complication d'un acte thérapeutique) ou de recours aux soins ou de l'utilisation d'un produit de santé.  
Dans le cadre du médicament = **iatrogénie médicamenteuse**.

# IV - Démarche Diagnostique face à un Symptôme Suspect d'Origine Médicamenteuse

## 2. Que faut-il déclarer ?

Toute présomption d'effets indésirables **graves** ou **inattendus** doit être déclarée +++

### 2.1 - Iatrogénie

- ensemble **des conséquences néfastes pour la santé**, qu'elles soient potentielles ou avérées,
- **résulte de l'intervention médicale** (erreur diagnostique, prescription inadaptée, complication d'un acte thérapeutique) ou de recours aux soins ou de l'utilisation d'un produit de santé.  
Dans le cadre du médicament = **iatrogénie médicamenteuse**.

### 2.2 - Incident

- **fait imprévu** susceptible de représenter un risque pour la santé des personnes.
- peut survenir **dans la fabrication ou l'utilisation** du produit de santé.
- **susceptible d'entraîner un effet indésirable**.
- l'incident est considéré grave s'il est susceptible d'entraîner des effets indésirables graves.

# IV - Démarche Diagnostique face à un Symptôme Suspect d'Origine Médicamenteuse

## 2. Que faut-il déclarer ?

Toute présomption d'effets indésirables **graves** ou **inattendus** doit être déclarée +++

### 2.3 - Effet indésirable

- réaction nocive et non recherchée, **susceptible d'être liée à l'utilisation d'un produit de santé**
  - dans les conditions normales d'emploi,
  - ou lors d'un mésusage,
  - après quelques minutes ou quelques années,
  - d'intensité variable : sans conséquence sérieuse ou conduisant au décès.
  - l'intensité est faible, moyenne ou forte selon qu'elle n'affecte pas, perturbe ou empêche l'activité quotidienne habituelle.
- 
- effet mineur => ni hospitalisation, ni traitement
  - effet modéré => traitement correctif
  - **effet indésirable considéré comme grave**
    - si **léta**l ou **susceptible de mettre la vie en danger**, ou
    - s'il entraîne une **invalidité ou une incapacité importante ou durable**,
    - s'il **provoque ou prolonge une hospitalisation**, ou
    - s'il se manifeste par une **anomalie ou malformation congénitale**.

# IV - Démarche Diagnostique face à un Symptôme Suspect d'Origine Médicamenteuse

## 2. Que faut-il déclarer ?

Toute présomption d'effets indésirables **graves** ou **inattendus** doit être déclarée +++

### 2.3 - Effet indésirable

- effets indésirables attendus ou latéraux : observés chez la plupart des patients (effet A),
- **effet indésirable inattendu** (effet B) si la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux connaissances du produit répertoriées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

***NB : subjectivité de la déclaration : peut être déclaré tout autre effet que le professionnel de santé jugera pertinent.***

## IV - Démarche Diagnostique face à un Symptôme Suspect d'Origine Médicamenteuse

### 3. Qui déclare et Comment ?

- le patient s'adresser au médecin ou au pharmacien qui a délivré le produit.
- le **médecin ou le pharmacien** ont **obligation** de déclarer **tout effet indésirable grave ou inattendu** au **CRPV dont il dépend**.
- **obligatoire** à **tout prescripteur** (médecin, chirurgien-dentiste, sage femme) qui a constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament, **qu'il l'ait ou non prescrit** le médicament.
- tout autre professionnel de santé comme les infirmières, qui est confronté à cette situation peut également faire cette déclaration.
- déclaration **sans délai** pour les effets graves ou inattendus, sinon pas de délai défini.
- le professionnel de santé **doit informer le patient** de la déclaration qui a été adressée au CRPV et des modalités d'exercice de son droit d'accès.
- le professionnel de santé **doit conserver** les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.
  
- déclaration à l'aide de la **fiche de pharmacovigilance** par courrier postal ou électronique.

# Formulaire de déclaration

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

ceifa  
N° 10011'01

## 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 :

<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"/> 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
Antécédents / Facteurs favorisants :			

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"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <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"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <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"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <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"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

En cas d'administration de : médicament dérivé du sang ▶ indiquer son N° <input type="text"/>	
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

<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 :

<b>Les obligations de signalement.</b> 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.	<b>Les médicaments dérivés du sang.</b> 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.	<b>Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance</b> 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 - Démarche Diagnostique face à un Symptôme Suspect d'Origine Médicamenteuse

## 3. Qui déclare et Comment ?

### Fiche de Pharmacovigilance

- doit comporter au minimum une source identifiable (le notificateur), un patient identifiable,
- le nom du produit suspecté et son numéro de lot, la nature de l'effet indésirable.
  
