

UE3 Pharmacologie  
Pr. Bruzzoni-Giovanelli  
Vendredi 28 avril de 13h30 à 15h30  
Ronéotypeuse : Amélie VAYSSETTE  
Ronéoficheuse : Elise GARNIER

Cours 11 :  
Analyse des effets indésirables liés aux  
traitements et pharmacologie

Et

Cours 12 :  
Evaluation des médicaments après leur mise  
sur le marché, épidémiologie

*Le prof a réuni les deux cours en un seul.*

*Les points à bien connaître sont à la fin de la ronéo.*

- I. Effets secondaires des médicaments, pathologies induites
  - A) Evènements indésirables graves
  - B) Effets des médicaments
  - C) Effet indésirables
    - 1. Effet nocebo
    - 2. Effet toxique
    - 3. Effet immuno-allergique
    - 4. Effet idiosyncrasique
    - 5. Effet en fonction du contexte
    - 6. Notion de fréquence
  
- II. Prévention des effets indésirables
  - A) Le choix du traitement
  - B) Le choix de la dose
    - 1. La première dose
    - 2. La dose habituelle
  - C) La désélection précoce des effets indésirables
  - D) Les modalités de l'arrêt du traitement
  - E) Le suivi et l'observance du traitement
  
- III. Interactions médicamenteuse
  - A) Interactions pharmacocinétiques
    - 1. Absorption (résorption gastro-intestinale)
    - 2. Distribution
    - 3. Métabolisme
    - 4. Excrétion
  - B) Interactions pharmacodynamiques
  
- IV. Les populations à risque
  - A) Pathologies
    - 1. Rein
    - 2. Foie
    - 3. Diabète
  - B) Grossesse
  - C) Enfant
  - D) Sujet âgé
  
- V. La pharmacovigilance
  - A) Limites des connaissances dans le domaine du risque
    - 1. Essais précliniques chez l'animal
    - 2. Chez l'Homme
  - B) Mise sur le marché des médicaments
  - C) Les institutions intervenant dans la recherche biomédicale
  - D) Pharmacovigilance

Le médecin doit avoir un rôle de prévention. Il doit également savoir faire preuve d'abstention thérapeutique, parfois il est préférable pour le patient de ne rien faire.

### **I. Effet secondaire des médicaments, pathologies induites (Iatrogénie)**

Le rôle du médecin ne s'arrête pas à la prescription, il doit également être capable de communiquer un diagnostic et un pronostic de façon correct. En effet, tout acte médical est porteur d'un risque, de l'examen invasif à l'annonce d'un diagnostic, il faut toujours privilégier la sécurité du patient et non l'efficacité du traitement, en somme il faut évaluer rapport bénéfice / risque.

Le rôle du médecin est de limiter ou d'éviter ces risques; ce qui est parfois difficile car les marges sont étroites, le terrain à risque ou il n'y a pas d'alternatives ...

Tout médicament est un produit chimique étranger au corps capable d'induire des effets bénéfiques et indésirables selon sa concentration et la durée de prescription. A des doses suffisamment hautes, tout médicament devient toxique. Il faut donc trouver la bonne dose. Par exemple, l'arsenic à haute dose est un poison mais il peut être utilisé à faible dose comme traitement des leucémies.

Ainsi, pour chaque médicament, il existe 4 possibilités :

- Le médicament est bénéfique mais toxique
- Le médicament est bénéfique et non toxique
- Le médicament n'est ni bénéfique, ni toxique
- Le médicament est toxique mais pas bénéfique

En tant que médecin, nous devons nous informer des avantages, inconvénients et de l'efficacité des médicaments.

#### **A) Evènements indésirables graves**

3 à 5 % des séjours hospitaliers sont liés à des EIG dus à des soins.

Dans 48% des cas il s'agit d'un acte invasif (chirurgie, endoscopie, etc.).

Dans 48% des cas liés à un produit de santé dont 38% des cas à un médicament (2% des hospitalisations).

Dans un cas sur deux ils auraient pu être évités, soit 100 000 séjours hospitaliers évitables par an!

#### **B) Effets des médicaments**

Chaque fois qu'un effet (désiré ou non désiré) est observé après la prise d'un médicament par un individu, on ne sait pas si ce qu'on observe est un effet lié à la molécule active ou un effet placebo / nocebo.

C'est de là que découle la nécessité d'essais comparatifs, portant sur des nombres suffisants de sujets pour établir un lien. La médecine est probabiliste, c'est-à-dire qu'on évalue le risque  $\alpha$  (à 5%) que le médicament soit inutile (de même pour les effets indésirables).

#### **C) Effet indésirable (EI)**

Un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit. (EI, interactions, EI in utero, allaitement, etc.) Cette définition n'inclut pas les intoxications aiguës, l'inefficacité thérapeutique, l'absence de traitement, la mauvaise observance, les tentatives de suicide etc....

### 1. *Effet nocebo*

Un effet nocebo est une réponse indépendante de la nature physique ou chimique de la substance (c'est un effet placebo « nocif »). Il peut influencer l'observance (Ex.: somnolence).

Il peut s'agir d'un événement intercurrent (tout à fait indépendant), être le produit de l'interaction médecin malade (effet psychogène selon le comportement du médecin) ; dans tous les cas, cet effet est extrêmement lié au médecin ainsi qu'au patient.

Des essais comparatifs, portant sur des nombres suffisants de sujets pour établir si l'effet observé est lié à la molécule active ou il s'agit d'un effet placebo ou nocebo sont nécessaires.

### 2. *Effet toxique*

Les effets toxiques sont liés à la dose et à la durée de la prescription. Tout médicament est potentiellement un poison, ces effets surviendraient chez tous les malades si on augmentait suffisamment la dose.

