

# LA PHARMACOVIGILANCE

## DEFINITION, FONCTIONNEMENT, OBLIGATIONS DE DECLARATION, INTERET POUR LE PRATICIEN

(181)

*Jean-Louis MONTASTRUC, Haleh BAGHERI et Agnès SOMMET*

### **OBJECTIFS PEDAGOGIQUES :**

- Savoir distinguer les effets pharmacodynamiques, toxiques, secondaires et indésirables d'un médicament
- Connaître la définition d'un effet indésirable « grave » et d'un effet indésirable « inattendu »
- Savoir déclarer un effet indésirable médicamenteux et s'obliger à le faire :
  - obligation, modalités, intérêts
  - rôle de la pharmacovigilance (fonctionnement, organisation)
  - critères d'imputabilité des effets indésirables médicamenteux
  - connaître les autres méthodes d'évaluation du risque médicamenteux (Pharmacoépidémiologie)
  - savoir ce qu'est un Plan de Gestion des Risques
- Place des médecins en PharmacoVigilance: rôle, responsabilités, obligations
- Connaître l'organisation des Systèmes Nationaux et Européens de PharmacoVigilance

---

### **PLAN**

#### **1- DEFINITION DE LA PHARMACOVIGILANCE**

- 1.1 - Les Effets Pharmacodynamiques.
- 1.2 - Les Effets Secondaires
- 1.3 - Les Effets Toxiques.
- 1.4 - Les Effets Indésirables.

#### **2 - ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE**

- 2.1 - Le Système National de PharmacoVigilance
  - 2.1.1 - Les Professionnels de Santé
  - 2.1.2 - Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance
  - 2.1.3 - La Commission Nationale de Pharmacovigilance et son Comité Technique
  - 2.1.4 - Les firmes pharmaceutiques
- 2.2 -. Le système Européen de PharmacoVigilance

#### **3 - LA PHARMACOVIGILANCE EN PRATIQUE**

- 3.1 - Que déclarer ?
- 3.2 - Qui doit déclarer ?
- 3.3 - A qui déclarer ?
- 3.4 - Quand déclarer ?
- 3.5 - Comment déclarer ?

#### **4- CONCLUSION**

**ANNEXE 1:** Fiche de déclaration des effets indésirables médicamenteux au CRPV de Toulouse

**ANNEXE 2 :** Critères d'imputabilité des effets indésirables médicamenteux

**ANNEXE 3 :** QU'EST-CE QU'UN PLAN DES RISQUES (PGR) ?

**ANNEXE 4 :** CAS PARTICULIER DE LA PHARMACOVIGILANCE DES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG (MDS)

Dès l'autorisation de mise sur le marché (AMM), débute la phase IV d'études des médicaments. Des années durant, elle doit chercher à :

1. Recenser les effets indésirables et identifier les interactions médicamenteuses fâcheuses établissant ainsi les critères d'innocuité : *PharmacoVigilance*
2. Vérifier, affiner et éventuellement étendre (chercher des exemples) ou restreindre les indications thérapeutiques : *Vérification\_Thérapeutique*
3. Evaluer et quantifier sur de grandes populations, en situation réelle, l'efficacité, le risque et l'usage des médicaments : *Pharmacoépidémiologie*
4. Etudier l'ensemble des conséquences médico-économiques imputables à l'usage du médicament : *Pharmacoéconomie*.

## 1- DEFINITION DE LA PHARMACOVIGILANCE

Tout médicament possède au moins un effet, c'est-à-dire la propriété de modifier le fonctionnement d'un organisme vivant. On distingue classiquement :

**1.1- Les Effets Pharmacodynamiques.** Ils caractérisent l'action de la substance : effet hypotenseur, effet anti inflammatoire... Ces effets, mis en évidence en pharmacologie expérimentale (modèles cellulaires ou animaux) puis humaine (phases I, II), et validés par les essais de phase III se produisent (aux adaptations de posologie près) chez tous les sujets. L'effet pharmacodynamique le plus intéressant sur le plan clinique sera développé et étudié en phase III pour préciser l'indication (dans nos exemples anti-hypertenseur, antalgique...) et aboutir à l'indication clinique donnée par les Agences de Régulation (CHMP de L'Agence Européenne du Médicament EMEA ou Commission d'AMM de l'AFSSaPS Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé).

**1.2- Les Effets Secondaires** (encore appelés **latéraux**) ou effets en rapport avec une propriété pharmacologique *annexe* du médicament (et donc *connue*).

Exemple :

- effet antinaupathique des antihistaminiques H1 lié à la propriété atropinique
- hypotension orthostatique des antidépresseurs imipraminiques liée à leur action alpha-adrénergique.