- idéalement doit être la plus complète possible :
- informations sur le patient (sexe, âge, poids, taille, département de résidence, antécédents, profession, etc.),
- médicaments pris (dénomination, numéro de lot, posologie, voies d'administration, date de début et de fin de traitement, indication etc.),
- description précise de l'effet indésirable (description, date d'apparition, évolution etc.).
- peuvent être associées des copies de compte-rendus d'hospitalisation, de courriers médicaux et d'examens complémentaires.

# IV - Démarche Diagnostique face à un Symptôme Suspect d'Origine Médicamenteuse

## 3. Qui déclare et Comment ?

### Fiche de Pharmacovigilance

- doit comporter au minimum une source identifiable (le notificateur), un patient identifiable,
- le nom du produit suspecté et son numéro de lot, la nature de l'effet indésirable.
  
- idéalement doit être la plus complète possible :
- informations sur le patient (sexe, âge, poids, taille, département de résidence, antécédents, profession, etc.),
- médicaments pris (dénomination, numéro de lot, posologie, voies d'administration, date de début et de fin de traitement, indication etc.),
- description précise de l'effet indésirable (description, date d'apparition, évolution etc.).
- peuvent être associées des copies de compte-rendus d'hospitalisation, de courriers médicaux et d'examens complémentaires.
  
- la déclaration initiale peut être complétée à tout moment => le notificateur peut être recontacté si un suivi est nécessaire ou pour complément d'informations.



# IV - Démarche Diagnostique face à un Symptôme Suspect d'Origine Médicamenteuse

## 3. Qui déclare et Comment ?

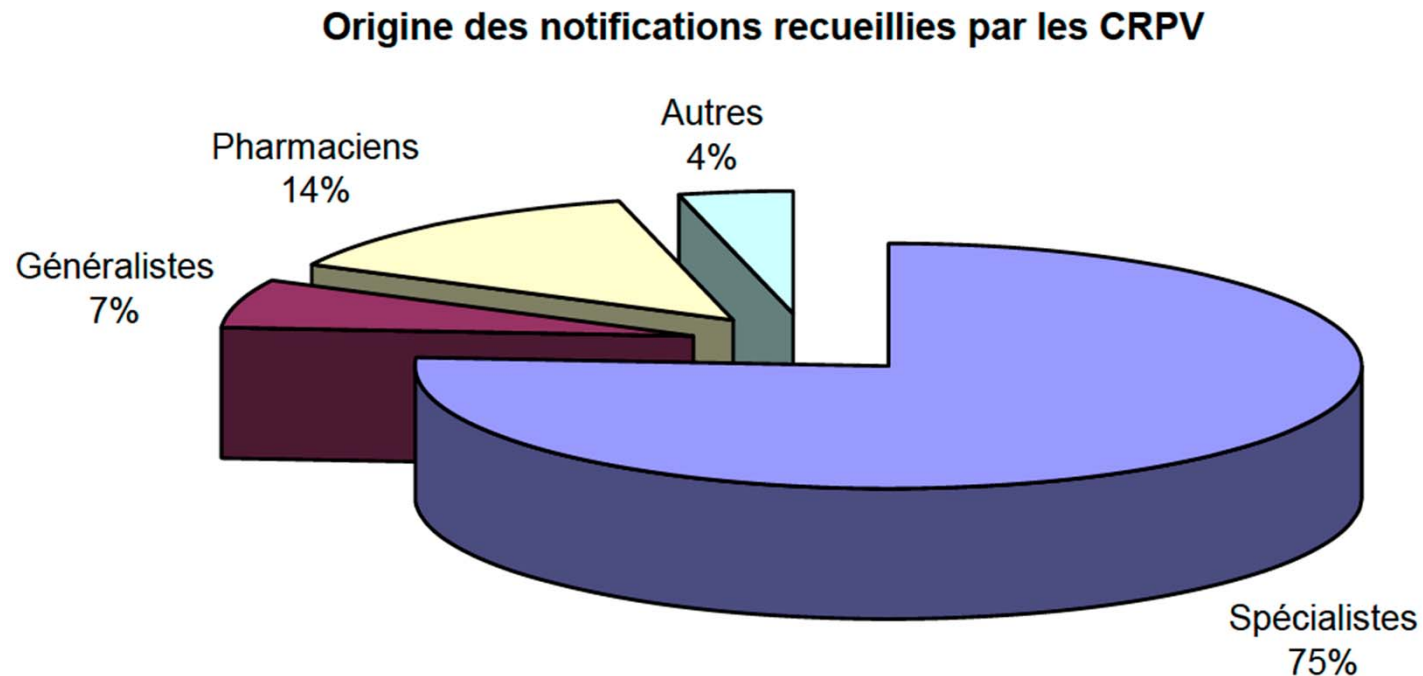
### Fiche de Pharmacovigilance

- doit comporter au minimum une source identifiable (le notificateur), un patient identifiable,
- le nom du produit suspecté et son numéro de lot, la nature de l'effet indésirable.
  
