



Hospices Civils de Lyon



# Sécurité non clinique et clinique des médicaments

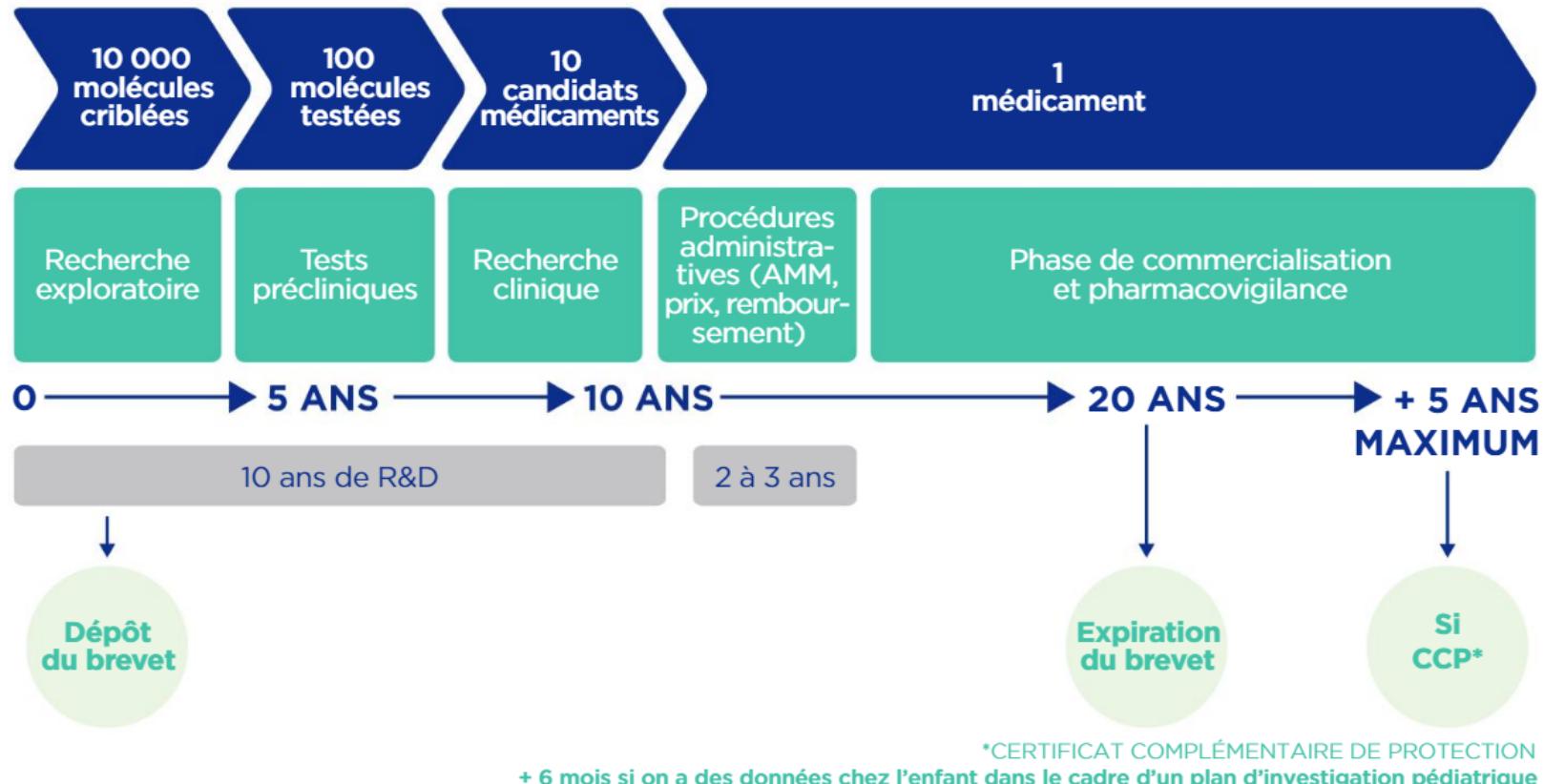
*Marine AUFFRET*

*Service Hospitalo-Universitaire de Pharmacotoxicologie*  
[marine.auffret@chu-lyon.fr](mailto:marine.auffret@chu-lyon.fr)

05/11/2025

# 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.



# 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

## Etapes du développement du médicament (2/2)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

**AMM : Décision de Mise sur le Marché**



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**Commission de la Transparence (CT) : service médical rendu & amélioration du service médical rendu (SMR & ASMR)**



**Comité économique des produits de santé : fixation du prix**  
**UNCAM : taux de remboursement**

**Contrôle de la publicité**

**Lancement du produit**



- **Pharmacovigilance**
- **Etudes post-inscription**

**Réévaluation périodique**

# 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)**
- **Lignes directrices**
- **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

- 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

- Sont déterminées :
  - DMT : dose maximale tolérée
  - NOEL : No observable effect level (dose sans effet observable)
  - NOAEL : No observable adverse effect level (dose sans effet toxique observable)
  - 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 réitérée

- **Objectifs :**
  - Mettre en évidence les modifications physiologiques et anatomo-pathologiques consécutives aux administrations répétées
  - Etablir les conditions de l'apparition de ces modifications en fonction de la posologie (réversibilité, relation dose-effet)
- **Durée recommandée dépend de la durée des essais cliniques futurs (selon indications envisagées)**

✓ 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

### Essais de génotoxicité

- **TESTS DE MUTATION GÉNIQUE**
- **TESTS D'ABERRATION CHROMOSOMIQUE**
  - 1 test d'aberration chromosomique in vitro sur cellules de mammifères.
  - 1 test d'aberration chromosomique in vivo sur cellules hématopoïétiques de rongeur (rats ou souris).

# Sécurité pré-clinique

## 2/ Essais de toxicologie

### Essais de cancérogénicité

- Requis (ICH S1A, S1B, S1C)
  - si traitement prolongé (> 6 mois) pour un médicament,
  - si signes préoccupants lors des études de toxicologie (histologie)
  - Si mécanisme d'action suspect (hormones, facteurs de croissance)

Administration au long cours du produit (2 ans ou plus), chez 2 espèces (généralement rat et souris) avec 3 niveaux de doses.  
La voie d'administration sera identique à celle utilisée en clinique.