Un effet secondaire peut être ou non nocif.

**1.3- Les Effets Toxiques.** Consécutifs à l'absorption de posologies excessives (c'est-à-dire *suprathérapeutiques*) du médicament et survenant de façon constante chez tous les sujets (bien différencier effets toxiques et indésirables).

**1.4- Les Effets Indésirables.** Il s'agit de *réactions nocives et non voulues, se produisant aux posologies normalement utilisées ou résultant d'un mésusage d'un Médicament*.

On définit le " *mésusage* " d'un Médicament comme son utilisation non conforme aux recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (attention aux prescriptions hors AMM).

En fonction du *mécanisme* de survenue, on qualifie les effets indésirables médicamenteux d'effets de *type A* (*pour Augmented*, c'est-à-dire résultant d'une exagération de l'effet pharmacodynamique du médicament) et effets de *type B* (*pour Bizarre*, c'est-à-dire non expliqués par les propriétés pharmacodynamiques et généralement de type anaphylactique).

On classe les effets indésirables médicamenteux en **Attendus** (c'est-à-dire

mentionnés dans les RCP) ou **inattendus** (c'est-à-dire non mentionnés dans les RCP).

La fréquence des effets indésirables s'accroît lors des associations médicamenteuses (toujours vérifier les ordonnances comportant plusieurs médicaments).

L'étude des effets indésirables des Médicaments s'appelle la **PharmacoVigilance**. **La pharmacovigilance a pour objet la surveillance et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain**. Elle comprend :

- *Le recueil basé sur la notification spontanée des effets indésirables* par les professionnels de santé et les industriels avec l'appui du réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance
- *L'enregistrement et l'évaluation* de ces informations
- *La mise en place d'enquêtes ou d'études* pour analyser les risques, la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques
- *L'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament* en fonction des données recueillies
- *La prise de mesures correctives* (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit) et la communication vers les professionnels de santé et le public
- la communication et la diffusion de toute *information* relative à la sécurité d'emploi du médicament
- la participation à la politique de santé publique de lutte contre la *iatrogénie médicamenteuse*

La PharmacoVigilance concerne tous les médicaments "classiques" (anciens ou nouveaux) mais aussi ce qui rentre désormais dans la définition du Médicament : produits stables dérivés du sang (albumine, facteurs de la coagulation, immunoglobulines, colles biologiques... voir annexe 4), contraceptifs, produits de contraste, vaccins et autres médicaments immunologiques (allergènes, toxines, sérum...), produits de thérapie cellulaire ou géniques, médicaments radiopharmaceutiques, insecticides, acaricides destinés à être appliqués sur l'homme, préparations magistrales, médicaments homéopathiques...

La pharmacovigilance reste une étape *obligatoire* dans l'étude de tout médicament après sa commercialisation (phase IV). En effet, les études de phase I, II, III ne s'adressent qu'à un *nombre restreint de sujets* (quelques centaines) et le plus souvent dans des *conditions privilégiées* : milieu hospitalier, surveillance intensive, essais de durée limitée, minimum d'associations médicamenteuses ou d'utilisation chez les sujets à risque (enfant, personnes âgées, femme enceinte, insuffisants rénaux ou hépatiques...). Après sa commercialisation, le médicament se prescrit avec moins de précaution et des effets indésirables jusque-là méconnus peuvent apparaître. Si ce produit provoque un effet indésirable chez un très faible pourcentage de malades (1 pour 1000 par exemple), celui-ci a très peu de chance d'avoir été observé avant l'AMM. Si l'effet est mineur et peu gênant, ceci tirera à peu de conséquence. Mais si la réaction s'avère "grave", on comprend le risque dès lors que le médicament peut être dans le premier mois prescrit à près de 100 000 malades (s'il s'agit d'une classe pharmacologique d'utilisation fréquente). Aucun système, aucun essai clinique ne permettront de supprimer complètement ce risque. La PharmacoVigilance permet de l'identifier, de le quantifier et de le prévenir.

**En définitive, les essais cliniques sont adaptés à la validation de l'effet clinique du médicament, mais surtout pas à la détection des effets indésirables.**

## 2 – ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE

Comme toute activité sur le Médicament (par exemple l'AMM), la PharmacoVigilance s'organise autour d'un système national dans le cadre d'une politique européenne.