- idéalement doit être la plus complète possible :
- informations sur le patient (sexe, âge, poids, taille, département de résidence, antécédents, profession, etc.),
- médicaments pris (dénomination, numéro de lot, posologie, voies d'administration, date de début et de fin de traitement, indication etc.),
- description précise de l'effet indésirable (description, date d'apparition, évolution etc.).
- peuvent être associées des copies de compte-rendus d'hospitalisation, de courriers médicaux et d'examens complémentaires.
  
- la déclaration initiale peut être complétée à tout moment => le notificateur peut être recontacté si un suivi est nécessaire ou pour complément d'informations.
  
- **Confidentialité** du dossier de pharmacovigilance : assimilable à un dossier médical.  
=> secret de l'identité du notificateur, du patient et de ses informations personnelles et médicales.

## IV - Démarche Diagnostique face à un Symptôme Suspect d'Origine Médicamenteuse

*A titre d'exemple, en 2007, plus de 20 000 effets indésirables ont été recueillis par les CRPV dont la moitié concernait des effets indésirables graves.*

*Les laboratoires pharmaceutiques ont envoyé près de 148000 fiches de déclaration d'effets indésirables graves (fiches initiales et de suivi) dont plus de 22 000 concernaient des effets graves notifiés en France (incluant doublons et mises à jour), les autres provenaient des autres Etats Membres de l'Union européenne et des pays tiers.*



# V - Méthode d'Evaluation en Pharmacovigilance : Notification, Imputabilité, Epidémiologie

Pour remplir ses missions, la Pharmacovigilance fait appel à différentes méthodes :

## 1. Notification spontanée

- rendue **obligatoire** par le Code de la Santé Publique,
- représente **la base du système de pharmacovigilance**,
- irremplaçable pour déclencher les **alertes**.

**Alerte** : *information reçue ou émise, dont le contenu présente un caractère de gravité potentiel ou avéré nécessitant la mise en oeuvre, en urgence, d'actions correctives ou préventives.*

- les laboratoires pharmaceutiques titulaires d'AMM de médicament doivent déclarer à la CNPV toutes les réactions indésirables qui leur ont été notifiées.
- déclaration obligatoire tous les 6 mois pendant les 2 premières années de commercialisation, puis 1 fois par an pendant 2 ans, puis tous les 3 ans => *Periodic Safety Update Report*

# V - Méthode d'Evaluation en Pharmacovigilance : Notification, Imputabilité, Epidémiologie

## 2. Imputabilité

- recherche **d'imputabilité** : degré de causalité entre l'événement constaté et la prise du médicament.
- étude du rôle pour chaque médicament pris par un patient en utilisant la **méthode d'imputation**.

=> **imputabilité intrinsèque** (basée sur l'étude du cas clinique)

=> **imputabilité extrinsèque** (basée sur les connaissances bibliographiques).

=> permet de graduer une relation de causalité qualifiée :

- **d'exclue, improbable, possible, probable ou très probable,**

sans pouvoir estimer le potentiel de dangerosité du médicament dans l'absolu,  
ou l'importance du risque induit par le médicament dans une population.

***A retenir, le principe de la méthode d'imputation, avec ses différents critères permettant d'établir le score d'imputabilité.***

# V - Méthode d'Evaluation en Pharmacovigilance : Notification, Imputabilité, Epidémiologie

## 2. Imputabilité

### 2.1 - Imputabilité intrinsèque

#### 2.1.1. Critères chronologiques

- **délai** entre prise médicament et survenue de l'EIM => très suggestif, compatible, incompatible.
- **évolution de la réaction à l'arrêt du traitement** => régression, stabilisation ou aggravation  
=> qualifiée de suggestive, non concluante, et non suggestive.
- **réadministration (R)** du médicament incriminé, qu'elle soit fortuite ou volontaire  
=> qualifiée de positive (R+), négative (R-), non disponible ou non interprétable (R0).

# V - Méthode d'Evaluation en Pharmacovigilance : Notification, Imputabilité, Epidémiologie

## 2. Imputabilité

### 2.1 - Imputabilité intrinsèque

#### 2.1.1. Critères chronologiques

- **délai** entre prise médicament et survenue de l'EIM => très suggestif, compatible, incompatible.
- **évolution de la réaction à l'arrêt du traitement** => régression, stabilisation ou aggravation  
=> qualifiée de suggestive, non concluante, et non suggestive.
- **réadministration (R)** du médicament incriminé, qu'elle soit fortuite ou volontaire  
=> qualifiée de positive (R+), négative (R-), non disponible ou non interprétable (R0).

