



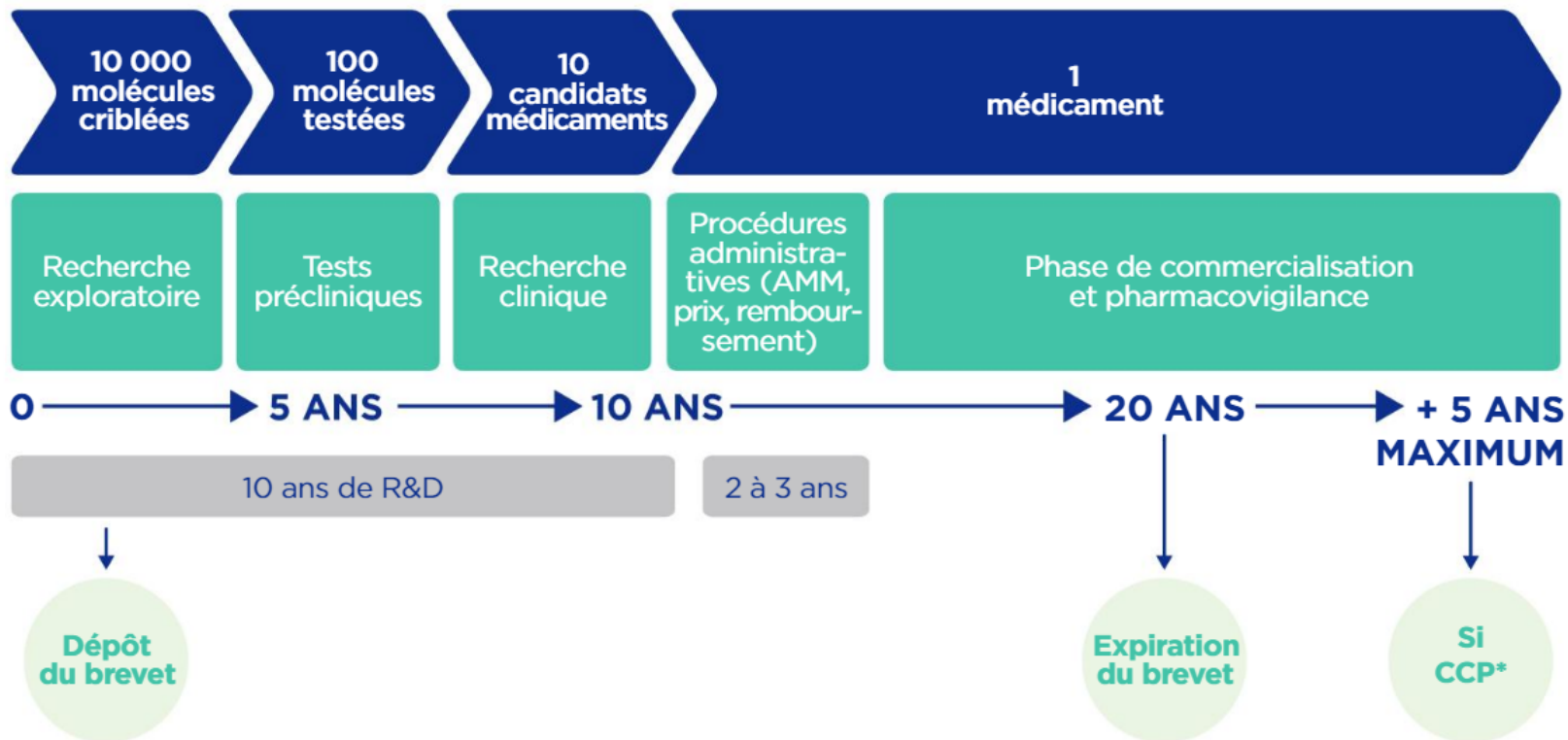
Sécurité non clinique et clinique des médicaments

Marine AUFFRET
Service Hospitalo-Universitaire de Pharmacotoxicologie
marine.auffret@chu-lyon.fr

05/11/2024

Objectifs pédagogiques

- Expliquer les modalités d'évaluation de la sécurité des médicaments en pré-clinique
- Expliquer les modalités d'évaluation de la sécurité des médicaments au cours des essais cliniques
- Expliquer les modalités de surveillance de la sécurité des médicaments après l'AMM.



*CERTIFICAT COMPLÉMENTAIRE DE PROTECTION
 + 6 mois si on a des données chez l'enfant dans le cadre d'un plan d'investigation pédiatrique

Evaluation de la balance Bénéfice/Risque (B/R) des médicaments

Etapes du développement du médicament (1/2)

Etudes pré-cliniques



- Propriétés pharmacologiques
- Effets
- Etudes de toxicité

Développement (recherche) clinique

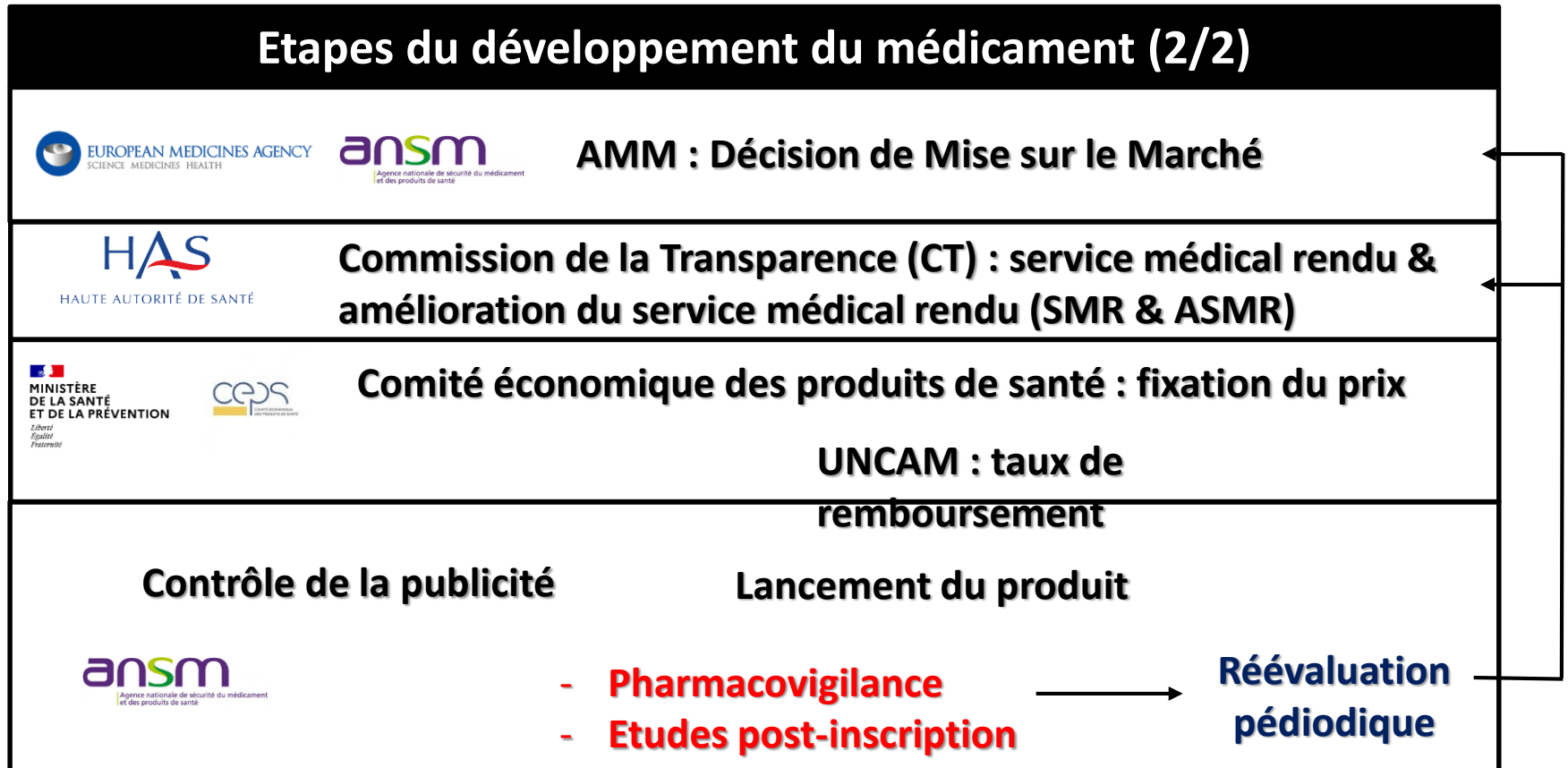
- Phase I : volontaires sains
- Phase II : volontaires malades : dose efficace
- Phase 3 : bcp de volontaires malades, efficacité clinique, données de sécurité

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché



- Phase IV : effets indésirables, utilisation en « vraie vie »

Evaluation de la balance Bénéfice/Risque (B/R) des médicaments



Plan

Sécurité pré-clinique

1. Contexte réglementaire
2. Essais de toxicologie
3. Stratégie de l'évaluation non clinique de la sécurité des médicaments

Sécurité clinique

1. Essais cliniques
2. Post-AMM : pharmacovigilance / pharmacoépidémiologie

Sécurité pré-clinique

1/ Contexte réglementaire

Évaluation non clinique de la sécurité : contexte réglementaire strict

- contraintes techniques (Bonnes Pratiques de Laboratoire)
- exigences réglementaires (lignes directrices)
- "cost-effectiveness"

Sécurité pré-clinique

1/ Contexte réglementaire

- **Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)**
- Good Laboratory Practices (GLP)
- Ensemble d'exigences réglementaires strictes concernant les conditions de réalisation des essais non cliniques de toxicologie, et destinées à définir de manière rigoureuse les caractéristiques et propriétés biologiques de nouvelles entités chimiques soumises à autorisation de mise sur le marché (AMM)

Sécurité pré-clinique

1/ Contexte réglementaire

Lignes directrices

- *Au cœur des pratiques de la toxicologie réglementaire*
- *Parfois (très) contraignantes : "guidelines" ou "guidances"*
- *Parfois peu contraignantes : "points to consider" (recommandations)*
- *Niveau national (ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé)*
- *Niveau supranational (EMA : European Medicines Agency)*
- *Niveau international (OCDE, ICH, US FDA, MHLW du Japon)*