### 2.1 Le Système National de PharmacoVigilance

Il comprend un échelon national composé de l'Afssaps (département de pharmacovigilance) et de la Commission Nationale de PharmacoVigilance et de son Comité Technique et un échelon régional comprenant les Centres Régionaux de PharmacoVigilance (CRPV). Les autres acteurs sont les professionnels de santé, les patients et/ou les associations de patients et les firmes pharmaceutiques. Ce système s'intègre dans une organisation européenne de la pharmacovigilance (groupe de travail européen de pharmacovigilance/eudravigilance) et de l'évaluation du médicament (agence européenne du médicament : EMEA). Le département de pharmacovigilance de l'AFSSaPS échange avec des institutions internationales telles que l'OMS qui dispose d'un centre collaborateur de référence en pharmacovigilance (Uppsala Monitoring Center) ou avec d'autres autorités de santé (aux USA, au Japon) ...

#### 2.1.1 Rôle des professionnels de santé

**Art. R 5144-19 " Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable « grave » ou « inattendu », susceptible d'être dû à un médicament, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au Centre Régional de PharmacoVigilance ".**

Les professionnels de santé jouent un rôle fondamental dans le système national de pharmacovigilance. En effet, ce sont eux qui sont habilités, d'une part à prescrire les médicaments, à les administrer ou à les délivrer et, d'autre part, à assurer le suivi médical des patients. **La pharmacovigilance repose sur le signalement, sans délai, par les professionnels de santé, des effets indésirables « graves » ou « inattendus » susceptibles d'être dus à un médicament.** Dès qu'ils soupçonnent un lien, *même s'il n'est pas certain*, une déclaration doit être effectuée auprès du Centre Régional de PharmacoVigilance. Cette déclaration est *obligatoire*.

Dans cette définition, Il faut souligner que tout effet indésirable " GRAVE " doit être obligatoirement déclaré, *même s'il est connu* (ou déjà mentionné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du Dictionnaire Vidal).

#### 2.1.2 Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)

Ils sont au nombre de 31 en France, installés dans chaque CHU au sein des Services de Pharmacologie Clinique (voir liste, adresse et numéro de téléphone dans les premières pages du Vidal).

Recueillir, évaluer, étudier les effets indésirables médicamenteux et informer le prescripteur sont les quatre missions des CRPV et de la PharmacoVigilance.

##### 2.1.2.1 Recueil des effets indésirables

C'est aux CRPV (et non pas aux firmes pharmaceutiques) que les professionnels de santé doivent adresser leurs notifications d'effets indésirables médicamenteux. Dans certains hôpitaux, le CRPV visite régulièrement les services hospitaliers pour faciliter le relevé des effets indésirables médicamenteux.

## 2.1 2 2 Enregistrement, évaluation et exploitation des données

Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance évaluent chaque observation et établissent un lien de causalité entre la pathologie observée et la prise du médicament. Pour une observation donnée, le Centre de Pharmacovigilance détermine ainsi l' " *imputabilité* ", c'est-à-dire la responsabilité du (ou des) médicament(s) suspecté(s) dans la survenue de l'effet indésirable (voir annexe 2).

Une fois analysés, validés et imputés, les observations d'effets indésirables médicamenteux sont enregistrées dans la *Banque Nationale de Pharmacovigilance* (transmise à l'AFSSaPS puis à l'OMS). Cette base existe depuis 1985 et enregistre environ 25 000 observations nouvelles chaque année. Elle s'avère donc comme une source unique d'informations sur les effets indésirables médicamenteux.

### 2.1.2.3 Travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments

Les CRPV sont chargés des enquêtes et études sur la iatrogénie médicamenteuse. Il peut s'agir du bilan des effets indésirables d'un (ou plusieurs) Médicament (s) à partir des observations enregistrées dans la banque française de Pharmacovigilance ou encore d'*études pharmacoépidémiologiques* (travail sur des bases de données de prescription, enquêtes type cas-témoin, cohortes...) mises en œuvre pour quantifier le risque d'effet indésirable d'un médicament.

Les CRPV sont aussi chargés du suivi des Plans de Gestion des Risques (PGR) (voir annexe 3).

### 2.1.2.4 Information : Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance sont aussi des Centres de Renseignements et d'Information sur le Médicament.

Les CRPV assurent aussi la diffusion et l'explication des conclusions des enquêtes de pharmacovigilance. Ils publient des *bulletins* d'information indépendants et objectifs sur le Médicament. La revue du CRPV de Toulouse BIP (Bulletin d'Information sur le Médicament BIP31 .fr) est envoyée gratuitement sur simple demande à [pharmacovigilance.toulouse@cict.fr](mailto:pharmacovigilance.toulouse@cict.fr) ou est disponible sur le site internet du CRPV <http://www.bip31.fr/>

Les Centres de Pharmacovigilance assurent une *permanence téléphonique* et donnent toute information sur les effets indésirables et contre-indications, les interactions médicamenteuses, les utilisations dans les populations à risque... Cet échange d'informations permet le développement du " bon usage du médicament ".