Réadministration	Délai de survenue						Incompatible
	Très suggestif			Compatible			
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
Evolution							
Suggestive	<b>C3</b>	<b>C3</b>	<b>C1</b>	<b>C3</b>	<b>C2</b>	<b>C1</b>	<b>C0</b>
Non concluante	<b>C3</b>	<b>C2</b>	<b>C1</b>	<b>C3</b>	<b>C1</b>	<b>C1</b>	<b>C0</b>
Non suggestive	<b>C1</b>	<b>C1</b>	<b>C1</b>	<b>C1</b>	<b>C1</b>	<b>C1</b>	<b>C0</b>

La combinaison des 3 critères chronologiques => **score chronologique intermédiaire C : chronologie vraisemblable (C3), plausible (C2), douteuse (C1) à incompatible (C0).**

# V - Méthode d'Evaluation en Pharmacovigilance : Notification, Imputabilité, Epidémiologie

## 2. Imputabilité

### 2.1 - Imputabilité intrinsèque

#### 2.1.2. Critères sémeiologiques

- signes cliniques et paracliniques (évocateurs d'un rôle du médicament),
- existence de facteurs favorisants validés, recherche d'autres causes,
- examens complémentaires spécifiques (L) en faveur du rôle du médicament.

# V - Méthode d'Evaluation en Pharmacovigilance : Notification, Imputabilité, Epidémiologie

## 2. Imputabilité

### 2.1 - Imputabilité intrinsèque

#### 2.1.2. Critères sémeiologiques

- signes cliniques et paracliniques (évocateurs d'un rôle du médicament),
- existence de facteurs favorisants validés, recherche d'autres causes,
- examens complémentaires spécifiques (L) en faveur du rôle du médicament.

	Sémeiologie					
	évocatrice d'un médicament ou facteurs favorisants			autres situations		
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
<b>Tests spécifiques</b>						
<b>Cause non médicamenteuse</b>						
absente	<b>S3</b>	<b>S3</b>	<b>S1</b>	<b>S3</b>	<b>S2</b>	<b>S1</b>
possible (ou non recherchée)	<b>S3</b>	<b>S2</b>	<b>S1</b>	<b>S3</b>	<b>S1</b>	<b>S1</b>

=> score sémiologique S : sémeiologie vraisemblable (S3), plausible (S2) ou douteuse (S1).



# V - Méthode d'Evaluation en Pharmacovigilance : Notification, Imputabilité, Epidémiologie

## 2.1 - Imputabilité intrinsèque

critères chronologiques + sémeiologiques => **score d'imputabilité intrinsèque (I) : imputabilité très vraisemblable (I4), à vraisemblable (I3), plausible (I2), douteuse (I1), incompatible (I0).**

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

# V - Méthode d'Evaluation en Pharmacovigilance : Notification, Imputabilité, Epidémiologie

## 2.1 - Imputabilité intrinsèque

critères chronologiques + sémeiologiques => **score d'imputabilité intrinsèque (I) : imputabilité très vraisemblable (I4), à vraisemblable (I3), plausible (I2), douteuse (I1), incompatible (I0).**

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

## 2.2 - Imputabilité extrinsèque

- basée sur une cotation de la bibliographie à 4 degrés
- \* B3 : effet notoire décrit dans au moins une des références habituelles comme le dictionnaire Vidal
- \* B2 : effet non notoire publié seulement une ou deux fois.
- \* B1 : effet ne correspondant ni à la définition des scores B3 et B2.
- \* B0 : effet tout à fait nouveau qui n'a jamais été publié et qui justifie une publication

# V - Méthode d'Evaluation en Pharmacovigilance : Notification, Imputabilité, Epidémiologie

## 3. Pharmaco-épidémiologie

- notification spontanée insuffisante pour évaluer tous les EIM

=> **méthodes pharmaco-épidémiologiques** pour évaluer l'efficacité et le risque d'un médicament à l'échelle de la population.

=> **affine la connaissance** des effets indésirables imputables à un médicament donné

=> détermine la **fréquence de survenue** et les **facteurs de risque**.

# V - Méthode d'Evaluation en Pharmacovigilance : Notification, Imputabilité, Epidémiologie

## 3. Pharmaco-épidémiologie

- notification spontanée insuffisante pour évaluer tous les EIM

=> **méthodes pharmaco-épidémiologiques** pour évaluer l'efficacité et le risque d'un médicament à l'échelle de la population.

=> **affine la connaissance** des effets indésirables imputables à un médicament donné

=> détermine la **fréquence de survenue** et les **facteurs de risque**.

### Différentes méthodes pharmaco-épidémiologiques :

- 1) les études cas témoins
- 2) les études rétrospectives dans le cas de médicaments anciens.
- 3) les études de cohorte de phase IV (suivi des sujets traités à l'aide d'examens répétés).
- 4) les études par croisement de fichiers nationaux et internationaux,  
(notamment pour des expositions médicamenteuses rares).

## VI - Gestion du Risque Sanitaire

### Tous les Etablissements de santé

- obligation de se doter d'un *système de veille sanitaire*.

