



HAL
open science

Implication du chirurgien-dentiste dans le système de pharmacovigilance

Hussein Hilali

► **To cite this version:**

Hussein Hilali. Implication du chirurgien-dentiste dans le système de pharmacovigilance. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-01813841

HAL Id: dumas-01813841

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01813841v1>

Submitted on 12 Jun 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2018

N° 008

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 18 janvier 2018

Par

Hussein HILALI

Implication du chirurgien-dentiste dans le système de pharmacovigilance

Dirigée par M. le Docteur Charles-Daniel Arreto

JURY

M. le Professeur Laurent Pierrisnard

Président

M. le Docteur Charles-Daniel Arreto

Assesseur

M. le Docteur Jean-Luc Charrier

Assesseur

M. le Docteur Jean-Claude Tavernier

Assesseur



Tableau des enseignants de la Faculté

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme DAVIT-BEAL Mme VITAL	M. COURSON Mme DURSUN Mme JEGAT Mme SMAIL-FAUGERON Mme VANDERZWALM
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE		Mme BENAHMED M. DUNGLAS Mme KAMOUN-GOLDRAT Mme LE NORCY
	SANTÉ COMMUNAUTAIRE ET POPULATIONS SINGULIÈRES	Mme FOLLIGUET	
2	PARODONTOLOGIE	Mme COLOMBIER Mme GOSSET	M. BIOSSE DUPLAN M. GUEZ
	MÉDECINE ET CHIRURGIE BUCCALES	M. MAMAN Mme RADOI	Mme EJEIL M. GAULTIER M. HADIDA M. MOREAU M. NGUYEN
3	ODONTOLOGIE CONSERVATRICE ENDODONTIE	Mme BOUKPESSI Mme CHEMLA	Mme BERES (MCU associée) Mme BESNAULT M. BONTE Mme COLLIGNON (MCU associée) M. DECUP Mme GAUCHER
	PROTHÈSE	M. POSTAIRE	M. CHEYLAN M. DAAS M. DOT M. EID Mme FOUILLOUX-PATEY Mme GORIN M. RENAULT M. RIGNON-BRET M. TIRLET M. TRAMBA Mme WULFMAN
4	PRÉVENTION-ÉPIDÉMIOLOGIE ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE		Mme GERMA M. PIRNAY M. TAVERNIER
	SCIENCES BIOLOGIQUES	Mme CHAUSSAIN M. GOGLY Mme POLIARD M. ROCHEFORT (PU associé) Mme SEGUIER	M. ARRETO Mme BARDET Mme CHARDIN Mme CHERIFI (MCU associée) M. FERRE M. LE MAY
	SCIENCES ANATOMIQUES PHYSIOLOGIQUES ET OCCLUSODONTIQUE		M. ATTAL Mme BENBELAID Mme BENOIT M. BOUTER M. CHARRIER M. CHERRUAU M. FLEITER Mme FRON M. SALMON Mme TILOTTA

Remerciements

À M. le Professeur Laurent Pierrisnard

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Paris Descartes

Docteur en Sciences odontologiques

Habilité à Diriger des Recherches

Professeur des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Merci pour votre enseignement et vos conseils en prothèse à Bretonneau et encore merci d'avoir bien voulu présider cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À M. le Docteur Charles-Daniel Arreto

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Paris Descartes

Maitre de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger ma thèse, merci pour tout ce que vous m'avez apporté depuis mon arrivée à Bretonneau et de ce que vous m'apportez encore actuellement dans ma pratique à l'hôpital. Encore merci pour tous vos conseils et de l'aide que vous avez apporté pour la réalisation de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À M. le Docteur Jean-Luc Charrier

Docteur en Chirurgie dentaire

Spécialiste qualifié en Chirurgie orale

Docteur de l'Université Paris Descartes

Maître de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury.
Merci pour m'avoir fait découvrir et aimer la chirurgie , Je vous suis reconnaissant pour ce que vous m'avez apporté pendant mes études en Clinique, et de ce que vous m'apportez encore actuellement dans ma pratique à l'hôpital. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À M. le Docteur Jean-Claude Tavernier

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Paris Descartes

Maître de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Chevalier de l'ordre national du mérite

Officier de l'ordre des palmes académiques

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury.
Merci pour votre enseignement et pour m'avoir permis de découvrir
et de travailler à l'hôpital militaire. Veuillez trouver ici l'expression de
ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Merci à DIEU, à mes parents, à ma famille et à mes amis.

Table des matières

GLOSSAIRE	3
INTRODUCTION.....	5
1 : QU'EST-CE QUE LA PHARMACOVIGILANCE ?.....	7
1.1 UNE BRÈVE HISTOIRE DE LA PHARMACOVIGILANCE	7
1.1.1. Le chloroforme	7
1.1.2. La diacétylmorphine.....	8
1.1.3. Le sulfanilamide	9
1.1.4. La thalidomide	9
1.1.5. Le diéthylstilbestrol (DES).....	11
1.1.6. La naissance des centres hospitaliers de Pharmacovigilance en France.....	11
1.1.6.1. Le décret du 24 mai 1984.....	12
1.1.6.2. Le décret du 13 mars 1995.....	12
1.1.6.3. Le décret du 10 juin 2011.....	13
1.1.7. L'Agence Européenne des Médicaments.....	13
1.2 DÉFINITION DE LA PHARMACOVIGILANCE	14
1.2.1. Les effets pharmacodynamiques primaires.....	14
1.2.2. Les effets secondaires ou latéraux.....	14
1.2.3. Les effets toxiques	15
1.2.4. Les effets indésirables.....	15
1.2.5. Statistiques en matière d'effets indésirables.....	16
2 : ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE	19
INTRODUCTION	19
2.1. LE SYSTÈME NATIONAL FRANÇAIS DE PHARMACOVIGILANCE.....	20
2.1.1. Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM).....	20
2.1.2. Rôle de la Commission de suivi du rapport bénéfice risque et son Comité Technique	21
2.1.3. Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV).....	22
2.1.3.1. Recueil des effets indésirables	25
2.1.3.2. Enregistrement, évaluation et exploitation des données	25
2.1.3.3. Travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments.....	25
2.1.3.4. Information : Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance sont aussi des Centres de Renseignements et d'Information sur le Médicament	26
2.1.4. Rôle des professionnels de santé.....	26

2.1.5. Rôle des firmes pharmaceutiques.....	27
2.1.6. Patients et associations de patients	27
2.1.7. Améliorations récentes.....	28
2.1.7.1. Déclaration en ligne.....	28
2.1.7.2. Communication et transparence	29
2.1.7.3. Les applications au service de la santé publique : e-santé (objets connectés, applications de santé...)	29
2.2. LE SYSTÈME EUROPÉEN DE PHARMACOVIGILANCE	31
2.2.1 Les agences du médicament des États-membres.....	31
2.2.2 Le Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées pour les médicaments à usage humain (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human [CMDh])	32
2.2.3. Le Comité des médicaments à usage humain (Committee for Medicinal Products for Human Use [CHMP]).....	32
2.2.4. Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de Pharmacovigilance (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee ou PRAC).....	34
2.2.5. EudraVigilance.....	35
2.2.6. Les periodic safety update reports (PSUR) et periodic benefit risk evaluation report (PBRER)	36
2.2.7.1 Le Plan de gestion des risques (PGR)	36
3 : LE CHIRURGIEN-DENTISTE ET LA PHARMACOVIGILANCE : ASPECTS PRATIQUES	38
3.1. POURQUOI DOIT-ON DÉCLARER LES EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX ?	38
3.2. QUELS EFFETS INDÉSIRABLES DOIT-ON DÉCLARER ? QUE PEUT-ON DÉCLARER?.....	38
3.3. A QUELS PRODUITS ?	39
3.4. QUI DOIT OU PEUT DÉCLARER DES EFFETS INDÉSIRABLES ?	39
3.5. QUAND DÉCLARER ?	39
3.6. COMMENT DÉCLARER UN EFFET INDÉSIRABLE ?	40
3.7. CONSEILS PRATIQUES POUR LE REMPLISSAGE DU FORMULAIRE ANSM	40
3.8. CONSÉQUENCES D'UNE DÉCLARATION DE PHARMACOVIGILANCE	41
4: DISCUSSION.....	42
CONCLUSION	44
BIBLIOGRAPHIE	46
TABLE DES FIGURES.....	49
TABLE DES TABLEAUX.....	50
ANNEXES.....	51

Glossaire

Les définitions ci-dessous sont tirées de l'article R5121-152 du Code de la santé publique, modifié par le décret n°2013-923 du 16 octobre 2013 article 2 ¹:

« 1° " Effet indésirable " : une réaction nocive et non voulue à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150 ;

2° " Effet indésirable grave " : un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale ;

3° " Effet indésirable inattendu " : un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-21 ;

4° " Méusage " : une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques ;

5° " Abus " : un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments ou de produits mentionnés à l'article R. 5121-150, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives ;

6° " Surdosage " : administration d'une quantité de médicament ou de produit, quantité par prise ou cumulée supérieure à la dose maximale recommandée par le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-1 ;

7° " Etudes de sécurité post-autorisation " : toute étude portant sur un médicament ou un produit autorisé et visant à identifier, caractériser ou quantifier un risque relatif à la sécurité, à confirmer le profil de sécurité du médicament ou à mesurer l'efficacité des mesures de gestion des risques ;

8° " Etudes d'efficacité post-autorisation " : toute recherche biomédicale ou toute étude observationnelle sur l'efficacité en pratique médicale courante portant sur un médicament ou un produit ;

9° " Système de gestion des risques " : un ensemble d'activités de pharmacovigilance ayant pour but d'identifier et de décrire les risques liés à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150 et un ensemble de mesures dont l'objectif est de prévenir ou de minimiser ces risques, y compris l'évaluation de l'efficacité desdites activités et mesures. Cet ensemble d'activités et de mesures est proportionné aux risques avérés et aux risques potentiels du médicament ou du produit, ainsi qu'à la nécessité de disposer d'informations de sécurité après l'autorisation de mise sur le marché ;

10° " Plan de gestion des risques " : une description détaillée du système de gestion des risques défini au 9° ;

¹ Ministère de la santé, Article r5121-152.

11° " Système de pharmacovigilance " : un système mis en place et utilisé par toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 ainsi que par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé afin de s'acquitter des obligations qui leur incombent en matière de pharmacovigilance et visant à surveiller la sécurité des médicaments ou des produits mentionnés à l'article R. 5121-150 et à repérer toute modification du rapport entre leurs bénéfices et leurs risques ;

12° " Dossier permanent du système de pharmacovigilance " : une description détaillée du système de pharmacovigilance mis en place et utilisé par toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 concernant un ou plusieurs de ces médicaments ou de ces produits ;

13° " Erreur médicamenteuse " : une erreur non intentionnelle d'un professionnel de santé, d'un patient ou d'un tiers, selon le cas, survenue au cours du processus de soin impliquant un médicament ou un produit de santé mentionné à l'article R. 5121-150, notamment lors de la prescription, de la dispensation ou de l'administration ;

14° " Exposition professionnelle " : une exposition à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150 dans le cadre de l'activité professionnelle. »

Introduction

Quand le besoin l'exige, le chirurgien-dentiste associe le geste technique à la prescription médicale. Cette prescription constitue un moment essentiel du traitement. Pour une prescription efficace, il s'avère nécessaire pour le chirurgien-dentiste, d'être particulièrement averti de toutes les caractéristiques des produits à prescrire dans son domaine d'intervention et de leurs effets indésirables attendus.

Dans la littérature, de nombreuses manifestations indésirables en relation avec la prise de certains médicaments ont été rapportées. En effet, les effets indésirables sont inhérents à l'utilisation des médicaments en témoigne la fréquence de leur survenue.

« Chaque année, environ 50 000 effets indésirables survenant en France sont collectés par les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV); un nombre équivalent est géré et envoyé aux autorités par les firmes pharmaceutiques. En France, on estime à plus de 100 000, les hospitalisations causées annuellement par les effets indésirables graves (EIG), dont 50 % peuvent être considérés comme évitables. En outre en 2016, 2400 erreurs médicamenteuses à l'origine d'effets indésirables ont été signalées. Par ailleurs, 10 000 à 30 000 décès annuels seraient liés à la survenue d'effets indésirables »².