Les CRPV participent aussi activement à la *lutte contre la iatrogénie*. Par exemple, au Comité de Iatrogénie de l'AFSSaPS, les CRPV ont contribué largement aux campagnes d'information sur la bonne prescription des AVK ou encore des Héparines (HBPM ou HNF).

Ils assurent également une mission *d'information* en matière de pharmacovigilance, notamment en renseignant les professionnels de santé et en participant à leur formation et en faisant remonter les informations portées à leur connaissance au niveau de l'AFSSaPS (usage abusif, mésusage, produit défectueux...). **C'est à eux (et non aux firmes pharmaceutiques) que doivent s'adresser les médecins suspectant un effet indésirable ou désirant une information** sur un médicament ou son utilisation en cas d'interactions médicamenteuses, d'insuffisances hépatique, rénale, chez la femme enceinte ou allaitant ou le sujet âgé.

### **2.1.3 Rôle de la Commission Nationale de PharmacoVigilance et son Comité Technique**

La Commission Nationale de PharmacoVigilance est composée de membres de droit (présidents de la DGS, DHOS, Afssaps, INSERM...) et de 33 nommés. Ces derniers sont des médecins ou des pharmaciens choisis en fonction de leurs compétences dans les différents domaines d'activité ayant trait à la pharmacovigilance (pharmacologues, pharmacoépidémiologistes, cliniciens, pharmaciens, toxicologues) mais aussi des représentants de différentes instances (Comité Technique de Toxicovigilance, Associations de malades et d'usagers du système de santé, associations de consommateurs, les entreprises exploitant des médicaments). Cette commission a pour missions :

- D'évaluer les informations sur les médicaments et produits à usage humain ;
- De proposer les enquêtes et travaux utiles à l'exercice de la pharmacovigilance ;
- De donner un avis au directeur général de l'Afssaps sur les mesures à prendre pour faire cesser les incidents et accidents liés à l'emploi des médicaments et produits.

Le Ministre chargé de la santé a la possibilité de saisir la Commission nationale de pharmacovigilance sur toute question ayant trait à son domaine de compétence pour recueillir son avis. Les [comptes rendus des réunions](http://www.afssaps.fr) sont mis en ligne sur le site de l'AFSSaPS [http://www.afssaps.fr/](http://www.afssaps.fr)

Le Comité technique de pharmacovigilance, composé des membres de droit de la Commission Nationale de PharmacoVigilance et d'un représentant de chaque CRPV est chargé de préparer les travaux de la Commission nationale de pharmacovigilance. Il se réunit chaque mois à l'Afssaps et a pour missions :

- De coordonner et évaluer les informations relatives aux effets indésirables des médicaments et produits ;
- De proposer, mettre en place et évaluer les enquêtes demandées aux centres régionaux de pharmacovigilance et aux industriels.

### **2.1 4 Rôle des firmes pharmaceutiques**

Toute entreprise exploitant un médicament ou produit à usage humain doit mettre en place un service de pharmacovigilance dans le but d'assurer le recueil, l'enregistrement et l'évaluation des informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dus à des médicaments. Ce service est placé sous la responsabilité d'un médecin ou pharmacien justifiant d'une expérience en matière de pharmacovigilance. Le responsable de pharmacovigilance doit veiller au respect des obligations de déclaration de pharmacovigilance auprès de l'Afssaps :

- Déclaration immédiate des effets indésirables « graves »,
- Envoi de rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance appelés PSUR (*Periodic Safety Update Report*) contenant l'ensemble des données de pharmacovigilance recueillies sur le plan national et international par le laboratoire pendant la période considérée,
- Réponse aux demandes du directeur général de l'Afssaps,
- Transmission de toute autre information présentant un intérêt pour l'évaluation du rapport bénéfice/risque d'un médicament,
- Proposition de plan de gestion des risques (voir définition en *annexe 3*).

Les entreprises du médicament travaillent avec l'Afssaps et les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) dans le cadre des enquêtes de pharmacovigilance relatives aux médicaments ou produits qu'ils exploitent.

## 2.2 Le Système Européen de Pharmacovigilance

Il existe désormais une *organisation européenne* pour l'autorisation et la surveillance des médicaments. La création le 1er janvier 1995 de l'Agence Européenne des Médicaments : EMEA (European Medicines Evaluation Agency) implantée à Londres a permis d'organiser et de structurer un système de pharmacovigilance au niveau communautaire. Cette structure reproduit l'organisation française : recueil et validation décentralisés au niveau de chaque état membre, évaluation et avis et/ou décision centralisés au niveau européen à l'EMEA par l'intermédiaire du comité des médicaments à usage humain (CHMP qui est la Commission d'AMM Européenne) et de son *groupe de travail européen de pharmacovigilance*.