=> *système de signalement* des évènements indésirables

=> *coordination des vigilances*.

devant tout problème survenant lors d'une hospitalisation, erreur responsable d'un EIM ou pas (absence d'effet indésirable mais risque potentiel)

=> déclaration nécessaire à une Unité hospitalière qui gère ce risque sanitaire.

## VI - Gestion du Risque Sanitaire

### Tous les Etablissements de santé

- obligation de se doter d'un *système de veille sanitaire*.

=> *système de signalement* des évènements indésirables

=> *coordination des vigilances*.

devant tout problème survenant lors d'une hospitalisation, erreur responsable d'un EIM ou pas (absence d'effet indésirable mais risque potentiel)

=> déclaration nécessaire à une Unité hospitalière qui gère ce risque sanitaire.

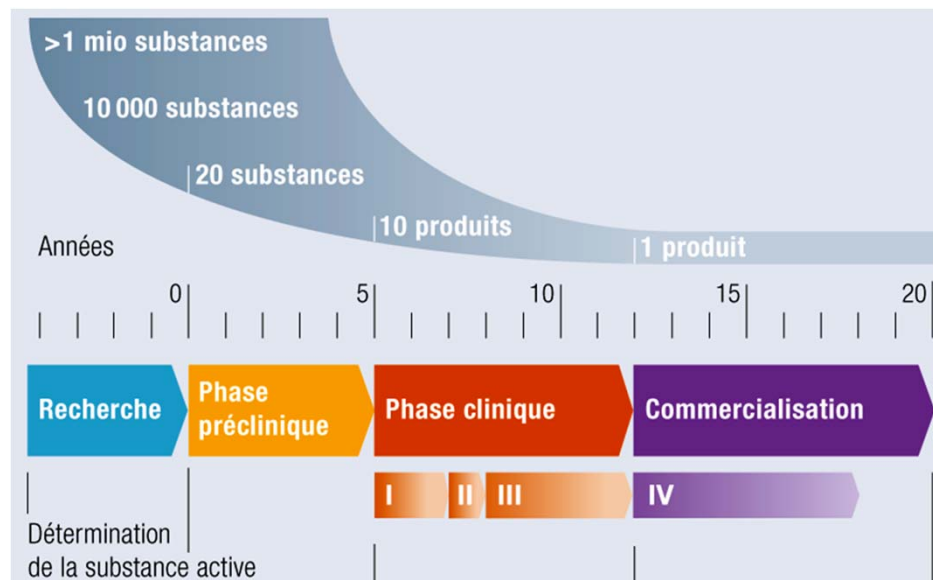
### Cette unité est chargée :

- d'analyser l'enchaînement des dysfonctionnements responsables du problème
- de déterminer les mesures correctives
- de définir les mesures préventives :
  - au sein de l'hôpital concerné
  - au niveau français (guichet "Erreurs médicamenteuses" de l'Afssaps)

# VII - De l'Effet Indésirable au Retrait du Médicament : Vie et Mort du Médicament

## 1. La Naissance d'un Nouveau Médicament

- 10 000 molécules criblées => 10 sont brevetées => 1 passe les tests + essais cliniques
  - processus de mise sur le marché long (> 10 ans) et coûteux (centaines de millions d'euros)
  - études **pré-cliniques et cliniques** indispensables **pour l'obtention de l'AMM**
  - AMM délivrée par l'Afssaps ou l'EMA
  - dossier de demande d'AMM évalué sur critères scientifiques (qualité, sécurité efficacité)
- => décision de mise sur le marché basée sur la comparaison du rapport bénéfices / risques  
=> médicament non proposé si les risques encourus sont supérieurs au bénéfice attendu !



# VII - De l'Effet Indésirable au Retrait du Médicament : Vie et Mort du Médicament

## **2. Les études pré-cliniques**

=> tests permettant une première caractérisation des molécules dont la dose létale 50 (DL50).

### **2.1 - Etudes de screening**

- efficacité testée sur systèmes moléculaires, cellulaires et sur l'animal.



# VII - De l'Effet Indésirable au Retrait du Médicament : Vie et Mort du Médicament

## 2. Les études pré-cliniques

=> tests permettant une première caractérisation des molécules dont la dose létale 50 (DL50).

### 2.1 - Etudes de screening

- efficacité testée sur systèmes moléculaires, cellulaires et sur l'animal.

### 2.2 - Tests de toxicologie

- préviennent certains effets secondaires de ces futurs médicaments ; tests sur cellules et animal

=> risques de mutagenèse, de tératogénèse, de toxicité des organes cibles.

# VII - De l'Effet Indésirable au Retrait du Médicament : Vie et Mort du Médicament

## 2. Les études pré-cliniques

=> tests permettant une première caractérisation des molécules dont la dose létale 50 (DL50).

### 2.1 - Etudes de screening

- efficacité testée sur systèmes moléculaires, cellulaires et sur l'animal.