Certains effets indésirables ne sont qu'une exagération de l'effet recherché : hypoglycémie due aux antidiabétiques, accidents hémorragiques ...

D'autres sont indirectement liés à l'effet recherché par la présence de sites d'action semblables à celui qu'on vise et d'une sélectivité imparfaite des molécules existantes (alpha bloquant du sphincter et PA). Par exemple, à dose faible la dopamine a un effet sur le système nerveux central alors qu'à des doses importantes, elle a des effets sur le système cardiovasculaire via les récepteurs adrénergiques.

D'autres effets sont la manifestation d'un effet dissocié de l'effet recherché, ils sont inattendus, sans explications. Deux organes sont particulièrement sensibles à ces effets : le cœur (beaucoup de médicaments interfèrent dans le fonctionnement des cellules cardiaques et notamment dans la transmission électrique pouvant conduire à un ralentissement de la conduction et donc à une arythmie) et la moelle osseuse (toutes les molécules circulant dans le sang peuvent atteindre la moelle osseuse et peuvent provoquer, par exemple, des anémies). Si cette propriété induit un effet gênant, le médicament n'aura l'AMM que si sa fréquence et sa gravité sont acceptables, compte tenu du bénéfice apporté (fréquence faible ou à des doses supra thérapeutiques).

Si les doses à risque sont très proches des doses thérapeutiques il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite. Par exemple : AVK, lithium, digoxine, digitaline ...

### 3. *Effets immuno-allergiques*

Les effets immuno-allergiques surviennent après une sensibilisation de plusieurs jours, ou lors d'un contact renouvelé (médicament ou contre une molécule sur laquelle il se fixe).

Ils ne sont pas prévisibles par des données pré cliniques, la meilleure prévention passe par l'interrogatoire sur le passé médicamenteux du patient

Leurs manifestations sont souvent cutanéomuqueuses (urticaire, œdème, éruptions variées), bronchiques ou vasculaires (hypotension, choc), hépatiques, rénales, hématologiques (destruction des éléments du sang), ou générales (fièvre, maladie sérique, etc...).

Les médicaments produisant ces effets sont le plus souvent des antibiotiques (pénicilline), l'aspirine ...

### 4. *Effet idiosyncrasique*

Manifestation qui ne survient que chez des sujets présentant une particularité, qui s'avère essentiellement génétique. Chez ces sujets particuliers, il s'agit en général d'effets dose-dépendants.

Ainsi, il faut faire attention aux excipients : les patients atteints de maladie cœliaque sont intolérants au gluten.

### 5. *Effet en fonction du contexte*

La gravité d'un effet indésirable est variable : de mineure (rougeur cutanée, un discret ralentissement cardiaque), à très grave (décollement cutané, aplasie médullaire, cécité ou surdité irréversibles, malformations, cancer ou même décès). La gravité est variable selon le patient (âge, sexe ...).

Elle dépend pour une bonne part du sujet et de l'environnement (infections nosocomiales et risque chez l'immunodéprimé, une confusion mentale chez un sujet âgé peut se traduire par une chute...)

Il existe des formes plus ou moins sévères de chaque effet indésirable et sont gradées de 1 à 5 (qui correspond à la mort du patient) selon leur gravité. Par exemple, une neutropénie peut être mineure (1500-3000, G1) ou sévère (< de 500, G).

### 6. *Notion de fréquence*

On définit ainsi les fréquences :

Très rare < 1/10000

Rare entre 1/1000 et 1/10000

Peu fréquent entre 1/100 et 1/1000

Fréquent entre 1/10 et 1/100

Très fréquent > 1/10

La fréquence d'un événement indésirable n'a de sens qu'associée à sa gravité. Ainsi, il peut être acceptable de prescrire un médicament occasionnant un événement grave mais que très rarement.

## **II. Prévention des effets indésirables**

Le médecin doit savoir gérer les effets indésirables mais surtout les prévenir car certains sont irréversibles.

### A) Le choix du traitement

Le médicament n'est qu'un des outils thérapeutiques parmi d'autres. Les éléments du choix sont l'efficacité optimale et la sécurité.

Si la pathologie n'est ni grave ni trop évolutive, on peut choisir un traitement dont l'efficacité est modérée, et la sécurité très bonne. À l'inverse, s'il existe un risque vital, on peut choisir un médicament très efficace même s'il présente des risques importants. Pour chaque patient, il faut discuter et savoir quels risques peuvent être considérés comme acceptables (refus de prendre des antidépresseurs car ils peuvent provoquer des troubles sexuels) et s'il y a des antécédents allergiques ou réactions indésirables.

En cas de reflux gastro-œsophagien, des IPP (inhibiteur de pompe à proton) sont prescrits même si cela entraîne des problèmes de digestion et augmente le risque de cancer à cause de la dérégulation du pH de l'estomac. Il faut donc avant tout privilégier les règles hygiéno-diététiques ou surélever légèrement le haut du corps pendant la nuit.

### B) Le choix de la dose

#### 1. *La première dose*

L'effet peut être beaucoup plus important car les contre-régulations ne sont pas encore en place (exemple : doses croissantes d'anti-hypertenseurs ou psychotropes chez les personnes âgées).

## 2. La dose habituelle

Pour la plupart des médicaments les doses moyennes à utiliser dans chaque indication ont été testées dans des essais cliniques.

Dans certains cas, cette dose doit être adaptée en fonction de l'âge, du poids du sujet, et de la qualité de ses fonctions d'élimination hépatique et rénale.

Lorsque plusieurs traitements sont pris simultanément, des interactions (souvent prévisibles) peuvent amener un surdosage relatif de l'un d'eux.