Ethique en expérimentation animale

Sécurité pré-clinique

2/ Essais de toxicologie

Les différents types d'essais

- Toxicité aiguë (administration unique)
- Toxicité chronique (administration réitérée)
- Toxicité pour la reproduction
- Génotoxicité
- Cancérogénicité
- Tolérance locale
- Pharmacologie de sécurité
- Autres essais

Sécurité pré-clinique

2/ Essais de toxicologie

Toxicité par administration unique

Sécurité pré-clinique

2/ Essais de toxicologie

Toxicité par administration unique

- Objectifs :
 - Définir la toxicité intrinsèque de la substance
 - Identifier les organes cibles
 - Définir la dose réponse pour les effets toxiques
 - Approximation de la dose létale
 - Préliminaire nécessaire à
 - la définition des doses à utiliser dans les études par administration réitérée
 - La dose pour l'étude de phase I chez l'homme

Sécurité pré-clinique

2/ Essais de toxicologie

Toxicité par administration unique

- Effets toxiques apparaissant dans une petite période
 - Administration : 1 dose par animal – doses croissantes
 - Espèces : au moins 2 espèces de mammifères (rongeur)
 - Voie d'administration : IV et celle prévue chez l'homme
 - Sacrifice et autopsie des animaux morts et survivants à J14
 - Examen histo-pathologique des organes
- Doses déterminées en toxicité par administration unique
 - DMT : dose maximale tolérée
 - NOEL : No observable effect level (dose sans effet)
 - NOAEL ; No observable adverse effect level (dose dans effet adverse)
 - DL50 (dose létale 50% ou DL_{50}) = dose ayant une probabilité de 95% de provoquer la mort de 50% des animaux – **SUPPRIME**

Sécurité pré-clinique

2/ Essais de toxicologie

Toxicité par administration répétée

Sécurité pré-clinique

2/ Essais de toxicologie

Toxicité par administration répétée

- Objectifs :
 - Evaluer le risque encouru lors d'une administration thérapeutique
 - Etudier la réversibilité ou la progression de tous les effets liés au produit après l'arrêt de l'administration
 - Prendre en compte les produits de biotransformation

Sécurité pré-clinique

2/ Essais de toxicologie

Toxicité par administration répétée

- **Durée recommandée dépend de la durée des essais cliniques futurs (selon indications envisagées)**
- **Essais court terme (< 3 mois) et long terme (> 3 mois)**
- **Objectifs inchangés**
 - *Identification des organes cibles de toxicité*
 - *Recherche d'une relation dose effet*
 - *Réversibilité des effets observés*

Sécurité pré-clinique

2/ Essais de toxicologie

Toxicité par administration répétée

■ Traitement (médicaments)

- *Voie d'administration préconisée ou anticipée chez l'homme*
- *Même schéma d'administration : 1 fois/j, 1 fois/S....*
- *Habituellement 3 doses + lot témoin*
 - dose faible : petit multiple (x 2-10) de la dose active
 - dose forte : induisant des signes toxiques, mais peu de mortalité
 - dose intermédiaire : progression géométrique

■ Durée du traitement

✓ En vue des essais cliniques de phase I/II

Durée chez l'homme	Rongeurs	Non rongeurs
≤ 14 jours	14 jours	14 jours
≤ 1 mois	1 mois	1 mois
≤ 3 mois	3 mois	3 mois
> 3 mois	6 mois	9 mois

Sécurité pré-clinique

2/ Essais de toxicologie

Toxicité par administration répétée

■ Résultats

- *Pesée avant l'essai et une fois par semaine*
- *Consommation d'eau et de nourriture au moins une fois par semaine*
- *Examen clinique quotidien*
- *Hématologie, biochimie sanguine et éventuellement urinaire avant l'essai, en fin d'essai et, au cas par cas, en cours d'essai*
- *Autopsie de tous les animaux (morts pendant l'essai ou sacrifiés à la fin) pour examen anatomo-pathologique complet (liste officielle d'organes)*
- *Comparaison statistique (effet produit, effet dose)*

Sécurité pré-clinique

2/ Essais de toxicologie

Essais de génotoxicité

Sécurité pré-clinique

2/ Essais de toxicologie

Essais de génotoxicité

- **Mutagenicité = interaction d'un xénobiotique avec le matériel génétique**
 - *Conséquences pour la santé mal établies*
 - *0,5% des naissances*
 - *Deux grands types de mutations*
 - mutations géniques (un ou plusieurs gènes)
 - mutations chromosomiques

Sécurité pré-clinique

2/ Essais de toxicologie

Essais de génotoxicité

- TESTS DE MUTATION GÉNIQUE
- TESTS D'ABERRATION CHROMOSOMIQUE

•*Anomalies chromosomiques*

- souris, rat, hamster, homme
- étude des chromosomes de la moelle (fémur) ou du sang (homme)

•*Test du micronoyau (micronucleus)*

- souris : 2 fortes doses à 24 h d'intervalle
- corps de Howell-Jolly dans les érythroblastes polychromatophiles du fémur

Sécurité pré-clinique

2/ Essais de toxicologie

Essais de cancérogénicité

Sécurité pré-clinique

2/ Essais de toxicologie

Essais de cancérogénicité

- 15 produits classés certainement cancérigènes pour l'homme (CIRC) sont des médicaments
- 150 sont cancérigènes chez le rongeur
- Tous les produits cancérigènes ne sont pas génotoxiques (mécanismes non génotoxiques ou **épigénétiques**)
- Les essais de génotoxicité ne permettent pas de détecter tous les produits potentiellement cancérigènes

Sécurité pré-clinique

2/ Essais de toxicologie

Essais de cancérogénicité

- Requis (ICH S1A, S1B, S1C)
 - si traitement prolongé (> 1 mois) pour un médicament,
 - si signes préoccupants lors des études de toxicologie (histologie)
 - si mécanisme d'action suspect (hormones, facteurs de croissance)
- exposition quotidienne pendant tte la vie (2 ans) de rats et souris à des doses non toxiques (dose faible, dose intermédiaire et dose maximum tolérée) pour éviter toute toxicité et toute mortalité
- examen histologique approfondi de tous les animaux
- comparaison de l'incidence des tumeurs entre lots traités et témoin(s)
- validité de ces essais discutée surtout en raison de leur coût
- tentative de remplacer les essais standard chez la souris par des modèles de souris transgéniques (résultats pas encore concluants)

Sécurité pré-clinique

2/ Essais de toxicologie

Essais de toxicité pour la reproduction

Sécurité pré-clinique

2/ Essais de toxicologie

Essais de toxicité pour la reproduction

- **Rationnel : 1. thalidomide**
 - *1959-1961 hypnotique/sédatif*
 - *8-12.000 cas de phocomélies*
 - *Non tératogène chez les rongeurs*
 - *Tératogène uniquement chez le lapin NZW*

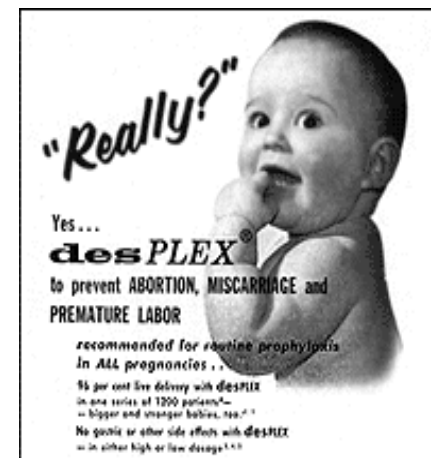


Sécurité pré-clinique

2/ Essais de toxicologie

Essais de toxicité pour la reproduction

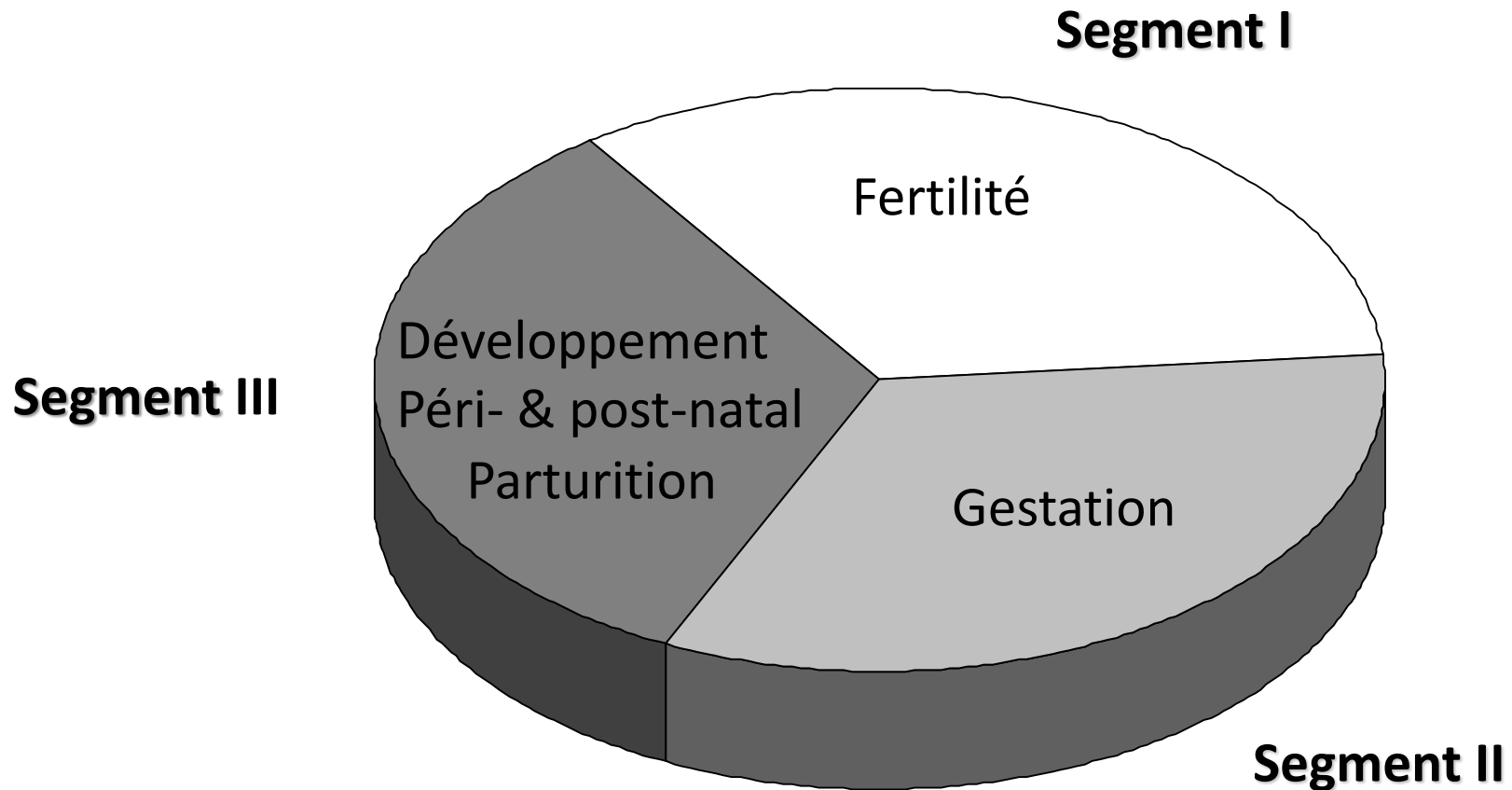
- **Rationnel : 2. diéthylstilbestrol (DES)**
 - Œstrogène non-stéroïdien de synthèse
 - Traitement des menaces de fausses couches
 - Anomalies du tractus vaginal (30%) et adénocarcinome du vagin (0.1%) chez les filles de mères traitées (F1)
 - Anomalies moins fréquentes mais présentes chez les petites filles et les petits garçons (F2)