# 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*



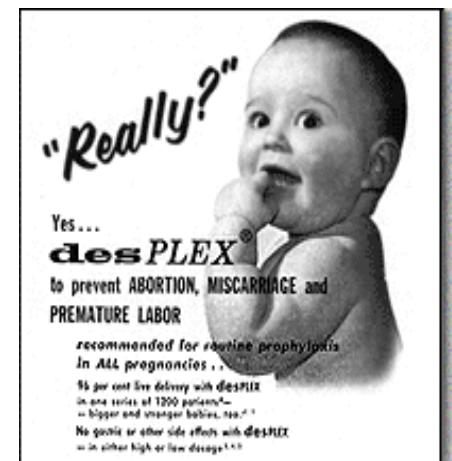
# Sécurité pré-clinique

## 2/ Essais de toxicologie

### Essais de toxicité pour la reproduction

#### ■ Rationnel : 2. diéthylstilbestrol (DES)

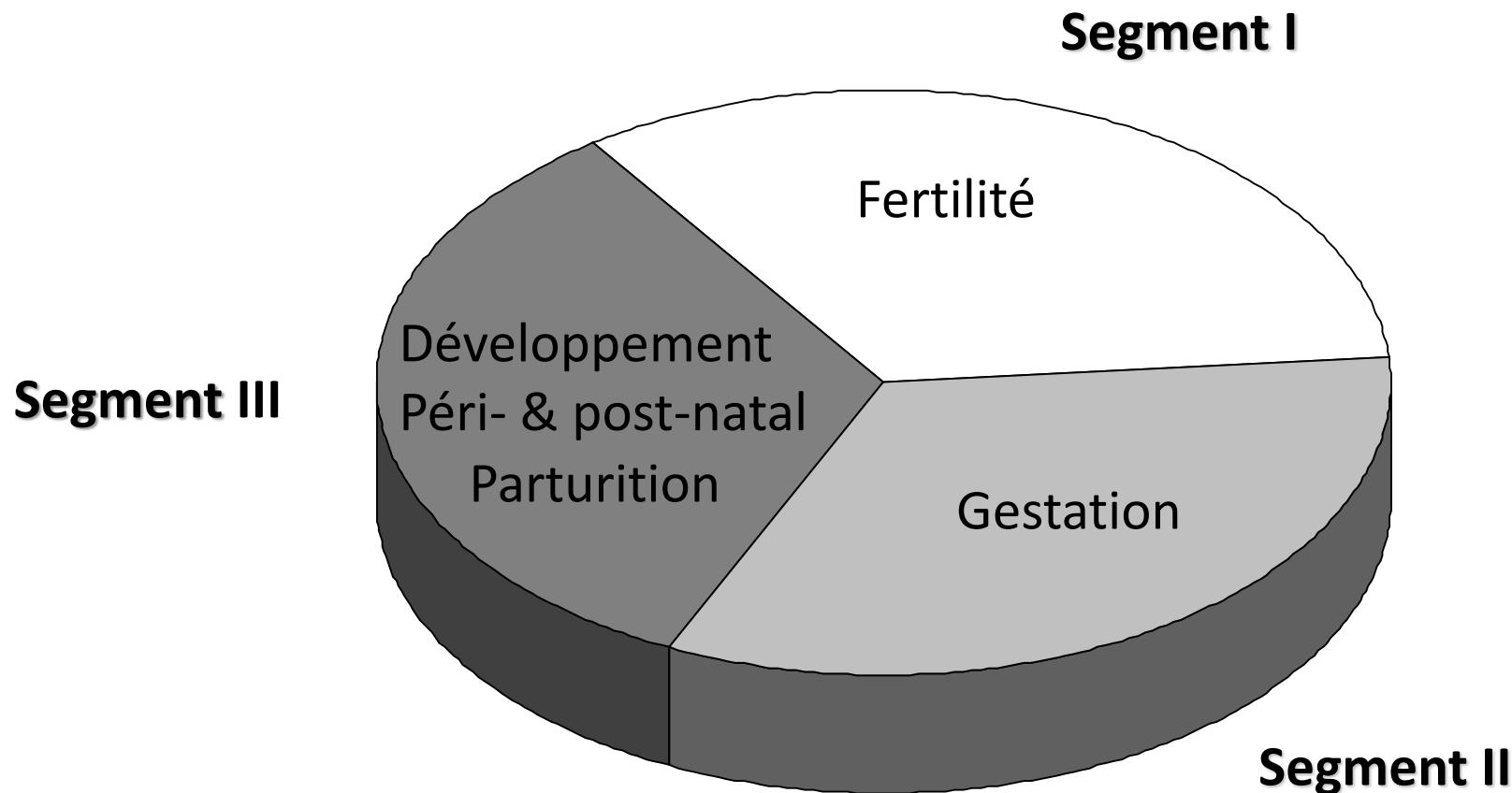
- Œstrogène non-stéroïdien de synthèse
- Traitement des menaces de fausses couches
- Anomalies du tractus vaginal (30%) et adénocarcinome du vagin (0.1%) chez les filles de mères traitées (F1)
- Anomalies moins fréquentes mais présentes chez les petites filles et les petits garçons (F2)



# 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 (téратologie)*
    - principe des 2 espèces (rongeur, non rongeur)
    - rongeur = RAT
    - non rongeur = LAPIN
  - *Segment III (développement pré- et post-natal) = RAT*

# 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

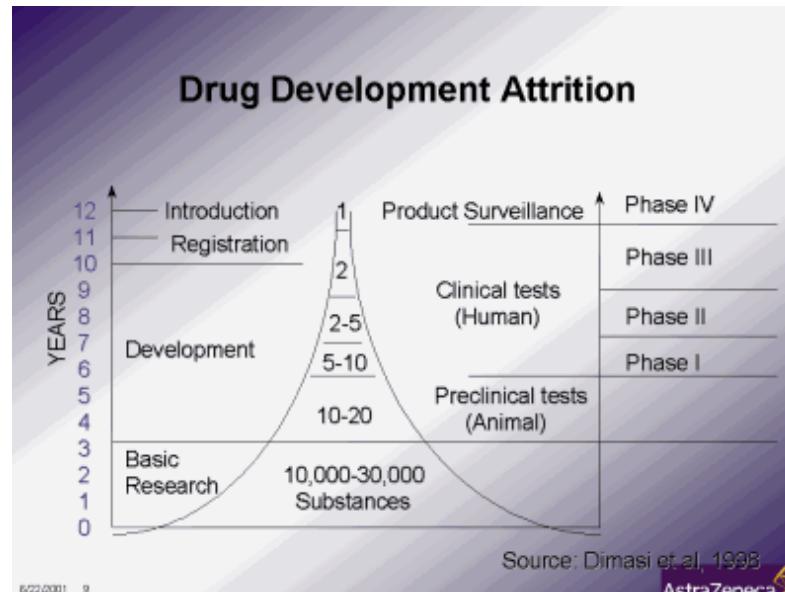
### Pharmacologie de sécurité

- **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 (EI considérés aujourd'hui comme la première cause d'arrêt du développement : "attrition")