### C) La détection précoce des effets indésirables

Beaucoup d'effets indésirables médicamenteux s'aggravent si le traitement n'est pas interrompu (neutropénie-agranulocytose-aplasie / atteinte rénale fonctionnelle-irréversible/ pétéchies-hémorragie cérébroméningée).

Il est important que le médecin prescrive les examens utiles à cette détection, que le malade informé les fasse, que les résultats soient lus et interprétés.

Si le médecin connaît les effets indésirables d'un médicament, il peut les détecter plus facilement et rapidement chez un patient.

### D) Les modalités de l'arrêt du traitement

Pour de nombreux médicaments, dont l'introduction dans l'organisme suscite la mise en place de contre régulations, l'arrêt brutal de l'exposition démasque parfois la présence de ces contre régulations, qui peuvent persister après l'arrêt du traitement. Pour les anxiolytiques, le nombre de récepteurs diminue au bout de 3 mois, il faut donc les arrêter (en plus du risque de dépendance). L'arrêt brutal du traitement entraîne des risques : de crises convulsives (anxiolytiques et antiépileptiques), de poussées hypertensives (anti-hypertenseurs), d'hypercoagulabilité (anticoagulants), d'insuffisance surrénalienne aiguë (corticoïdes dont la synthèse endogène a été interrompue), syndrome de sevrage (psychotrope).

Il faut particulièrement faire attention aux populations à risques.

### E) Le suivi ou l'observance du traitement

Rarement le patient prend le médicament exactement comme il lui a été prescrit (en moyenne : 50% écart mineurs d'horaire, 40% écart majeurs, 10% surdose, 1% de suivi « parfait »). La mauvaise observance est la première cause d'échec d'un traitement.

Contrôler l'observance du traitement peut être important pour démasquer des effets indésirables. En effet, un patient peut prendre plusieurs comprimés d'un coup car il a oublié de prendre les précédents.

Il ne faut pas demander au patient s'il prend bien son traitement (il répondra oui) mais s'il lui arrive d'oublier de prendre son médicament ou de le prendre en retard. On peut également lui donner un carnet pour vérifier.

Il est démontré que la bonne observance du traitement immunosuppresseur s'accompagne d'un moindre risque de rejet de greffe. L'arrêt brutal (oubli de fin de semaine, de voyage etc.) d'un traitement bêta-bloqueur fait courir un risque de crise hypertensive, ou d'infarctus chez des sujets prédisposés.

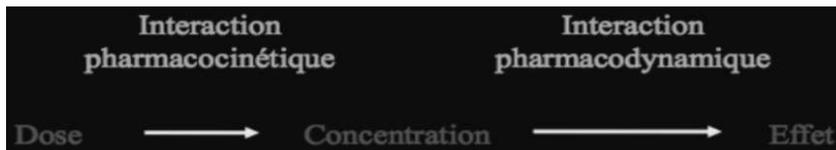
### *Améliorer l'observance pour diminuer les effets indésirables*

Au niveau du médicament, il faut essayer de réduire leur nombre au minimum (surtout pour les personnes âgées qui au delà de 80 ans ont pour la plupart plus de 5 médicaments), de privilégier les effets secondaires les moins graves ou de faciliter l'identification (couleur, écrire des indications sur la boîte...). L'explication du prescripteur au patient a un rôle majeur.

### III. Les interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont une modification des effets d'un médicament par l'administration d'un autre. Il existe 2 types d'interactions :

- Pharmacocinétiques : concernent le devenir du médicament dans l'organisme : absorption intestinale, diffusion, métabolisme et excrétion.
- Pharmacodynamiques : l'activité d'un médicament va amplifier (synergie additive ou potentialisatrice), ou au contraire, s'opposer (antagonisme) à l'activité pharmacodynamique d'un autre médicament. Par exemple des médicaments hypoglycémifiants associés à des corticoïdes qui augmentent la glycémie, de même pour les AVK.



#### A) Interactions pharmacocinétiques

Les interactions pharmacocinétiques sont des modifications de la réponse par une modification des concentrations au niveau de l'absorption, de la distribution, du métabolisme ou de l'excrétion.

Elles ont une conséquence clinique particulièrement pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, c'est à dire dont les seuils de toxicité par surdosage et d'inefficacité par sous-dosage sont proches (ex anticancéreux, immunosuppresseur, anti arythmiques...).

##### 1. *Interaction au niveau de l'absorption (Résorption) gastro-intestinale*

L'absorption est modifiée si la surface de contact est importante, s'il y a une modification pH gastrique (antiacides : diminution de l'absorption d'acides faibles), en cas de pansements gastriques (barrière physique pour les autres médicaments), fixation/chélation, résines limitent absorption. Mais également en cas de modification de la motilité intestinale : les ralentisseurs du transit intestinal ou anti émétiques augmentent l'absorption (par une augmentation du temps de contact avec l'intestin).

##### 2. *Interaction au niveau de la distribution*

En cas de : compétition pour fixation protéique, de déplacement des sites de fixation tissulaires ou de transport transmembranaire (plus important).

##### 3. *Interaction au niveau du métabolisme*

- Induction enzymatique (7 à 10 jours) qui diminue la quantité de médicament entraînant une perte de l'effet thérapeutique.
- Inhibition enzymatique ( + rapide)

#### Source de variabilités d'ordre pharmacocinétique liées au métabolisme hépatique

50% des médicaments sont métabolisés (molécules liposolubles facilement absorbées mais doivent être rendues hydrosolubles pour être excrétés)

Les enzymes de phase I (famille des cytochromes P450) métabolisent essentiellement par hydroxylation ou déméthylation.