Ce groupe de travail (dit « *Pharmacovigilance Working Party* ») réunit les responsables des départements de pharmacovigilance de chacun des 27 états membres ainsi qu'un représentant de la commission européenne et du secrétariat de l'EMEA. Il s'agit d'un véritable forum européen de discussion et d'échanges en pharmacovigilance qui peut être saisi à la demande du CHMP ou des états membres. Il peut aussi bien aborder les problèmes de sécurité d'emploi rencontrés après l'AMM qu'en cours d'évaluation des dossiers d'AMM si besoin. Il permet aussi des échanges réguliers avec la FDA (Food and Drug Administration ou agence américaine de régulation des médicaments et des produits alimentaires).

Ce système européen permet :

- Une identification/communication rapide et efficace sur les problèmes de pharmacovigilance
- Une coopération dans l'évaluation des risques liés à l'utilisation des médicaments
- La prise de mesures pour répondre à un problème de pharmacovigilance
- Et une information commune sur les médicaments

Il existe une base de données européenne de Pharmacovigilance (appelée EudraVigilance) dont l'objectif est de :

- Développer les outils permettant le traitement et la transmission électronique d'observations individuelles de pharmacovigilance
- Et d'améliorer la communication et faciliter la collaboration en pharmacovigilance entre les autorités compétentes

## 3-LA PHARMACOVIGILANCE EN PRATIQUE

### 3.1 Que déclarer?

***En priorité et de façon obligatoire, les effets « graves » et aussi les effets « inattendus »***

- Tout effet indésirable « **grave** » (léthal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale).
- Tout effet « **inattendu** » (dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le RCP).

- Mais aussi tout effet que vous jugez **pertinent** de déclarer en dehors de ces définitions

Il faut déclarer tout effet indésirable soit « grave » soit « inattendu » et non pas seulement les effets indésirables « graves » et « inattendus » !

**NB 1:** La loi indique que la déclaration par un médecin concerne les effets indésirables d'un médicament " *Qu'il l'ait ou non prescrit* " : cette obligation de déclaration concerne les médicaments prescrits par le médecin lui-même ou un autre confrère. Il n'y a aucun caractère disconfraternel à déclarer un effet indésirable d'un médicament prescrit par un confrère : la seule chose qui compte, c'est la sécurité et l'intérêt du patient !

**NB2 :** Ne pas confondre effets indésirables « graves » (« serious » en anglais) et effets indésirables « sévères ». La sévérité concerne l'intensité de l'effet. En pratique, en Pharmacovigilance, on parle d'effet indésirable « grave » (ou non « grave ») et on ne s'intéresse que secondairement à la sévérité. Le caractère « sévère » ou non d'un effet indésirable médicamenteux ne rentre d'ailleurs pas en ligne de compte pour le caractère obligatoire de la déclaration au CRPV.

### **3.2 Qui doit déclarer?**

#### ***Les professionnels de santé***

En priorité les prescripteurs : médecins, chirurgiens-dentiste et sage femme. Cependant, tout autre professionnel de santé (pharmacien, infirmier, kinésithérapeute...) ayant observé un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit peut également en faire la déclaration auprès du centre régional de pharmacovigilance dont il dépend

### **3.3 A qui déclarer?**

#### ***Au Centre Régional de Pharmacovigilance***

et non pas à la firme pharmaceutique commercialisant le médicament suspect)

### **3.4 Quand déclarer?**

**Immédiatement** pour les effets « graves » ou « inattendus » ; pas de délai défini pour les autres.

### **3.5 Comment déclarer ?**

La transmission de l'information sur les effets indésirables entre le praticien et le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) doit se faire par le moyen le plus simple pour le déclarant:

- *courrier postal* : simple lettre ou en remplissant la fiche de déclaration de pharmacovigilance (voir exemplaire ci-joint).
- *appel téléphonique* : tel CRPV de Toulouse : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique)
- *fax* : CRPV de Toulouse : 05 61 25 51 16
- *courrier électronique* : [pharmacovigilance.toulouse@cict.fr](mailto:pharmacovigilance.toulouse@cict.fr)
- *site internet* : <http://www.bip31.fr/>

Tous les numéros et adresses des CRPV figurent dans les premières pages du dictionnaire Vidal.