# Sécurité pré-clinique

## 3/ Conclusion

### ■ Prédictibilité 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, elle était déjà avérée lors des essais de durée courte < 1 mois

# Sécurité pré-clinique

## 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

# 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.

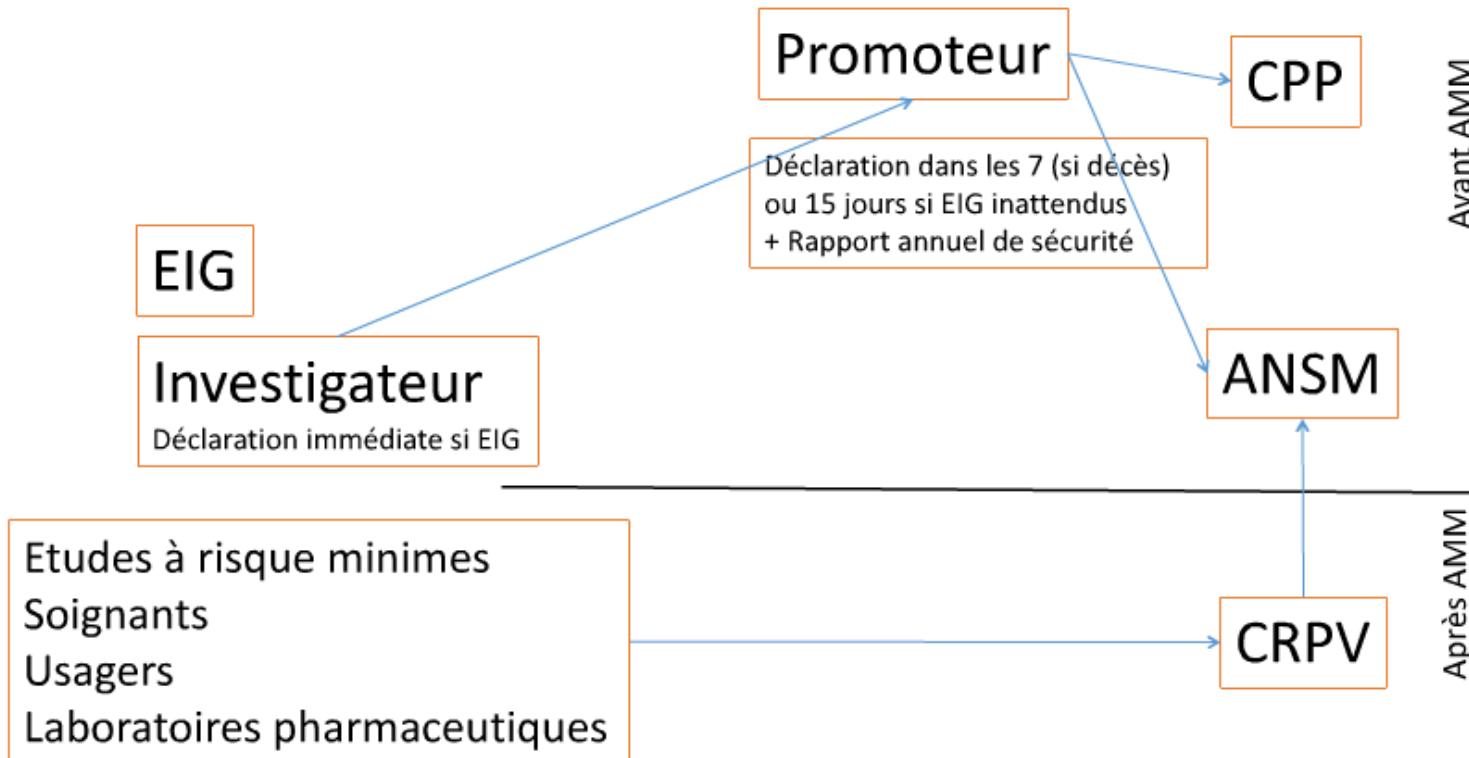
### Objectifs :

- 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  
05/11/2025

# Sécurité clinique

## 1/ Essais Cliniques

### Étude CAST

- Etude CAST (Cardiac Arrhythmia Supression 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 / Encaïnide *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

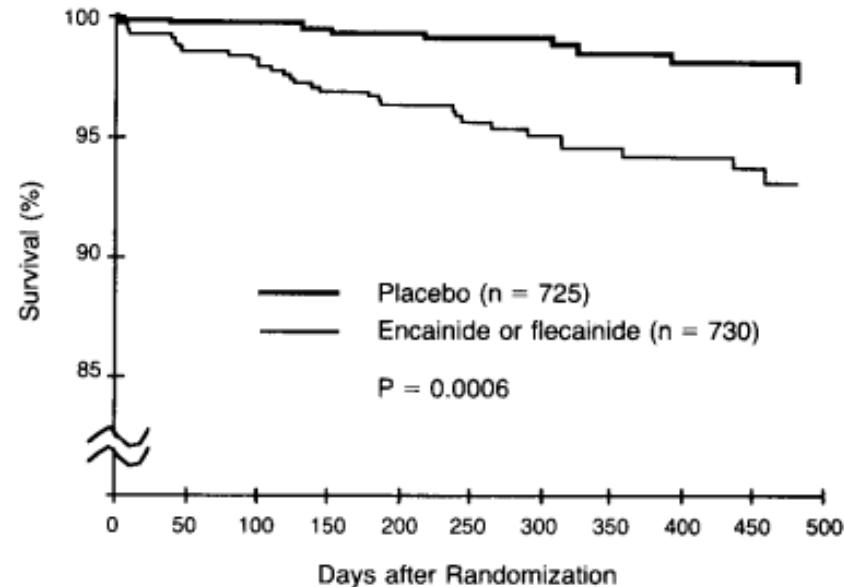


Figure 1. Survival among 1455 Patients Randomly Assigned to Receive Encainide or Flecainide, or Matching Placebo. The cause of death was arrhythmia or cardiac arrest. The nominal

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

# Sécurité clinique

## 1/ Essais Cliniques

### Étude CAST – analyse intermédiaire

Ce qu'on retient de CAST :