- CYP3A4 métabolise la moitié des médicaments (hépatocytes et entérocytes)
- CYP2D6 métabolisme de 25 % des médicaments et présente des polymorphismes génétiques (métaboliseurs lents ou ultrarapides)

Les enzymes de phase II conjugaison d'un radical hydrosoluble avec la molécule comme pour l'acide glucuronique (glucuronyl transférase, UGT).

Inhibiteurs enzymatiques : diminue l'élimination du médicament

Exemple de médicaments éliminés (métabolisés) par le CYP3A4	Inhibiteurs du métabolisme dépendant du CYP3A4 à l'origine d'interactions médicamenteuses
<p><u>Médicaments cardiovasculaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antiarythmiques : quinidine, lidocaine, amiodarone</li> <li>- Statines: simvastatine, atorvastatine</li> <li>- Inhibiteurs calciques: nifedipine, nitrendipine, nimodipine, amlodipine, felodipine, verapamil, diltiazem</li> </ul> <p><u>Autres médicaments :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anti-infectieux : amprenavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir, erythromycine, clarythromycine</li> <li>- Immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, prednisolone</li> <li>- Benzodiazépines : midazolam, triazolam</li> <li>- Anticancéreux : étoposide, ifosfamide, tamoxifen</li> </ul>	<p><u>Médicaments cardiovasculaires :</u></p> <p>Verapamil, Diltiazem, Amiodarone</p> <p><u>Autres médicaments :</u></p> <p>Erythromycine, clarythromycine, ritonavir, ketoconazole, itraconazole</p> <p><u>Divers</u></p> <p>Jus de pamplemousse</p>

Ces médicaments ont des conséquences sur tous les autres médicaments métabolisés.

La Ritonavir est un antirétroviral utilisé dans les trithérapies pour soigner le HIV. Il n'est pas très efficace mais c'est un puissant inhibiteur de cytochromes (à faibles doses il augmente la BDP du Saquinavir 36 fois et atteint des concentrations

plasmatiques plus efficaces). Ainsi, en inhibant le métabolisme, il potentialise les effets des autres antirétroviraux qui sont très efficaces mais rapidement dégradés.

Inducteurs enzymatiques : augmente l'élimination du médicament

Exemple de médicaments éliminés (métabolisés) par le CYP3A4	Inducteurs du métabolisme dépendant du CYP3A4 à l'origine d'interactions médicamenteuses
<p><u>Médicaments cardiovasculaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antiarythmiques : quinidine, lidocaine, amiodarone</li> <li>- Statines: lovastatine, simvastatine, atorvastatine, cerivastatine</li> <li>- Inhibiteurs calciques: nifedipine, nitrendipine, nimodipine, amlodipine, felodipine, verapamil, diltiazem</li> </ul> <p><u>Autres médicaments</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anti-infectieux : amprenavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir, erythromycine, clarythromycine</li> <li>- Immunosuppresseurs : cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, prednisolone,</li> <li>- Benzodiazépines : midazolam, triazolam,</li> <li>- Anticancéreux : étoposide, ifosfamide, tamoxifen</li> </ul>	<p><u>Antiviraux</u></p> <p>Efavirenz, nevirapine,</p> <p><u>Anti-épileptiques</u></p> <p>Carbamazepine, Phenobarbital, Phénytoïne,</p> <p><u>Divers</u></p> <p>Pioglitazone, rifampicine, Bosentan, millepertuis (St. John's wort)</p>

4. *Interaction au niveau de l'excrétion*

- Influence du pH urinaire pour des acides faibles ou des bases faibles
- Modification flux sanguin rénal

#### B) Interactions pharmacodynamiques (souhaitées et non souhaitées)

- Additivité (même récepteur) ex. 2 psychotropes
- Synergie (système différentes) Diurétique thiazidique + IEC, sartan ou BB, AINS + anti-vitamine K
- Antagonisme : exemple de la dopamine et le Dompéridone, glucocorticoïdes et antidiabétiques oraux
- Toxicité combinée

#### IV. Les populations à risque

Les études ayant précédé la mise sur le marché d'un nouveau médicament ne permettent pas d'établir avec certitude sa sécurité d'emploi. Ce sont des données partielles : études chez l'animal, nombre limité de patients très sélectionnés, périodes courtes, doses constantes, populations à risque non incluses (enfants, femmes enceintes, insuffisants rénaux ...)

Un médicament qui arrive en pharmacie ne veut pas forcément dire qu'il est sûr et efficace mais qu'il a réussi une série d'épreuves.

On identifie, lors des essais, les événements indésirables les plus fréquents dans les populations choisies.

##### A) Les pathologies

###### 1. *Médicaments et rein*

Le rein a un rôle dans le métabolisme et l'élimination des médicaments (risque de surdosage).

En cas de diminution de la capacité fonctionnelle ou de IRC (insuffisance rénale chronique)

- Modification du comportement du médicament
- Retentissement sur l'IRC
- Adaptation de la dose et de l'intervalle (ATBs, Cardiovasculaire)

On peut avoir des néphropathies médicamenteuses (les AINS diminuent la filtration rénale) ou des problèmes hémodynamiques rénaux.

###### 2. *Médicament et foie (le prof est passé très vite dessus)*

Altération de la pharmacocinétique des médicaments en cas d'hépatopathie grave : la demi-vie du médicament est augmentée, il faut donc modifier ou espacer les doses car il y a un risque de surdosage.

Hypovolémie et hyponatrémie □ troubles SNC ; AINS /IR

Induction enzymatique (Hydantoïnes/rifam/phéno) : augmentation du catabolisme AVK, antidépresseurs/oestroprogestatifs...

