

**L'ULIÈGE À VERVIERS**

Saison 2022-2023



Lundi 17 octobre 2022

# Tout ce que vous devez connaître sur vos médicaments

André Scheen, Professeur ordinaire honoraire

En introduction du module de l'Espace universitaire :  
« Le trajet du médicament : de la découverte à l'utilisation »



# **André Scheen : ses relations avec les médicaments**

- **Investigateur clinicien de nouveaux médicaments depuis 1976**
- **Professeur de pharmacologie clinique et de pharmacothérapie à la Faculté de Médecine de Liège Université (2000-2016)**
- **Directeur scientifique et clinique d'une unité de recherche de pharmacologie clinique (phases 1-3) au CHU Liège (2000-2016)**
- **Investigateur dans des études internationales de phase 3-4 avec des médicaments en phase finale de développement**
- **Initiateur et responsable des rubriques « Comment je traite » et « Le médicament du mois » dans la Revue Médicale de Liège**
- **Plusieurs centaines de publications nationales et internationales dans le domaine du médicament**
- **Membre effectif de la Commission de Remboursement des Médicaments (CRM) en Belgique**

# Histoire d'un médicament : de la recherche à la commercialisation

**1 - Recherche fondamentale**  
Découverte d'une molécule d'intérêt thérapeutique

**2 - Évaluation préclinique**  
Les premiers pas du développement d'un médicament

Études conduites *in vivo* sur des modèles animaux, *in vitro* sur des modèles cellulaires et *in silico* sur des modèles informatiques

**3 - Évaluation clinique**  
Évaluer la sécurité et l'efficacité du médicament chez l'Homme

Un essai clinique ne peut démarrer qu'après un avis favorable d'un comité consultatif de protection des personnes (CPP) et l'autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament des produits de santé (ANSM)

Les étapes 2 et 3 (3.1, 3.2, 3.3) durent de 10 à 12 ans

**3.1 - Évaluer la toxicité du médicament** → **3.2 - Trouver la bonne dose et évaluer les effets indésirables** → **3.3 - Évaluer l'efficacité du médicament et la comparer à celle des traitements existants (ou à celle d'un placebo)**

Étude conduite sur une vingtaine de volontaires sains

Étude conduite sur 100 à 300 patients volontaires

Étude conduite sur plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients volontaires (selon la pathologie)

Les étapes 4 et 5 durent de 1 à 3 ans

**4 - Autorisation de mise sur le marché (AMM) :**  
obtenir le feu vert pour la commercialisation du médicament

L'agence du médicament examine l'ensemble des données relatives à la sécurité et à l'efficacité du médicament

**5 - Prix du médicament et taux de remboursement**

Le dossier d'AMM est examiné par la Commission de transparence de la Haute Autorité de santé (HAS) qui donne son avis sur le niveau de service médical rendu (SMR) et l'amélioration de services médicaux rendus (ASMR) par rapport aux traitements déjà sur le marché. Ces deux critères permettent de fixer le prix du médicament et son niveau de remboursement par l'assurance maladie.

**6 - Pharmacovigilance : pas de relâche après la mise sur le marché**

Au bout de 10 à 15 ans de développement, le médicament est disponible. L'évaluation du médicament se poursuit après sa commercialisation, grâce à des études conduites par des chercheurs et aux retours de médecins et de patients.

## Plan de la conférence : répondre à 13 questions-clé

- 1) Quels sont les multiples sources possibles de vos médicaments ?
- 2) Comment passer de la connaissance de la maladie au médicament potentiel ?
- 3) Quel est le long parcours de développement d'un médicament ?
- 4) Comment évaluer le rapport bénéfice-risque d'un nouveau médicament ?
- 5) Comment décider qu'un médicament est remboursé et à quel niveau de prix ?
- 6) Comment surveiller la sécurité après la commercialisation (pharmacovigilance) ?
- 7) Quel est le devenir d'un médicament une fois administré dans l'organisme ?
- 8) Quels sont les risques des interactions médicamenteuses ?
- 9) Quels sont les groupes de personnes plus à risque (précautions d'usage) ?
- 10) Que penser des génériques, biosimilaires, faux médicaments sur internet, ... ?
- 11) Comment contrer la mauvaise observance des médicaments ?
- 12) Qu'entend-on par thérapie personnalisée, ciblée ou de précision ?
- 13) Quels sont les rôles respectifs des médecins, des pharmaciens et des patients ?



# Définition du médicament

- "On entend par médicament toute substance ou composition : - possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard *des maladies humaines ou animales* - pouvant être utilisée *chez l'homme ou chez l'animal* ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.« (CSP).

LE MÉDICAMENT  
N'EST PAS UN  
**PRODUIT**  
COMME LES AUTRES.



# **Tout médicament peut devenir un « poison » potentiel**

## **Risque dépend du médicament lui-même**

- **type de molécule (fenêtre thérapeutique étroite)**
- **surtout de la dose (posologie journalière ou cumulée)**



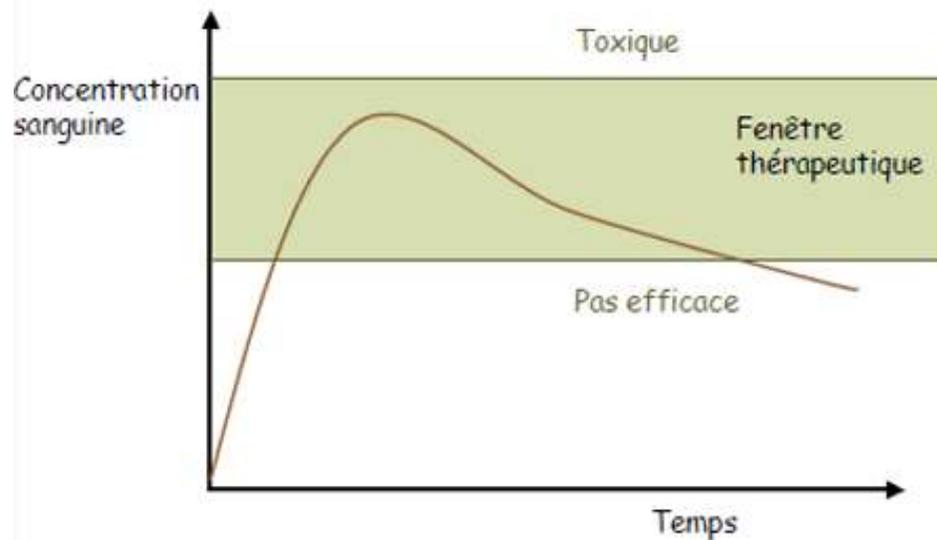
## **Risque dépend des caractéristiques du patient**