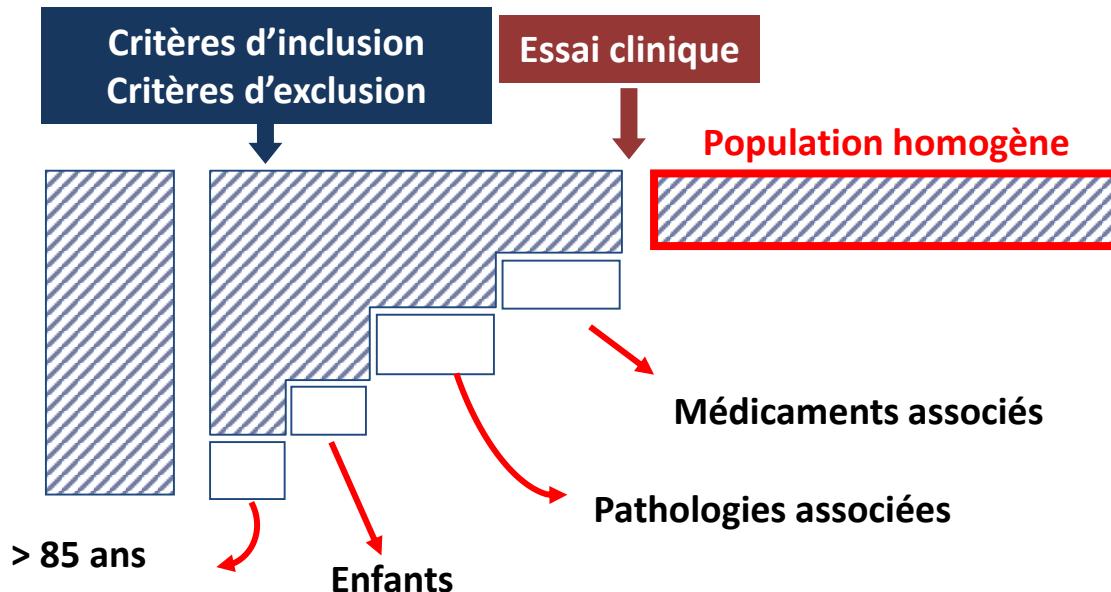
- Difficulté d'évaluer ce qui revient à la pathologie fréquente de ce qui revient au médicament ou à une classe thérapeutique capable d'induire cette même pathologie
- Importance d'avoir recours à un essai clinique randomisé

# Sécurité clinique

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

Evaluation clinique pré-AMM :

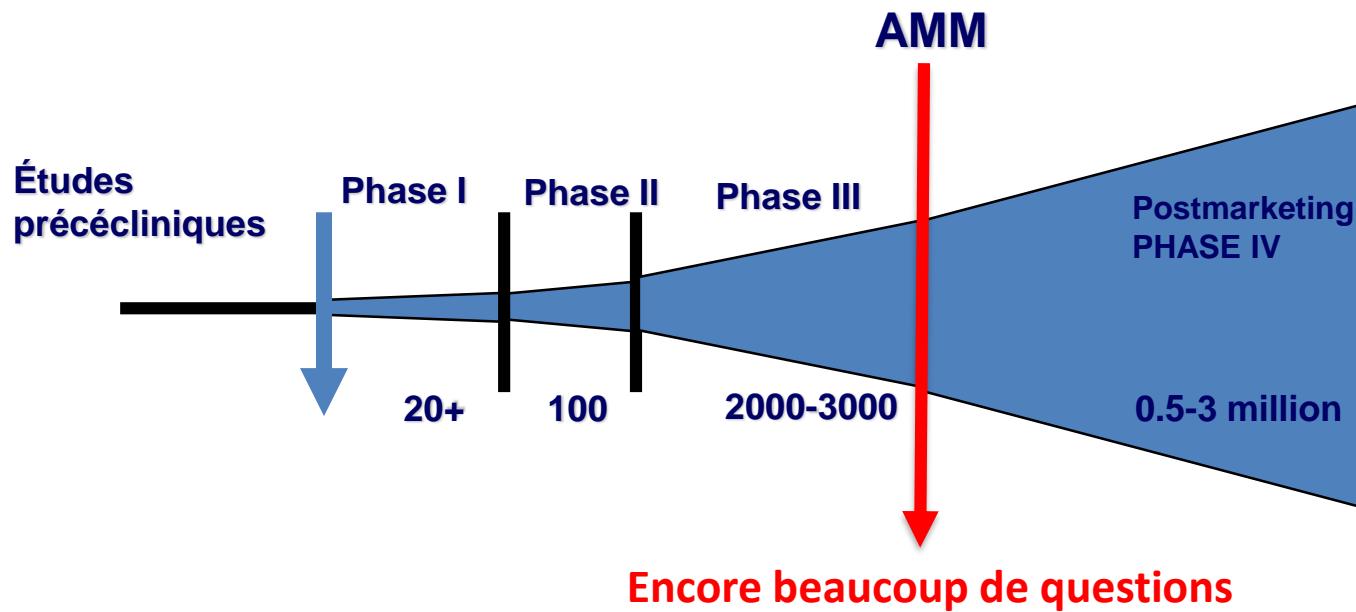
- Essais cliniques de phase I à III
- Evaluation de la B/R d'un médicament dans **une indication définie**, chez une **population définie**, dans des **conditions expérimentales** et contrôlées et sur une **période limitée**



# 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



# Sécurité clinique

## 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

# Sécurité clinique

## 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 :**

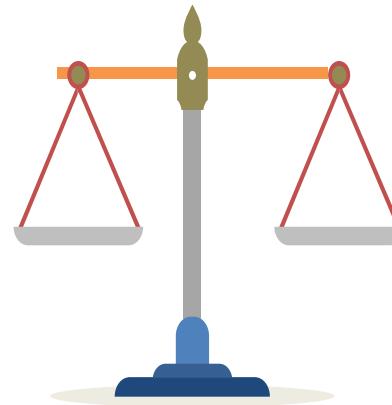
- Réactions immuno-allergiques
- Atteinte hépatique et dronédarone
- Manifestations différées (distilbène, antiépileptiques...)

# Sécurité clinique

## Pharmacovigilance

- Evaluation de la balance bénéfice/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

# Sécurité clinique

## Pharmacovigilance

### Historique :

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

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 anaesthetic (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 anaesthetics 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].

- **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**

05/11/2025

Therapie. 2016 Apr;71(2):129-34.