Sécurité pré-clinique

2/ Essais de toxicologie

Essais de toxicité pour la reproduction



Sécurité pré-clinique

2/ Essais de toxicologie

Essais de toxicité pour la reproduction

- **Études de reproduction exigées pour les médicaments**
 - *Segment I (fertilité) = RAT*
 - *Segment II (tératologie)*
 - principe des 2 espèces (rongeur, non rongeur)
 - rongeur = RAT
 - non rongeur = LAPIN (lagomorphe !)
 - *Segment III (développement pré- et post-natal) = RAT*

Sécurité pré-clinique

2/ Essais de toxicologie

Essais de toxicité pour la reproduction

■ Traitement

- *Voie d'administration préconisée chez l'homme*
- *4 lots*
 - témoins
 - dose faible (idem toxicité réitérée)
 - dose forte (dose maximum tolérée - DMT - déterminée lors d'un essai de toxicité par administration réitérée de 28 jours)
 - dose intermédiaire (progression géométrique)

Sécurité pré-clinique

2/ Essais de toxicologie

Essais de tolérance locale

Sécurité pré-clinique

2/ Essais de toxicologie

Essais de tolérance locale

- *Sélectionnés en fonction de la voie d'administration/ exposition et du produit*
- *Tests d'irritation locale (peau et/ou œil)*
 - test de Draize (lapin)
 - tests in vitro (+++) : produits chimiques
- *Tests d'irritation veineuse ou musculaire (histologie)*
- *Tests de sensibilisation de contact*



Sécurité pré-clinique

2/ Essais de toxicologie

Pharmacologie de sécurité

Sécurité pré-clinique

2/ Essais de toxicologie

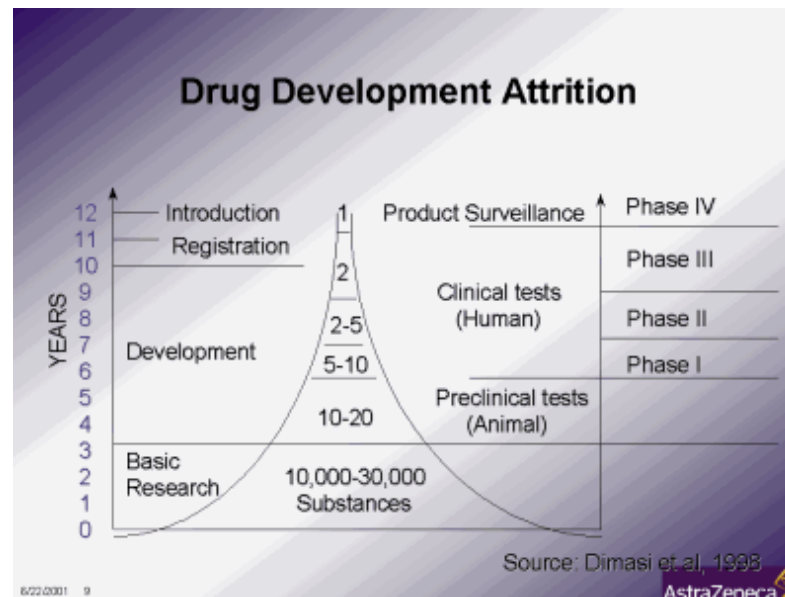
Pharmacologie de sécurité

- **Objectif** : prédiction des effets secondaires liés aux propriétés pharmacodynamiques du médicament
- **Au minimum, batterie simplifiée** ("core battery" – ICH S7A)
 - *Appareil cardiovasculaire (fréquence, PA, ECG, allongement de QT)*
 - *Appareil respiratoire (amplitude et fréquence)*
 - *Système nerveux central (exemple : test d'Irwin)*
- **Autres fonctions seulement au cas par cas**
- **Uniquement applicable aux médicaments**

Sécurité pré-clinique

3/ Conclusion

- **Long processus** d'évaluation non clinique des effets indésirables des médicaments (5-8 ans)
- **Coût** : \$ 5 M (essais cliniques : \$ 200 M)
- **Prédictibilité discutable et discutée** de cette évaluation (El considérés aujourd'hui comme la première cause d'arrêt du développement : "attrition")



3/ Conclusion

■ Prédicibilité des essais de toxicité

(Olson et al, Regul Toxicol Pharmacol, 2000; 32: 56)

- *évaluation portant sur 150 médicaments développés par 12 laboratoires pharmaceutiques*
- *concordance entre données humaines (effets indésirables) et toutes données animales = 71%*
- *concordance entre données humaines et données chez les rongeurs = 43%*
- *concordance entre données humaines et données chez les non rongeurs = 63%*
- *meilleure concordance pour les effets indésirables gastro-intestinaux, cardio-vasculaires et hématologiques*
- *mauvaise concordance pour les effets cutanés, allergiques et hépatiques*
- *si concordance, déjà avérée lors des essais de durée < 1 mois*

3/ Conclusion

■ Pourquoi cette médiocre prédictibilité ?

- *fonction traditionnelle de la toxicologie : avant tout filtre pour éliminer les substances jugées trop toxiques (tout ou rien)*
- *difficultés de l'extrapolation de l'animal à l'homme*
 - différences en matière d'ADME et de physiologie +++
 - corrélations entre données animales et données humaines encore peu étudiées (ou superficiellement)
 - choix limité des espèces, soit par habitude (importance des données historiques en toxicologie réglementaire), soit par manque de choix (rat, chien et singe, plus rarement souris et miniporc)
 - animaux adultes jeunes (en fait plutôt adolescents)
 - conditions de stabulation standardisées (température, barrière, alimentation...), d'où impossibilité de :
 - mettre en évidence les interactions avec certaines habitudes hygiéno-diététiques (café, alcool, tabac, régime alimentaire...)
 - détecter une baisse des résistances vis-à-vis des infections

3/ Conclusion

- **Pourquoi cette médiocre prédictibilité ?**
 - *paramètres étudiés très classiques, sinon "obsolètes"*
 - état général, hématologie, biochimie sanguine et urinaire, histologie standard (comme il y a 50 ans...)
 - peu ou pas de biomarqueurs innovants de toxicité

Sécurité clinique

1/ Essais Cliniques

Ces études, demandées par un promoteur, se font sur des personnes volontaires selon trois phases principales qui doivent se dérouler selon les règles de Bonnes Pratiques Cliniques.

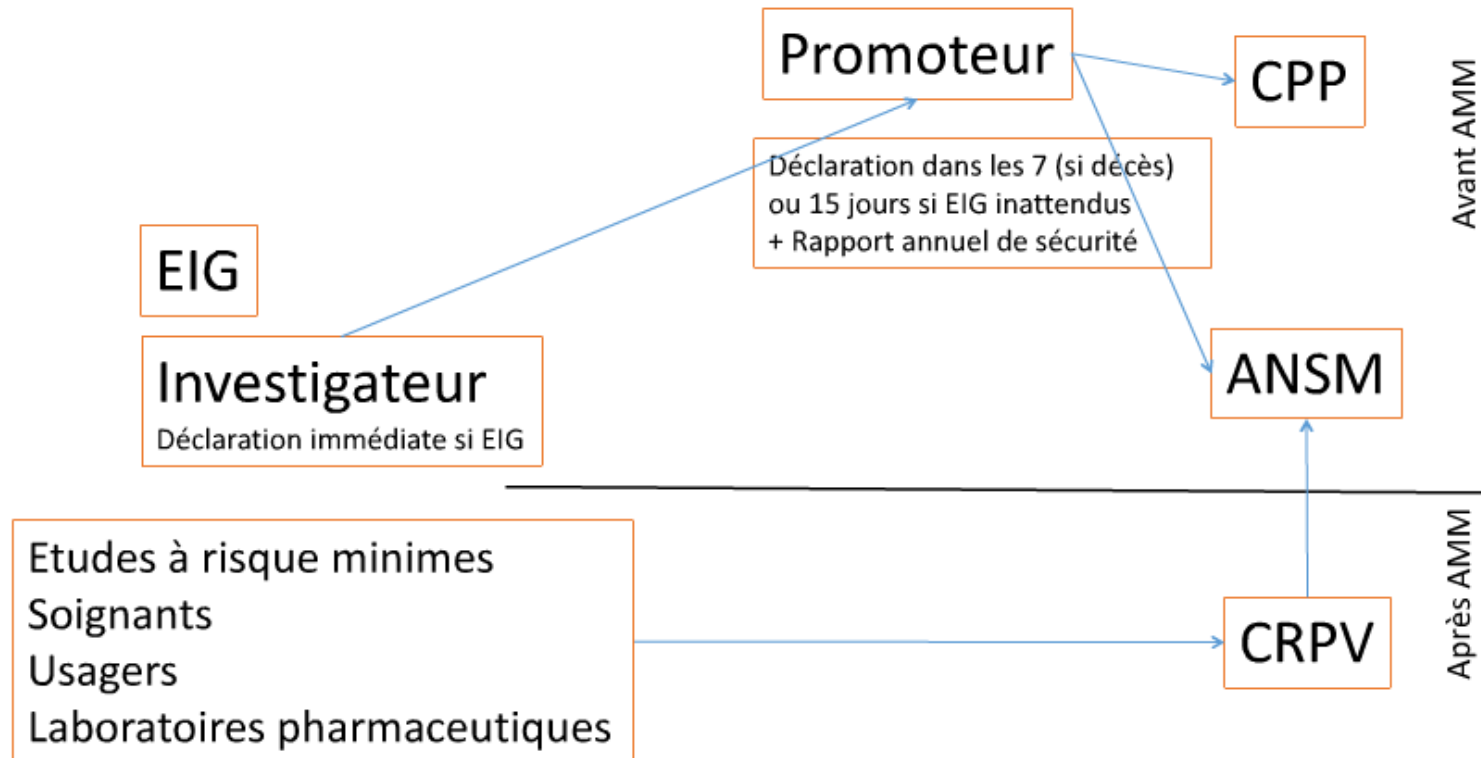
Objectifs :