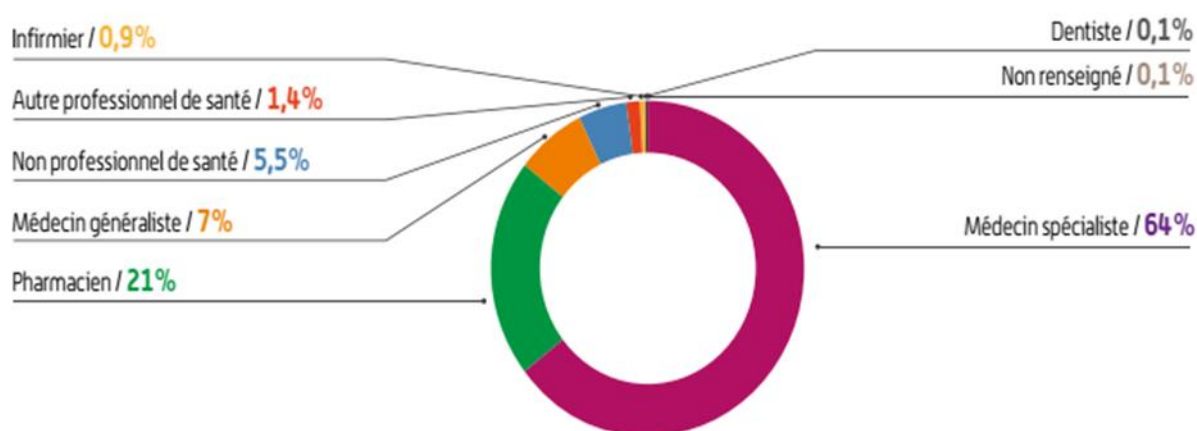
Ces effets indésirables constituent donc un véritable problème de santé publique eu égard aux séjours hospitaliers, à la charge financière et souvent à la mortalité associée.

C'est pourquoi dès l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché débute la surveillance post-autorisation de mise sur le marché (post-AMM); celle-ci implique la pharmacovigilance.

La Pharmacovigilance a pour objectif d'identifier les effets indésirables inconnus en fin de développement clinique, afin qu'une bonne connaissance de ces derniers permette un meilleur usage du médicament et donc une réduction des risques pour chaque patient exposé.

² Vial, « French pharmacovigilance ».

Figure 1 : Profil des déclarants des cas d'effets indésirables enregistrés dans la base nationale de Pharmacovigilance en 2016



Source : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Rapport d'activité 2016 de l'ANSM », 2017

Lorsqu'on examine le profil des déclarants des cas d'effets indésirables enregistrés dans la base nationale de Pharmacovigilance en 2016 (Figure 1), 71% des effets indésirables ont été déclarés par des médecins, 21% par des pharmaciens, 5.5% par les patients eux-mêmes et 0.9% par des infirmières. Suivent ensuite les chirurgiens-dentistes 0,1% et toutes les autres catégories de professionnels de santé 1,4%. Par conséquent, on peut se demander si les chirurgiens-dentistes sont suffisamment informés de leur rôle dans la pharmacovigilance et donc de leur implication dans ce système.

L'objectif de ce travail est de dresser un bilan au niveau national des rapports entre le chirurgien-dentiste et le système de la Pharmacovigilance. Ainsi, on tentera d'évaluer de façon qualitative le degré d'implication du chirurgien-dentiste dans le système de la Pharmacovigilance. Dans ce but, nous rappellerons des moments-clés de l'historique de la Pharmacovigilance. Nous procéderons à la description des dispositifs de Pharmacovigilance français, européen et mondial, tout en apportant des distinctions au sujet des effets pharmacodynamiques, toxiques, secondaires et indésirables d'un médicament. Enfin, nous préciserons à la fois le rôle du chirurgien-dentiste dans la Pharmacovigilance et la façon de déclarer un effet indésirable médicamenteux et de motiver le chirurgien-dentiste à y procéder (obligation, modalités, intérêts, conséquences).

1 : Qu'est-ce que la Pharmacovigilance ?

1.1 Une brève histoire de la Pharmacovigilance

L'Homme a toujours surveillé les produits qu'il consommait pour des raisons de survie: comestibilité des fruits, doses toxiques de baies,... Les premiers médecins de l'Antiquité utilisaient des drogues (digitale, opium, strychnine...) et en surveillaient la tolérance selon l'une des règles d'Hippocrate : « *Primum non nocere* » (d'abord ne pas nuire). Le souci légitime était d'une part d'éviter la iatrogénie, par un principe universel de philosophie médicale ; d'autre part de poser précocement les fondements du concept moderne de sécurité du médicament.

Pourtant, l'histoire de la Pharmacovigilance, contrairement à celle de la Médecine, est plus récente. Mais son apparition n'en reste pas moins liée à la fois à la modernisation par les outils scientifiques de la Médecine et à l'attachement aux principes anciens tel que le *Primum non nocere*. Certes, la pharmacovigilance mondiale n'a qu'un demi-siècle, mais elle s'est esquissée de façon embryonnaire entre 1850 et 1960. En effet, la naissance et la mise en place des dispositifs de la pharmacovigilance se sont opérées pas à pas au travers de problèmes de pharmacovigilance, de polémiques, et de scandales apparus depuis le milieu du XIXe siècle. Certains d'entre eux ont même conduit à légiférer afin de protéger les patients, tout en renforçant les prérogatives et les exigences en termes de sécurité du médicament en créant des agences nationales ou supranationales qui sont le bras armé du système de Pharmacovigilance.

1.1.1. Le chloroforme

La première illustration d'un problème de sécurité ayant amené à une réflexion coordonnée et rationnelle de la pharmacovigilance est apportée par le chloroforme. Découvert en France par Eugène Soubeiran en 1831, ce n'est qu'en 1847, après l'usage de l'éther par le chirurgien-dentiste William Morton, que l'obstétricien James Y. Simpson découvrit les propriétés anesthésiques du chloroforme. La même année, il l'utilisa pour la première fois en tant qu'agent anesthésique obstétrical à Edimbourg. Cet anesthésique remplaça rapidement l'éther en France et au Royaume-Uni. Néanmoins, dès 1853, des médecins remarquèrent des accidents asphyxiques liés au chloroforme. En 1877, le docteur Ormsby publia dans le *British Medical Journal* une étude comparative entre divers anesthésiques notamment l'éther et le chloroforme avec des données du Royaume-Uni et des Etats-Unis (Figure 2). Cette étude révélait pour le chloroforme un décès pour 2873 anesthésies à comparer pour l'éther à un décès pour 23 204 anesthésies. Des scientifiques

allemands confirmaient cette étude par des données similaires en 1895. Ainsi au cours des années 1890, près de 40 ans après les premières descriptions de décès liés au chloroforme (syncope chloroformée), ce produit fut définitivement abandonné pour revenir à l'usage de l'éther³.

Figure 2 : 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

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 5,588
Bichloride of methylene.....	2 to	10,000 or 1 in 5,000
Nitrous oxide	Not given.	

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

Source: Caron et al. « The history of pharmacovigilance », 2016

1.1.2. La diacétylmorphine

C'est le chimiste allemand Félix Hoffmann de la firme pharmaceutique BAYER qui après avoir synthétisé en août 1897, l'acide acétylsalicylique sous le nom d'ASPIRINE®, parvient à synthétiser deux semaines plus tard, la diacétylmorphine alias l'héroïne, déjà découverte en 1874 par un chimiste anglais, Charles A. Wright. BAYER exploitera la diacétylmorphine comme médicament pour différentes affections respiratoires dont la tuberculose en déposant même pour nom commercial celui d'HEROÏN®, du terme allemand *heroisch* (« héroïque »). La firme pharmaceutique BAYER pensait qu'une telle substance permettrait de soigner l'addiction à la morphine sans induire d'accoutumance. La commercialisation débuta en 1898, un an avant celle de l'aspirine, en tant qu'antalgique et antitussif. Le succès commercial fût au rendez-vous mais accompagné d'un échec qui allait permettre à l'héroïne de devenir l'un des grands fléaux du XX^e siècle. En effet, le pouvoir addictif de la diacétylmorphine ne tarda pas à se manifester. Il amènera finalement à estimer à plusieurs centaines de milliers le nombre de personnes dépendantes au produit au début des années 1910. Les premières mesures limitant l'utilisation médicale du produit interviendront en 1912 et le laboratoire BAYER, cessa sa production d'héroïne en 1913⁴.

³ Caron et al., « Histoire de la pharmacovigilance ».

⁴ Caron et al.

Figure 3 : Les découvertes de Félix Hoffmann en août 1897. Bouteille d'HEROÏN® vendue par Bayer (1895-1900) : disponible en pharmacie, elle contenait 5% d'héroïne pure



Source : Caron et al. « The history of pharmacovigilance », 2016

1.1.3. Le sulfanilamide

En 1937, plus de 100 personnes dont une trentaine d'enfants trouvèrent la mort après une ingestion d'un solvant à base de sulfanilamide commercialisé aux Etats-Unis par la Compagnie S.E. Massengill, non consciente du caractère toxique du produit.

Le scandale amena au vote de la loi *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* en 1938. Par la suite, avant toute commercialisation, les compagnies pharmaceutiques furent obligées de réaliser des tests de sécurité sur les animaux et de soumettre les résultats à la FDA (*Food and Drug Administration*). C'était la première fois que l'on exigeait de fournir pour un médicament, lors d'une demande de mise sur le marché, des données de sécurité. Une première étape venait d'être franchie vers l'évaluation du bénéfice/risque des médicaments⁵.

1.1.4. La thalidomide

En 1956, commercialisée en Allemagne comme hypnotique/sédatif puis antitussif (GRIPPEX®) et antiémétique (CONTERGAN®), la thalidomide fut à l'origine du désastre le plus ravageur qu'ait connu l'histoire de la Pharmacovigilance.

Des cas de phocomélie ou d'agénésie de membres furent décrits chez des nouveau-nés, et mis initialement sur le compte des essais nucléaires concomitants. En 1961, le médecin australien William McBride et le pédiatre allemand Widukind Lenz suspectèrent la thalidomide consommée pendant la grossesse. Plus de 10 000 malformations furent enregistrées à partir de 1961, principalement en Europe, en Australie, au Canada. Furent préservés les Etats-Unis grâce à la pharmacologue Frances Oldham Kelsey qui avait refusé la commercialisation de la thalidomide aux Etats-Unis en 1960. Son argumentation s'appuyait sur le signalement de paresthésies des extrémités

⁵ Caron et al.

chez certains patients, et sur une innocuité lui paraissant non démontrée chez le fœtus. Elle a non seulement ainsi protégé la population des États-Unis des dangers de la thalidomide mais elle a également contribué à une modification de la législation en 1962, avec un amendement de la loi *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* par la loi Kefauver-Harris : les fabricants de médicaments devaient désormais prouver l'efficacité et la sécurité avant commercialisation, notamment chez la femme enceinte⁶.

Figure 4 : Signature de l'amendement Kefauver-Harris par le Président J.-F. Kennedy en 1962 (en présence du Dr Frances Oldham Kelsey). Avec l'aimable autorisation de C. Kelly (*Office Media Affairs, Office of External Affairs, Food and Drug Administration, États-Unis*)



Source : Caron et al. « The history of pharmacovigilance », 2016

La prise de conscience du fort potentiel tératogène de la thalidomide va générer une onde choc qui aura des répercussions sur l'organisation de la Pharmacovigilance avec notamment l'apparition de nouvelles agences nationales d'enregistrement et de surveillance des médicaments, le développement de la pharmacovigilance au sein des firmes pharmaceutiques, et la mise en place d'échanges internationaux concernant les effets indésirables médicamenteux. Devant les difficultés de communication internationale concernant les effets indésirables médicamenteux, l'Organisation Mondiale de la Santé organisera un programme de surveillance lors de sa 16^{ème} assemblée et créera en 1963 des Centres Nationaux de Pharmacovigilance dans dix pays. Depuis 1971, ils sont sous la dépendance du centre mondial de Pharmacovigilance installé à Uppsala en Suède.

⁶ Caron et al.