- **pathologies associées (insuffisance rénale ou hépatique)**
- **co-médications (interactions médicamenteuses)**

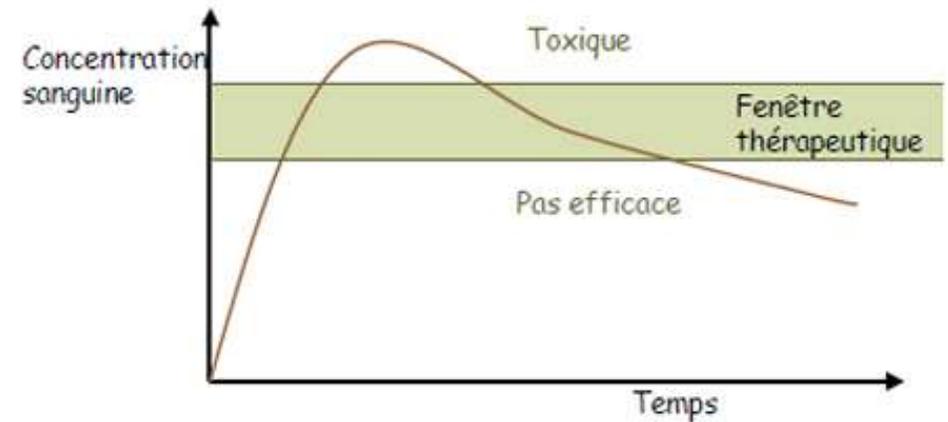
# Concept de marge ou fenêtre thérapeutique

## Marge thérapeutique :

- dose minimale pour avoir l'effet pharmacologique
- dose où apparaissent les effets indésirables



## Médicaments à marge thérapeutique étroite:



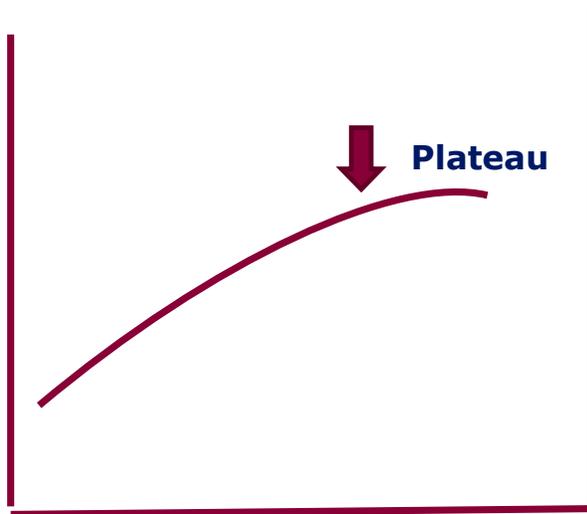
Cardiotoniques,  
antiépileptiques,  
barbituriques,  
lithium, théophyllines  
anticoagulants (AVK)  
immunosuppresseurs...



Dosages  
sanguins

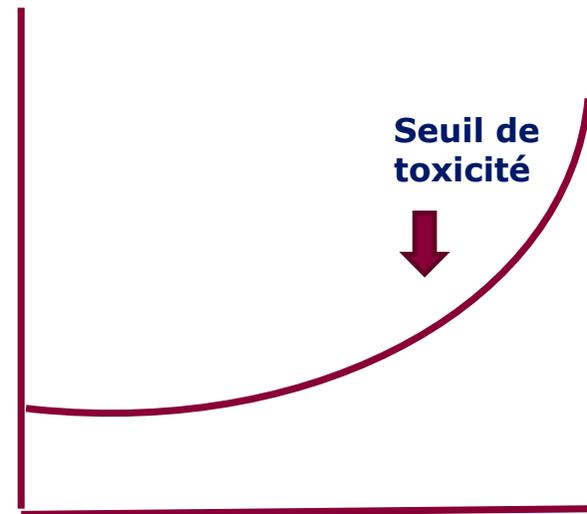
## Importance de la posologie (dose journalière ou cumulée)

### Efficacité



Augmentation de la dose

### Toxicité



Augmentation de la dose

Augmenter la dose (posologie) pour accroître l'efficacité expose à un risque de toxicité  
Réduire la dose pour diminuer le risque d'effets indésirables expose à une perte d'efficacité  
**Importance de bien respecter les posologies prescrites par le médecin !**

## **Traitement médicamenteux classique**

- **Développement très structuré et encadré**
- **Efficacité prouvée dans des essais contrôlés**
- **Sécurité soigneusement analysée durant le développement et après**
- **Balance bénéfices/risques bien évaluée**

## **Médecine dite « douce »**

- **Mise au point beaucoup moins bien définie**
- **Efficacité généralement non prouvée dans des essais contrôlés**
- **Sécurité non strictement testée (a priori estimée excellente)**
- **Balance bénéfices/risques moins bien évaluée**

# **Exemple des plantes chinoises à visée amaigrissante**

**Dans les années 90, scandale sanitaire en Belgique**

- **Plantes chinoises utilisées dans la région bruxelloise pour faire maigrir**
- **Plusieurs dizaines de cas d'insuffisance rénale terminale (nécessité de dialyse à vie ou de transplantation rénale)**
- **Ensuite nombreux cas de cancers des voies urinaires**
- **Erreur : plante Stephania remplacée par Aristolochia !**