- Evaluation de l'efficacité thérapeutique
- Détermination de paramètres pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme, excrétion ...)
- Evaluation du mécanisme d'action
- Evaluation des effets indésirables

Sécurité clinique

1/ Essais Cliniques

Vigilance des Produits de Santé



EIG : Effet Indésirable Grave

Sécurité clinique

1/ Essais Cliniques

Étude CAST

- Etude CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) multicentrique (USA) en double aveugle versus placebo initiée en 1987.
- But : évaluer la réduction par des anti-arrhythmiques du pourcentage de morts subites post-infarctus en supprimant les arythmies ventriculaires asymptomatiques.
- 6 groupes de traitements : Flécaïne vs. placebo / Encainide vs. placebo / moricizine vs. placebo

Sécurité clinique

1/ Essais Cliniques

Étude CAST – analyse intermédiaire

Table 2. Events in 1455 Patients Randomly Assigned to Receive Encainide, Flecainide, or Matching Placebo.

VARIABLE	ENCAINIDE/ FLECAINIDE (N = 730)	PLACEBO (N = 725)
Average exposure (day)	293	300
Death from arrhythmia or cardiac arrest	33	9
Other cardiac death	14	6
Noncardiac or unclassified death or cardiac arrest	9	7
Total deaths or cardiac arrests	56	22

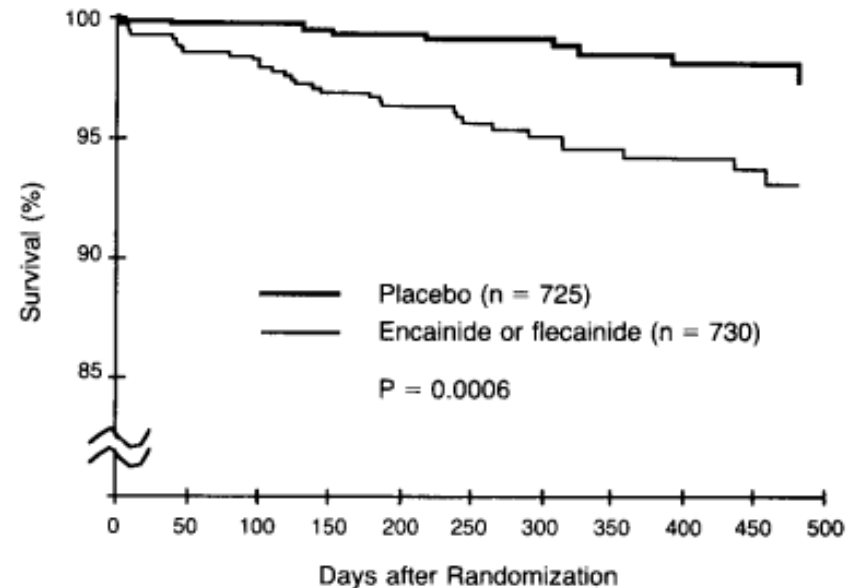


Figure 1. Survival among 1455 Patients Randomly Assigned to Receive Encainide or Flecainide, or Matching Placebo. The cause of death was arrhythmia or cardiac arrest. The nominal

RR 3,6 [IC 95 1,7 ; 8,5]

↪ Arrêt des inclusions dans les groupes flécaïnide et encainide

Sécurité clinique

1/ Essais Cliniques

Étude CAST – analyse intermédiaire

Ce qu'on retient de CAST :

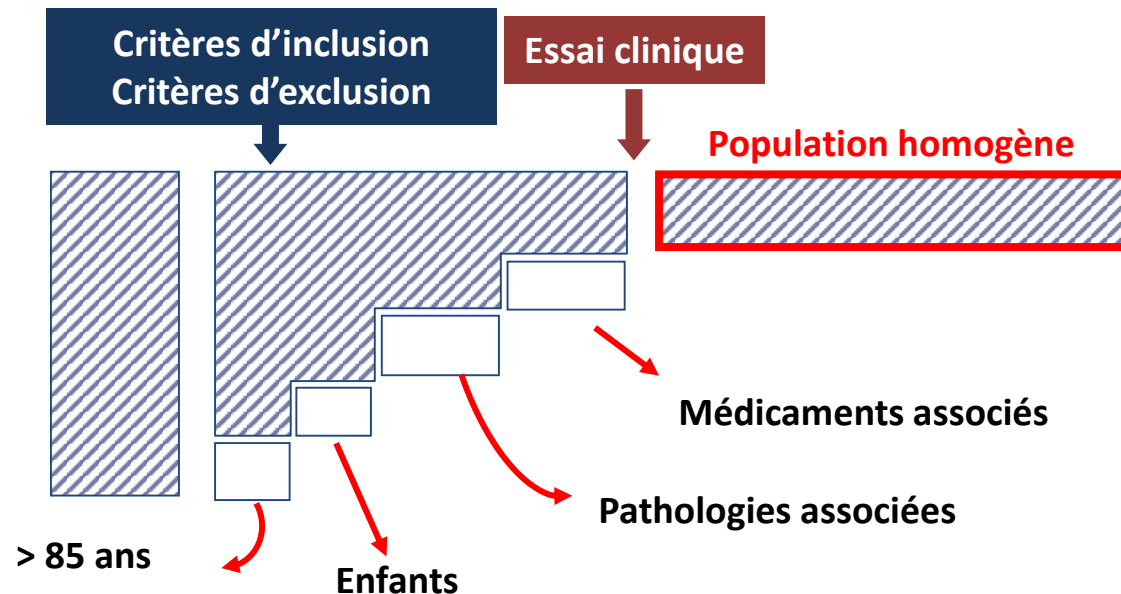
- Difficulté d'évaluer ce qui revient à la pathologie fréquente de ce qui revient au médicament ou à une classe thérapeutique capable d'induire cette même pathologie
- Importance d'avoir recours à un essai clinique randomisé

Sécurité clinique

Evaluation de la balance Bénéfice/Risque (B/R) des médicaments

Evaluation clinique pré-AMM :

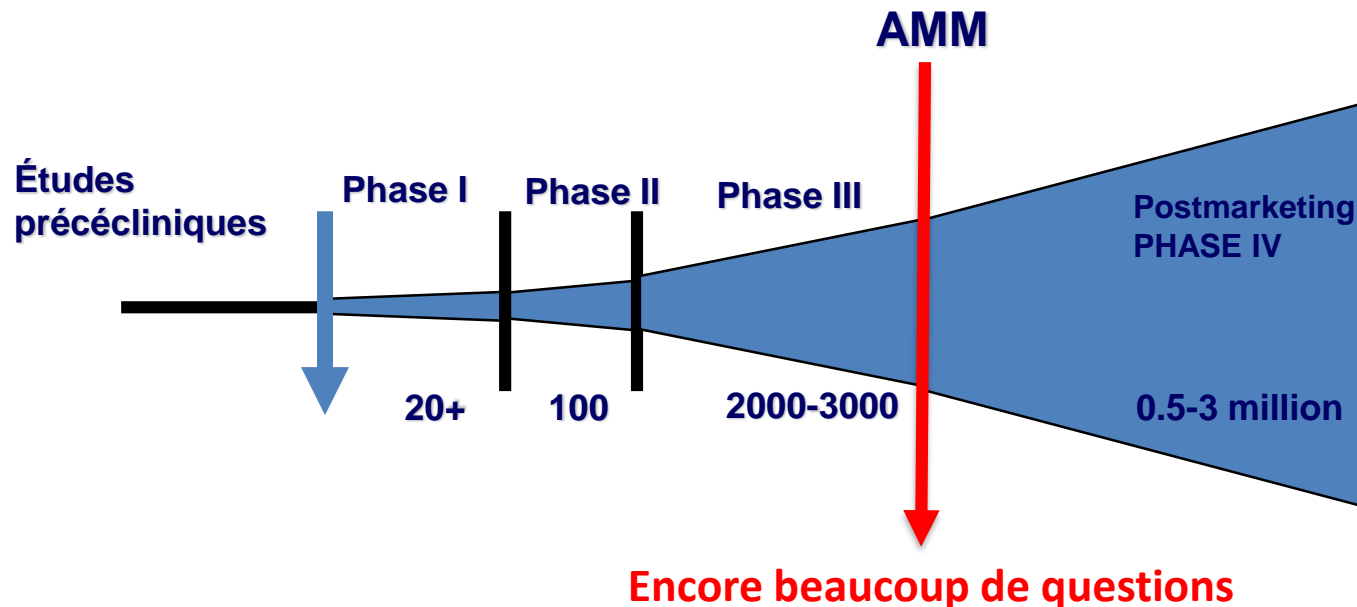
- Essais cliniques de phase I à III
- Evaluation de la B/R d'un médicament dans **une indication définie**, chez une **population définie**, dans des **conditions expérimentales** et contrôlées et sur une **période limitée**



Sécurité clinique

Evaluation de la balance Bénéfice/Risque (B/R) des médicaments

Depuis la première administration à l'Homme à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) : augmentation de la population exposée



Evaluation de la balance Bénéfice/Risque (B/R) des médicaments

Besoin d'évaluation de l'efficacité et de la sécurité en « vraie-vie »

⇒ **Conditions réelles d'utilisation du médicament**

- Plus de patients (effets indésirables rares)
- Population hétérogène avec des facteurs de risque (âge, grossesse, comorbidités diverses, médicaments associés, ...)
- Utilisation du médicament différente (dose, durée, observance)
- Surveillance du traitement variable
- Suivi à long terme

Pharmacovigilance

- Surveillance du risque d'effet indésirable médicamenteux (EIM) : **identification, évaluation et prévention** de ce risque, qu'il soit potentiel ou avéré
 - recueil et évaluation des EIM
 - information auprès des prof. de santé
 - expertise, conseil et enquête