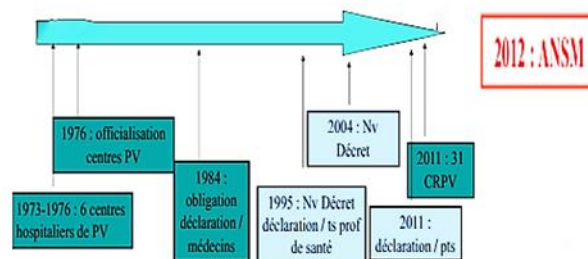
1.1.5. Le diéthylstilbestrol (DES)

En 1971, le diéthylstilbestrol (DISTILBENE®), œstrogène non stéroïdien synthétisé en 1938, a été largement utilisé depuis 1948 et jusque dans les années 1970, dans la prévention de la menace d'avortement. Il a contribué à apporter un nouveau regard sur la Pharmacovigilance: les effets indésirables médicamenteux peuvent survenir chez un individu au cours d'une vie à distance de la prise médicamenteuse, ou chez la génération suivante. Pour le DES, des cancers génitaux ont été détectés chez les filles de mères exposées pendant la grossesse.

L'histoire du DES a comme particularité d'avoir été l'une des premières où la pharmaco-épidémiologie, utilisée en support à la notification spontanée, a permis de prendre une décision rapide. Ce ne fut malheureusement pas le cas en France où la réaction fut beaucoup plus tardive et où l'on estime qu'environ 160 000 expositions au DES ont eu lieu *in utero*. Il aura fallu encore attendre 10 ans pour que la pharmaco-épidémiologie s'impose définitivement en Pharmacovigilance⁷.

1.1.6. La naissance des centres hospitaliers de Pharmacovigilance en France

Figure 5 : Les dates essentielles de la Pharmacovigilance en France



Source : Auteur, Les dates essentielles de la Pharmacovigilance en France, 2017

Sur initiative de la Direction du Ministère de la Santé, en 1973, les Ordres des Médecins et des Pharmaciens, les centres anti-poisons et le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique créèrent le centre national de la Pharmacovigilance. La Direction Générale de la Santé annonça un mois plus tard l'ouverture des 6 premiers centres hospitaliers de Pharmacovigilance. **L'arrêté du 2 décembre 1976 officialisa ces structures de Pharmacovigilance**⁸, puis au final 15 centres furent organisés par

⁷ Caron et al.

⁸ Ministère de la santé, Organisation de la pharmacovigilance.

les arrêtés du 17 janvier et 30 mai 1979 avec pour objectif « la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain »

Figure 6 : Organisation de la Pharmacovigilance



Source : Ministère de la santé, Arrêté du 2 décembre 1976, 1976

1.1.6.1. Le décret du 24 mai 1984

Le décret n°82-682 du 30 juillet 1982 définit les missions de la Commission Nationale de Pharmacovigilance, du Comité Technique et des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)⁹. « Le décret n°84-402 du 24 mai 1984 rend obligatoire la déclaration des effets indésirables par tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme et les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché »¹⁰. Cette obligation s'étendit aux pharmaciens par le décret du 13 mars 1995, en la restreignant aux effets indésirables graves ou inattendus.

1.1.6.2. Le décret du 13 mars 1995

« Le décret n°95.278 du 13 mars 1995 établit les dispositions générales réglementaires de la Pharmacovigilance. Il définit notamment les obligations de déclaration des professionnels de santé qui sont tenus de déclarer tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un

⁹ Ministère de la santé, Décret n°82-682 du 30 juillet 1982 relatif à l'organisation de la pharmacovigilance.

¹⁰ Ministère de la santé, Décret n°84-402 du 24 mai 1984 portant application de l'art. I605 du code de la sante publique et relatif à la pharmacovigilance.

médicament, **qu'ils auraient constaté ou dont ils auraient eu connaissance** »¹¹. Ce décret a été modifié par le décret n°2004-99 du 29 janvier 2004 qui, sans changer les obligations de déclaration des professionnels de santé, a transposé en droit français les dispositions de la directive européenne 2001/83/CE relatives à la Pharmacovigilance ».

1.1.6.3. Le décret du 10 juin 2011

« Depuis juin 2011, **les patients et les associations de patients agréés peuvent également déclarer directement un effet indésirable lié à un médicament, sans passer par un professionnel de santé** »¹².

1.1.7. L'Agence Européenne des Médicaments

En 1995, fut créée l'Agence européenne des médicaments (en anglais : *European Medicines Agency, EMA*). Son siège est situé à Londres, en Angleterre. Elle organisa à l'échelle européenne un comité pour l'évaluation des risques en matière de Pharmacovigilance, une base de données notifiant les effets indésirables listés (EudraVigilance), une procédure d'évaluation d'urgence, et une liste consultable par le public recensant les médicaments faisant l'objet d'une surveillance particulière et renforcée.

Elle redéfinit l'effet indésirable médicamenteux comme étant une «**réaction nocive et non voulue d'un médicament**», en incluant les abus, les mésusages et les erreurs. Elle élargit également le champ des partenaires, en autorisant la déclaration par toute personne le constatant professionnel de santé ou non¹³.

Figure 7 : L'Agence Européenne des Médicaments



Source : European Medicines Agency, Logotype de L'EMA, 2017

¹¹ Ministère de la santé, Décret no 95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie: décrets en conseil d'état).

¹² Ministère de la santé, Décret n° 2011-655 du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement par les patients ou les associations agréées de patients d'effets indésirables susceptibles d'être liés aux médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique.

¹³ European medicines agency, « Human medicines : regulatory information ».

D'autres médicaments ont été retirés du marché français au fil des années dont le benfluorex (MEDIATOR®) à l'origine de la substitution au 1^{er} mai 2012 de l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé) à l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) dont elle a repris « les missions, droits et obligations et a été dotée de responsabilités et de missions nouvelles, de pouvoirs et de moyens renforcés »¹⁴.

1.2 Définition de la Pharmacovigilance

L'Organisation mondiale de la santé (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 lié aux médicaments. Elle s'exerce sur tous les médicaments bénéficiant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que sur les médicaments en cours d'essai clinique ou bénéficiant d'une Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou d'une Recommandation temporaire d'utilisation (RTU).

Elle s'intéresse aux effets indésirables survenant dans les conditions normales d'utilisation du médicament, mais aussi aux effets indésirables survenant dans le cadre d'erreurs médicamenteuses, d'abus, de mésusages, de surdosages et d'expositions professionnelles.

Tout médicament possède au moins un effet, On distingue classiquement :

1.2.1. Les effets pharmacodynamiques primaires

Ils caractérisent l'action revendiquée de la substance, l'effet thérapeutique recherché (c'est-à-dire l'effet voulu du médicament sur l'organisme) :

Par exemple, un effet anti inflammatoire, un effet hypotenseur, un effet antidépresseur...

1.2.2. Les effets secondaires ou latéraux

Les effets latéraux ne sont pas les effets thérapeutiques recherchés mais des effets inévitables qui surviennent aux doses normales chez tous les sujets. Les effets secondaires sont en rapport avec une propriété pharmacologique annexe du médicament et donc connue. Un effet latéraux peut être ou non nocif.

Par exemple, les antihistaminiques utilisés lors des allergies entraînent quasiment tous de la somnolence.

¹⁴ Ministère de la santé, Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

1.2.3. Les effets toxiques

Les effets toxiques sont également inévitables mais ne surviennent que lors d'un surdosage consécutif à l'absorption en excès du médicament. Les effets toxiques sont nocifs et surviennent de façon constante chez tous les sujets. Il est important de bien savoir différencier un effet toxique d'un effet indésirable.

Par exemple, une ulcération digestive suite à la prise en excès d'anti inflammatoire.

1.2.4. Les effets indésirables

« Un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150. Cette réaction peut se produire aux posologies normalement utilisées chez l'homme, mais également lors d'un mésusage, d'une erreur médicamenteuse, ou dans le cadre d'un surdosage accidentel ou volontaire. Leur survenue est plus fréquente lorsque plusieurs médicaments sont associés »¹⁵. Article R5121-153 du code de la santé publique.

Ces effets concernent des produits mentionnés dans l'article R. 5121-150 du code de la santé publique: « Préparation magistrale, hospitalière, officinale; médicament immunologique; dérivés du sang et pour les autres médicaments d'origine humaine; allergènes; médicaments génériques, médicament homéopathique ; médicaments traditionnels à base de plantes médicaments ; préparation de thérapie génique ; médicament biologique, médicaments similaires... »¹⁶

« Un effet indésirable lié à l'utilisation d'un médicament peut être défini selon deux paramètres, la **gravité** d'une part et le caractère **attendu/inattendu** d'autre part.

-Le paramètre de **gravité**

Un effet indésirable est considéré comme grave dans les circonstances suivantes :

- s'il est léthal,
- s'il est susceptible de mettre la vie en danger,
- s'il entraîne une invalidité ou une incapacité importante ou durable,
- s'il provoque ou prolonge une hospitalisation,
- s'il se manifeste par une anomalie ou une malformation congénitale.

-Le paramètre d'**inattendu**

Un effet indésirable inattendu est un effet dont la nature, la sévérité/intensité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit

¹⁵ Ministère de la santé, Article r5121-153.

¹⁶ Ministère de la santé, Article r5121-150.

mentionné à l'article R. 5121-21 du code de la santé publique »¹⁷. Article R5121-152, modifié par le Décret n°2013-923 du 16 octobre 2013 - art. 2.

Par exemple, on peut citer les effets indésirables cutanés et muqueux : Sécheresse cutanée ou muqueuse, alopecie (chute des cheveux), sueurs, flush (rougeur du visage), éruptions, prurit (démangeaisons), œdème, gynécomastie, photosensibilisation...

1.2.5. Statistiques en matière d'effets indésirables¹⁸

En France, 2 800 substances actives sont commercialisées, dont 30 % de médicaments génériques. En 2016, 55761 déclarations d'effets indésirables ont été enregistrées par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance dont 3 061 par des patients et 29 963 cas d'effets indésirables graves ont été déclarés via les laboratoires pharmaceutiques.

Tableau 1 : Les effets indésirables déclarés à l'ANSM entre 2012 et 2016

Effets indésirables déclarés à l'ANSM	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre total de cas recueillis et enregistrés par les CRPV*	38 296	46 843	46 497	47 089	55 761
dont cas d'effets indésirables graves	25 331	31 089	30 156	30 412	35 622
dont cas d'effets indésirables déclarés par les patients	1 446	2 151	1 983	2 331	3 061
Nombre de cas d'effets indésirables graves en provenance des laboratoires pharmaceutiques*	23 975	28 180	26 478	29 469	29 963

* Le nombre de cas d'effets indésirables inclut les cas initiaux et les suivis.

Source : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Rapport d'activité 2016 de l'ANSM », 2017

Pour les CRPV, concernant les déclarations d'effets indésirables médicamenteux en provenance des professionnels de santé et des patients, on constate une croissance annuelle continue mais irrégulière (22,3% de 2012-2013, 0% de 2013-2014, 1,3% de 2014-2015, 18,4% de 2015-2016). Cette croissance est caractérisée par une augmentation de 45,6% de 2012 à 2016 (Figure 8) avec une moyenne de 10,5% par an, une médiane à 9,85% et un écart-type moyen de 9,85%.

Concernant les déclarations d'effets indésirables médicamenteux graves (EIG), la proportion des EIG est relativement stable de 2012 à 2016 (66,1% en 2012, 66,4% en 2013, 64,9% en 2014, 64,6% en

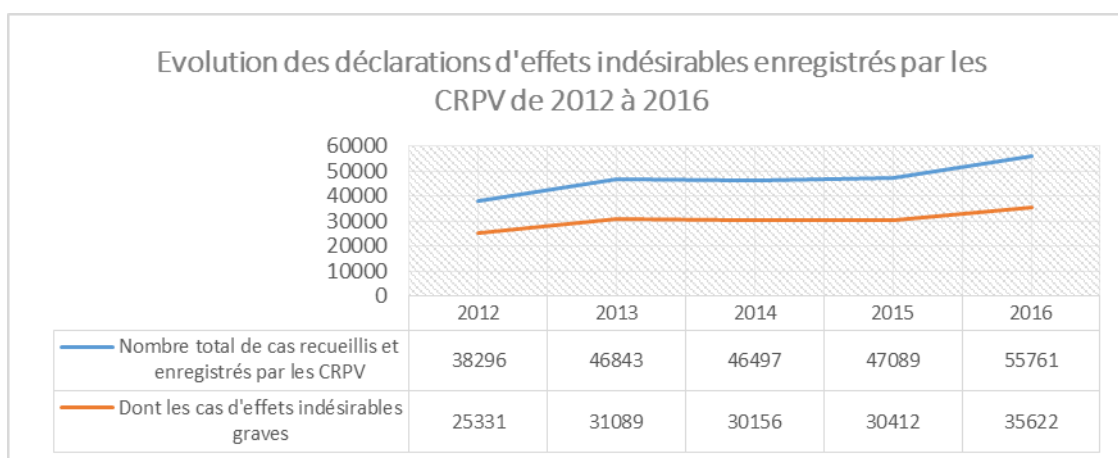
¹⁷ Ministère de la santé, Article r5121-152.