L'idéal reste, bien sûr, l'utilisation de la **fiche de pharmacovigilance** (annexe 1) qui sera adressée au CRPV par courrier postal ou électronique.

Une déclaration doit comporter au minimum les informations suivantes :

- Une source identifiable (le notificateur),
- Un patient identifiable,
- Le nom du produit suspecté et le numéro de lot (indispensable pour la traçabilité du médicament dérivé du sang),
- La nature de l'effet indésirable.

La notification peut aussi comprendre des copies de comptes-rendus d'hospitalisation, de courriers médicaux et d'examens complémentaires.

#### **4- CONCLUSION**

La Pharmacovigilance et les CRPV permettent l'évaluation du rapport bénéfique/risque des Médicaments en situation réelle de prescription (c'est-à-dire hors des conditions artificielles de l'essai clinique en double insu, comparatif avec tirage au sort)

La Pharmacovigilance et les CRPV, structures indépendantes d'informations validées sur le Médicament, aident le prescripteur à choisir, pour un patient donné, le Médicament le plus actif et le mieux étudié pour le moindre risque d'effets fâcheux.

La Pharmacovigilance et les CRPV sont, pour les prescripteurs les structures de référence d'informations sur le Médicament.

# ANNEXE 1

## FICHE DE DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX AU CRPV DE TOULOUSE

**CENTRE MIDI-PYRENEES DE PHARMACOVIGILANCE, DE  
PHARMACOEPIDEMIOLOGIE ET D'INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT**

Internet : <http://www.bip31.fr>  
Courriel : [pharmacovigilance.toulouse@cict.fr](mailto:pharmacovigilance.toulouse@cict.fr)

### DECLARATION D'UN EFFET INDESIRABLE MEDICAMENTEUX

**PATIENT :** Nom (3 premières lettres)      Prénom (première lettre)      Département de résidence  
Date de Naissance:      Sexe     M     F  
Poids (kg) :      Taille (cm) :      Antécédents :  
Patient hospitalisé à cause de l'effet indésirable :     oui     non

### MEDICAMENT(S), suspects ou non

Dénomination	Posologie / voie	Date de début de prise	Si arrêt, date de fin de prise	Motif de prescription

### EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Effet(s) indésirable(s)	Date de survenue	Date de fin éventuelle	Evolution (favorable, séquelles, décès, non encore rétabli, interruption de grossesse, malformation, inconnue)

**Description du cas :** *clinique, chronologie des événements, traitement correcteur éventuel, diagnostics différentiels éliminés, récurrence des troubles en cas de réintroduction du médicament ou d'un médicament apparenté, ... Le cas échéant, merci de joindre tout compte-rendu d'hospitalisation ou de consultation et/ou tout bilan biologique en rapport avec l'effet suspecté.*

*Si l'effet indésirable concerne une femme enceinte ou un bébé, merci d'indiquer de façon précise la chronologie des événements ainsi que le retentissement de l'effet sur la maman ou le bébé.*

**PRATICIEN DECLARANT**

e-mail :

Téléphone :

Cachet

Fait à \_\_\_\_\_, le \_\_\_\_

**TSVP**

**CENTRE MIDI-PYRENEES DE PHARMACOVIGILANCE, DE  
PHARMACOEPIDEMOLOGIE ET D'INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT**

Internet : <http://www.bip31.fr>

Courriel : [pharmacovigilance.toulouse@cict.fr](mailto:pharmacovigilance.toulouse@cict.fr)

**Que peut vous apporter le Centre de Pharmacovigilance de Toulouse ?**

**LES REPONSES A VOS QUESTIONS SUR LE MEDICAMENT** (voir coordonnées ci-dessous)

Le Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance est au service de tous les professionnels de santé des secteurs hospitaliers et libéraux de la région Midi-Pyrénées (médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, infirmiers, kinésithérapeutes, préparateurs en pharmacie,...) pour tout sujet concernant le Médicament:

- ◆ **Recueil et analyse** de toute suspicion d'effet indésirable dû à un médicament afin d'établir le lien de causalité
- ◆ **Réponse à vos questions sur le médicament :**
  - Effets indésirables médicamenteux
  - Posologie, indications, contre-indications,...
  - Interactions médicamenteuses.
- ◆ **Aide à la prescription** chez les populations à risque (insuffisants rénaux, sujets âgés, enfants, femme enceinte ou allaitant...)
- ◆ **Evaluation des risques** d'une exposition médicamenteuse pendant la **grossesse** et aide à la prescription chez la **femme enceinte ou allaitant**
- ◆ Diffusion gratuite trimestrielle du Bulletin d'Informations sur le Médicament ([www.bip31.fr](http://www.bip31.fr)). A demander en indiquant votre adresse e-mail

**DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES AU CRPV**

La Pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation de médicaments (ou des produits apparentés, y compris médicaments dérivés du sang).