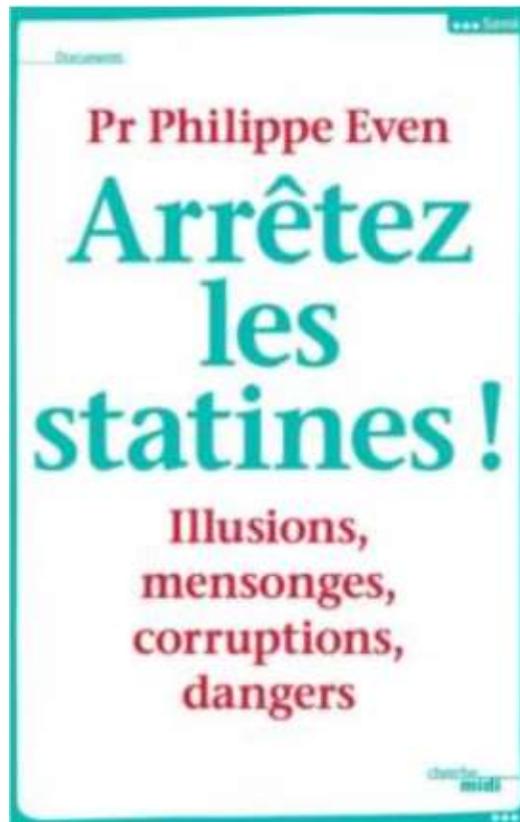
**Procès : qui est coupable (fournisseur, importateur, médecin prescripteur, pharmacien délivreur ?)**

# Exemple de l'homéopathie

- Effacité non prouvée dans des essais contrôlés**
- Préparations homéopathiques généralement pour traiter des troubles fonctionnels**
- Dilution infinitésimale → pas de molécules dosables dans l'organisme !**
- Notion obscure de dynamisation ?**
- Pas de toxicité a priori**
- Succès populaire ... malgré l'absence de données scientifiques probantes**
- Traitement de confort**
- Suppression du remboursement en France**



## Alertes au grand public vis-à-vis de la toxicité potentielle des médicaments



Quel est le rapport bénéfices / risques de telles publications ?

## COMPRENDRE LA BALANCE BÉNÉFICES / RISQUES

Tout **acte médical**, qu'il s'agisse d'un soin, d'un traitement, d'un examen ou d'une opération chirurgicale, vise à **apporter un ou des bénéfices** à la personne à laquelle il est proposé. Mais cet acte peut aussi **comporter des risques** plus ou moins importants pour cette même personne. Avant de proposer un traitement, le médecin évalue ainsi la balance bénéfices/risques pour son patient. Ce dernier doit lui aussi l'évaluer pour lui-même avant de prendre une décision. Il est donc important de comprendre ce qu'est la **balance bénéfices/risques**.