### 2.2 - Tests de toxicologie

- préviennent certains effets secondaires de ces futurs médicaments ; tests sur cellules et animal  
=> risques de mutagenèse, de tératogénèse, de toxicité des organes cibles.

### 2.3 - Etudes de pharmacocinétique, de métabolisme du médicament

- sur animal => devenir du médicament dans l'organisme animal (absorption, métabolisme, distribution et son élimination).  
- si les résultats le permettent => expérimentations chez l'Homme.

# VII - De l'Effet Indésirable au Retrait du Médicament : Vie et Mort du Médicament

## 2. Les études pré-cliniques

=> tests permettant une première caractérisation des molécules dont la dose létale 50 (DL50).

### 2.1 - Etudes de screening

- efficacité testée sur systèmes moléculaires, cellulaires et sur l'animal.

### 2.2 - Tests de toxicologie

- préviennent certains effets secondaires de ces futurs médicaments ; tests sur cellules et animal  
=> risques de mutagenèse, de tératogénèse, de toxicité des organes cibles.

### 2.3 - Etudes de pharmacocinétique, de métabolisme du médicament

- sur animal => devenir du médicament dans l'organisme animal (absorption, métabolisme, distribution et son élimination).  
- si les résultats le permettent => expérimentations chez l'Homme.

### 2.4 - Méthodes alternatives

- préparations *in vitro* permettant de tester la toxicologie, la pharmacocinétique ou le métabolisme.  
- réduisent l'utilisation des modèles animaux et le coût sans pouvoir remplacer les modèles animaux.

# VII - De l'Effet Indésirable au Retrait du Médicament : Vie et Mort du Médicament

## 3. Les études cliniques

- que si résultats chez l'animal prometteurs et non dangereux
- essais cliniques chez l'homme pour tester **l'efficacité** et la **tolérance**
- **sujets volontaires** dans le cadre d'essais cliniques **strictement réglementés**.

=> **loi Huriet-Sérusclat** : autorise les recherches biomédicales sur l'être humain en précisant les conditions dans lesquelles elles doivent être conduites afin de protéger les personnes qui participent aux recherches biomédicales.

Avant de débiter, obtention d'un avis favorable d'un **Comité de Protection des Personnes** et d'une **autorisation de l'Afssaps** +++

# VII - De l'Effet Indésirable au Retrait du Médicament : Vie et Mort du Médicament

**Les essais cliniques comportent trois phases :**

## **3.1 - Phase I**

- évalue la **tolérance**, l'innocuité du médicament, sa **pharmacocinétique** et son métabolisme.
- **petits groupes** de **volontaires sains rémunérés**
- administration sous surveillance de quantités croissantes de la nouvelle molécule.

# VII - De l'Effet Indésirable au Retrait du Médicament : Vie et Mort du Médicament

Les essais cliniques comportent trois phases :

## 3.1 - Phase I

- évalue la **tolérance**, l'innocuité du médicament, sa **pharmacocinétique** et son métabolisme.
- **petits groupes** de **volontaires sains rémunérés**
- administration sous surveillance de quantités croissantes de la nouvelle molécule.

## 3.2 - Phase II

- évalue l'efficacité en recherchant la **dose optimale** (meilleur effet thérapeutique avec le moins d'effets secondaires) => vérifie que le **rapport efficacité /tolérance** est favorable
- **petit nombre** de **patients hospitalisés**.

# VII - De l'Effet Indésirable au Retrait du Médicament : Vie et Mort du Médicament

Les essais cliniques comportent trois phases :

## 3.1 - Phase I

- évalue la **tolérance**, l'innocuité du médicament, sa **pharmacocinétique** et son métabolisme.
- **petits groupes** de **volontaires sains rémunérés**
- administration sous surveillance de quantités croissantes de la nouvelle molécule.

## 3.2 - Phase II

- évalue l'efficacité en recherchant la **dose optimale** (meilleur effet thérapeutique avec le moins d'effets secondaires) => vérifie que le **rapport efficacité /tolérance** est favorable
- **petit nombre** de **patients hospitalisés**.