¹⁸ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Rapport d'activité 2016 de l'ansm ».

2015, 63,9% en 2016 soit une moyenne de 65,2% avec un écart-type moyen de 0,9% et une médiane de 64,9%). L'augmentation des EIG entre 2012 et 2016 suit une progression irrégulière (22,7% entre 2012-2013, -3% entre 2013-2014, 0,8% entre 2014-2015 et 17,1% entre 2015-2016, avec une moyenne à 9,4%, un écart-type moyen de 10,5% et une médiane à 9%.

Pour les CRPV, concernant les déclarations d'effets indésirables graves médicamenteux en provenance des firmes pharmaceutiques, leur proportion décroît faiblement de 62,6% en 2012 à 53,7% en 2016 avec une moyenne de 59,2%, un écart-type moyen de 3,1% et une médiane à 60,2%.

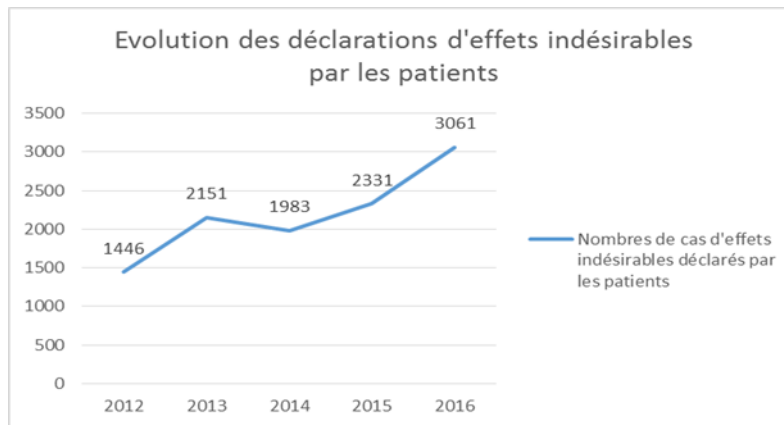
Figure 8 : Évolution des déclarations d'effets indésirables enregistrés par les CRPV



Source : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Rapport d'activité 2016 de l'ANSM », 2017

Concernant les déclarations d'effets indésirables médicamenteux par les patients depuis 2012, elles ont plus que doublé en 2016 (+117%) avec une croissance annuelle continue avec une croissance annuelle moyenne de 22,4% et une croissance annuelle médiane de 24,4%. Cependant, cette croissance a une pente irrégulière (48,8% de 2012-2013, -7,9% de 2013-2014, 17,5% de 2014-2015, 31,3% de 2015-2016) avec un écart-type moyen de 17,6% (Figure 9).

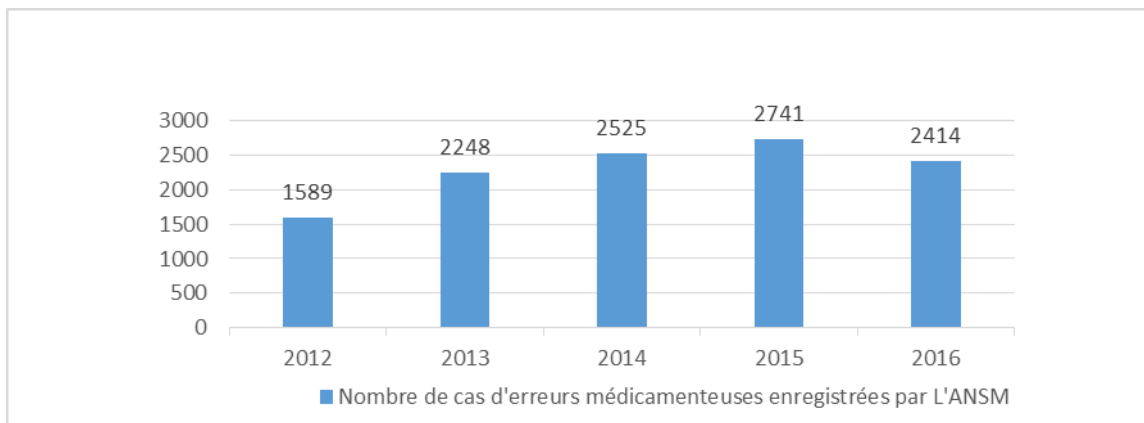
Figure 9 : Évolution des déclarations d'effets indésirables par les patients



Source : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Rapport d'activité 2016 de l'ANSM », 2017

Concernant les signalements d'erreurs médicamenteuses entre 2012 et 2016, l'évolution des signalements d'erreurs médicamenteuses par l'ANSM suit une décroissance de 41,5% en 2012 à -11,9% en 2016 avec une moyenne à 12,6%, un écart-type moyen à 14,4% et une médiane à 10,5%.

Figure 10 : Évolution des signalements d'erreurs médicamenteux entre 2012 et 2016



Source : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Rapport d'activité 2016 de l'ANSM », 2017

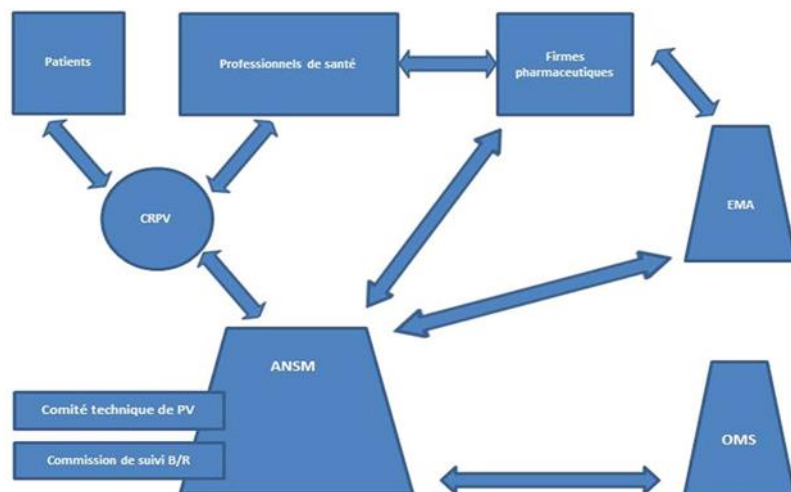
2 : ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE

Introduction

En France, le système de pharmacovigilance comprend un échelon national composé de l'ANSM (comprenant sa Commission Nationale et son Comité Technique) et un échelon régional composé des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Les autres acteurs de la Pharmacovigilance sont composés des professionnels de santé, des industries pharmaceutiques, et des patients et/ou associations de patients¹⁹.

Ce système s'intègre dans une organisation européenne pour l'autorisation et la surveillance des médicaments (EMA). L'ANSM échange avec des institutions internationales telles que l'OMS et avec d'autres autorités de santé (aux USA, au Japon...).

Figure 11 : Les acteurs de la Pharmacovigilance. ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; EMA : *European Medicines Agency*; OMS: Organisation mondiale de la santé ; PV: Pharmacovigilance



Source : Vial, « French pharmacovigilance: Missions, organization and perspectives », 2016

¹⁹ Ministère de la santé, Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.

2.1. Le Système National français de Pharmacovigilance

2.1.1. Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM)

L'ANSM a été créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé²⁰. L'ANSM est un établissement public de l'Etat (placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé), elle est l'autorité compétente en matière de Pharmacovigilance, « elle assure la mise en œuvre et coordonne le système national de pharmacovigilance. Sa mission principale est de garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché »²¹. Elle veille donc à la sécurité de l'emploi des médicaments et contribue à leur bon usage.

« La surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation repose principalement sur :

- le signalement des effets indésirables par les professionnels de santé, les patients et associations agréées de patients et les industriels ;
- le recueil, l'enregistrement, l'exploitation et l'évaluation de toute information concernant le risque d'effets indésirables dans un but de prévention ou de réduction des risques et au besoin pour prendre des mesures appropriées ;
- la réalisation d'études ou de travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments;
- la mise en place d'actions nécessaires à l'exercice de la Pharmacovigilance (modification(s) des informations destinées aux professionnels de santé et aux patients, suspension, retrait de l'AMM...)

Son rôle consiste également à :

- informer les professionnels de santé, les usagers et les patients sur les procédures de signalement, la balance bénéfique/risque des médicaments et les recommandations contribuant au bon usage de ces derniers ;
- coordonner l'activité des centres régionaux de Pharmacovigilance ;
- mettre en place des groupes de réflexion scientifique et méthodologique ».²²

²⁰ Ministère de la santé, Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

²¹ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « L'ansm, agence d'évaluation, d'expertise et de décision ».

²² Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Rôle des différents acteurs ».

2.1.2. Rôle de la Commission de suivi du rapport bénéfice risque et son Comité Technique

-La Commission de suivi du rapport Bénéfice risque de Pharmacovigilance est composée de membres de droit (responsable de chaque CRPV) et de 33 membres nommés. Ces derniers sont des médecins ou des pharmaciens choisis en fonction de leurs compétences dans les différents domaines d'activité ayant trait à la Pharmacovigilance (pharmacologues, pharmaco-épidémiologistes, cliniciens, pharmaciens, toxicologues) mais aussi des représentants de différentes instances (Comité Technique de Toxicovigilance, Associations de malades et d'usagers du système de santé, associations de consommateurs, les entreprises exploitant des médicaments). Article R5121-160

- Le Comité technique de pharmacovigilance est composé de 32 membres : dont 31 membres de droit (responsable de chaque CRPV) ; et du Directeur de la surveillance de l'ANSM ou son représentant en son absence.

Ils se réunissent chaque mois,

Le Rôle de ses instances sont de :

« • Rendre un avis sur les risques des médicaments et des produits de santé mentionnés à l'article R.5121-150 du code de la santé publique ; de réévaluer le rapport B/R de médicaments et de donner un avis au Directeur général de l'ANSM sur les mesures à prendre pour prévenir réduire ou faire cesser les risques liés à l'utilisation de ces médicaments et produits.

• Proposer et Coordonner les enquêtes officielles, suivis nationaux et travaux demandés aux CRPV et d'évaluer les résultats de ces expertises.

• Colliger les cas marquants d'effets indésirables notifiés aux CRPV et de proposer, le cas échéant, des mesures d'investigations complémentaires et de suivi si un signal est évoqué, de proposer des modifications des conditions de prescription et de délivrance produits de santé.

• Contribue à l'élaboration de certains plans de gestion de risque de médicaments et à l'évaluation de certaines demandes d'autorisation de recherches biomédicales, des demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohortes (ATU), des recommandations temporaires d'utilisation de médicaments (RTU), des demandes d'AMM concernant des nouvelles substances actives, des modifications substantielles des autorisations de mises sur le marché des médicament et de certains arrêts de commercialisation.

• Assurer une veille bibliographique sur les publications nationales et internationales sur les données de pharmacovigilance ». ²³

²³ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Comptes rendus des groupes de travail/comités/commissions ».