## **Plan du cours : répondre à 2 des 13 questions-clé**

**1) Comment évaluer le rapport bénéfice-risque d'un nouveau médicament ?**

**a) Bénéfice : efficacité du médicament sur la maladie concernée**

**b) Risque : risque de toxicité (manifestations indésirables, effets secondaires)**

**2) Comment surveiller la sécurité après la commercialisation (pharmacovigilance) ?**

Traitement par un médicament (substance active) =  
interaction avec l'organisme

**Bénéfice**  
(effet thérapeutique  
recherché)



**Risque**  
(effet délétère  
non souhaité)

⇒ **Balance bénéfice/risque**

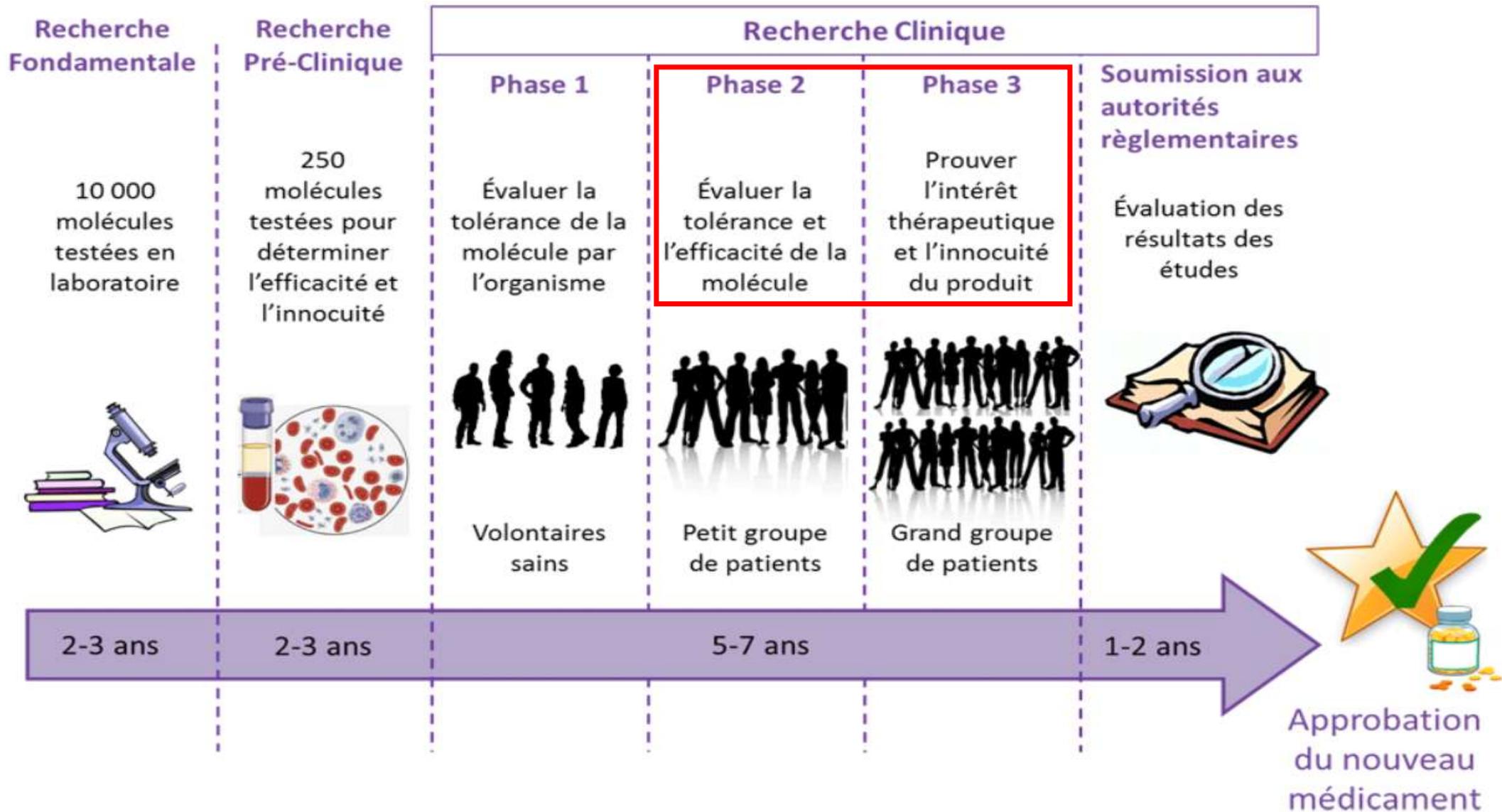
# Mesurer l'efficacité d'un médicament

## **1) Essais cliniques contrôlés (avant la commercialisation)**

- **essais comparatifs « médicament versus placebo »**

## **2) Etudes de vraie vie (après la commercialisation)**

- **études observationnelles de population**

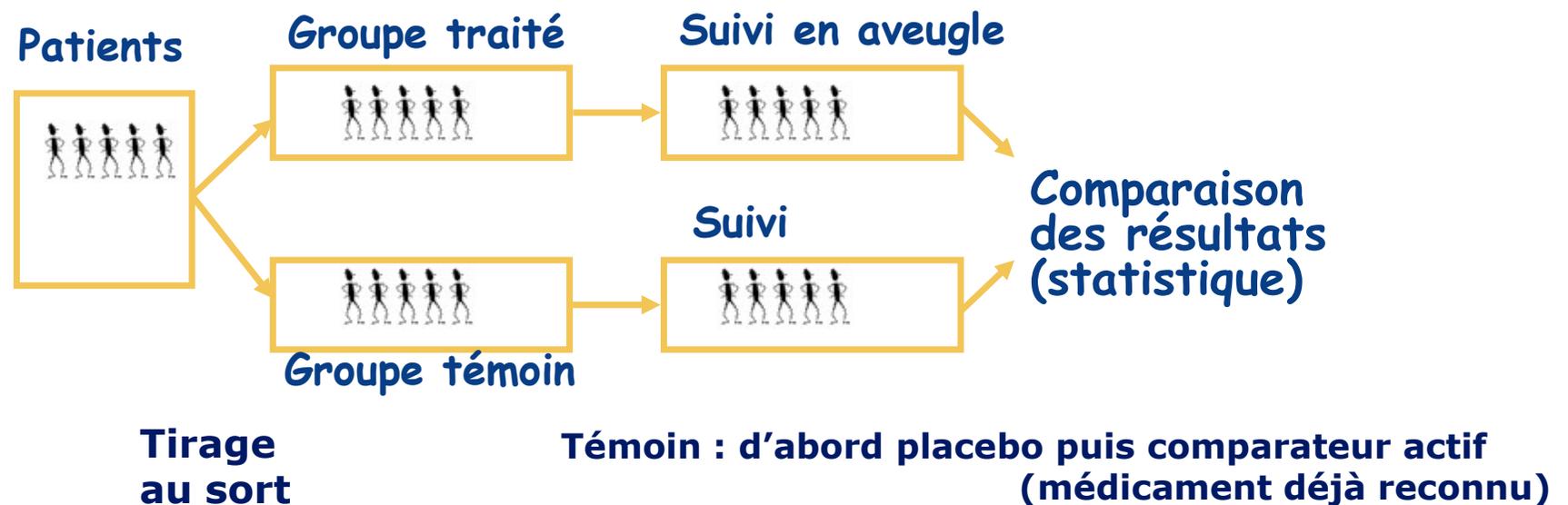


Les différentes étapes du développement d'un médicament.

# Essai contrôlé randomisé (RCT = « Randomised Clinical Trial »)

## Étude expérimentale

- Sélection de patients éligibles pour une intervention thérapeutique (critères d'inclusion et d'exclusion)
- Répartition aléatoire (random = hasard) en 2 groupes



# Mesurer l'efficacité d'un médicament

## 1) Critères d'évaluation

- **Pré-spécifiés (définis a priori, avant le début de l'essai)**
- **Hiérarchisés (primaire, secondaires, tertiaires)**
- **Critères « mous » (« soft endpoints ») : PA, glycémie, cholestérol, ...**
- **Critères « durs » (« hard endpoints ») : IDM, AVC, mortalité CV/ globale**
- **Quantitatifs (plutôt que qualitatifs) pour analyse statistique**
- **Critères de qualité de vie : échelles spécifiques plus récentes**
- **Critères pharmaco-économiques (discutés dans le prochain cours)**

# Mesurer l'efficacité d'un médicament

## 1) Critères d'évaluation pré-spécifiés et hiérarchisés

### - Pré-spécifiés (définis a priori, avant le début de l'essai)

**Tout ce qui n'est pas pré-spécifié n'est pas une preuve formelle d'efficacité**

**Si pas pré-spécifié, uniquement exploratoire**

**A vérifier dans une autre étude ultérieure dédiée à cet effet**

### - Hiérarchisés

**Primaire : le plus important (choix doit être bien réfléchi par la firme)**

**- le plus important sur le plan clinique**

**- celui qui a le plus de chance de sortir positivement**

**Si pas significatif, pas d'analyses statistiques pour les critères 2° et 3°**

# Mesurer l'efficacité d'un médicament

## 1) Critères d'évaluation mous versus durs

### - « Mous »

**Cliniques** : pression artérielle, poids corporel, ...

**Biologiques** : glycémie, cholestérol, tests inflammatoires, ...

**Imagerie médicale** : amélioration d'une image lésionnelle (radiologie)

**Epreuves fonctionnelles** : tests respiratoires, ...

### - « Durs »

**Morbidité** : réductions des infarctus du myocarde, accidents vasculaires

cérébraux, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou exacerbations de BPCO