Arrêté du 28 avril 2005, confirmé le 13 juin 2011

- Obligation de notification (*décret de 1995*)
- Préoccupation de santé publique

Pharmacovigilance

Effet indésirable médicamenteux :

Une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme

Situations à risque :

- Surdosage
- Interaction médicamenteuse
- Dépendance / abus
- Erreur médicamenteuse

Pharmacovigilance

Effet indésirable médicamenteux :

Comment se traduit un effet indésirable :

- Par toutes les pathologies connues (maladies) !
- Du plus grave (IDM, AVC, cancers ...) au plus bénin

Pharmacovigilance

Effet indésirable médicamenteux :

- **Effet attendu (A)**
 - Connu avant la commercialisation
 - Fréquent et peu grave le plus souvent

Exemples :

- Tachycardie sous bêta-2 stimulants
- Saignements gastro-intestinaux sous AINS

Pharmacovigilance

Effet indésirable médicamenteux :

- **Effet inattendu (B)**
 - Non connu avant la commercialisation
 - Rare et souvent grave

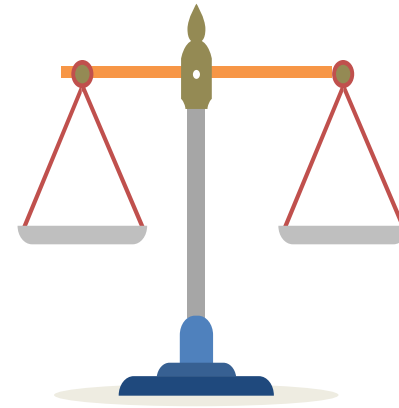
Exemples :

- Réactions immuno-allergiques
- Atteinte hépatique et dronédarone
- Manifestations différées (distilbène, antiépileptiques...)

Pharmacovigilance

- Evaluation de la balance bénéfique/risque des médicaments au cours de leur commercialisation

Eviter l'exposition à un médicament dont le bénéfice ne justifie pas le risque



- et compléter l'évaluation pré-AMM du risque

Pharmacovigilance

Historique :

- **XIXème siècle** : utilisation du **chloroforme** en anesthésie en remplacement de l'éther

- **1898** – commercialisation de l'**héroïne** : mise en évidence de son **pouvoir addictif** (500 000 patients dépendants aux USA)

- **1937** : USA sulfanilamide en suspension buvable solvant organique = **diéthylène glycol**
⇒ 107 morts en 2 mois par hépatonéphrotoxicité

- **1961** : thalidomide (hypnotique) et phocomélie

This fact, I am aware, has been proved by means of statistics, and we all know that statistics occasionally lead to erroneous conclusions in the abstract; but they are the best means we have of forming an approximately correct idea, coupled with an individual recollection of some hair-breadth escapes and fatal terminations resulting from the use of chloroform; and the following statistics, which were proved by the late Professor Morgan of Dublin to be correct, show the relative danger of each agent.

	Deaths.	Inhalations.
Ether	4 to 92,815	or 1 in 23,204
Chloroform	53 to 152,260	or 1 in 2,873
Mixture of chloroform and ether	2 to 11,176	or 1 in 5,558
Bichloride of methylene.....	2 to 10,000	or 1 in 5,000
Nitrous oxide	Not given.	

From the above table, we learn two facts: 1. That chloroform is the most dangerous anæsthetic (of those in ordinary employment) that we could use; 2. That ether is about eight times safer, and proved by the same table to be the safest of all anæsthetics used in prolonged operations.

Figure 1. Extrait de l'article de Ormsby, paru dans le *British Medical Journal* en 1877, précisant les incidences des décès en présence de chloroforme et d'éther. Avec l'aimable autorisation du *British Medical Journal* [2].

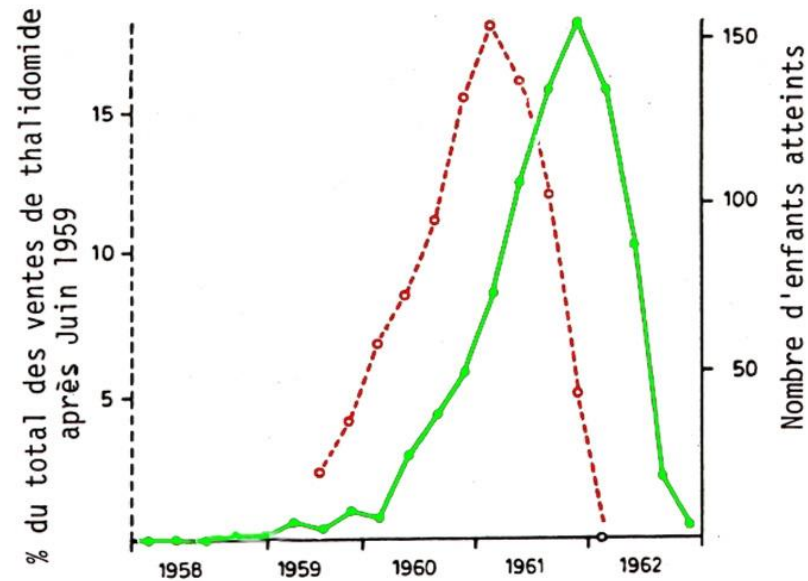


Pharmacovigilance



Sécurité clinique

Pharmacovigilance



Vente de thalodamide (o---o) et nombre d'enfants nés avec les malformations caractéristiques (o—o)

D'après LENZ pour l'Allemagne de l'Ouest à l'exclusion d'Hambourg.

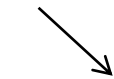
Pharmacovigilance

Thalidomide

- **Homme : 10000 enfants malformés**
 - **Risque : 30%**
 - **Tableau malformatif :**
 - **Membres : phocomélie, amélie, hypoplasie**
 - **Anotie, microtie**
 - **Cardiopathies congénitales**
 - **Malformations rénale, gastrointestinale**
 - **Retard de croissance, retard mental, autisme**
- **A posteriori : tératogène chez le lapin !**

Pharmacovigilance

Un cas isolé



Publication =
notification



Nouveaux cas recensés et publiés



Alerte des autorités (OMS)



Retrait du thalidomide

- Mise en place d'un circuit de pharmacovigilance (international et national)
- Nécessité d'études avant AMM plus sérieuses

Pharmacovigilance

Organisation :

Acteurs de la Pharmacovigilance en France

- L'**ANSM** (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)
- Les **CRPV** (Centres Régionaux de Pharmacovigilance)
- Tous les **professionnels de santé**
- Les **patients** (depuis juin 2011)
- Les **firmes pharmaceutiques**

Pharmacovigilance

A L'ECHELON REGIONAL :



Acteurs : **CRPV** et **professionnels de santé**

Moyens : notification spontanée

Pharmacovigilance

Centre Régional de pharmacovigilance (CRPV)

- 30 centres en France, implantés au sein d'un service de pharmacologie ou toxicologie d'un établissement public de santé (hospitalo-universitaire)
- Territoire géographique d'intervention : réseau de pharmacovigilance
- Une base de données commune : la Banque nationale de pharmacovigilance.

Pharmacovigilance

Centre Régional de pharmacovigilance (CRPV)

Directeur + équipe (médecins , pharmaciens)

Missions

- Recueillir, détecter, valider les effets indésirables, les enregistrer dans la banque de données nationale de pharmacovigilance
- Répondre aux demandes de renseignements des professionnels de santé et participer à leur formation
- Réaliser les enquêtes et des suivis de pharmacovigilance (mission d'expertise, rôle national)

Pharmacovigilance

Notifications spontanées

Déclaration d'un effet indésirable présumé d'un médicament à une structure de pharmacovigilance par un professionnel de santé

Méthode universelle - performante pour **ALERTER**

ROLE ESSENTIEL

Pharmacovigilance

Notifications spontanées

- **Comporte au minimum**
 - un notificateur identifiable
 - un patient identifiable
 - un ou plusieurs médicament(s) suspect(s) (pb génériques)
 - un ou des effet(s) suspect(s)
- **Doit être validée**
 - Confirmation par écrit par le notificateur ou éléments originaux du dossier clinique

Pharmacovigilance

Notifications spontanées

Avantages

- peu coûteux
- sans *a priori*
- rôle alerte +++
- EI très rares, EI retardés, *etc.*

Limites

- sous-notification importante (5 à 10 % des EIM graves notifiés)
- pas de taux d'incidence
- pas de données sur la population traitée
- pas de représentativité des cas notifiés

Pharmacovigilance

Notifications spontanées

Facteurs influençant la notification :

- Médicament

ancienneté ? perception sécurité ? niveau de risque accepté ? présentation par le fabricant ?

- Médecin

temps ? sensibilisation ? motivation ? Suivi des recommandations ?

- Malade

âge ? ATCD ?

- EI

lien causal facile à évoquer ? nouveauté ? gravité ?

Pharmacovigilance

Que déclarer ?

Notification OBLIGATOIRE pour tous les EI

- Effet indésirable grave :
 - létal
 - susceptible de mettre la vie en danger
 - ou entraînant une invalidité ou une incapacité
 - ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation
- Effet indésirable inattendu :
 - effet non mentionné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

Pharmacovigilance

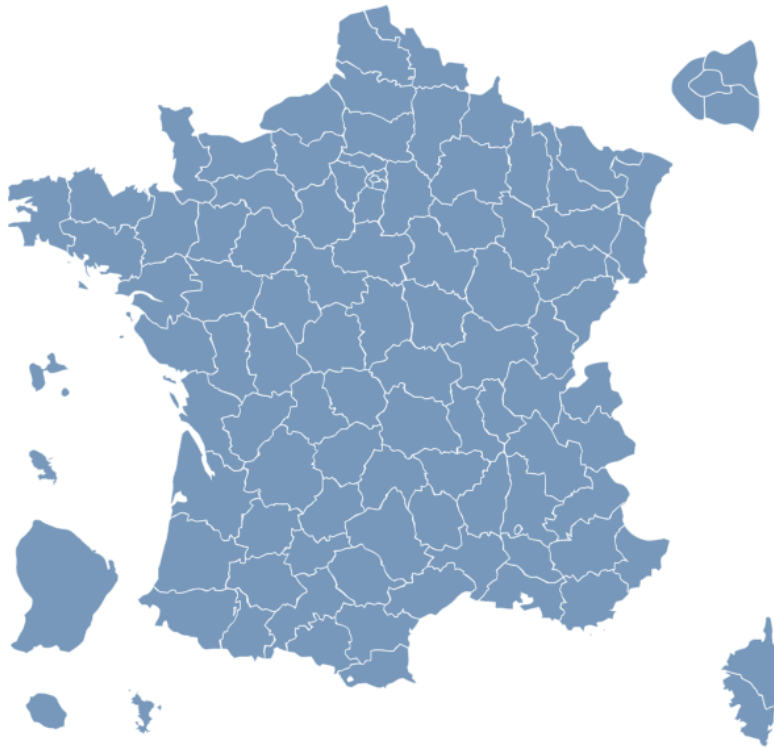
Qui déclare ?