Les comptes rendus des réunions sont mis en ligne sur le site de l'ANSM :
<http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Ordres-du-jour-comptes-rendus-des-groupes-de-travail-comites-commissions-Commissions>
<http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Ordres-du-jour-comptes-rendus-des-commissions-comites-groupes-de-travail-Comites-techniques>

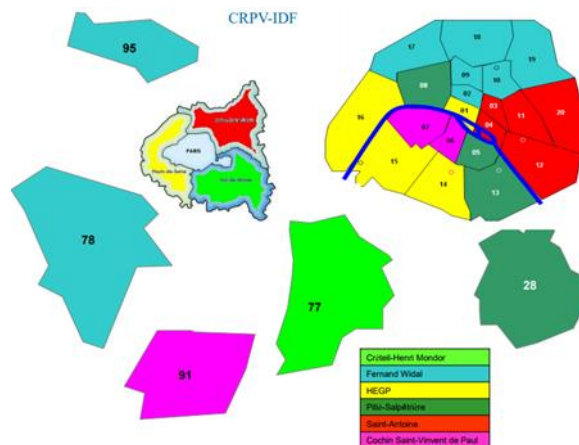
2.1.3. Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)

La mission principale des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) « est de surveiller, d'évaluer et de prévenir les risques médicamenteux potentiels ou avérés et de promouvoir le bon usage du médicament »²⁴.

Ils sont au nombre de 31 en France, installés dans chaque CHU au sein des Services de Pharmacologie Clinique (voir liste, adresse et numéro de téléphone sur le lien suivant: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/\(offset\)/4](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/(offset)/4)).

« En Ile de France, on retrouve six CRPV, Les patients sont incités à contacter les CRPV de leur lieu d'habitation. Les professionnels de santé sont incités à contacter les CRPV de leur lieu d'exercice. A savoir²⁵ :

Figure 12 : Les six CRPV d'Ile de France



Source : Pirayeh E., Organisation de la Pharmacovigilance, 2013

Pour les patients demeurant ou les professionnels de santé exerçant à Paris 1er-1e-15e-16e (75001-75014-75015-75016) et dans les Hauts-de-Seine (92), contacter:

²⁴ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Rôle des différents acteurs ».

²⁵ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Centres régionaux de pharmacovigilance ».

Centre Régional de Pharmacovigilance
Hôpital Européen Georges Pompidou
20-40, rue Leblanc
75015 PARIS

Mme le Dr Agnès Lillo-Le Louet

Téléphone : 01.56.09.39.91

Télécopie : 01.56.09.39.92

Courriel : crpv.hegp@egp.aphp.fr

Site internet: <http://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr>

Pour les patients demeurant ou les professionnels de santé exerçant en Seine et Marne (77) et dans le Val de Marne (94), contacter:

Centre Régional de Pharmacovigilance
Hôpital Henri Mondor
51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
94010 CRETEIL CEDEX

M. le Dr Hervé Le- Louet

Téléphone : 01.49.81.47.00

Télécopie : 01.49.81.47.63

Courriel : pharmacovigilance.henri-mondor@hmn.aphp.fr

Site internet : <http://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr>

Pour les patients demeurant ou les professionnels de santé exerçant à Paris 2^e-9^e-10^e-17^e-18^e-19^e (75002-75009-75010-75017-75018-75019) et dans les Yvelines (78) et dans le Val d'Oise, contacter:

Centre Régional de Pharmacovigilance
Hôpital Fernand Widal
200, rue du Faubourg Saint-Denis
75475 PARIS CEDEX 10

Mme le Dr Pirayeh Eftekhari

Téléphone : 01 40.05.43.34

Télécopie : 01.40.35.76.28

Courriel : pharmacovigilance.fwd@lrb.aphp.fr

Site internet : <http://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr>

Pour les patients demeurant ou les professionnels de santé exerçant à Paris 5^e-8^e-13^e (75005-75008-75013) et dans l'Eure-et-Loir (28), contacter :

Centre Régional de Pharmacovigilance
CHU Pitié-Salpêtrière
Service de Pharmacologie
47-83 boulevard de l'Hôpital
75013 PARIS

Mme le Dr Bénédicte Lebrun-Vignes

Téléphone : 01.42.16.16.79

Télécopie : 01.42.16.16.88

Courriel: pharmaco.vigilance@psl.aphp.fr

Site internet : <http://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr>

Pour les patients demeurant ou les professionnels de santé exerçant à Paris 3^e-4^e-11^e-12^e-20^e (75003-75004-75011-75012-75020) et dans la Seine-Saint-Denis (93), contacter :

Centre Régional de Pharmacovigilance
184, rue du Faubourg Saint-Antoine
75571 PARIS CEDEX 12

M. le Dr Michel Biour

Téléphone : 01.43.47.54.69

Télécopie : 01.43.07.07.11

Courriel : pharmacovigilance.hupep@sat.aphp.fr

Site internet : <http://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr>

Pour les patients demeurant ou les professionnels de santé exerçant à Paris 6^e-7^e (75006-75007) et dans l'Essonne (91), contacter :

Hôpitaux Universitaires Paris Centre
Site Hôpital Cochin
27 rue du faubourg saint Jacques
75014 Paris

M. le Pr J-M. Treluyer

Téléphone : 01.58.41.34.79

Télécopie : 01.58.41.33.70

Courriel : pharmacovigilance.hupc@aphp.fr

Site internet : <http://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr> »

Ainsi, recueillir, évaluer, étudier les effets indésirables médicamenteux et informer le prescripteur sont les quatre missions des CRPV et de la Pharmacovigilance.

2.1. 3.1. Recueil des effets indésirables

Les CRPV sont au cœur du système de déclaration puisque qu'ils assurent le recueil et la transmission des effets indésirables à l'ANSM.

En effet, « Ils recueillent les déclarations que leur adressent les professionnels de santé en application de l'article R. 5121-161 ainsi que les signalements que peuvent leur adresser les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients mais également les informations communiquées par les établissements publics de santé, par les centres antipoison, par les établissements de santé privés et par les groupements de coopération sanitaire autorisés en vertu de l'article L. 6133-7 à assurer les missions de ces établissements »²⁶.

2.1.3.2. Enregistrement, évaluation et exploitation des données

Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance enregistrent et évaluent chaque observation recueillie puis établissent ensuite un lien de causalité entre la pathologie observée et la prise du médicament. Les CRPV détermine ensuite l'imputabilité, c'est-à-dire la responsabilité du (ou des) médicament(s) suspecté(s) dans la survenue de l'effet indésirable.

Les observations d'effets indésirables médicamenteux sont ensuite enregistrées dans la Banque Française de Pharmacovigilance et transmises à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), à l'Agence européenne des médicaments (EMA) puis à l'Organisation mondiale de la santé (OMS)²⁷.

2.1.3.3. Travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments

Les CRPV sont chargés de remplir une mission d'expertise au sein du système national de pharmacovigilance en conduisant les enquêtes de pharmacovigilance, en particulier les études sur la iatrogénie médicamenteuse. Cela peut concerner le bilan des effets indésirables d'un (ou plusieurs) médicament(s) à partir des observations enregistrées dans la banque Nationale de Pharmacovigilance ou encore d'études pharmaco-épidémiologiques (travail sur des bases de données de prescription, enquêtes type cas-témoin, cohortes, ...) mises en œuvre pour quantifier le risque d'effet indésirable d'un médicament.

²⁶ Ministère de la santé, Article r5121-158.

²⁷ Montastruc, « De la pharmacovigilance à la pharmacoépidémiologie et aux plans de gestion des risques ».

Ils assurent également les évaluations de dossiers (demande d'AMM, demande de modification de l'information...) et sont chargés du suivi des Plans de Gestion des Risques (PGR : programme de surveillance du risque médicamenteux accompagnant les demandes d'AMM de médicaments nécessitant un suivi renforcé).

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

Les Centres de Pharmacovigilance publient des bulletins d'information sur le Médicament en assurent la diffusion et l'explication des conclusions des enquêtes de pharmacovigilance.

Les CRPV assurent une permanence téléphonique et donnent toute information sur les effets indésirables et contre-indications, les interactions médicamenteuses, les utilisations dans les populations à risque (femme enceinte ou allaitant, sujet âgé, insuffisances hépatiques, rénaux etc....). Cet échange d'informations permet le développement du " bon usage du médicament ".

Exemple d'alerte fourni par le site de centre de pharmacovigilance d'IDF concernant la Codéine :

<https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/detail-alerte/items/334.html>

« La codéine ainsi que trois autres dérivés opiacés désormais uniquement disponibles sur ordonnance. Sur décision de la Ministre des Solidarités et de la Santé, toutes les spécialités à base de codéine, dextrométorphane, éthylmorphine et noscapine seront désormais listées, à partir du 14 juillet 2017 »²⁸.

« Les CRPV contribuent au développement de l'information en matière de Pharmacovigilance en renseignant les professionnels de santé et en participant à leur formation ».²⁹

2.1.4. Rôle des professionnels de santé

-Obligation de signalement

D'après l'article R5121-161 modifié par Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 – art. 5 :

« Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme ou le pharmacien déclare immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, dont il a connaissance, au centre régional de pharmacovigilance.

Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, dont ils ont connaissance, au centre régional de pharmacovigilance »³⁰

²⁸ Centre de pharmacovigilance d'Ile-de-France, « La codéine ainsi que trois autres dérivés opiacés désormais uniquement disponibles sur ordonnance ».

²⁹ Ministère de la santé, Article r5121-159.

³⁰ Ministère de la santé, Article r5121-161.

Les professionnels de santé jouent un rôle fondamental dans le système national de Pharmacovigilance. En effet, ce sont eux qui sont habilités, d'une part à prescrire les médicaments, à les administrer ou à les délivrer ; d'autre part, à assurer le suivi médical des patients. « La Pharmacovigilance repose sur le signalement, sans délai, par les professionnels de santé, des effets indésirables susceptibles d'être dus à un médicament, c'est pourquoi dès qu'un professionnel de santé soupçonne un lien (présomption ou observation d'effet indésirable), même s'il n'est pas certain, une déclaration doit être effectuée auprès du centre régional de pharmacovigilance correspondant »³¹. Il est dans l'obligation d'informer les patients des déclarations les concernant, de conserver les documents concernant l'effet indésirable. Les professionnels doivent se tenir informés et coopérer avec les structures de pharmacovigilance.

-Manquement à l'obligation de signalement

Selon le décret n° 2014-73 du 30 janvier 2014, en cas de manquement de signalement, les agences (ANSM et les Agences Régionales de Santé) peuvent engager une procédure de sanction.

« Art. R. 5461-1.-Est puni de l'amende prévue pour les contraventions de cinquième classe (1500 euros) le fait » :

« 2° Pour le professionnel de santé ayant eu connaissance d'un incident ou d'un risque d'incident mettant en cause un dispositif médical ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers, de s'abstenir de le signaler sans délai à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. »³²

2.1.5. Rôle des firmes pharmaceutiques

Toute entreprise exploitant un médicament est dans l'obligation de mettre en place un système de Pharmacovigilance en vue de prévenir les risques d'effets indésirables du médicament qu'il commercialise.

Le titulaire d'une AMM est dans l'obligation de recueillir, enregistrer et transmettre tout effet indésirable qu'il constate à l'ANSM (Article R5121-171 du code de la santé publique), il travaille en étroite collaboration avec l'ANSM et les CRPV dans le cadre des enquêtes de Pharmacovigilance.

2.1.6. Patients et associations de patients

Depuis le 10 juin 2011, les patients et associations de patients peuvent signaler un effet indésirable lié à un médicament directement au CRPV dont ils dépendent, sans passer par un professionnel de

³¹ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Rôle des différents acteurs ».

³² Ministère de la santé, Décret n° 2014-73 du 30 janvier 2014 relatif à l'harmonisation des sanctions pénales et financières applicables aux produits de santé et aux modalités de mise en œuvre des sanctions financières.

santé³³. Cette ouverture du système national de Pharmacovigilance aux patients fait suite à plusieurs expérimentations menées par l'ANSM. En l'associant au fonctionnement du système de santé ; le patient est plus actif dans la prise en charge de sa santé et participe ainsi directement au système de pharmacovigilance.