- Inhibition enzymatique : cimétidine/macrolide/valproate, c'est l'inverse
- Réduction du débit hépatique : cimétidine et propranolol : diminue le métabolisme
- Limiter les traitements aux médicaments indispensables si IH

###### 3. *Le diabète (non traité)*

##### B) Médicaments et grossesse

Le risque est variable selon la période :

- Période fœtale : risque de troubles de croissance et SNC
- Périconceptionnelle (anti folate)
- 15 premiers jours : embryotoxicité maximale
- 3 mois : période embryonnaire = morphogénèse (SNC / gonades +++)
- Période néonatale : risque d'immaturation des organes

Il ne faut pas oublier qu'une femme en âge de procréer est toujours potentiellement enceinte.  
Le fait d'avoir une maladie chronique n'empêche pas d'avoir des enfants mais nécessite une vigilance particulière.

#### Les règles d'or concernent la prise de médicaments chez la femme enceinte

En cas de maladie chronique, mettre en garde contre grossesse non préparée.

Le moins de médicaments possible, pour la durée la plus courte.

Si le médicament est potentiellement toxique, n'administrer que si le risque pour la mère du fait de l'absence de traitement est supérieur au risque médicamenteux pour le fœtus

En période périnatal uniquement médicaments indispensables.

PAS de molécules récemment mises sur le marché à cause du manque de recul.

#### C) Enfant (le prof en a presque pas parlé et a sauté pratiquement toutes les diapos)

Insuffisance de l'évaluation et prescription hors AMM +++

Pharmacocinétique : diminution de la résorption digestive, des liaisons protéiques, du métabolisme et de l'élimination et du FG mais augmentation du VD.

Formes et voies d'administration : les capsules et gélules sont interdites aux moins de 6 ans, les aérosols aux moins de 8 ans (solutions / Chambres). Il faut privilégier la voie rectale.

Pharmacodynamie : il y a des médicaments spécifiques de l'enfant, tolérance meilleure avec Pbs spécifiques

Prescription pour l'enfant :

- Pour ceux qui ont l'AMM selon l'information ANSM
- Pour ceux réservés aux adultes, responsabilité du médecin
- Nouveaux nés : doses adaptées de l'adulte avec espacement des doses
- Nourrisson : doses supérieures avec espacement plus court
- Attention au déconditionnement (écraser comprimés, ouvrir/gélules)
- Ordonnance / information famille

#### D) Personnes âgées

Il y a une inadéquation entre les connaissances et les essais thérapeutiques.

On retrouve chez la personne âgée :

- Une forte prévalence des pathologies (notamment rénales et hépatiques)
- Des handicaps
- Des modifications psychosensorielles : vision, audition, fonctions supérieures
- Des modifications fonctionnelles : plus sensibles aux effets thérapeutiques et secondaires (hypotension orthostatique) et capacités d'adaptation physiologique beaucoup moins importantes.
- Des modifications pharmacocinétiques : absorption (si interaction entre médicaments), distribution (diminution de la masse maigre), le métabolisme hépatique est diminué ainsi que l'élimination rénale et hépatique
- Des modifications pharmacodynamiques : modification de la sensibilité des récepteurs (barorécepteurs/bzp)
- Des polyopathologies (diabète, HTA, cardiopathies qui augmentent la co-morbidité) entraînant une forte consommation de médicaments (polymédication). 7 à 8 sujet sur 10 de plus de 80 ans ont entre 5 et 6 médicaments par jour. Il faut donc faire attention à la sommation des effets indésirables communs, à la potentialisation des effets, aux effets métaboliques et aux troubles de la vigilance. Il faut aussi surveiller l'automédication !

## L'adaptation thérapeutique chez la personne âgée

Avant la prescription	La prescription	Rédiger une ordonnance LISIBLE avec
Interrogatoire et évaluation des traitements déjà prescrits Ne pas traiter les effets secondaires d'un autre médicament Évaluer le terrain : nutritionnel, psychologique, sensoriel, hydratation	Hiérarchiser les pathologies à traiter Penser à arrêter d'autres traitements Définir un objectif au traitement, puis débiter avec des posologies faibles et adapter la posologie à l'effet désiré. Simplifier le schéma d'administration autant que possible Se méfier des médicaments A faible index thérapeutique A forte fixation protéique A élimination rénale prédominante	Un schéma simple Des formes galéniques adaptées Une courte durée d'action Des posologies efficaces sans excès Attention toute particulière aux réactions et interactions médicamenteuses (suivi).

## **V. La pharmacovigilance**

### A) Limites des connaissances dans le domaine du risque

Lorsqu'il est mis sur le marché, un médicament aura été administré à quelques centaines (au mieux milliers) de malades, pendant une durée limitée, à doses relativement constantes sous une surveillance attentive (en général pas aux « populations à risques »)

Dans les mois et années qui suivent la commercialisation d'une nouvelle molécule, on découvre des effets secondaires importants par exemple, qu'elle aggrave le glaucome, qu'elle induit des impuissances ou une anorgasmie, que chez certains sujets génétiquement prédisposés, elle induit des anémies hémolytiques, etc.

En somme, on passe d'une situation hypercontrôlée à une situation où la plupart des informations sont perdues, d'où la mise en place de la pharmacovigilance.

Le prescripteur a donc obligation de signaler les effets indésirables et le manque d'efficacité.

### *1. Essais précliniques chez l'animal*

Sont testés : la toxicité aiguë ou à dose unique, la toxicité chronique ou à doses répétées, la reproduction, la fertilité, le développement embryo-fœtal, le développement post-natal, la mutagenèse/cancérogenèse, la pharmacocinétique («ADME» : Absorption, Distribution, Métabolisme et Elimination) et les éventuelles interactions, la pharmacodynamie (tests in vivo et in vitro effets propres à la molécule, relation effet-dose et effet-temps, détermination de la DE50 (50% de l'effet maximum)), les effets généraux et la tolérance locale.