- **Obligation de signalement pour tout médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu (décret 2005)**
- **Tout membre d'une profession de santé peut déclarer**
- **Les patients (juin 2011)**

Sécurité clinique

Comment signaler un effet indésirable ?

Contactez votre CRPV



Départements	Ain (01), Ardèche (07), Drôme (26), Haute-Savoie (74), Rhône (69), Savoie (73)
Adresse	Service Hospitalo-Universitaire de Pharmaco-Toxicologie Bâtiment A 162, avenue Lacassagne 69424 Lyon Cedex 03
Responsable	M. le Dr Th. Vial
Tel	04 72 11 69 97
Fax	04 72 11 69 85
Email	centre.pharmacovigilance@chu-lyon.fr
Site web	
Bulletin	Vigitox

<https://www.rfcrpv.fr/contacter-votre-crpv/#info>

Sécurité clinique

Comment signaler un effet indésirable ?

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE LA PRÉVENTION Santé Équité Prévention Portail de signalement des événements sanitaires indésirables [Se connecter](#)

Signaler un risque pour la santé publique

Agir pour sa santé et celle des autres

[Signaler un évènement indésirable >](#)

EN CAS D'URGENCE
Appelez le 15

EN CAS D'INTOXICATION
Contactez le [centre antipoison le plus proche](#).

Vous souhaitez porter une réclamation sur la qualité d'un soin ou d'une prise en charge ?
[Cliquez ici](#) pour plus d'informations.

https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil

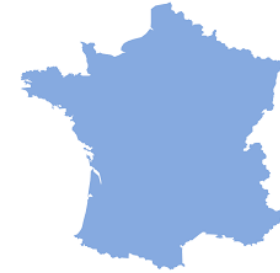
Pharmacovigilance

Que devient la notification ?

- Validée et imputée : évaluation de la relation causale entre médicament et effet indésirable
 - critères chronologiques
 - critères sémiologiques
 - critères bibliographiques
- Enregistrée sur la base nationale de Pharmacovigilance (centralisée à l'ANSM) : de façon anonyme
- Diffusée à la firme, à l'Europe et à l'OMS

Pharmacovigilance

A L'ECHELON NATIONAL :



Acteurs : **ANSM** (siège à Paris), **CRPV** et **firmes pharmaceutiques**

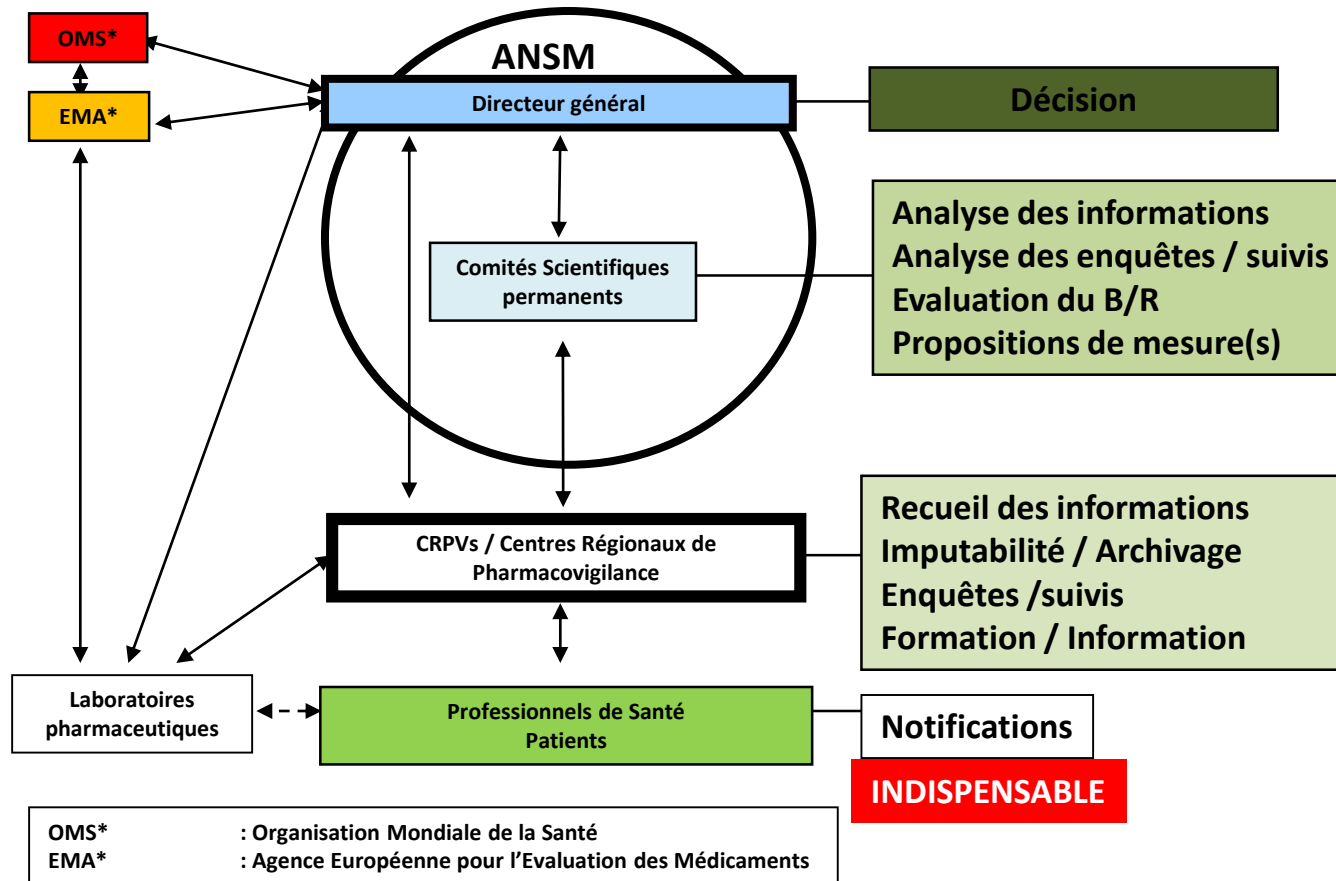
Objectifs :

- générer les alertes
- expertiser les notifications
- prendre des décisions
- assurer la circulation de l'information en lien avec OMS et EMA

Moyens : enquêtes, suivis, communiqués de presse

Sécurité clinique

LES ACTEURS DE LA PHARMACOVIGILANCE FRANCAISE



Pharmacovigilance

Décisions = modalités variées

- Ne rien faire
- Assurer un suivi de la notification
- Mettre en place une (des) étude(s) épidémiologiques
- **Décider d'un Plan de gestion de Risque** : dès qu'un signal concernant la sécurité est présent en post-AMM (ou en pré-AMM sans avoir fait obstacle à cette AMM) = anticipation et minimisation du risque
- **Modifier les conditions de l'AMM (inscription sur liste, changement de liste, modification du conditionnement, de la présentation, de l'information ...)**
- Informer (prescripteur, sociétés savantes, médias, patients)
- Ré-évaluer le rapport bénéfice/risque
- Suspendre ou retirer l'AMM

Pharmacovigilance

Balance Bénéfice/Risque

⇒ évaluer les risques potentiels ou avérés liés à l'utilisation des médicaments en tenant compte du bénéfice de cette utilisation

⇒ balance bénéfique/risque

- **Evaluation dynamique**

- Pour tous les médicaments (nouveaux et anciens)
- Effets inattendus ET attendus graves

Exemple du Finastéride

Le **finastéride**, inhibiteur des 5-alpha réductases, est indiqué :

- traitement de **hypertrophie bénigne de la prostate (HBP)** (5 mg) depuis 1992
 - ⇒ Avis de la commission de la transparence de la HAS

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) non compliquée est une affection dont les symptômes peuvent retentir sur la qualité de vie des patients..
- ▶ CHIBRO-PROSCAR est un médicament à visée symptomatique des troubles fonctionnels de l'HBP et préventif de la rétention aiguë d'urine et de la chirurgie en cas de symptômes modérés à sévères de l'HBP.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables reste faible.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses (médicaments de phytothérapie, alpha-bloquant) et non médicamenteuses (chirurgie).
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CHIBRO-PROSCAR reste :

- modéré lorsqu'il est prescrit comme traitement de 2^{nde} intention dans le cadre de ses indications AMM
- insuffisant en 1^{ère} intention.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux lorsqu'il est prescrit comme traitement de 2^{ème} intention dans le cadre de ses indications AMM

▶ Taux de remboursement proposé : 30 %

- traitement de l'**alopécie androgénique chez l'homme** (1 mg) depuis 1999
 - ⇒ Non remboursé

Exemple du Finastéride

- **2012 : Point d'information de l'ANSM**

Finastéride (Propecia et génériques) dans le traitement de la calvitie chez l'homme jeune (alopécie androgénétique) : surveillance des effets secondaires - Point d'information

13/03/2012

Propecia (finastéride 1 mg) est indiqué dans le traitement des stades peu évolués de l'alopecie androgénétique, chez l'homme âgé de 18 à 41 ans. Du fait de son mode d'action, des effets indésirables sexuels (baisse de la libido, troubles de l'érection et troubles de l'éjaculation) ont été identifiés avant même la commercialisation du produit en 1999.

Depuis lors, des cas de troubles de l'érection persistant après l'arrêt du traitement et de cancer du sein chez l'homme ont été rapportés. Ces effets indésirables font l'objet d'une surveillance approfondie par l'autorité sanitaire européenne. A ce jour le lien de causalité entre la prise de finastéride et la persistance des troubles de l'érection, après l'arrêt du traitement, n'est pas établi. L'Afssaps rappelle aux patients présentant de tels troubles qu'il convient de se rapprocher de leur médecin pour réévaluer la pertinence du traitement.