2.1.7. Améliorations récentes

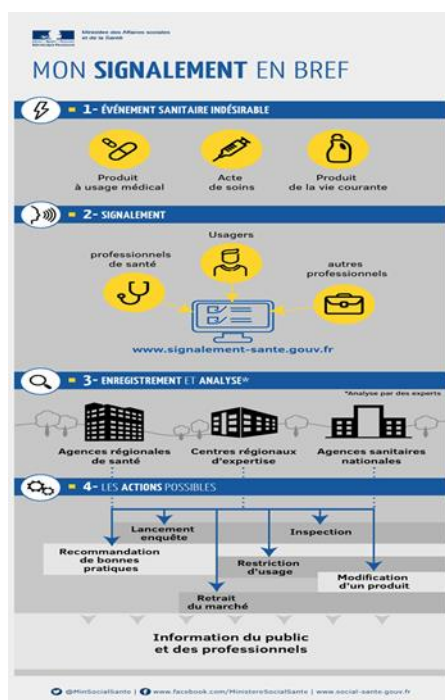
2.1.7.1. Déclaration en ligne

« Depuis le 13 mars 2017, les professionnels de santé ou les usagers peuvent signaler en quelques clics aux autorités sanitaires tout événement indésirable sur le site signalement-sante.gouv.fr, dont les effets indésirables, incidents ou risques d'incidents liés aux produits de santé »³⁴. Les observations sont ensuite dirigées vers les CRPV en fonction du département d'origine du notificateur.

La déclaration en ligne est accessible au patient sur le site de l'ANSM :

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

Figure 13 : Mon signalement en bref (site signalement-sante.gouv.fr)



Source : Ministère des Affaires sociales et de la Santé, Mon signalement en bref, 2017

³³ Ministère de la santé, Décret n° 2011-655 du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement par les patients ou les associations agréées de patients d'effets indésirables susceptibles d'être liés aux médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique.

³⁴ Ministère de la santé, « Signalement ».

2.1.7.2. Communication et transparence³⁵

A l'ère du Web, la pharmacovigilance vit une véritable épopée, une meilleure communication ainsi qu'une amélioration de la transparence se sont faites ces dernières années à travers différents facteurs :

- La présence de l'ANSM et des CRPV sur les réseaux sociaux (Twitter, Facebook, ...) :

Le développement des réseaux sociaux devenus très populaires à l'ère d'internet, permet aux utilisateurs de communiquer, d'interagir et de partager les informations dans le monde entier.

Le domaine de la santé occupe une place importante dans ce mode de communication. Les réseaux sociaux constituent donc une source d'informations potentiellement exploitables en Pharmacovigilance. Cette source de données, utilisée à bon escient, peut être une source complémentaire pour une « pharmacovigilance proactive ». Dans le domaine des effets indésirables, ils pourraient être une source complémentaire pour l'identification et le signalement d'effet indésirable³⁶.

- le site ANSM, publie périodiquement les bulletins de vigilances notamment toutes les informations nécessaires en cas de modification significative impactant la prescription, la délivrance ou l'administration de produits de santé. Par ailleurs, les professionnels de santé ont la possibilité de s'abonner aux alertes par e-mail.

Le site de l'ANSM <http://ansm.sante.fr/> , devrait être régulièrement consulté par les professionnels de santé.

- Le site de l'Association des CRP propose également des bulletins régionaux qui peuvent être consultés sur le site <https://www.rfcrpv.fr/>.

L'objectif est de faire connaître les activités de l'ANSM et des CRPV afin de faciliter leurs échanges avec les professionnels de santé et le public.

2.1.7.3. Les applications au service de la santé publique : e-santé (objets connectés, applications de santé...)

-E-learning de Pharmacovigilance

« E-learning de Pharmacovigilance est un jeu éducatif en ligne qui permet de découvrir ce qu'est la Pharmacovigilance. L'accessibilité s'opère par un ordinateur, une tablette ou un mobile sur le site de CRPV d'Ile de France (<https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/e-learning/index.html>). On y

³⁵ Vial, « French pharmacovigilance ».

³⁶ Lacroix et al., « Cyberpharmacovigilance : what is the usefulness of the social networks in pharmacovigilance ? »

apprend à définir un effet indésirable ; la conduite à tenir en cas de suspicion d'effet indésirable médicamenteux et comment, à qui et pourquoi signaler un effet indésirable ». ³⁷

-*My eReport*® : Une appli sécurisée, simple et gratuite

« *My eReport*® est une application gratuite de santé publique qui permet de signaler les effets indésirables des médicaments depuis son smartphone. *My eReport*® permet à tout public (patients, professionnels de santé, ...) de déclarer de façon simple, rapide et sécurisée, un effet indésirable depuis n'importe quel pays de l'Union Européenne. En effet, la déclaration réalisée est transmise en temps réel à l'agence nationale du pays dans lequel l'effet indésirable est survenu (en France, elle est transmise à l'un des Centres Régionaux de Pharmacovigilance). Lorsque la déclaration est faite par un patient, l'application lui suggère d'envoyer un double de la déclaration directement à son médecin traitant. Ainsi, le médecin peut être prévenu en temps réel des effets liés au traitement prescrit à son patient. L'application est gratuite et téléchargeable sur l'*App Store* et *Google Play* ». ³⁸

Figure 14 : Application My eReport accessible sur un smartphone



Source : Touche, « My eReport®, une application au service de la santé publique », 2017

La création d'un site Internet

« En 2016, *My eReport*® est devenu un site internet (www.myereport.eu). Le site permet de s'informer sur les effets déjà connus des médicaments, de pouvoir les déclarer et de visualiser en temps réel les zones géographiques de déclaration. L'objectif de ces outils est d'inviter chaque citoyen à être contributeur d'une pharmacovigilance prédictive; la pharmacovigilance devient alors participative. Le système devient alors un lanceur d'alertes et un puissant outil de détection de signaux ». ³⁹

³⁷ Centre de pharmacovigilance d'Ile-de-France, « E-learning ».

³⁸ Touche, « My ereport ©, une application au service de la santé publique ».

³⁹ Eve drug, « My ereport ».

2.2. Le système européen de Pharmacovigilance

« Le 1^{er} janvier 1995 fut créée l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (European Medicines Evaluation Agency ou EMEA), en vue d'assurer la protection et la promotion de la santé à travers la surveillance des médicaments autorisés pour la mise sur le marché à l'échelle européenne, c'est le début d'un système de Pharmacovigilance organisé et structuré au niveau communautaire. En 2005, l'EMEA devient l'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency ou EMA).

Actuellement située à Londres en Angleterre, cette structure reproduit l'organisation française : Le recueil et la validation sont décentralisés au niveau de chaque état membre de l'Union Européenne (UE) (*correspondant en France aux rôles des CRPV*), et l'évaluation ainsi que les avis et/ou décisions sont centralisés au niveau de l'EMA (*correspondant au France au rôle de l'ANSM*) par l'intermédiaire de deux instances : le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) et *le Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)*. »⁴⁰

La pharmacovigilance européenne s'appuie sur les systèmes de pharmacovigilance de chacun des États-membres qui surveillent la sécurité des médicaments au sein de l'UE.

Un groupe de coordination (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human [CMDh]*) et deux comités de l'EMA (*Committee for Medicinal Products for Human Use [CHMP]*, et le PRAC) sont chargés de coordonner les évaluations réalisées par les différents États-membres et de donner des avis en vue d'une prise de décision qui s'applique à tous les États-membres et aux titulaires de l'AMM (Figure 15).

2.2.1 Les agences du médicament des États-membres

Chaque représentant des agences du médicaments de chaque États membres de l'UE (28 États et deux pays de l'Association européenne de libre-échange (AELE) [Islande et Norvège]) participent à l'élaboration des recommandations de l'Agence Européenne des médicaments (EMA) au sein des comités des instances européennes du médicament (CHMP, PRAC, CMDh).

« Chaque États-membres contribue au recueil des signalements de pharmacovigilance dans la base de données Eudravigilance et à l'évaluation du profil de sécurité des produits. Chacune des agences nationales du médicament doit également s'assurer de la mise en place des mesures décidées et relayer sur son territoire l'information émise par l'EMA »⁴¹.

⁴⁰ Laroche et al., « Pharmacovigilance in Europe : place of the pharmacovigilance risk assessment committee (PRAC) in organisation and decisional processes ».

⁴¹ European medicines agency, « Human medicines : regulatory information ».

2.2.2 Le Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées pour les médicaments à usage humain (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human [CMDh])

Le Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées pour les médicaments à usage humain (CMDh) existe depuis novembre 2005 ; il a remplacé le Groupe informel des procédures de reconnaissance mutuelle (Mutual Recognition Facilitation Group [MRFG]). Il ne s'agit pas d'un comité de l'EMA, il est rattaché au réseau des responsables des agences du médicament de l'Espace économique européen (Heads of Medicines Agencies [HMA]).

« Le CMDh est composé d'un président élu par ses membres, d'un représentant et de son suppléant de chacun des États membres. Le CMDh est sollicité pour les médicaments concernés par une procédure nationale, de reconnaissance mutuelle ou décentralisée (Tableau 2). Le CMDh est surtout sollicité dans les questions de pharmacovigilance pour les médicaments concernés par son champ d'action en s'appuyant sur les recommandations du PRAC. Si le CMDh obtient un consensus décisionnel, la décision est définitivement adoptée. Dans le cas contraire, la Commission européenne (CE) prend la décision finale (Figure 15) ». ⁴²

2.2.3. Le Comité des médicaments à usage humain (Committee for Medicinal Products for Human Use [CHMP])

Le Comité des médicaments à usage humain, anciennement appelé le Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP) (*Committee for Proprietary Medicinal Products [CPMP]*) est un comité de l'EMA, contrairement au CMDh.

« Le comité se compose d'un président, d'un représentant (et d'un suppléant) de chacune des autorités nationales compétentes de tous les états membres de l'Union Européenne ainsi que de celles de l'Islande et de la Norvège, et jusqu'à 5 membres experts sollicités pour leur expertise dans des domaines particuliers. Il se réunit tous les mois au siège de l'Agence européenne des médicaments.

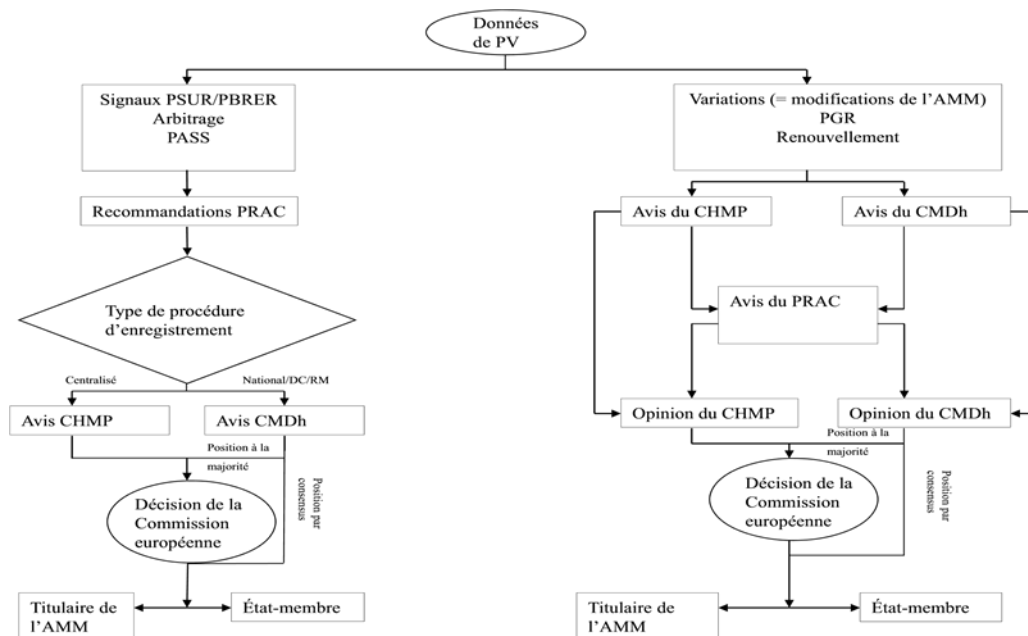
Le CHMP est sollicité pour les médicaments concernés par une procédure centralisée (Tableau 2).

En effet, les avis du CHMP portent principalement sur les demandes de nouvelles AMM, sur les modifications de l'AMM (nouvelle indication, nouveau dosage, nouvelle forme pharmaceutique, etc.), et les réévaluations du rapport bénéfice/risque.

⁴² Coordination group for mutual recognition and decentralised procedures - human, « About CMDH ».