**Mortalité** : réduction de la mortalité CV ou de toute cause

**NB : Cancérologie** : patient (survie globale) : tumeur (survie sans progression, taux de réponse)

# Mesurer l'efficacité d'un médicament

## 1) Critères quantitatifs

- Analyse statistique
- Efficacité confirmée si  $p < 0,05$  sur le critère primaire
- Signifie qu'il y ait 95 chances sur 100 que les patients traités par le médicament vont améliorer le critère d'évaluation primaire
- Si signification atteinte pour le critère primaire, même type d'analyse pour les critères secondaires
- Si ce n'est pas le cas, efficacité éventuelle sur les critères secondaires n'est retenue qu'à titre exploratoire

# Mesurer l'efficacité d'un médicament

## 1) Critères de qualité de vie

**Défi : transformer une appréciation qualitative**

**en un score quantitatif statistiquement exploitable**

**Recours à des échelles :** - analogique visuelle



- questionnaires avec des points par item (score global)

- échelles validées

(générique ou spécifique à une pathologie)

# Mesurer l'efficacité d'un médicament

## 1) Première étape : montrer une meilleure efficacité qu'un placebo

- Médicament actif ou placebo ajouté au traitement standard habituel
- pas de perte de chance pour les personnes sous placebo

## 2) Seconde étape : montrer une efficacité aussi bonne et si possible meilleure que les traitements existants

- Si un seul comparateur : choix facile
- Si plusieurs comparateurs possibles : choix plus difficile
  - le plus utilisé
  - le plus efficace
  - le plus coûteux

# Questions sur l'efficacité ?



Traitement par un médicament (substance active) =  
interaction avec l'organisme

**Bénéfice**  
(effet thérapeutique  
recherché)



**Risque**  
(effet délétère  
non souhaité)

⇒ **Balance bénéfice/risque**

ATTENTION, CE MÉDICAMENT NE CONVIENT PAS AUX CARDIAQUES, ILS RISQUENT L'INFARCTUS QUAND ON LES INFORME DE TOUS SES EFFETS SECONDAIRES...



J'AI ARRÊTÉ LES MÉDICAMENTS, CAR LA MALADIE EST MOINS GRAVE QUE LES EFFETS SECONDAIRES !



# **Mesurer la sécurité d'un médicament**

## **1) Essais cliniques contrôlés (avant la commercialisation)**

- essais comparatifs « médicament versus placebo »**

## **2) Etudes de vraie vie (après la commercialisation)**

- études observationnelles de population**

# Mesurer la sécurité d'un médicament

Répertorier les manifestations indésirables (« effets secondaires »)

- **Toute manifestation indésirable**
- **Manifestation indésirable lié au médicament**
- **Manifestation indésirable d'intérêt (déjà suspectée)**
- **Manifestation indésirable sérieuse**
  - **Mortalité**
  - **Menaçant la vie**
  - **Nécessitant une hospitalisation (ou une prolongation)**
  - **Occasionnant une invalidité**
  - **Provoquant une anomalie congénitale (grossesse)**



# **Manifestations indésirables**

## **1) Classées en fonction de leur fréquence**

- **très fréquentes :  $\geq 1/10$**
- **fréquentes :  $\geq 1/100$  mais  $< 1/10$**
- **peu fréquentes :  $\geq 1/1.000$  mais  $< 1/100$**
- **rares :  $\geq 1/10.000$  mais  $< 1/1.000$**
- **très rares :  $< 1/10.000$**

## **2) Classées selon la classe d'organe**

- **coeur, rein, foie, peau, ...**

## **3) Classées en fonction de leur sévérité**

- **Effets bénins non ou peu invalidants**
- **Effets altérant la qualité de vie**
- **Effets impactant le pronostic**

# Mesurer la sécurité d'un médicament

**Distinction essentielle :**

**Une association ne signifie pas  
nécessairement  
une relation de causalité**



## **Critères de Bradford-Hill**

**Pour diminuer le risque de fausses conclusions, des « critères de causalité » ont été proposés** par le statisticien Austin Bradford-Hill : force, uniformité, spécificité, temporalité, gradient biologique, plausibilité, cohérence, recours à l'expérience, analogie. Ce blog n'est pas le lieu pour rentrer dans le détail technique de ces critères. On retiendra néanmoins qu'**ils permettent de renforcer la probabilité d'un effet causal, sans pour autant le démontrer avec certitude.**

# **Particularités et intérêt des études de vraie vie**

## **1) Grand nombre de patients**

- Détection de manifestations indésirables rares/très rares**
- Intérêt de la pharmacovigilance**

## **2) Population polymédiquée**

- Etude des risques liés aux interactions médicamenteuses**
- Pas facile à détecter dans des études observationnelles**

## **3) Populations particulières**

- Non spécialement étudiées dans les essais cliniques**
- Potentiellement plus à risque suite à leurs particularités**



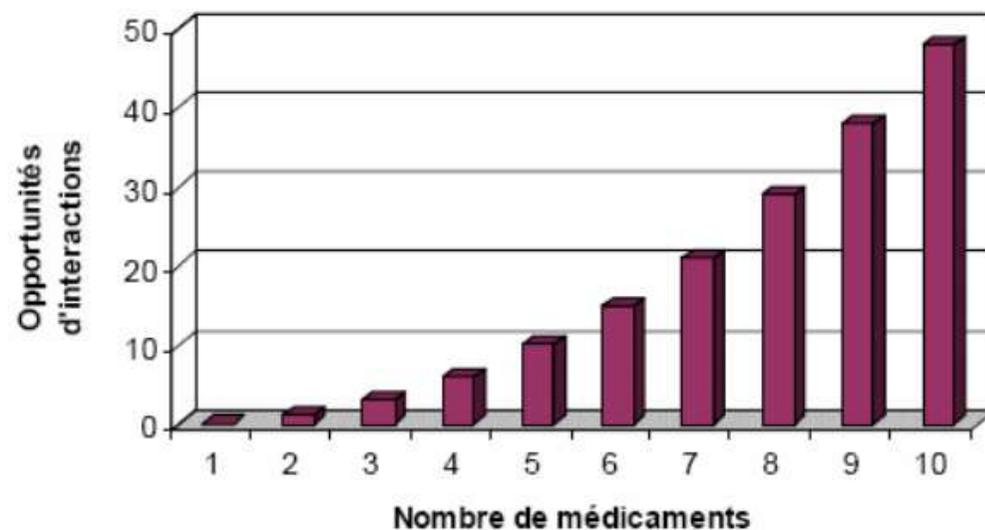
## Risque d'interactions médicamenteuses