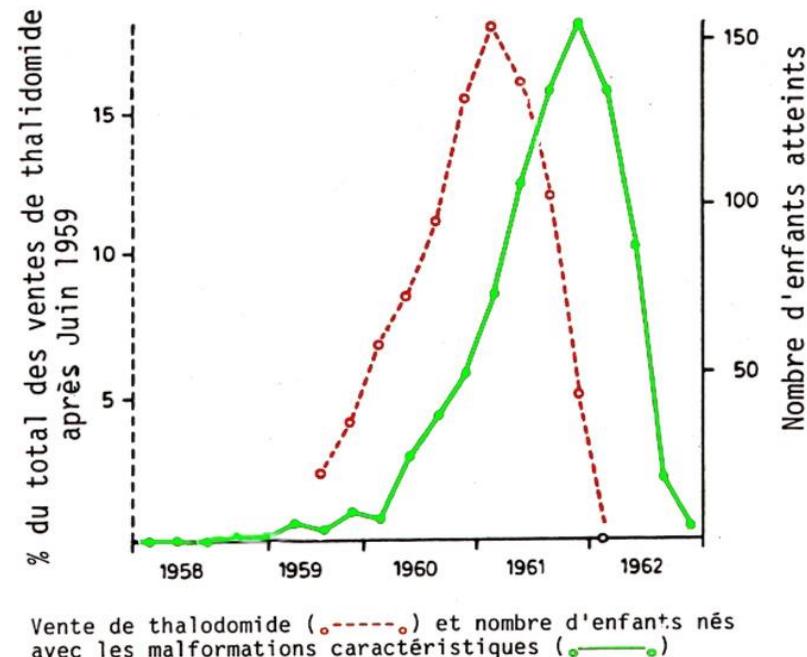
# Sécurité clinique

## Pharmacovigilance



# Sécurité clinique

## Pharmacovigilance



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

## Pharmacovigilance

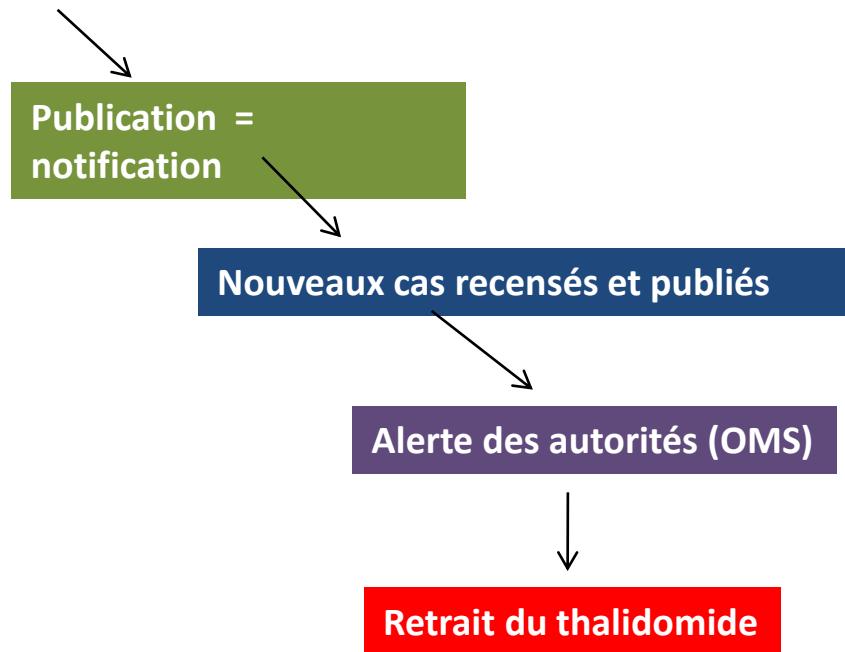
### Thalidomide

- 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 !

# Sécurité clinique

## Pharmacovigilance

Un cas isolé



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

# Sécurité clinique

## 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**

# Sécurité clinique

## Pharmacovigilance

**A L'ECHELON REGIONAL :**



**Acteurs : CRPV et professionnels de santé**

**Moyens : notification spontanée**

# Sécurité clinique

## 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 (hôpitalo-universitaire)
- Territoire géographique d'intervention : réseau de pharmacovigilance
- Une base de données commune : la Banque nationale de pharmacovigilance.

# Sécurité clinique

## 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)

# Sécurité clinique

## 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

# Sécurité 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 ?

# Sécurité clinique

## 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

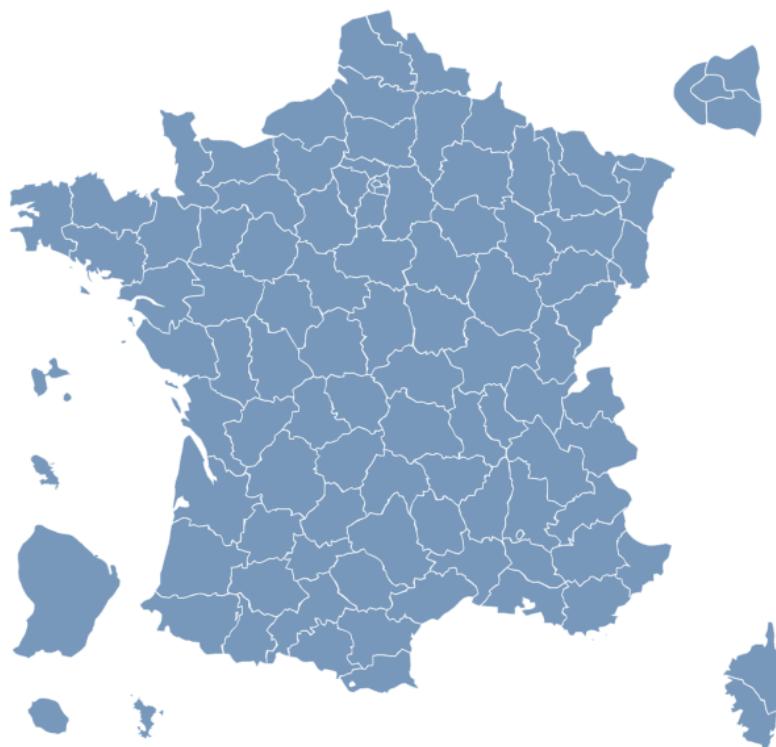
### Qui déclare ?

- 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 ?

### Contacter 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	<a href="#">Vigitox</a>

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

# Sécurité clinique

## Comment signaler un effet indésirable ?

The screenshot shows the homepage of the French portal for reporting adverse health events. At the top left is the Ministry of Health logo. In the center, the text "Portail de signalement des événements sanitaires indésirables" is displayed. On the right, there is a "Se connecter" button. The main heading "Signaler un risque pour la santé publique" is followed by the subtext "Agir pour sa santé et celle des autres". A large blue button at the bottom of this section says "Signaler un évènement indésirable >". Below this are three light purple boxes: one for emergency calls (EN CAS D'URGENCE), one for poison control (EN CAS D'INTOXICATION), and one for complaints about care quality (réclamation sur la qualité d'un soin).