**QUI DOIT DECLARER ?** *Tous les professionnels de santé*

**QUE FAUT-IL DECLARER ?** Tout effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament (prescrit ou non par le praticien notificateur). La déclaration *des effets indésirables "GRAVES<sup>1</sup>" ou "INATTENDUS<sup>2</sup>"* au Centre Régional de Pharmacovigilance est obligatoire (décret du 13/03/1995):

- 1 **Effet indésirable "GRAVE"** est un effet :
  - entraînant ou prolongeant une hospitalisation,
  - entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables,
  - déterminant une anomalie ou une malformation congénitale
  - mettant en danger la vie du patient
  - entraînant la mort.
- 2 **Effet indésirable inattendu** : non répertorié dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (Dictionnaire Vidal®).

**COMMENT DECLARER ?**

Soit par **courrier** : par une simple lettre accompagnée du compte-rendu (anonyme) d'hospitalisation ou de consultation, ou à l'aide de la fiche de déclaration au verso au :

Professeur Jean-Louis MONTASTRUC  
Service de Pharmacologie Clinique - Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance  
Faculté de Médecine  
37, allées Jules-Guesde  
31000 TOULOUSE

Soit par **téléphone** : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique)  
Soit par **fax** : 05 61 25 51 16  
Soit par **E-mail** : [pharmacovigilance.toulouse@cict.fr](mailto:pharmacovigilance.toulouse@cict.fr)

**SI VOUS SOUHAITEZ RECEVOIR LE BULLETIN TRIMESTRIEL D'INFORMATION DE PHARMACOVIGILANCE**

Merci de nous signaler votre adresse courriel à [montastruc@cict.fr](mailto:montastruc@cict.fr)

## **ANNEXE 2**

# **CRITERES D'IMPUTABILITE DES EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX**

L'imputabilité est une démarche de type probabiliste. La méthode utilisée par la pharmacovigilance française consiste à apprécier le lien de causalité possible pour chaque médicament. Etablie par le CRPV, elle sépare imputabilité " intrinsèque " et imputabilité " extrinsèque ".

### **1-L'imputabilité " intrinsèque " (I)** (voir table d'imputabilité page suivante)

Elle concerne le lien de causalité entre l'effet indésirable observé et les divers médicaments pris par le malade. Elle repose sur l'analyse de critères chronologiques et sémiologiques.

#### **1.1 Les critères Chronologiques (C)**

- délai de survenue de l'effet indésirable (« *challenge* »),
- évolution à l'arrêt (« *dechallenge* »)
- réintroduction éventuelle (positive ou négative) (« *rechallenge* »).

Ces critères permettent d'obtenir un score " chronologique " (" C ") allant de C 0 (" chronologie paraissant exclue ") à C 3 (" chronologie vraisemblable ").

#### **1.2 Les critères Sémiologiques (S)** sont au nombre de 4 :

- Signes cliniques évocateurs,
- Facteurs favorisants éventuels,
- Autres étiologies non médicamenteuses recherchées,
- Examens complémentaires spécifiques réalisés.

La combinaison des quatre critères ci-dessus aboutit à un score " sémiologique " (" S ") allant de S 1 (" sémiologie douteuse ") à S 3 (" sémiologie vraisemblable ").

#### **1.3 Une table de décision finale** (page suivante) conduit à ***l'imputabilité intrinsèque (I)*** en croisant les scores chronologiques et sémiologiques.

Cette imputabilité " intrinsèque " est dite " exclue " (I0), " possible " (I1), " plausible " (I2), " vraisemblable " (I3) ou encore " très vraisemblable " (I4).

**2L'imputabilité " extrinsèque "** repose sur la connaissance *bibliographique* d'effets indésirables identiques attribués à un médicament donné. Elle est établie par le CRPV à partir des ouvrages de référence en Pharmacovigilance, des publications préalables ou des cas enregistrés dans les bases (nationales ou internationales) de données de Pharmacovigilance.

# METHODE D'IMPUTABILITE DES EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX

Tableau I : Table de décision des critères chronologiques

Administration du médicament*	Apparition de l'évènement						Délai incompatible
	Délai très suggestif		Délai compatible				
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

Tableau II : score sémiologique

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

Tableau III : score d'imputabilité intrinsèque

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

## **ANNEXE 3**

### **Qu'est ce qu'un Plan de Gestion des Risques (PGR) (*Risk Management Plan*) ?**

Les Plans de Gestion des Risques (PGR) sont des programmes de surveillance du risque médicamenteux accompagnant les demandes d'AMM de Médicaments nécessitant un suivi renforcé : ils cherchent à **minimiser les risques tout au long de la vie du médicament**.