### *2. Chez l'Homme*

Phase 1 : première administration à l'Homme

Personnes impliquées	Dose	Mode d'administration	Nombre	Objectifs
Volontaires sains ou malades (cancéro, VIH, ...)	Doses unique et répétées Escalade de doses	Plusieurs formes galéniques et voies d'administration.	Petit effectif (ex. 3 pt/coh; 3 coh)	- <b>Tolérance</b> : Dose maximale tolérée (DMT) - Propriétés identiques à celles observées chez l'animal? - Evaluer mode d'administration (voie, intervalle, forme galénique, influence des repas) - <b>Pharmacocinétique</b> chez l'homme (prévisions des précautions à prendre et des populations à étudier, métabolites...)

A Nantes, l'été dernier il y eu des morts lors d'un essai clinique car les consignes minimales de sécurité n'ont pas été respectées.

Aujourd'hui il faut faire attention aux essais : où le médicament a-t-il été validé et par qui ?

#### Phase 2 : Etude pilote, efficacité pharmacologique

Personnes impliquées	Dose	Mode d'administration	Nombre	Objectifs
Volontaires sains ou malades	Plusieurs doses	Recherche de la forme galénique définitive	Petit effectif	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Relation dose-effet et effet-concentration</b></li> <li>- <b>Pharmacocinétique</b></li> <li>- <b>Tolérance à court terme</b></li> <li>- Dose minimale <b>efficace</b> (DME)</li> <li>- effet de la maladie sur le médicament</li> </ul>

#### Phase 3 : étude pivot, efficacité thérapeutique

Personnes impliquées	Dose	Mode d'administration	Nombre	Objectifs
Malades	Posologie que l'on souhaite commercialiser	Forme galénique définitive	Grand nombre	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Comparaison au médicament de référence</b> (placebo s'il n'existe pas de traitement de référence)</li> <li>- OBTENTION de l'INDICATION (<b>AMM</b>)</li> <li>- <b>Efficacité et Tolérance à long terme</b></li> <li>- interactions potentielles</li> <li>- groupes à risque?</li> <li>- extension d'indication (IIIb)</li> </ul>

#### Phase 4 : pharmacovigilance, surveillance après AMM

Personnes impliquées	Dose	Mode d'administration	Nombre	Objectifs
Population traitée	Plusieurs posologies	Celles commercialisées	énorme effectif, toute la vie du médicament	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Usage réel</b></li> <li>- <b>Groupes à risque</b></li> <li>- <b>Interactions</b></li> <li>- <b>Pharmaco-épidémiologie</b></li> <li>- <b>Optimiser l'utilisation</b> (rythme administration, durée de traitement...)</li> <li>- Placer le produit par rapport à ses concurrents</li> <li>- Coût/efficacité</li> </ul>

#### B) Mise sur le marché des médicaments

La commission d'AMM est constituée de groupes de travail spécialisés et d'experts (« rapporteur ») à un niveau national ou européen.

Procédure de Reconnaissance Mutuelle : le pays qui souhaite commercialiser un médicament dépose son dossier dans l'un des pays et demande aux autres de reconnaître le médicament en se basant sur le rapport rendu par le premier état. Au bout de 90 jours, ces derniers rendent leurs avis. En cas de litige, l'arbitrage est effectué par le CSP.

Procédure centralisée : Le dossier est déposé à Londres et c'est le CSP qui l'évalue et transmet ses conclusion à la Commission Européenne située à Bruxelles qui prend la décision de commercialiser ou non le produit dans l'ensemble des pays. Toutefois, la fixation du pris et des conditions de remboursement restent une décision de chaque pays. Les médicaments de biotechnologie ou de grande innovation doivent obligatoirement se soumettre à la procédure centralisée

### C) Les institutions intervenant dans la recherche biomédicale

*La commission de transparence* : elle propose une inscription ou non sur une liste de spécialités remboursables par la Sécurité Sociale et définit l'ASMR (amélioration du service médical rendu)

- I Progrès thérapeutiques Majeurs
- II Amélioration Importante
- III Amélioration Modeste
- IV Amélioration Mineure (complément de gamme justifié, clinique, pharmacocinétique ou moins interactions médicamenteuses)
- V Absence d'amélioration
- VI Avis Défavorable

Cependant, lorsqu'on obtient des différences statistiquement significatives, cela ne veut pas dire que les différences cliniques sont significatives.

Les études de non infériorité peuvent autoriser des médicaments qui marchent moins bien mais dans un grade « acceptable ». Ainsi, pour la maladie d'Alzheimer, il y a 4 médicaments inefficaces sur le marché.

*Le comité Économique des Produits de Santé* met en œuvre les orientations des ministres compétents, en particulier pour la fixation des prix des médicaments, leur remboursement, le suivi des dépenses et la régulation financière du marché.

Le suivi après la mise sur le marché permet une meilleure connaissance du rapport bénéfice/risque.

Les études dites de Phase IV ont pour but de préciser l'usage du produit afin d'en optimiser l'utilisation mais aussi de détecter des effets indésirables plus rares qui n'avaient pas pu être décelés lors des essais cliniques de par une exposition trop faible en nombre de sujets et/ou en durée c'est la pharmacovigilance du produit.

C'est l'occasion d'étudier l'usage réel du produit, à très large échelle, dans des populations particulières, de faire des études promotionnelles.

### D) La pharmacovigilance

Définition Légale : La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain mentionnés à l'article L. 511-1, des produits mentionnés à l'article L. 658-11 et des médicaments et produits contraceptifs

Elle comporte : le signalement des effets indésirables mentionnés à l'article R. 5144-1 et le recueil des informations les concernant, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention, la réalisation de toutes études et travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5144-1".