MINISTÈRE  
DE LA SANTÉ  
ET DE LA PRÉVENTION  
*Liberté  
Santé  
Responsabilité*

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

# Sécurité clinique

## 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

# Sécurité clinique

## Pharmacovigilance

### A L'ECHELON NATIONAL :



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

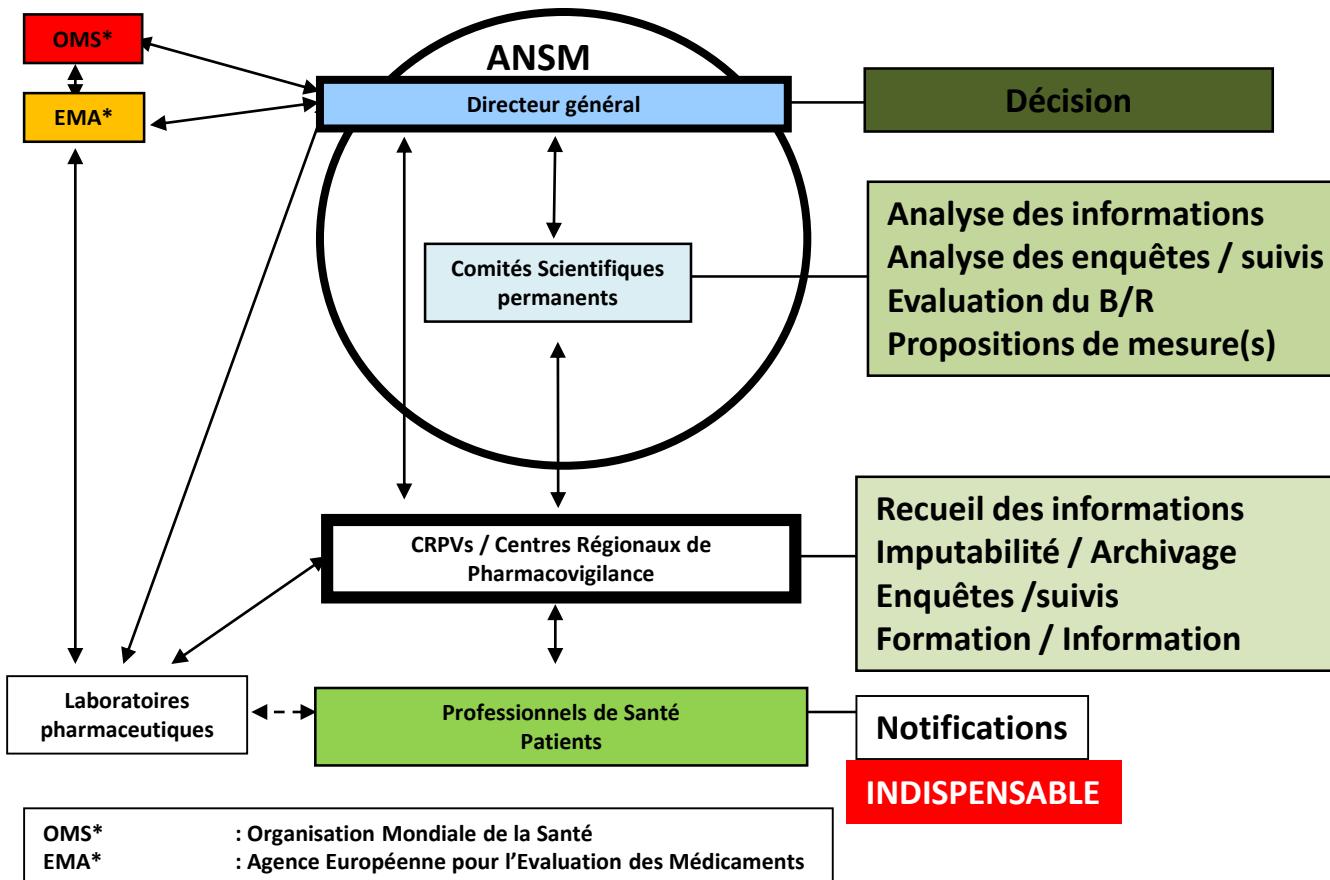
#### Objectifs :