**Un médicament peut modifier la concentration sanguine d'un autre médicament (réduction de sa métabolisation hépatique ou de son élimination rénale, par exemple)**



**Les interactions médicamenteuses les plus courantes ou potentiellement les plus à risque sont déjà testées dans les essais cliniques mais impossible de les tester toutes !!!**

**D'où le risque n'est pas nul en vie réelle !**



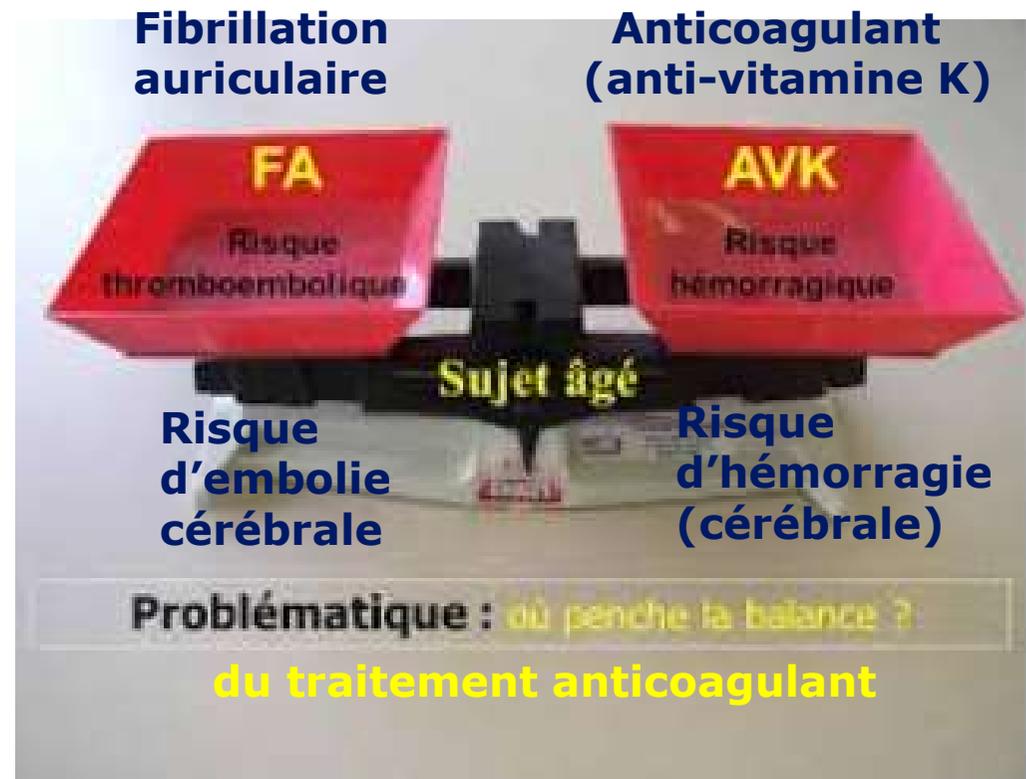
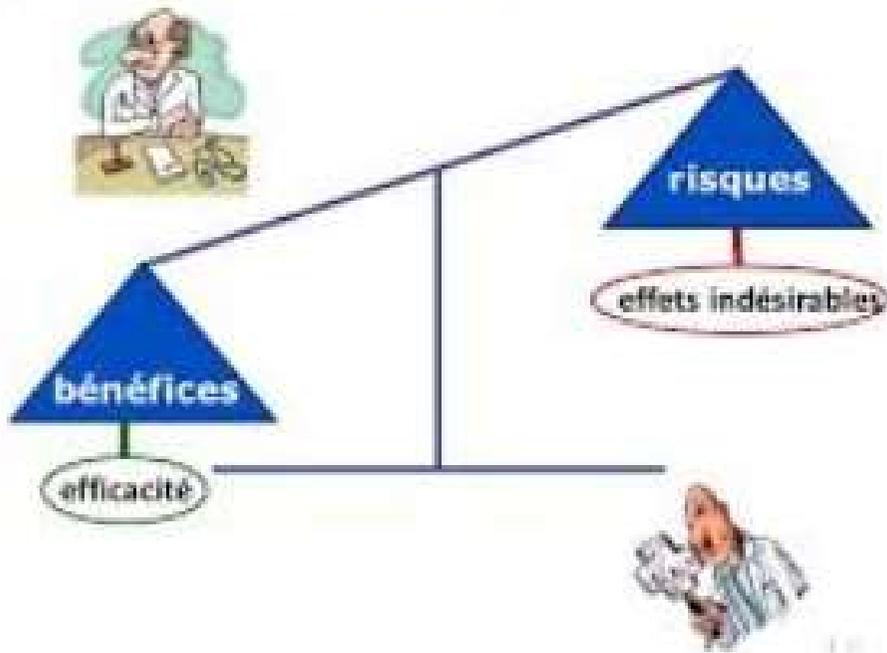
*Figure 1. Occurrences des interactions médicamenteuses en fonction du nombre de médicaments pris*

# Risques liés aux interactions médicamenteuses

<i>Contre-indication</i>	Le risque lié à l'association des deux médicaments (ou substances) est trop important. La contre-indication implique l'arrêt d'un des traitements.
<i>Association déconseillée</i>	L'association déconseillée doit être le plus souvent évitée sauf si bénéfice reste supérieur au risque. Elle impose une surveillance étroite du patient.
<i>Précaution d'emploi</i>	C'est le cas le plus fréquent. L'association est possible si des précautions simples sont appliquées (espacement des prises, adaptation de la posologie, renforcement de la surveillance...).
<i>A prendre en compte</i>	Le risque d'interaction médicamenteuse existe. Il correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Cette interaction n'impose pas l'arrêt ni la modification des traitements, une simple surveillance médicale peut suffire.