La pharmacovigilance est donc « la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré... »

Elle repose sur :

- Le recueil des données basé sur la notification spontanée des effets indésirables
- L'enregistrement et l'évaluation de ces informations
- La mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques

- L'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies
- La prise de mesures correctives (précautions ou restriction d'emploi, contreindications, voire retrait du produit) et la communication vers les professionnels de santé et le public
- La communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament
- La participation à la politique de santé publique de lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse

Elle s'exerce sur :

- Les médicaments et produits à usage humain mentionnés à l'article L.2121-1
- Spécialité pharmaceutique ayant fait l'objet d'une AMM \*
- Le médicament immunologique : allergène, vaccin, toxine, ou sérum
- Le produit de thérapie cellulaire lorsqu'il est soumis à une AMM • Le produit de thérapie génique
- Le médicament radiopharmaceutique
- Le produit présenté comme supprimant l'envie de fumer ou réduisant l'accoutumance au tabac
- Le médicament dérivé du sang (produit stable préparé à partir du sang ou de ses composants) (l'hémovigilance qui surveille le produit sanguin labile)
- Les insecticides et acaricides destinés à être appliqués sur l'homme
- Les produits contraceptifs
- Les spécialités pharmaceutiques faisant l'objet d'une ATU
- Les préparations magistrales
- Les préparations hospitalières
- Les préparations officinales
- Les produits officinaux divisés
- Les médicaments homéopathiques

### Effet indésirable

Toute manifestation non désirée, associée dans le temps à l'usage d'un médicament, que peut se manifester par des signes physiques, symptômes, anomalie paraclinique (laboratoire, ECG, radiologique...)

Quand le déclarer? La déclaration est immédiate pour les effets graves ou inattendus; sans délai défini pour les autres.

Que faut-il déclarer ?

- Les effets indésirables graves : hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation, mise en jeu du pronostic vital, invalidité ou incapacité importantes ou durables, anomalie congénitale (grossesse).
- Les effets indésirables inattendus : effets dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le RCP, type, fréquence et gravité non mentionné dans résumé des caractéristiques du produit (RCP ou annexe I AMM) (définition administrative), non lié aux propriétés pharmacologiques du médicament (définition pharmacologique)
- Méusage : utilisation non conforme aux recommandations du RCP.

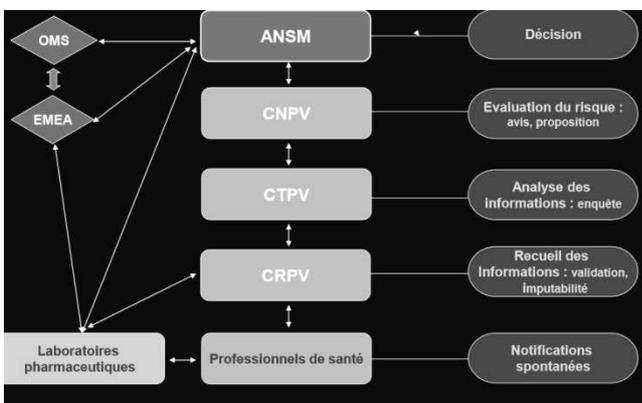
La déclaration au centre régionale de pharmacovigilance (CRPV) est obligatoire pour tout médecin, dentiste, sage femme (depuis 1984), pour tout pharmacien (depuis 1995), pour les industriels (à l'ANSM). La responsabilité pénale ou civile du médecin n'est pas engagée.

Tout autre professionnel de santé ayant observé un effet indésirable peut le déclarer.

Depuis 2012 les patients sont associés à la déclaration des effets indésirables.



La Pharmacovigilance s'appuie sur un réseau national de 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) implantés dans les CHU, couvrant l'ensemble du territoire français. Pour nous le centre est Fernand-Widal.



Les CRPV assurent la collecte des effets indésirables (tout professionnel de santé est tenu obligatoirement de notifier tout effet indésirable grave et/ou inattendu).

Le CRPV document l'effet indésirable, juge de l'imputabilité du médicament, informe le professionnel de santé et implémente les bases de données nationales.

Chaque CRPV peut être saisi par la Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV) pour réaliser des enquêtes ciblées pour certains effets indésirables jugés inquiétants. De plus, elle étudie le mésusage et abus des médicaments.

Tous les 5 ans, le dossier d'AMM d'un médicament est systématiquement réévalué et les instances peuvent proposer le déremboursement un produit qui ne montrera plus un Service Médical Rendu suffisant.

Pour toute nouvelle indication, le produit doit « retourner » en développement clinique comme une nouvelle molécule.

### Lien de causalité

Situation: un effet indésirable est observé une ou plusieurs fois en rapport avec l'utilisation d'un médicament en développement

Question: cette constatation peut être considérée comme liée en général à l'usage du médicament?

C'est une question qui requiert une approche de la population traitée, ce n'est pas une question clinique sur la responsabilité du médicament dans chaque cas observé

### Facteurs de risque à évaluer

Liés au patient : âge, sexe, origine ethnique, susceptibilité génétique, maladie ciblée, comorbidités

Liés au médicament : dose, concentration plasmatique, durée du traitement, médicaments associés

### Evaluation de l'imputabilité : approche populationnelle

La relation entre un médicament et un effet indésirable est par essence comparative

La fréquence d'un évènement rare doit être proche de zéro au cours du développement d'un nouveau médicament

Des évènements fréquents exigent la comparaison du risque dans le groupe traités par rapport à un groupe contrôle.