- 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

# Sécurité clinique

## 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

# Sécurité clinique

61

## Exemple de l'OZEMPIK



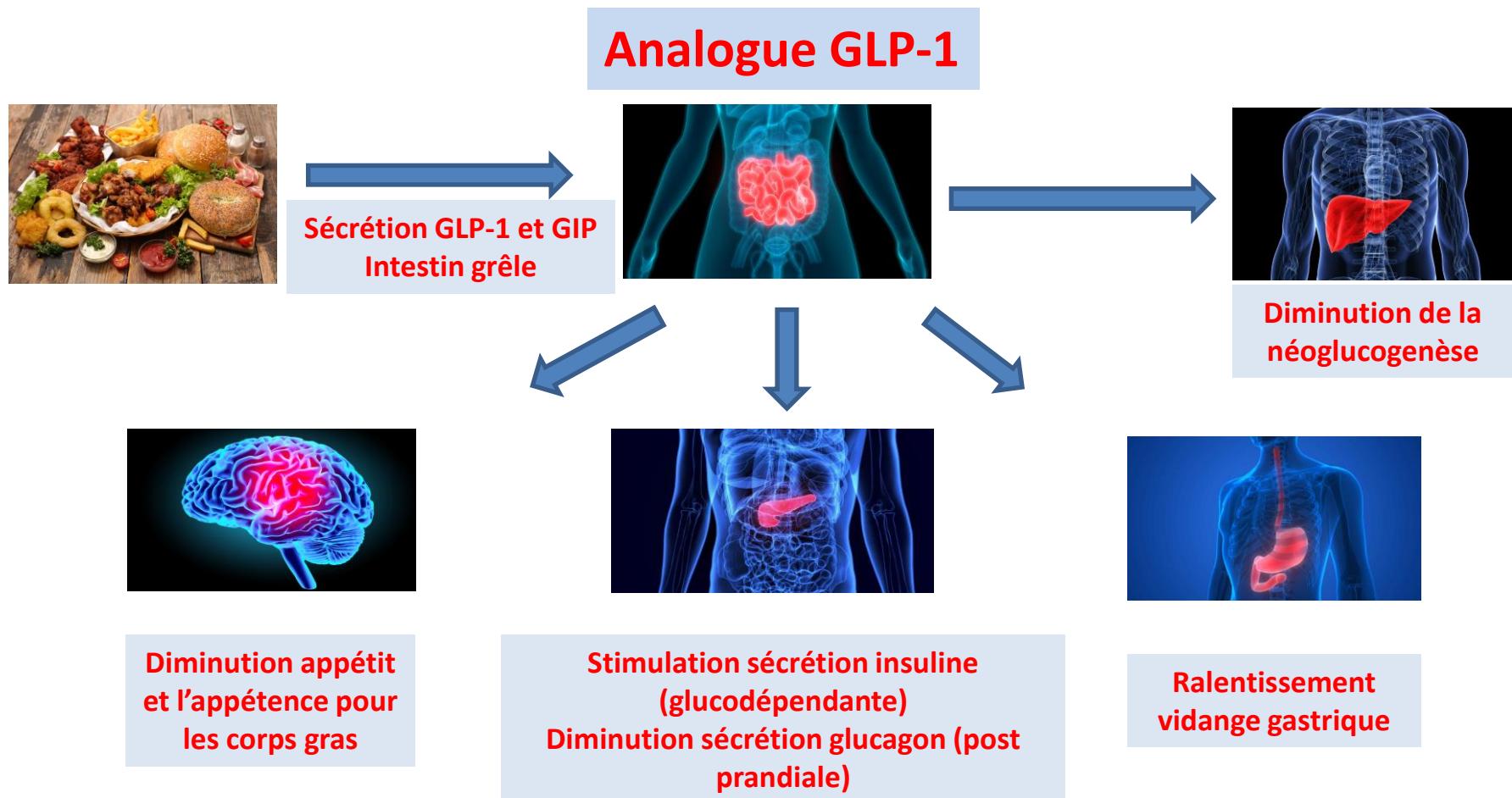
# Sécurité clinique

62

## Qu'est-ce que l'OZEMPI® ?

DCI: SÉMAGLUTIDE

CLASSE THERAPEUTIQUE : ANALOGUE DU GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 (GLP-1)



# Sécurité clinique

## Qu'est-ce que l'OZEMPIC® ?

DCI: SÉMAGLUTIDE

CLASSE THERAPEUTIQUE : ANALOGUE DU GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 (GLP-1)

DATE DE COMMERCIALISATION : 2019

### 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-indication
  - en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète.

### POSOLOGIE :

- 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**

# Sécurité clinique

64

## Et le mésusage de l'OZEMPIK ?



## Et le mésusage de l'OZEMPIK ?

- Identifié dès 2021-2022
- Cas typique :
  - Au printemps
  - Jeune femme d'une vingtaine d'années, 60 kg
  - Prise d'OZEMPIK pour perdre du poids
  - Administration d'une dose de 1 mg
  - Vomissements importants dans les heures qui suivent entraînant une consultation aux urgences
  - Evolution favorable

# Sécurité clinique

66

## Et le mésusage de l'OZEMPIC ?

### ● Pourquoi ce mésusage ?

- Médicaments/produits amincissants ont souvent fait l'objet de mésusage : MEDIATOR, Fenfluramine, hormones thyroïdiennes, ...
- Promu sur les réseaux sociaux ou par des personnalités



Oprah Winfrey Says She Wrestled with Thoughts on Ozempic, Wegovy: 'If I Take the Drug, That's the Easy Way Out'

"Shouldn't we all just be more accepting of whatever body you choose to be in? That should be your choice," the media mogul said  
By Vanessa Etienne Published on September 20, 2023 04:35PM EDT



Oprah Winfrey.  
Credit : Alberto Rodriguez/GA/The Hollywood Reporter via Getty

A screenshot of a France Inter podcast player. The title of the episode is "Les "Ozempic influenceurs" envahissent Tiktok". Below the title, it says "Mercredi 5 février 2025". There are three circular control buttons at the bottom: a red "PAUSE" button, a white "next" button, and a white "previous" button.

<https://www.radiofrance.fr/franceinter/podcasts/veille-sanitaire/veille-sanitaire-du-mercredi-05-fevrier-2025-7009450>

# Sécurité clinique

## Et le mésusage de l'OZEMPIC ?

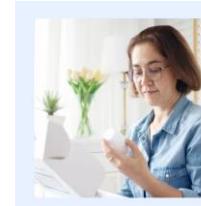
### Comment les patients se le procurent ?

- Prescription par un médecin
- Famille, ami, traités par OZEMPIC pour le diabète de type 2
- Vente illégale « Ozempic influencers »



### Quelles sont les conséquences ?

- Rupture de stock pour les patients diabétiques
- Iatrogénie : déshydratation avec hospitalisation
- Profil de tolérance encore à définir, plusieurs signaux identifiés (NOAI récemment)



Warning about sharp rise in illegal medicines sold in the EU

3 September 2025

Illegal medicines marketed as GLP-1 receptor agonists for weight loss and diabetes pose serious risk to health

News Human Medicines

<https://www.ema.europa.eu/en/news/warning-about-sharp-rise-illegal-medicines-sold-eu>

## Des agonistes GLP-1 indiqué dans l'obésité ?

- WEGOVY (sémaglutide), SAXENDA (liraglutide), MOUNJARO (tirzépatide)

Indications : en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez des patients adultes ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) initial  $> ou = 30 \text{ kg/m}^2$  (obésité), ou  $> ou = 27 \text{ kg/m}^2$  et  $< 30 \text{ kg/m}^2$  (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids

- Avis HAS décembre 2024 :

### Service Médical Rendu (SMR)

Important

Le service médical rendu par WEGOVY (sémaglutide) est important uniquement chez les patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite ( $< 5\%$  de perte de poids à six mois), en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids, incluant la perte de poids et le maintien du poids.

Insuffisant

Le service médical rendu par WEGOVY (sémaglutide) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.

- Absence de remboursement pour le moment
- Extension de la prescription à tout médecin (pas que les spécialistes)

# Sécurité clinique

## Des agonistes GLP-1 indiqué dans l'obésité ?

- WEGOVY (sémaglutide), SAXENDA (liraglutide), MOUNJARO (tirzépatide)
- Absence de remboursement pour le moment
- Extension de la prescription à tout médecin (pas que les spécialistes)

DÉPÉCHE - Mardi 26 août 2025 - 17:35

### Analogues du GLP-1 dans l'obésité: sur internet, les patients s'échangent les adresses des pharmacies les moins chères

**MAPJARO**

Dernière mise à jour le 28/08/2025 : Ajout d'une dizaine de pharmacies confirmées

**CONTRIBUER**   **SONDAGE**

**Dosage**

2,5 mg   5 mg   7,5 mg   10 mg   12,5 mg   15 mg

Prix indicatif constaté : 230€

**Résultats(32)**

Les pharmacies avec le badge Confirmé sont vérifiées par la pharmacie elle-même ou par une preuve d'achat (étoile, prix et grammage visibles sur le ticket de caisse) et sont confirmées à la dernière date de mise à jour affichée sous le prix.