# La balance bénéfices/risques dépend du médicament lui-même .... mais aussi du profil du patient (caractéristiques individuelles)

La balance bénéfice/risque



**En médecine, tout choix comporte un certain risque !**

**Patient à haut risque thrombotique : traitement obligatoire  
Patient à haut risque hémorragique : traitement à éviter ?**

## Une adaptation pour chaque patient

Dans l'évaluation de la balance bénéfices/risques d'un traitement ou d'un soin, le médecin doit prendre en considération différents paramètres propres à son patient :

- La situation de sa maladie et son évolution probable ;
- Ses antécédents médicaux ;
- Ses autres problèmes de santé éventuels ;
- Les autres traitements éventuels qu'il prend, avec les risques d'interactions médicamenteuses afférents possible.

## **Décision thérapeutique partagée entre le médecin et le patient**

Le médecin doit aussi tenir compte des objectifs, des priorités et des ressentis du patient. Ceux-ci diffèrent d'une personne à une autre, et selon les moments <sup>1</sup>. Un malade peut, par exemple, préférer ne prendre aucun risque par rapport à un traitement récent dont les effets indésirables à long terme ne sont pas encore bien connus, quitte à prendre un traitement considéré comme moins efficace mais plus sûr. À l'inverse, un autre malade peut tout à fait envisager de prendre un traitement susceptible de lui apporter une amélioration très sensible de son état de santé, même si ce traitement entraîne un risque de survenu d'un effet indésirable.

Pour le médecin, l'évaluation de la balance bénéfices/risques peut donc être parfois compliquée lorsqu'il propose un nouveau traitement à l'un de ses patients.

## **Médicaments et populations à risque accru**

- **Enfants** (immaturité, petit poids, moins d'études)
- **Personnes âgées** (comorbidités, polymédication)
- **Femmes enceintes** (ou allaitantes) (risque fœtal/bébé)
- **Patients avec insuffisance rénale** (moins bonne élimination)
- **Patients avec insuffisance hépatique** (moins bonne métabolisation)

## Comment lire et interpréter la liste des effets indésirables dans les notices « grand public » des médicaments commercialisés ?



**Tous les effets indésirables sont notifiés  
Attention rappel : association ne veut pas dire causalité !**

# Questions sur la sécurité ?



## **Plan du cours : répondre à 2 des 13 questions-clé**

**1) Comment évaluer le rapport bénéfice-risque d'un nouveau médicament ?**

**2) Comment surveiller la sécurité après la commercialisation (pharmacovigilance) ?**

- **Pourquoi surveiller après la commercialisation ?**
- **Qu'est-ce que la pharmacovigilance ?**
- **Comment fonctionne la pharmacovigilance ?**
- **Quelles conséquences pour les patients ?**

## **Pourquoi surveiller après la commercialisation ?**

**Grande différence entre les essais cliniques et la vraie vie !**

**Les essais cliniques sont indispensables et les résultats obtenus permettent de définir les indications et les conditions de remboursement des médicaments**

**Si pas d'essais, pas de preuve d'efficacité, normalement pas d'indication !**

**Les manifestations indésirables rares non détectées dans les essais cliniques**

**Ex : 1 effet indésirable grave (décès) pour 5.000 patients traités**

→ **Sans doute pas détecté dans des essais comportant 5.000 patients**

→ **Si après commercialisation, médicament utilisé chez**

**100.000 personnes : risque de 20 décès !**

**1.000.000 personnes : risque de 200 décès !**

## **Essais cliniques**

**Patients sélectionnés**

**Investigateurs formés**

**Surveillance stricte**

**Nombre limité**

**Durée limitée**

## **Vie réelle**

**Patients « tout venant »**

**Médecins traitants**

**Surveillance moins stricte**

**Nombre très élevé**

**Durée prolongée**

**Tous les cas de figure ne peuvent être testés dans les essais cliniques !  
Les effets indésirables rares ne peuvent être détectés que dans des études en vie réelle après la commercialisation**

**→ importance de la pharmacovigilance**

GUIDE  
MÉTHODOLOGIQUE

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

2021

# Études en vie réelle pour l'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux



## 1.2. Pour mesurer l'efficacité et les risques liés à l'utilisation du produit de santé en condition réelle d'utilisation

**HAS**

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**France  
2021**

- Est-ce que l'efficacité évaluée dans les essais cliniques sera la même en condition réelle d'utilisation ? Est-ce que la quantité d'effet mise en évidence dans les essais cliniques sera observée en pratique courante ?
- Est-ce que les bénéfices et risques tels que mis en évidence dans les essais cliniques seront transposables à d'autres contextes : centres moins expérimentés, patients et système de soins français ?
- Est-ce que l'impact sur la qualité de vie ou toute autre mesure pertinente pour les patients mise en évidence dans les essais cliniques seront les mêmes en conditions réelles d'utilisation ?

# **Confirmation dans des conditions de vie réelle**

## **1) Efficacité**

- **Etudes observationnelles dites de phase 4 (« post-marketing »)**
- **Comparaison des effets du nouveau médicament avec les médicaments « classiques » sur de grandes cohortes de patients**
- **Important que les cohortes aient des caractéristiques identiques (méthode de l'appariement : âge, sexe, poids, sévérité de la maladie)**

## **2) Sécurité**

- **Idem dans les études de phase 4**
- **Rôle crucial de la pharmacovigilance**

# Qu'est-ce que la pharmacovigilance ?

**La pharmacovigilance est la détection, l'analyse et la prévention des effets indésirables des médicaments ou des associations de plusieurs médicaments. Un médicament reste sous surveillance constante. Cela signifie que l'équilibre entre les avantages et les risques (effets secondaires déjà connus ou nouvellement identifiés) du médicament est évalué en permanence. Si un risque pour la santé est identifié, une modification peut être apportée à l'autorisation du médicament, par exemple un changement d'indication ou un retrait du marché.**



**PHARMACOVIGILANCE**

**QU'EST-CE QUE LA PHARMACOVIGILANCE ?**  
L'OMS définit la pharmacovigilance comme étant la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème liés aux médicaments.\*

**UTILITÉ DE RAPPORTER DES EFFETS INDÉSIRABLES ?**  
Permettre l'évaluation de la balance bénéfice-risque et ce tout au long de la vie d'un médicament.