Pour les sujets ayant fait l'objet d'une évaluation au PRAC, le CHMP prend en considération les recommandations du PRAC et donne des opinions qui sont adoptées à la majorité absolue puis soumises à la CE pour décision finale (Figure 15). »⁴³

Figure 15 : Processus décisionnel en Pharmacovigilance européenne. AMM: autorisation de mise sur le marché ; CHMP : *Committee for Medicinal Products for Human Use* ; CMDh : *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human* ; DC : procédure d'enregistrement en décentralisé ; PASS : études de sécurité post-AMM ; PGR : plan de gestion du risque ; PRAC : *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* ; PSUR/PBRER : rapport périodique d'évaluation du bénéfice/risque ; PV : pharmacovigilance ; RM : procédure d'enregistrement en reconnaissance mutuelle



Source : Laroche et al. « Pharmacovigilance in Europe: Place of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) in organisation and decisional processes », 2016

⁴³ Laroche et al., « Pharmacovigilance in Europe : place of the pharmacovigilance risk assessment committee (PRAC) in organisation and decisional processes ».

Tableau 2 : Procédures d'enregistrement des médicaments

Type de procédures d'enregistrement	Description de la procédure d'enregistrement
Procédure centralisée (<i>centralised authorised procedures</i> ou CAP)	Dépôt d'un unique dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès de l'EMA Deux pays (dits rapporteur et co-rapporteur) sont désignés par l'EMA pour l'évaluation de la demande d'AMM au sein du CHMP. Après l'évaluation des données déposées par le laboratoire, par les rapporteurs et après avis du CHMP, une AMM unique valable dans tous les États-membres sous un nom de marque unique, avec un RCP, une notice et un étiquetage unique, sera accordée par la Commission européenne L'AMM, dite européenne, permet une commercialisation du médicament dans les 28 États-membres de l'Union européenne et les 3 pays de l'AELE (Islande, Norvège et Lichtenstein) Un autre pays, nommé PRAC rapporteur, par le PRAC sera chargé de l'évaluation des données de sécurité après l'AMM
Procédure par reconnaissance mutuelle (<i>mutual recognition procedures</i>)	Si les laboratoires pharmaceutiques souhaitent demander une AMM dans plusieurs pays européens, mais pas la totalité La procédure par reconnaissance mutuelle est utilisée par les laboratoires qui souhaitent étendre l'AMM d'un médicament déjà obtenue dans un État-membre à d'autres États-membres Le principe de l'évaluation est la reconnaissance de l'évaluation de l'État-membre de référence par les autres États-membres concernés. L'État-membre ayant délivré l'AMM sera l'État-membre de référence
Procédure décentralisée (<i>decentralised procedures</i>)	La procédure décentralisée peut être utilisée lorsque le demandeur souhaite autoriser un médicament dans plus d'un État-membre à condition que ce médicament ne soit pas déjà autorisé dans un État-membre de l'Union européenne ou appartenant à l'Espace économique européen et que la demande d'AMM n'ait pas fait l'objet d'un refus lors d'une demande d'AMM selon la procédure centralisée Le choix de l'État-membre de référence relève du demandeur
Procédure nationale (<i>national authorization procedures</i> ou NAP)	Cette procédure ne s'applique qu'à des demandes de mise sur le marché de médicaments dont la commercialisation est limitée au territoire national et qui ne sont pas autorisés dans un autre état-membre de l'Union européenne

AELE: Association européenne de libre-échange; AMM: autorisation de mise sur le marché; CHMP: Comité des médicaments à usage humain; EMA: Agence européenne des médicaments; PRAC: Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance; RCP: résumé des caractéristiques du produit.

Source : Laroche et al.« Pharmacovigilance in Europe: Place of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) in organisation and decisional processes », 2016

2.2.4. Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de Pharmacovigilance (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee ou PRAC)

Le Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) est un comité de l'Agence européenne des médicaments (EMA), il s'agit d'un comité qui remplace le groupe de travail de pharmacovigilance (*Pharmacovigilance Working Party [PhVWP]*) du CHMP, depuis juillet 2012 suite à l'entrée en vigueur de la nouvelle législation Européenne en matière de pharmacovigilance (Règlement 1235/2010).

« Le PRAC composé d'un président et un vice-président, d'un représentant et d'un suppléant par État Membre de l'Union Européenne ainsi que de l'Islande et de la Norvège, de six experts proposés par la Commission européenne, d'un représentant et d'un suppléant des associations de professionnels de santé et d'un représentant et d'un suppléant des associations de patients ». ⁴⁴

⁴⁴ European medicines agency, « Pharmacovigilance risk assessment committee (PRAC) ».

Le PRAC a un rôle analogue au CTPV pour l'ensemble des vingt-huit pays de l'Union européenne quant au suivi des signaux ou risques en cours d'évaluation. Mais son périmètre est plus large car il suit d'autres domaines dont les rapports d'évaluation des PSUR/PBRER, les plans de gestion des risques, les procédures d'arbitrage d'une réévaluation du bénéfice/risque ; les études de sécurité après autorisation de mise sur le marché (PASS) etc...

« Le PRAC est chargé d'évaluer tous les aspects de sécurité et de gestion des risques des médicaments à usage humain. Sa mission principale est d'élaborer des avis et recommandations sur les questions relatives à la pharmacovigilance d'un médicament ».⁴⁵

« Ses recommandations sont examinées par :

-le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA lorsqu'elles concernent des médicaments avec une AMM centralisée ou dans le cadre des procédures d'arbitrage européen,
-le Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées pour les médicaments à usage humain (CMDh) lorsqu'elles concernent des médicaments avec une AMM nationale ».⁴⁶

En conclusion, une décision sanitaire relative à un problème de pharmacovigilance requiert une coordination entre le PRAC, le CHMP ou le CMDh, la CE, les agences nationales du médicament des États-membres et les laboratoires pharmaceutiques.

2.2.5. EudraVigilance

L'European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance (Eudravigilance) est la seule base de données européenne de Pharmacovigilance, en effet c'est le seul point de collecte et de partage des déclarations d'effets indésirables dans l'Espace économique européen. Elle enregistre tous les cas d'effets indésirables rapportés par les différentes agences du médicament de chaque États membres de l'UE ou par les firmes pharmaceutiques. C'est l'EMA qui gère cette base de données. Certains pays européens, dont la France, conservent une base de données locale afin de faciliter les évaluations locales. « Ses principaux objectifs sont : La mise en place d'une base de données, le traitement et la transmission électronique d'observations individuelles de pharmacovigilance,

⁴⁵ Laroche et al., « Pharmacovigilance in Europe : place of the pharmacovigilance risk assessment committee (PRAC) in organisation and decisional processes ».

⁴⁶ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Organisation de la pharmacovigilance européenne ».

d'améliorer la communication et la collaboration en pharmacovigilance entre les autorités compétentes ». ⁴⁷

2.2.6. Les periodic safety update reports (PSUR) et periodic benefit risk evaluation report (PBRER)

Chaque firme pharmaceutique doit avoir un service de pharmacovigilance afin de collecter, évaluer et transmettre toutes les observations d'effet indésirable, rapportées avec ses médicaments enregistrés.

« Les *periodic safety update reports* (PSUR) et *periodic benefit risk evaluation report* (PBRER) sont des rapports de synthèse permettant d'évaluer de manière périodique les données de pharmacovigilance afin d'identifier des effets nouveaux quant à la nature, la sévérité, l'évolution ou la fréquence. Ces évaluations se font dorénavant dans les PBRER selon une trame qui met ces données de pharmacovigilance en perspective avec les données d'efficacité afin d'évaluer la balance bénéfice/risque ». ⁴⁸

2.2.7.1 Le Plan de gestion des risques (PGR)

Le plan de gestion des risques a été mise en place en 2005 dans le cadre d'une réglementation européenne (Règlement CE n°726/2004 ; Directive 2004/27/CE), c'est un programme de surveillance du risque médicamenteux accompagnant les nouvelles demandes d'AMM des médicaments commercialisés en Europe. Il s'agit d'une protection supplémentaire du patient en termes de pharmacovigilance.

« Il comprend l'ensemble des activités de pharmacovigilance et d'interventions qui permet, dans une démarche proactive, de mieux caractériser et quantifier les risques associés à un médicament, d'obtenir des informations manquantes lors de l'AMM et de surveiller le bon usage dans les conditions réelles d'utilisation. Le PGR est obligatoire pour toute nouvelle substance active et toute demande d'extension (nouvelle indication, nouveau dosage, nouvelle voie d'administration, nouveau procédé de fabrication). Il implique, si besoin, des mesures complémentaires comme :

- une pharmacovigilance renforcée sur certains des risques mis en évidence ;

⁴⁷ European medicines agency, « Access to eudravigilance data ».

⁴⁸ Laroche et al., « Pharmacovigilance in Europe : place of the pharmacovigilance risk assessment committee (PRAC) in organisation and decisional processes ».

- des études de sécurité d'emploi post-AMM et/ou des études d'utilisation ; des mesures de minimisation du risque (documents d'information pour les professionnels de santé ou les patients). »⁴⁹

⁴⁹ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Plan de gestion des risques : mise à jour des fiches d'information ».

3 : LE CHIRURGIEN-DENTISTE ET LA PHARMACOVIGILANCE :

ASPECTS PRATIQUES

3.1. Pourquoi doit-on déclarer les effets indésirables médicamenteux ?

La notification spontanée permet de déceler de nombreux effets indésirables médicamenteux, jusqu'alors restés inaperçus, en effet avant la mise sur le marché, le médicament ne bénéficie que de données partielles provenant des études expérimentales sur l'animale et l'homme et sur un nombre limité de patients et sur des périodes courtes dans le temps.

D'où l'important de faire cette déclaration car elle contribue à améliorer les connaissances sur les médicaments, elle permet d'éviter des accidents graves ou plus simplement d'informer des désagréments dus à la prise d'un médicament.

Une fois la déclaration recueillie et enregistrée, elle sera analysée afin de mesurer l'importance des effets indésirables et leur fréquence. Elles seront interprétées non seulement en fonction de la pathologie traitée par le médicament mais aussi en relation avec la perturbation de la qualité de vie des malades prenant le médicament concerné.

Elle permettra d'évaluer le rapport bénéfice/risque, le rapport entre les avantages d'un médicament (ce pourquoi il est prescrit) et ses inconvénients (comme les effets indésirables). Dans le cas où le rapport bénéfice/risque du médicament concerné devient défavorable, une suspension de la vente, voire un retrait d'AMM ou une restriction des indications du médicament peuvent être décidés.

3.2. Quels effets indésirables doit-on déclarer ? Que peut-on déclarer ?

L'obligation de déclaration (article L.5121-25 du CSP) porte sur **tous les effets indésirables**, qu'ils soient **graves ou non, attendus ou inattendus**, observés sur un patient, sur un proche ou soi-même.

-« **Tout effet indésirable** c'est-à-dire toute réaction nocive, non voulue (toute réaction non souhaité) liée à la prise d'un médicament, à l'utilisation d'un dispositif médical ou d'un autre produit de santé.

La pharmacovigilance n'est pas restreinte aux seuls médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché mais s'exerce également pour tout produit de santé à usage humain tel que défini à l'article R.5121-150 du code de la santé publique. Peuvent être déclarés aussi bien les effets indésirables des médicaments et produits de santé utilisés de façon conforme à leur autorisation de mise sur le marché ou lors de toute autre utilisation (surdosage, mésusage, abus de médicaments,

erreur médicamenteuse, ou association de médicaments » . Article R5121-153 du code de la santé publique.

-« **Tout effet indésirable « grave »** : létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale ».

-« **Tout effet « inattendu** : dont la nature, la sévérité/intensité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-21 du code de la santé publique ». Article R5121-152

-En dehors de ces définitions, il est possible de déclarer au CRPV tout effet indésirable suspecté qu'il soit grave ou non, attendu ou non ; qu'il l'ait ou non était prescrit par le professionnel de santé lui-même ou par un autre confrère. La seule chose qui compte, c'est la sécurité et l'intérêt du patient !

3.3. A quels produits ?

La Pharmacovigilance s'exerce sur les médicaments et produits à usage humain mentionnés à l'article L.5121-150. Il s'agit des produits suivants :

« >Spécialité pharmaceutique ayant fait l'objet d'une AMM>Médicaments traditionnels à base de plantes>Médicaments homéopathiques>Allergènes préparés spécialement pour un seul individu>Médicaments dérivés du sang>Préparation magistrale, hospitalière ou officinale>Produit officinal divisé>Générateur>Trousse>Précurseur>Médicament homéopathique>Spécialité pharmaceutique faisant l'objet d'une ATU. »

3.4. Qui doit ou peut déclarer des effets indésirables ?

-Il est obligatoire, pour tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien de déclarer au CRPV, dont il dépend géographiquement ; tout effet indésirable ayant constatés ou ayant eu connaissance, liée à la prise d'un médicament, à l'utilisation d'un dispositif médical ou d'un autre produit de santé.