PHARMACIE	PRIX
Pharmacie des Sept Chemins Centre commercial Les Sept Chemins, 236 Avenue Franklin Roosevelt 69120 Vaulx-En-Velin	189,9€ Mai 16/08/2025
Grande Pharmacie de la Part-Dieu 10-12 Bd Marius Vivier Merle 69003 Lyon	195€ Mai 30/06/2025
La Pharmacie 16 Rue de la Barre 69002 Lyon	199€ Mai 19/08/2025
Pharmacie de Rillieux Village Place de Verdun	205€ Mai

**Departement ou Code Postal**

69

<https://www.apmnews.com/depeche/116280/426795/analogues-du-glp-1-dans-l-obesite-sur-internet%2C-les-patients-s-echangent-les-adresses-des-pharmacies-les-moins-cheres>

## Exemple du NEXPLANON® (étonogestrel)

- Implant non biodégradable, 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



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

## 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

Que feriez-vous en tant qu'agence de régulation ?

# CAS PRATIQUE 1

## Exemple du NEXPLANON® (étonogestrel)

**Que feriez-vous pour minimiser ces risques ?**

Grossesses inattendues	Difficultés de retrait/pose	Migration
------------------------	-----------------------------	-----------

# CAS PRATIQUE 1

## Exemple du NEXPLANON® (étonogestrel)

### Que feriez-vous pour minimiser ces risques ?

Grossesses inattendues	Difficultés de retrait/pose	Migration
Information de qui ? comment ?	Formation Qui ? Comment ? en présentiel / distanciel (video, praticiens experts)	Meilleure identification du dispositif Comment ? Radio-opaque
		Information des pro. de santé – quelles info ? Comment ? À qui ? MAJ notice et RCP – Lettres aux professionnels de santé
		Informations des patientes : Quelles info ? Palpation régulière de l'implant, signes cliniques à surveiller Comment ? Carte patiente, notice
		Changement du lieu d'insertion ?
05/11/2025		MAJ des sites d'informations sur la contraception – HAS – questionsexualité.fr

# CAS PRATIQUE 1

## 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

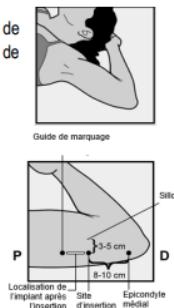
Chère Consoeur, cher Confrère,

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-CUTANÉ, 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](http://www.nexplanonvideos.eu).



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-publique.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.

[https://archive.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/2c8a2bbdea23082d15f06bb4d09a1ed8.pdf](https://archive.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2c8a2bbdea23082d15f06bb4d09a1ed8.pdf)  
f

## Exemple du NEXPLANON® (étonogestrel)

- Ces mesures de minimisation des risques ont été mises en place
- Poursuite du suivi
- Mais il persiste des cas de migrations et de grossesse signalées aux autorités, parfois avec l'impossibilité de retirer le dispositif

## 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)

- Ces mesures de minimisation des risques ont été mises en place
- Poursuite du suivi
- Mais il persiste des cas de migrations et de grossesse signalées aux autorités, parfois avec l'impossibilité de retirer le dispositif

**Quelles mesures supplémentaires proposeriez-vous ?**

**Grossesses inattendues**

**Migration**

# CAS PRATIQUE 1

## Exemple du NEXPLANON® (étonogestrel)

**Quelles mesures supplémentaires proposeriez-vous ?**

Grossesses inattendues	Migration
<b>Information</b> de qui ? comment ?	<b>Information des pro. de santé – quelles info ?</b> <b>Comment ? À qui ?</b> MAJ notice et RCP – Lettres aux professionnels de santé
	<b>Informations des patientes :</b> Quelles info ? Palpation régulières de l'implant, Signes cliniques à surveiller <b>A quelle fréquence ?</b>
	<b>Registre de suivi des patientes qui ont gardé l'implant =&gt; Conséquences : fertilité / impact clinique vasculaire du maintien du dispositif</b>
	<b>Travail avec chirurgiens vasculaires pour le retrait ?</b>

## Exemple du NEXPLANON® (étonogestrel)

La cause exacte de ces migrations n'est pour l'instant pas identifiée. Plusieurs hypothèses sont évoquées :

- insertion trop profonde au moment de la pose, conduisant au positionnement de l'implant directement dans un vaisseau sanguin.
- la migration survient à distance de la pose, à la suite d'un choc ou à la répétition de certains mouvements.
- Une particularité anatomique

# 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 :

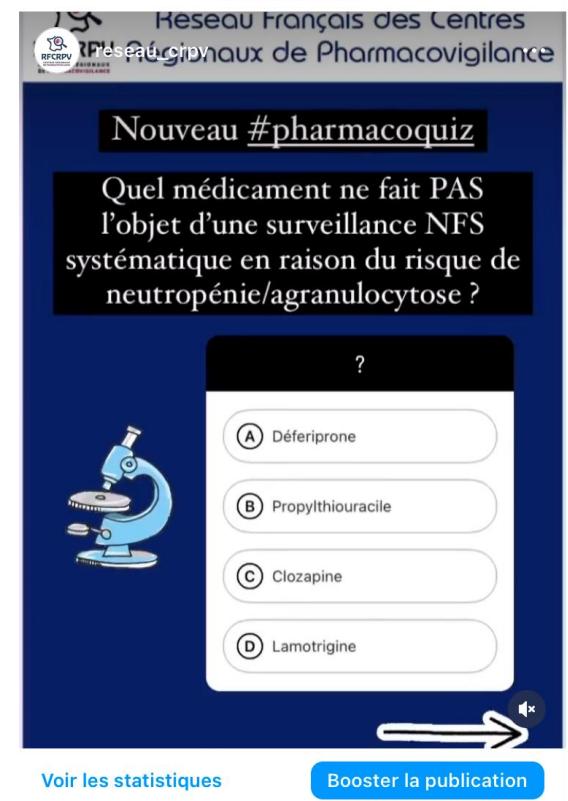
- Echt DS, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med. 1991 Mar 21;324(12):781-8.
- Caron J, et al. The history of pharmacovigilance. Therapie. 2016 Apr;71(2):129-34.
- Bensouda-Grimaldi L, et al. Implanon: 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 ur 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



Nouveau #pharmacozquiz

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