Exemple du Finastéride

- **2017 : Point d'information de l'ANSM**



Point d'Information du 26 octobre 2017

Finastéride : surveiller le risque de dépression et d'idées suicidaires

Des cas de dépression et plus rarement d'idées suicidaires ont été observés chez des hommes traités pour la chute de cheveux par finastéride 1 mg. Le risque de dépression est également associé au finastéride 5 mg, traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

L'ANSM souhaite donc informer les patients et les professionnels de santé que tout changement d'humeur doit conduire à une interruption du traitement et à une surveillance.

Exemple du Finastéride

- 2019 : Lettre aux professionnels de santé

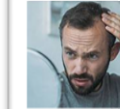


- Les patients doivent être informés du risque de survenue de ces troubles :
 - **TROUBLES PSYCHIATRIQUES** : Anxiété, changements de l'humeur, notamment humeur dépressive, dépression et moins fréquemment des pensées suicidaires. L'apparition éventuelle de ces symptômes doit être surveillée étroitement.
 - **TROUBLES SEXUELS** : Dysfonction sexuelle (y compris dysfonction érectile, troubles de l'éjaculation et diminution de la libido). Les troubles de la fonction sexuelle, dans certains cas, peuvent persister après l'arrêt du traitement.

- Si un patient sous finastéride 1 mg (Propecia et génériques, prescrits pour une alopécie) développe des symptômes psychiatriques, il doit arrêter son traitement et consulter un médecin.
- Si un patient sous finastéride 5 mg (Chibro-Proscar et génériques, prescrits pour une hypertrophie bénigne de la prostate) développe des symptômes psychiatriques, le patient ne peut arrêter seul son traitement mais doit consulter rapidement un médecin.
- Dans le cas des patients consultant pour l'alopecie androgénique (finastéride 1 mg), il convient de discuter avec le patient du rapport entre les bénéfices attendus et les risques encourus.

Sécurité clinique

Exemple du Finastéride



PUBLIÉ LE 10/12/2019 - MIS À JOUR LE 09/05/2022

L'ANSM renforce l'information sur le finastéride 1 mg utilisé contre la chute de cheveux

- **2022 : publication d'un dossier thématique et d'une fiche d'information pour les patients**

<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/finasteride-1-mg-et-chute-de-cheveux>

Quel bénéfice ?

Les effets se manifestent en général 3 à 6 mois après le début du traitement et s'estompent souvent 6 mois après l'arrêt du traitement. Dans une étude menée chez plus de 1000 patients souffrant de calvitie légère à modérée, 65% des patients étaient améliorés sous finastéride et 37% sous placebo après un an de traitement.

Quel risque ?

Comme tous les médicaments, le finastéride peut provoquer des effets indésirables que vous devez connaître avant de commencer le traitement. Lors de l'entretien avec votre médecin, n'omettez aucun de vos antécédents médicaux (maladies, troubles anxieux, dépression ...) ni de vos traitements en cours, car ceux-ci pourraient remettre en question la prescription du finastéride au regard de ses effets indésirables. Il est important de pouvoir également discuter des solutions alternatives à la prise de finastéride.

Le finastéride est un traitement de longue durée, accordez-vous un délai de réflexion avant de commencer un traitement par finastéride.

- **2023 : ajout encart sur les boites**



Exemple du Finastéride

- En parallèle, plusieurs études pharmacoépidémiologiques ont été menées pour évaluer ces signaux
- **2023 : publication d'une étude pharmacoépidémiologique**

© LE 3 AVRIL 2023

Finastéride et risque suicidaire

Des membres d'EPI-PHARE signent un article dans le *Scientific Reports* : [Suicidal risk associated with finasteride versus dutasteride among men treated for benign prostatic hyperplasia: nationwide cohort study](#).



Objectif et méthode

Nous avons cherché à évaluer le risque de comportements suicidaires avec le finastéride par rapport au dutastéride. Une étude de cohorte nationale a été menée à partir du Système National des Données de Santé (SNDS).

Les hommes âgés de 50 ans ou plus ayant commencé à prendre du finastéride 5 mg ou du dutastéride 0,5 mg en France entre le 1er janvier 2012 et le 30 juin 2016 ont été inclus et suivis jusqu'au critère de jugement (décès par suicide identifié sur le certificat de décès ou hospitalisation pour automutilation), l'arrêt ou le changement de traitement, le décès, ou jusqu'à la date du 31-12-2016. Les automutilations violentes ou ayant entraîné une admission en unité de soins intensifs ont également été examinées.

Les modèles de risques proportionnels de Cox ont contrôlé l'âge et les conditions psychiatriques et non-psychiatriques par la pondération de la probabilité inverse de traitement (IPTW). Les analyses ont été stratifiées en fonction des antécédents psychiatriques.

Exemple du Finastéride

Evaluation de la balance bénéfice/risque :

- varie selon les patients (ex : homme vs femme)
- varie selon l'indication (ex : calvitie vs HPB)
- varie aussi au cours du temps en fonction des nouveaux effets indésirables identifiés et des nouvelles thérapeutiques disponibles

Sécurité clinique

Exemple de l'OZEMPIC



Exemple de l'OZEMPIC

ANALOGUE DU GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 (GLP-1)

- Indication: chez les **adultes** pour le traitement du **diabète de type 2** insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :
 - en **monothérapie**, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications ;
 - en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète
 - dose initiale est de **0,25 mg** de sémaglutide **une fois par semaine durant 4 semaines**
 - **Augmentation** par palier jusqu'à **2 mg par semaine**
- **RYBELSUS: sémaglutide per os** = Avis défavorable au remboursement

Sécurité clinique

EFFET SEMAGLUTIDE

Analogue GLP-1



Sécrétion GLP-1 et GIP
Intestin grêle



Diminution
néoglucogénèse



Diminution appétit
et
Appétence pour les corps gras



Stimulation sécrétion insuline (glucodépendante)
Diminution sécrétion glucagon (post prandiale)



Ralentissement
vidange gastrique

<https://sfpt-fr.org/pharmacofact-blog/1730-m%C3%A9usage-des-agonistes-des-r%C3%A9cepteurs-au-glp-1-en-tant-que-produit-amaiqrissant>

Sécurité clinique

Exemple de l'OZEMPIC

A PROPOS D'UN CAS

Appel au CAP d'un urgentiste

Bio standard normale (dont lipase/glycémie)

Retour à domicile à J1

Suivi J8 → anorexie avec perte de 5kg



24 ans, 58 kg

Sans antécédents notables



1mg



Exemple de l'OZEMPIC

Absence d'indication →



Provenance douteuse

Haute dose → absence de titration → 0,25 mg

Evènement indésirable: profil de sécurité cohérent

Un cas similaire dans la BNPV



Contexte de cas marquant

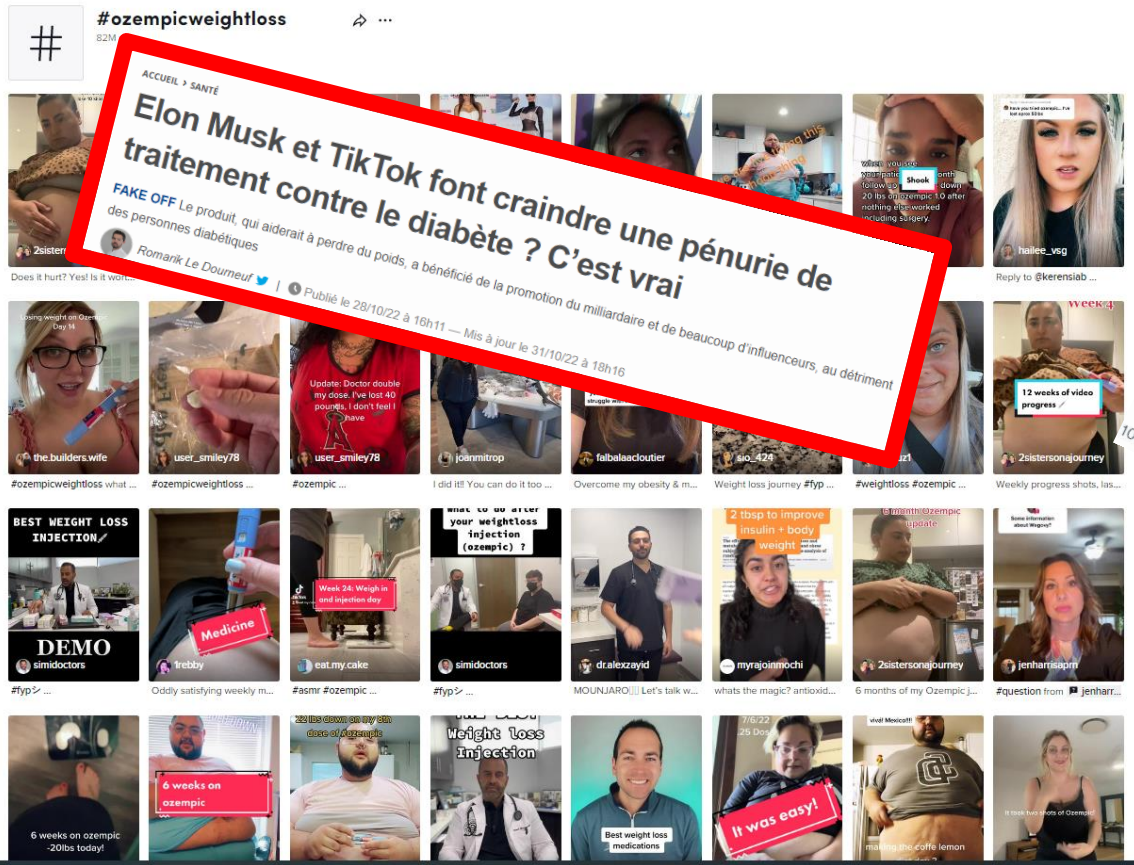
PROBLÉMATIQUE



JF de 12 ans, IMC 30,5
DSI entre 1mg et 4mg
Vomissement pendant
24 heures
Evolution favorable

Sécurité clinique

Exemple de l'OZEMPIC CONTEXTE MÉDIATIQUE



Exemple de l'OZEMPIC

MÉSUSAGE

- **France: Alerte en Mars 2023**
 - Estimation CAM: 0,7% en mai 2022, 1% en septembre 2022 à 1,4% fin mai 2023
 - Période du 01/10/2021 au 30/09/2022: environ 2 185 sur 215 000
 - Mésusage reste limité (sur les données de remboursement)
- **Problématique Mondiale de tension d'approvisionnement (toujours d'actualité)**
 - Analogues de GLP-1 ++
 - Augmentation de la demande mondiale
 - Risque de rupture de traitement chez les patients diabétiques identifié
 - Distribution contingentée en ville, le circuit hôpital a été approvisionné normalement
 - ANSM: surveillance active des usages non-conforme / EI déclarés aux CRPV

Exemple de l'OZEMPIC

MÉSUSAGE – MISE EN PLACE D'UN CST (COMITE DE SURVEILLANCE TEMPORAIRE)

Rappel des recommandations du CST du 14 mars 2024

La prescription des aGLP-1 sera réservée aux patients diabétiques de type 2 présentant une maladie athéromateuse avérée, c'est-à-dire avec un antécédent d'événement vasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, revascularisation, amputation en lien avec une ischémie...), ou une lésion athéromateuse significative (sténose de plus de 50% sur une coronaire, une carotide ou une artère des membres inférieurs ; angor instable/ischémie myocardique silencieuse avec atteinte documentée par imagerie ou test fonctionnel ; claudication intermittente avec index de pression systolique inférieur à 0,9).