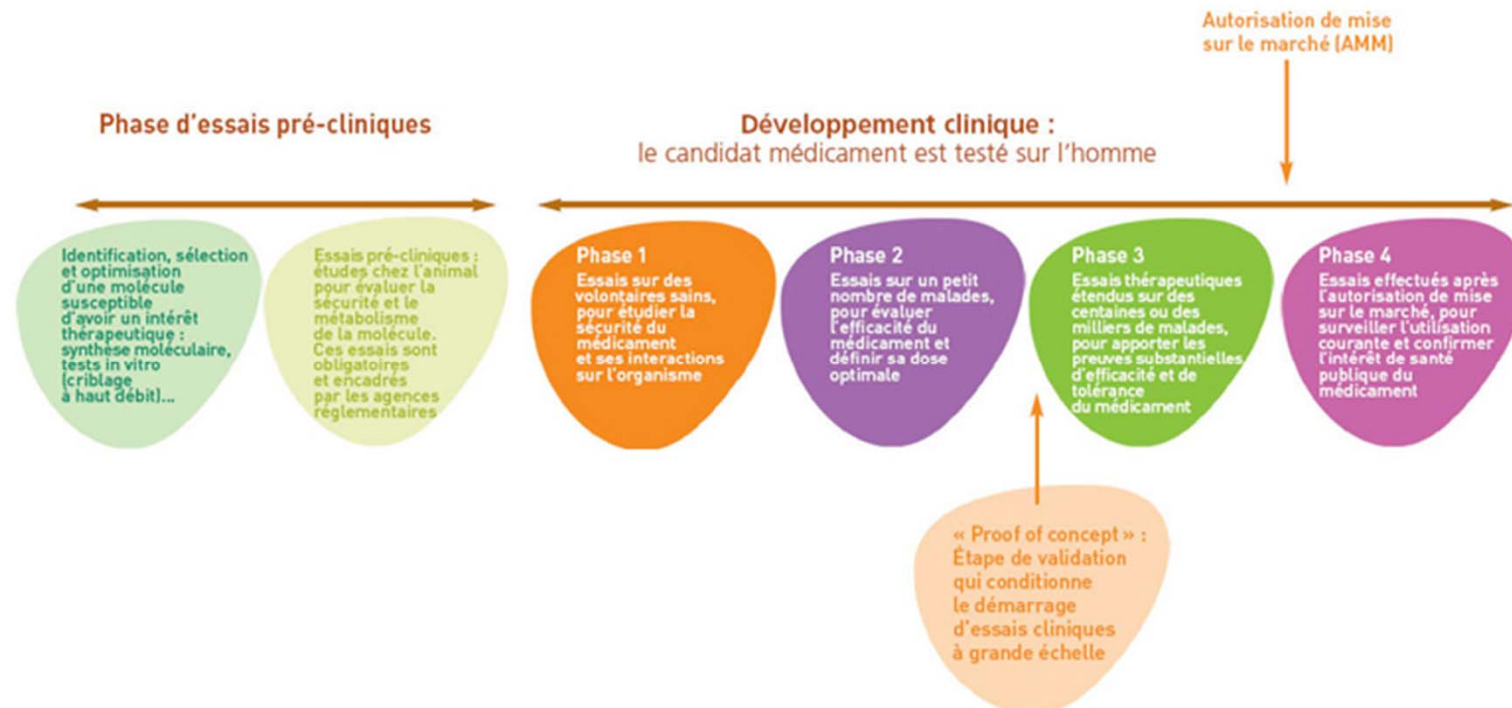
## 3.3 - Phase III

- études pivot, études comparatives d'efficacité versus un placebo ou une molécule de référence.
- conditions aussi proches que possible des conditions habituelles d'utilisation des traitements
- => vérifie le rapport efficacité / tolérance sur un **grand groupe** de **malades** (plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients).
- => identifie les **précautions d'emploi** et **risques d'interactions** avec d'autres produits.

# VII - De l'Effet Indésirable au Retrait du Médicament : Vie et Mort du Médicament

## 3.4 - Phase IV

- **après la mise sur le marché** du médicament, phase 4 "post-marketing ou post-commercialisation"
- **tout au long de la vie du médicament**,
- études cliniques + surveillance dans le cadre de la Pharmacovigilance.
- indispensable car les essais cliniques avant commercialisation ne concernent qu'un nombre limité de sujets et ne sont pas suffisamment longs pour objectiver des effets indésirables rares ou tardifs, ou affectant certains sujets à risque ou résultant d'interactions avec d'autres produits.





# VII - De l'Effet Indésirable au Retrait du Médicament : Vie et Mort du Médicament

## 4. Retrait du médicament : une modification du rapport bénéfice / risque

- Si **risques supérieurs aux bénéfices** => retrait du médicament en deux temps.
- accord conjoint des autorités de santé et du laboratoire pharmaceutique
- => retrait du médicament, des modalités et suivi des patients traités par le médicament retiré.
- => information aux prescripteurs et aux patients.
  
- retrait définitif ou temporaire, le temps de procéder à de nouvelles évaluations.