# Comment fonctionne la pharmacovigilance ?

## Centre Belge de Pharmacovigilance (CBPH)



Le Centre Belge de Pharmacovigilance pour les médicaments à usage Humain (CBPH) fait partie de l'AFMPS et est chargé de la coordination des différentes tâches relatives à la pharmacovigilance :

- § Collecte de données de pharmacovigilance : le CBPH reçoit aussi bien des rapports individuels qu'une compilation de données concernant les effets indésirables des médicaments. Cela se passe en collaboration avec les professionnels de la santé, les détenteurs d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) et les centres de recherche qui effectuent des études cliniques.
- § Evaluation des données de pharmacovigilance.
- § Si nécessaire, après évaluation d'un dossier, prise des mesures réglementaires nécessaires.

Le CBPH fait partie d'un réseau européen de pharmacovigilance, intitulé EudraVigilance <http://eudravigilance.ema.europa.eu/highres.htm> . Le CBPH a une part de responsabilité dans l'évaluation des données de pharmacovigilance relatives aux médicaments disposant d'une AMM au terme d'une procédure européenne.

# Pharmacovigilance

Chaque nouveau médicament mis sur le marché a été testé à l'avance. Cependant, certains effets indésirables (rares) ne se manifestent que lorsqu'un médicament est déjà sur le marché (depuis un certain temps). La pharmacovigilance vise à détecter, analyser et prévenir les effets indésirables.

## **Patients et professionnels de la santé : notification des effets indésirables**

Vous êtes un patient ? Vous êtes médecin, pharmacien(ne), dentiste, infirmier(ère), sage-femme ... ?

Aidez l'AFMPS à protéger les patients et à rendre les médicaments aussi sûrs que possible. [Notifiez les effets indésirables.](#)

## **Fabricants et autorités : surveillance des médicaments**

Le(s) titulaire(s) d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) de médicaments à usage humain et les gouvernements des États membres de l'Union européenne (UE) ont des obligations spécifiques.

# Pharmacovigilance au quotidien

## PHARMACOVIGILANCE



Effet indésirable suspecté

En cas de : (critères de gravité)

- A cas grave
- B Hospitalisation ou prolongation de celle-ci
- C Mise en jeu du pronostic vital
- D Décès
- E Incapacité ou invalidité importante ou durable
- F Anomalie/malformation congénitale
- X Autre événement médicalement significatif y compris réaction de sevrage

Notification d'effets/  
réactions indésirables  
et / ou d'incidents

Par

- Fiche jaune postale
- Site Internet
- Par mail

Transmission de

- Données personnelles du patient
- Effet indésirable
- Médicament(s)
- Informations supplémentaires

Agence Européenne des Médicaments



<http://eudravigilance.ema.europa.eu/>

Agence Fédérale Belge des Médicaments et des Produits de Santé



<http://www.fagg-afmps.be/>

VigiBase

Programme OMS de surveillance des médicaments



<https://www.umc-products.com>

avec échelle d'évaluation  
OMS

- code 1 certain
- code 2 probable
- code 3 possible
- code 4 improbable
- code 5 non classifié
- code 6 non classifiable

Rapport d'évaluation très détaillé (par mail)

Analyse par le team du CBPH

Rapport à Vigibase

Centre Belge de Pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain (CBPH)

# **Pharmacovigilance : notifications spontanées**

## **Deux étapes**

**1<sup>ère</sup> étape : récolte de toutes les notifications spontanées (de qualité très hétérogène) puis tri par des spécialistes en fonction du type (sévérité) et de la fréquence**

**2<sup>ème</sup> étape : retour vers les donneurs d'alerte pour avoir des informations complémentaires plus précises sur les notifications spontanées d'intérêt**

**Objectif : passer de la simple association à une possible relation de causalité**

# **Quelles conséquences pour les patients ?**

## **Amélioration de la sécurité !**

**Mesures si signal détecté par la FDA (Etats-Unis), l'EMA (Europe), l'AFMPS (Belgique)**

**1) Lettre d'avertissement aux médecins prescripteurs et aux pharmaciens (en Belgique : via l'AFMPS)**

**→ Vigilance augmentée**

**2) Retrait de l'autorisation de commercialisation**

**→ Médicament retiré du marché**

# CONCEPTS ET MÉTHODES Déterminer la balance bénéfices- risques d'une intervention : pour chaque patient

## Résumé

● La décision de proposer à un patient une intervention médicale, diagnostique, thérapeutique ou autre, repose notamment sur la balance bénéfices-risques de cette intervention pour ce patient particulier.

● Les bénéfices qui importent le plus sont ceux qui correspondent à une amélioration concrète pour le patient, et non à une amélioration de critères intermédiaires. Les risques incluent les divers effets indésirables et inconvénients, potentiels ou systématiques.

● L'évaluation de la balance bénéfices-risques se fait d'abord sur une population. L'évaluation des bénéfices tient alors compte du niveau de preuves des essais cliniques, de l'ampleur et de la probabilité des bénéfices dans ces essais, et des caractéristiques des patients inclus. L'évaluation des risques

comprend le repérage des inconvénients et la constitution d'un faisceau d'arguments pour déterminer les effets indésirables potentiels. L'évaluation des effets indésirables tient aussi compte des situations particulières (âge, grossesse, maladies et traitements concomitants, etc.) et des risques d'erreur.

● La balance bénéfices-risques n'est pas réductible à un rapport mathématique figé et artificiel. Son estimation comporte parfois une part de subjectivité. Elle est parfois biaisée en raison de la manipulation des données.

● Au niveau individuel, la balance bénéfices-risques dépend : des caractéristiques de chaque patient, de ses objectifs et de ses valeurs ; des soignants et de l'environnement médicosocial. Elle est évaluée au mieux en collaboration avec les personnes concernées, afin de servir de support à des décisions partagées.

● La balance bénéfices-risques d'une intervention n'est pas figée. Sa réévaluation, en tenant compte de l'évolution des connaissances et de la situation du patient, permet la remise en cause périodique des décisions prises, dans l'intérêt des patients.

*Rev Prescrire* 2014 ; 34 (367) : 381-385.





**Un grand merci pour votre attention !**