La surveillance des risques des médicaments ne peut, désormais, en effet, se limiter à la seule détection de signaux et alertes de Pharmacovigilance après la mise sur le marché, même si celle-ci reste indispensable. C'est pourquoi, il est apparu nécessaire de renforcer la surveillance pour garantir la sécurité et le bon usage en condition réelle d'utilisation, tout au long de la vie du médicament. Ainsi, sont nés les PGR, surveillance proactive et continue du risque médicamenteux, proposés par les firmes au moment de l'AMM, et validés par l'EMA (Agence Européenne des Produits de Santé).

A côté des *PGR européens*, l'AFSSaPS peut demander des mesures de suivi complémentaires dans le cadre d'un *PGR national*.

Ainsi, à côté du suivi classique de Pharmacovigilance (analyse des notifications spontanées), un PGR peut comprendre des études pharmacoépidémiologiques (notification sollicitée, études cas-témoin, suivis de cohortes), des essais cliniques sur des populations particulières peu ou mal étudiées avant l'AMM (sujets âgés, insuffisants rénaux...) ou encore des études de prescription voire de Pharmacocinétique ou de Pharmacogénétique ciblées.

La liste actualisée et le détail des PGR (pour les nouveaux mais aussi, parfois, les anciens médicaments) sont disponibles sur le site de l'AFSSaPS (<http://www.afssaps.fr/>).

## ANNEXE 4

### CAS PARTICULIER DE LA PHARMACOVIGILANCE DES MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG (MDS)

#### Que sont les médicaments dérivés du sang (MDS) ?

Un MDS présente la particularité d'être fabriqué à partir du sang ou du plasma humain. Comme tout médicament, il est soumis à une AMM. Il n'est donc autorisé à être utilisé chez les malades qu'après évaluation, par l'Afssaps, de sa qualité, de sa sécurité et de son efficacité. A titre d'exemples, l'albumine, les immunoglobulines, certains facteurs de coagulation constituent des MDS.

#### Pourquoi un circuit de pharmacovigilance particulier?

En raison des risques principalement liés aux problèmes de sécurité virale, les MDS doivent faire l'objet d'une surveillance particulière reposant sur un système dit de « traçabilité » permettant de retracer le cheminement du médicament depuis sa fabrication jusqu'à son administration et de mettre en place immédiatement toute mesure corrective nécessaire en cas de survenue d'effet indésirable.

Les MDS sont donc soumis aux mêmes règles générales de pharmacovigilance que les autres médicaments, mais ils sont également soumis à des règles particulières reposant sur le suivi rigoureux de ces médicaments (traçabilité) et sur leurs modalités de signalement (tous les effets et immédiatement).

Plus précisément, ces règles sont :

#### **La déclaration immédiate de tous les effets indésirables**

Quelle que soit la nature des effets indésirables (« graves » ou non) susceptibles d'être dus à un MDS, ceux-ci doivent être déclarés *immédiatement* afin de prendre si besoin les mesures correctives adéquates. Ces déclarations permettent de constituer une base de données sur la sécurité de ces produits.

#### **La traçabilité**

Elle permet d'identifier rapidement :

- Les prélèvements sanguins à partir desquels a été fabriqué un lot donné de médicaments
- Les lots de médicaments qui ont été fabriqués à partir de prélèvements sanguins donnés
- Les lots dont proviennent les médicaments administrés à un patient
- Les patients qui ont reçu les médicaments de ces lots.

#### **La rapidité**

Il s'agit de mettre en place des mesures pouvant concerner tous les patients potentiellement exposés à un risque infectieux pour un ou plusieurs lots donnés d'un même produit.

### ***La centralisation***

Elle permet de réunir dans les plus brefs délais les signalements et signaux d'alerte des différents CRPV.

### ***L'échange de données***

Il a lieu en partenariat avec l'Etablissement Français du Sang (EFS) et concerne tout événement indésirable susceptible d'être dû à l'administration d'un médicament dérivé du sang humain ou d'un produit labile.

### ***La désignation d'un correspondant local de pharmacovigilance pour les médicaments dérivés du sang au sein de chaque établissement de santé***

Le correspondant de pharmacovigilance pour les MDS est responsable au sein de l'établissement de la dispensation et du suivi de ces MDS (enregistrement et conservation des informations relatives aux MDS). C'est lui qui doit transmettre la notification au CRPV.