### Définitions :

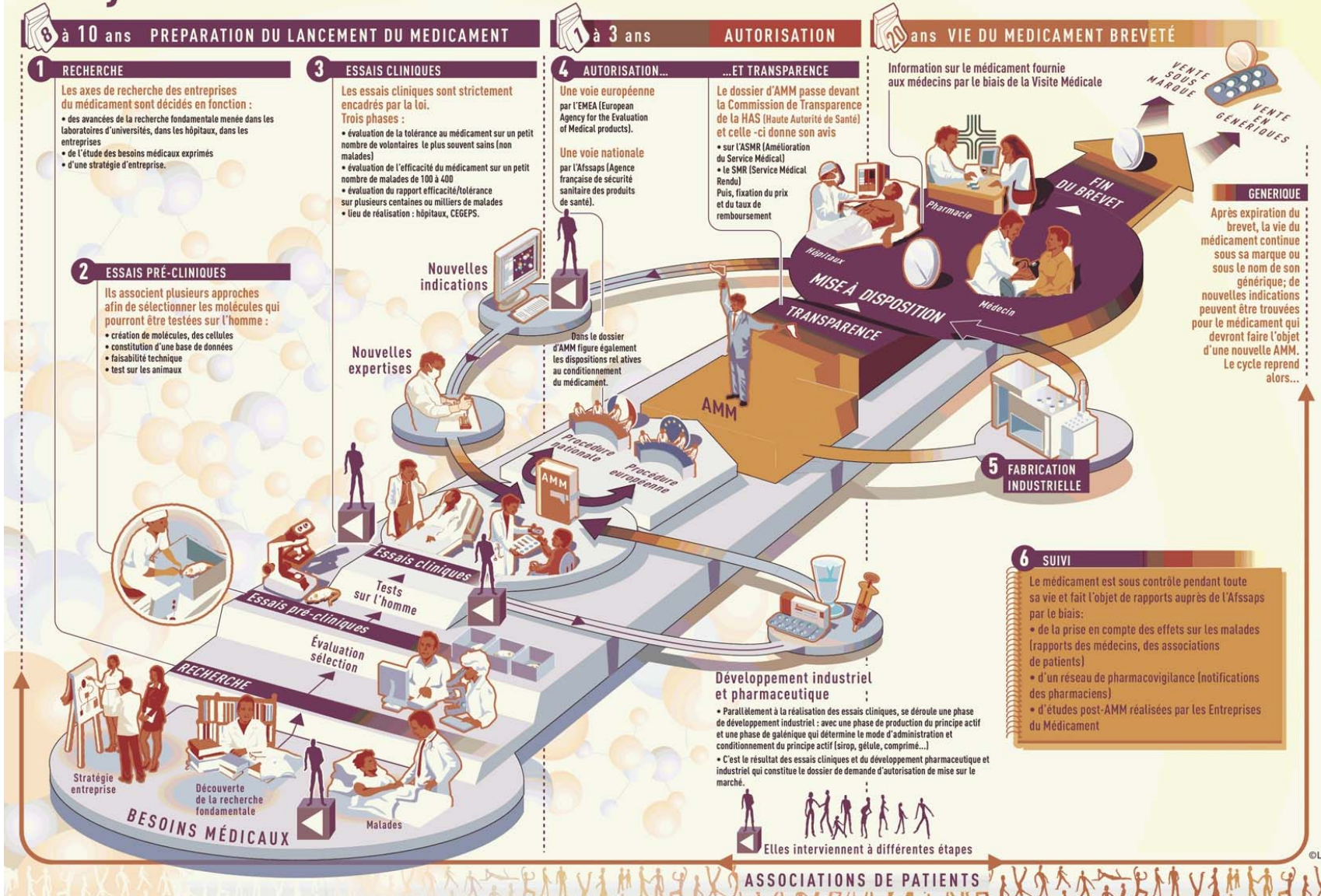
**Suspension d'un produit de santé** : Mesure temporaire qui fait provisoirement obstacle à la commercialisation, à la mise sur le marché, à l'utilisation et à la distribution d'un produit de santé à des fins préventives dans un intérêt de santé publique.

**Arrêt de Commercialisation** : Décision consistant en la cessation temporaire ou définitive de la mise à disposition du public d'un produit de santé.

**Retrait d'un produit de santé** : Mise en application de la décision de rappel : action de retirer la mise à disposition d'un produit de santé à des fins préventives dans l'intérêt de la santé publique.

# VII - De l'Effet Indésirable au Retrait du Médicament : Vie et Mort du Médicament

## Le cycle du médicament



## VIII - Conclusion

### **Pharmacovigilance : élément essentiel du dispositif de sécurité sanitaire**

=> surveiller les médicaments *après leur commercialisation* pour en améliorer la sécurité thérapeutique.

=> place importante dans *l'évaluation permanente* du *rapport bénéfice/risque* d'un médicament.

Ce système de veille sanitaire repose principalement sur la *notification spontanée* impliquant la participation de *tous les professionnels de santé*.

# Mentions légales

L'ensemble de cette œuvre relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle, littéraire et artistique ou toute autre loi applicable.

Tous les droits de reproduction, adaptation, transformation, transcription ou traduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Cette œuvre est interdite à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'université Joseph Fourier (UJF) Grenoble 1 et ses affiliés.

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits à l'Université Joseph Fourier (UJF) Grenoble 1, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.