Pour les patients sans antécédent cardiovasculaire ischémique (prévention primaire), le recours à une autre classe d'antidiabétiques sera à privilégier, selon le profil du patient (inhibiteurs de la DPP4 ou iSGLT2).

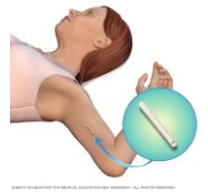
En cas d'indisponibilité des aGLP-1, les patients présentant une maladie athéromateuse avérée ou une lésion athéromateuse significative pourront se voir prescrire des inhibiteurs du SGLT2 (iSGLT2), comme préconisé par la SFD. Le choix devra tenir compte du profil clinique, des préférences du patient et de la tolérance à ces médicaments ; il se portera de façon préférentielle sur un iSGLT2 en cas d'insuffisance cardiaque et/ou de maladie rénale chronique associée.

S'agissant des renouvellements de traitement par Victoza et Ozempic : il n'est pas nécessaire de modifier le traitement habituel des patients.

<https://ansm.sante.fr/actualites/analogues-du-glp-1-et-diabete-de-type-2-reprise-progressive-des-initiations-de-traitement-pour-ozempic-et-victoza>

Exemple du NEXPLANON® (étonogestrel)

- Implant non biodégradable, radio-opaque, contenant de l'étonogestrel destiné à un usage sous-cutané, préchargé dans un applicateur stérile, jetable.
- L'effet contraceptif de l'étonogestrel est principalement dû à une inhibition de l'ovulation.
- AMM en 1999 sous le nom de IMPLANON et commercialisation en 2001
- Durée de pose : 3 ans
- Retrait à l'issue de cette période



Exemple du NEXPLANON[®] (étonogestrel)

Dès 2003, plusieurs risques de sécurité identifiés – lesquels à votre avis ?

- Grossesses inattendues en lien avec des interactions médicamenteuses
- Difficultés de retrait du dispositif (localisation)
- Migration du dispositif

⇒ 2011 : IMPLANON devient NEXPLANON – dispositif radiopaque

Exemple du NEXPLANON[®] (étonogestrel)

2019 : nouvelle enquête de pharmacovigilance

- 27 cas graves de migration de l'implant dans l'artère pulmonaire ou ses branches depuis 2001
- Circonstances de découverte : implant devenu non palpable sans autres signes cliniques et des cas de survenue avec manifestations de symptômes respiratoires et/ou des douleurs thoraciques.
- Dans la plupart des cas, l'implant a pu être retiré par voie endovasculaire, mais chez environ 20% des patientes (6/27) par thoracoscopie ou une thoracotomie.
- L'incidence des cas notifiés augmente annuellement depuis 2013 estimée en France à 1,76 cas pour 100 000 patientes, incidence très supérieure à l'incidence mondiale estimée par la firme (1,3 cas pour 1 000 000 implants).

Exemple du NEXPLANON® (étonogestrel)

Nexplanon – étonogestrel 68 mg, implant pour usage sous-cutané -

Mise à jour des instructions d'insertion et de retrait afin de réduire les risques de lésion neurovasculaire et de migration

Information destinée aux médecins généralistes, gynécologues et sages-femmes

Chère Consoeur, cher Confrère,

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de l'implant Nexplanon, MSD France, en accord avec l'ANSM, souhaite vous communiquer les informations suivantes :

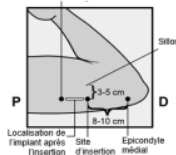
Résumé

Des cas de lésion neurovasculaire et de migration de l'implant depuis le site d'insertion vers l'intérieur du bras ou, plus rarement, vers l'artère pulmonaire, ont été rapportés et peuvent être liés à une insertion incorrecte trop profonde de Nexplanon. Pour rappel il est fortement recommandé que Nexplanon soit inséré et retiré uniquement par des professionnels de santé ayant suivi une formation pratique aux techniques de pose et de retrait de cet implant. Pour réduire davantage ce risque de lésion neurovasculaire et de migration de l'implant, les recommandations de pose et de retrait ont été mises à jour :

- **Position du bras** : au moment de la pose et du retrait le bras de la patiente doit être replié, de sorte que sa main soit sous sa tête (ou le plus près possible) afin de dévier le nerf ulnaire et de réduire ainsi le risque de l'atteindre.
- **Précision sur le site d'insertion** : l'implant doit être inséré au niveau de la face interne du bras non dominant **EN SOUS-CUTANE, JUSTE SOUS LA PEAU**. Le site d'insertion est modifié : il est en regard du triceps (site dépourvu généralement de vaisseaux sanguins et de nerfs majeurs), à environ 8 à 10 cm de l'épicondyle médial de l'humérus et 3 à 5 cm postérieur au sillon (« sous la gouttière ») séparant le biceps du triceps.
- Des vidéos actualisées illustrant les méthodes d'insertion et de retrait sont consultables en ligne : www.nexplanonvideos.eu.



Guide de marquage



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Janvier 2020

- **Vérification de la présence de l'implant** : le professionnel de santé doit palper l'implant immédiatement après l'avoir posé et à chaque visite de contrôle. Il est recommandé de revoir la patiente trois mois après la pose de l'implant pour s'assurer qu'elle le tolère bien et qu'il est toujours palpable. Le professionnel de santé doit montrer à sa patiente comment vérifier elle-même la présence de l'implant : palpation délicate (effleurer le site) et occasionnelle (1 à 2 fois par mois) de l'implant. Si l'implant n'est plus palpable, la patiente doit contacter son médecin dès que possible.

Il est nécessaire de remettre à la patiente la **Carte d'Alerte Patiente** contenue dans la boîte de Nexplanon (anciennement Carte Patiente) et la **notice** sur lesquelles cette information est rappelée. Vous devrez demander à la patiente de vous montrer la Carte d'Alerte Patiente lors de toute consultation en rapport avec l'implant.

La notice et la Carte d'Alerte Patiente actualisées sont consultables en ligne : <http://base-donnees-publicque.medicaments.gouv.fr/index.php>

Le retrait d'un implant non palpable doit être effectué uniquement par un praticien expérimenté dans le retrait des implants insérés trop profondément et familiarisé à la fois avec l'anatomie du bras et la localisation des implants.

Points à retenir

- L'évaluation pré-clinique du risque médicamenteux est très réglementée et standardisée mais reste incomplète
- L'évaluation clinique du risque depuis les essais cliniques jusqu'à la vie post-commercialisation du médicament est indispensable
- Finalité : ne pas exposer les patients à un médicament dont le risque est supérieur au bénéfice thérapeutique

Références :

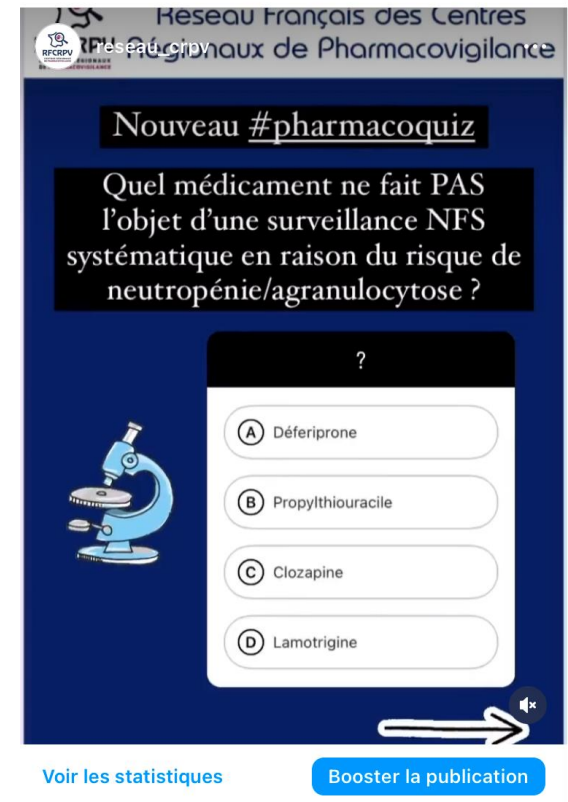
- Echt DS, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med. 1991 Mar 21;324(12):781-8.
- Caron J, et al. The history of pharmacovigilance. Therapie. 2016 Apr;71(2):129-34.
- Bensouda-Grimaldi L, et al. Implanon: difficultés d'insertion et de retrait, échecs contraceptifs [Insertion problems, removal problems, and contraception failures with Implanon]. Gynecol Obstet Fertil. 2005 Dec;33(12):986-90.

Le #PharmacoQuiz est un Instagram !

- ✓ Quiz identique à celui de X (ex-Twitter)
- ✓ Disponible tous LES LUNDIS
- ✓ Quiz et réponse sous forme de story
- ✓ Consultable à tout moment (réels)

Rejoignez-nous vite !

- sur X (ex-Twitter) @reseau_CRPV
- Instagram : reseau_CRPV



Reseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Nouveau #pharmacoquiz

Quel médicament ne fait PAS l'objet d'une surveillance NFS systématique en raison du risque de neutropénie/agranulocytose ?

?

- (A) Déferiprone
- (B) Propylthiouracile
- (C) Clozapine
- (D) Lamotrigine

Voir les statistiques [Booster la publication](#)