L'analyse chronologique consiste à s'assurer que les premiers signes de la pathologie observée sont survenus après le début du traitement. Puis à observer si la régression survient de façon parallèle à l'arrêt, argument non définitif en faveur d'une relation de causalité

Ainsi, devant tout évènement médical qu'on soupçonne d'être un effet indésirable médicamenteux, si on veut faire la preuve du rôle du médicament, il faudra faire la preuve que la majorité des autres causes possibles est écartée.

### Imputabilité: Classification en France

- Absence d'iatrogénie
- Iatrogénie possible mais douteuse (I1)
- Iatrogénie plausible (I2)
- Iatrogénie vraisemblable (I3)
- Iatrogénie très vraisemblable (I4)

En pratique, les déclarations d'effet indésirable ont des retombées pour toute la communauté médicale et les malades. Les suspensions d'AMM sont les plus médiatisés mais pas les plus fréquents.

On peut s'informer via : les communiqués de presse, les lettres d'information ou les modifications information : mise en garde, précaution d'emploi, mention nouveaux effets indésirables, nouvelles interactions, etc.

Environ 30% du dictionnaire Vidal est modifié chaque année.

Les centres de pharmacovigilance sont aussi des centres d'information sur le médicament mais aussi de biovigilance, cosmétovigilance, hémovigilance, matériovigilance, pharmacodépendance (addictovigilance), réactovigilance , vigilance des produits de tatouage

### La pharmacovigilance en ville

Il y a peu d'études car difficiles à mener mais pas d'indépendance totale entre ville & hôpital (urgences, hospitalisations,etc.).

En Aquitaine, sur 81 médecins généralistes tirés au sort, le nombre d'évènement indésirables était en moyenne de 2 par médecin et par jour. (Moride Y, Haramburu F, Alvarez-Requejo A, Bégaud B. Br J Clin Pharmacol;43: 177-81). Sur 254 médecins généralistes tirés au sort, 2,8 EI graves pour 1000 actes ont été recensés. (Lacoste-Roussillon C, Pouyanne P, Haramburu F, Miremont G, Bégaud B. Clin Pharmacol)

### Inférences :

1 300 000 EI par an survenant à l'hôpital

134 000 hospitalisations par an pour EI d'un médicament (IC95% : 85 000 - 192 600)

1 300 000 journées hospitalisation dues EI médicaments (810 000 - 1 750 000)

123 000 EI graves par an en médecine générale

## Prévention

Les malades doivent être au cœur du système, il doit y avoir une coopération de tous les acteurs impliqués.

Pour un bon usage du médicament, il faut :

- Une bonne connaissance des médicaments
- Une éducation des malades

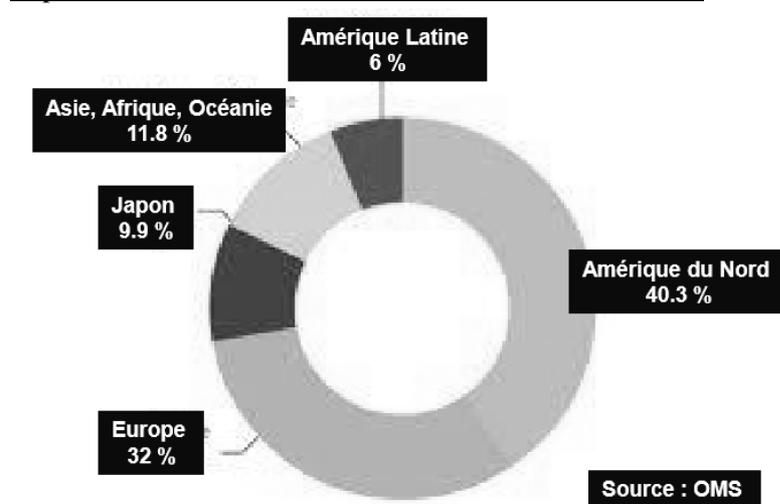
Depuis 1995, la France est le premier pays producteur de l'Union Européenne et l'un des principaux exportateurs mondiaux de médicaments. Le médicament représente 20% de la totalité de la consommation de biens et services médicaux. 163 milliards d'euros en 2007.

On constate qu'il existe une surconsommation médicale en France, qui ne se traduit d'ailleurs pas par une meilleure santé.

Les causes sont :

- la visite médicale, plus sévèrement encadrée à partir de 2008
- une réceptivité particulière des médecins Français qui ont une tendance plus forte que celle des autres médecins européens à prescrire les nouveautés, plus onéreux, alors même que le service médical est souvent équivalent
- la France est le pays record pour la proportion de consultations se terminant par une ordonnance. Cette proportion est de 43% aux PaysBas, 72% en Allemagne et 90% en France.

## Répartition de la consommation mondiale de médicaments



La moitié de la population mondiale n'a pas accès régulièrement aux médicaments absolument indispensables (plus de 60% dans les pays en développement).

Effets Indésirables (EI), quelques notions à retenir :

- Types d'effets indésirables
- Prévention d'effets indésirables • Interactions médicamenteuses et EI (induction/inhibition enzymatique)
- Populations à risque des EI
- Importance prescription
- Importance de la Déclaration des EI
- Etudes épidémiologiques EI – Imputabilité

Déclaration des Effets Indésirables, quelques notions à retenir :

- Que déclarer?
- Quand déclarer?
- Qui doit et qui peut déclarer?
- Comment déclarer?
- Où déclarer?

Le système de pharmacovigilance comprend :

Un échelon national L'ANSM (département de pharmacovigilance) La Commission nationale de pharmacovigilance et de son comité technique

Un échelon régional Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)

Les autres acteurs Les professionnels de santé Les patients et/ou les associations de patients Les entreprises du médicament