-Tout autre professionnel de santé (kinésithérapeute, infirmière...) peut également informer son CRPV des possibles effets indésirables qu'il a constatés ou dont il a eu connaissance.

-Les patients et associations de patients peuvent également déclarer directement au CRPV les effets indésirables liés au médicament qu'il a constaté, sans passer par un professionnel de santé mais il est conseillé d'en informer le professionnel de santé qui a prescrit ou conseillé le produit.

3.5. Quand déclarer ?

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

3.6. Comment déclarer un effet indésirable ?

La déclaration d'effet indésirable peut se faire par plusieurs moyens : **courrier postal, fax, courrier électronique, ou en ligne (site internet)**

- En complétant un formulaire de déclaration d'effet indésirable (Fiche CERFA N°10011*01 destiné au professionnel de santé et Fiche CERFA N°1531*03 destiné aux patients et associations de patients) disponible le site internet de l'ANSM. Le formulaire de déclaration sera envoyé au CRPV dont la personne dépend géographiquement.

Ce formulaire peut, le cas échéant, être accompagné de copies de comptes rendus d'hospitalisation, de courriers médicaux et d'examens complémentaires.

-La déclaration peut se faire en ligne directement sur le site de l'ANSM, elle est alors envoyée directement au CRPV concerné. (<http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr>)

-Le CRPV peut également être contacté par téléphone, mais une confirmation écrite est souhaitable.

Ci-dessous les liens permettant de télécharger les formulaires CERFA :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/dd527d3fd8e9727b05476386c555fbcd.pdf (Fiche CERFA N°10011*01)

https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_15031.do (Fiche CERFA N°1531*03)

3.7. Conseils pratiques pour le remplissage du formulaire ANSM

-Renseignements concernant la personne ayant présenté l'effet indésirable : Le nom, l'âge, date de naissance, le sexe, le poids, la taille, les antécédents du malade et le code postal sont des éléments indispensables.

-Coordonnées du Professionnel de santé ayant constaté l'effet indésirable Ces coordonnées resteront confidentielles mais sont très importantes. En effet, les médecins du CRPV peuvent avoir besoin d'obtenir des renseignements complémentaires pour la bonne interprétation de l'observation.

-Informations sur les médicaments suspectés : Bien indiquer le nom du médicament suspecté, le numéro du lot (qui figure habituellement à côté de la date de péremption), voie d'administration du médicament (prise par la bouche, en piqûres...), la dose utilisée, les dates du traitement (début et fin), motif de l'utilisation (maladie...). Bien indiquer également tous les médicaments (noms commerciaux et dosages) et autres produits (compléments alimentaires, phytothérapie...) pris lors de

la période précédant la survenue de l'effet indésirable, et pas seulement le(s) médicament(s) suspect(s).

-Description de l'effet indésirable : Utilisez l'encadré pour bien décrire l'effet. Essayez d'être très précis sans utiliser de termes médicaux sauf si un diagnostic a été clairement posé par le médecin (par exemple, parler de plaques rouges qui grattent au lieu d'urticaire). Date de survenue de l'effet indésirable. Durée de l'effet indésirable et évolution, particulièrement à l'arrêt du traitement si celui-ci a été stoppé. Conséquences de l'effet indésirable sur la vie quotidienne. Si le malade est un nouveau-né, le médicament a pu être pris par la mère pendant la grossesse ou pendant l'allaitement. Pour analyser au mieux le lien entre la prise du médicament et la survenue de l'effet indésirable, les dates de début et de fin de traitement, les dates de début et de fin de la réaction, les copies de comptes-rendus d'hospitalisation, et les examens complémentaires biologiques, radiologiques ou autres (si réalisés) sont importants à communiquer à votre Centre Régional de Pharmacovigilance.

3.8. Conséquences d'une déclaration de Pharmacovigilance

Suite au signalement des effets indésirables, suivant l'importance du risque suspecté, notamment la fréquence et la gravité de l'effet, des investigations peuvent être décidées (suivis ou enquêtes) par l'ANSM, elles permettront de prendre des mesures variables tels que :

-La mise en place d'un Plan de gestion de risques (PGR) pour les médicaments nécessitant un suivi renforcé

-Les modifications du Résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui consistent le plus souvent en l'ajout de nouveaux effets indésirables, de mises en garde et de précautions d'emploi et/ou de contre-indications.

-Une suspension, voire un retrait d'AMM ou une restriction des indications du médicament peuvent être décidés dans le cas où le rapport bénéfice/risque du médicament concerné devient défavorable.

L'ANSM alerte et informe les professionnels de santé sur les suites données aux déclarations et sur le risque iatrogène médicamenteux à travers les Publications de vigilances (le bulletin de vigilance) accessible sur le site de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Bulletins-depliants-Bulletins-des-vigilances>

4: DISCUSSION

Si tous les médicaments ont pour objectif de faire reculer ou prévenir la souffrance ou la maladie, les utiliser n'est jamais un geste anodin. En effet, presque tous les médicaments ont le potentiel de causer des réactions indésirables, qui doivent obliger les prescripteurs à faire preuve de vigilance lors de leurs prescriptions. En France, les médecins, les chirurgiens-dentistes, les pharmaciens et les sages-femmes sont tenus de signaler tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament au CRPV dont ils dépendent.

L'objectif de ce travail est de connaître le rôle du chirurgien-dentiste par rapport à la Pharmacovigilance et donc son implication dans ce système.

De nombreuses études se sont intéressées à la quantification des déclarations d'effets indésirables médicamenteux et on admet habituellement que seuls 5 à 10 % des effets indésirables médicamenteux sont notifiés.

Devant la faible participation à la déclaration des effets indésirables médicamenteux par les chirurgiens-dentistes en 2016 (0,1%), plusieurs raisons peuvent être invoquées :

- (a) Les médicaments prescrits en médecine bucco-dentaire ont très peu d'effets indésirables graves et certains effets indésirables constatés peuvent avoir une évolution vers la guérison spontanée ;
- (b) Il peut s'agir de négligence, d'une formation insuffisante à la Pharmacovigilance et à l'intérêt de la déclaration spontanée, d'une méconnaissance des procédures de notification ou de l'obligation légale de déclaration, voire de la crainte d'être ensuite impliquée dans un litige administratif, médical ou juridique ;
- (c) Le milieu professionnel de chirurgiens-dentistes est faiblement impliqué dans le milieu hospitalier ;
- (d) Certains ont aussi évoqué la possibilité du manque de retour de la part des autorités sanitaires par rapport à la déclaration du professionnel de santé.

Quels qu'en soient les motifs, c'est dans cette non-déclaration d'effets indésirables que réside la principale limite de la Pharmacovigilance : la sous-notification ;

Les données statistiques entre 2012 et 2016 issues des CPRV concernant la déclaration des EI dont les des EI graves déclarés par les professionnels de santé, les firmes pharmaceutiques et les patients montrent que les patients sont de plus en plus acteurs de leur propre santé, les patients s'impliquent de plus en plus dans leur santé, dans la prise en charge et le suivi de leur pathologie.

Le décret de 2012 est important puisqu'il donne le droit au patient de déclarer les effets indésirables aux autorités de santé au même titre que les professionnels de santé et contribue donc à faire du patient *l'acteur de sa propre santé*.

Le rôle du patient dans la prise en charge de la maladie devient de plus en plus prépondérant qui passe d'un statut « passif » à un statut « actif ». Celui-ci souhaite disposer des informations pertinentes sur les stratégies thérapeutiques proposées. Il utilise donc le web pour s'informer, échanger et partager les expériences.

Conclusion

La Pharmacovigilance a considérablement évolué au cours des quarante dernières années, tant au niveau français qu'au niveau européen ; en effet, la réglementation s'est renforcée périodiquement, les méthodes et outils utilisés afin de mieux identifier, analyser et caractériser les signaux de pharmacovigilance ont eux aussi beaucoup progressé.

En effet, cette dernière décennie a été marquée par le développement des réseaux sociaux, des applications sur tablettes et mobiles, des objets connectés, permettant aux utilisateurs de s'informer, de communiquer, d'échanger, d'interagir et de partager les informations dans le monde entier.

De plus en plus, les sites et applications aux services de la santé développent des nouveautés pour faciliter l'accès à l'information.

On peut citer comme exemple :

- 1) La présence de l'ANSM et des CRPV sur les réseaux sociaux (Twitter, Facebook, ...)
- 2) Le développement d'applications comme *My eReport*[®], une application de santé publique accessible sur smartphones et tablettes permettant de notifier les effets indésirables des médicaments.
- 3) Ou des Jeux comme *E-learning de Pharmacovigilance*, jeu éducatif en ligne qui permet de découvrir ce qu'est la Pharmacovigilance.

On y apprend donc à définir un effet indésirable ; la conduite à tenir en cas de suspicion d'effet indésirable médicamenteux et comment, à qui et pourquoi signaler un effet indésirable.

L'objectif de ces outils est d'inviter chaque citoyen à contribuer à la pharmacovigilance, en participant de manière spontanée au signalement d'effet indésirable. Utilisée à bon escient, elle peut être une source complémentaire pour une « pharmacovigilance proactive » et permettant ainsi la détection précoce des effets indésirables médicamenteux.

En conclusion, seules une formation et une information adéquate et inlassablement répétée permettent de diminuer ce phénomène, en améliorant les connaissances sur le médicament, ses effets et la reconnaissance de ses effets potentiels, et en améliorant les connaissances sur l'intérêt de la Pharmacovigilance.

Il conviendrait donc de développer des campagnes de formation et de sensibilisation des chirurgiens-dentistes à la pharmacovigilance qui débiterait dès la formation initiale (universitaire), pour une meilleure connaissance des effets indésirables et donc une meilleure prise en charge des patients.

Bibliographie

- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. « Centres régionaux de pharmacovigilance ». Consulté le 19 octobre 2017. <http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/>.
- . « Comptes rendus des groupes de travail/comités/commissions ». Consulté le 20 octobre 2017. <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Ordres-du-jour-comptes-rendus-des-commissions-comites-groupes-de-travail-Comites-techniques>.
- . « L'ansm, agence d'évaluation, d'expertise et de décision ». Consulté le 19 octobre 2017. [http://ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0).
- . « Organisation de la pharmacovigilance européenne ». Consulté le 20 octobre 2017. [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/(offset)/1).
- . « Plan de gestion des risques : mise à jour des fiches d'information ». Consulté le 27 octobre 2017. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Plan-de-gestion-des-risques-mise-a-jour-des-fiches-d-information-Point-d-information>.
- . « Rapport d'activité 2016 de l'ansm », 2017. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8c5a443c987ce404048ed5af9d1b73cc.pdf.
- . « Rôle des différents acteurs ». Consulté le 19 octobre 2017. [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/\(offset\)/3#afssaps](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/(offset)/3#afssaps).
- Caron, J., M. Rochoy, L. Gaboriau, et S. Gautier. « Histoire de la pharmacovigilance ». *Thérapie* 71, n° 2 (2016): 129- 34. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2015.12.007>.
- Centre de pharmacovigilance d'Ile-de-France. « E-learning ». Consulté le 20 août 2017. <https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/e-learning/index.html>.
- . « La codéine ainsi que trois autres dérivés opiacés désormais uniquement disponibles sur ordonnance ». Consulté le 19 octobre 2017. <https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/detail-alerte/items/334.html>.
- Coordination group for mutual recognition and decentralised procedures - human. « About CMDH ». Consulté le 20 octobre 2017. <http://www.hma.eu/28.html>.
- European medicines agency. « Access to eudravigilance data ». Consulté le 20 octobre 2017. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000674.jsp.
- . « Human medicines : regulatory information ». Consulté le 19 octobre 2017. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/landing/human_medicines_regulatory.jsp&mid=.
- . « Pharmacovigilance risk assessment committee (PRAC) ». Consulté le 20 octobre 2017. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000537.jsp&mid=WC0b01ac058058cb18.
- Eve drug. « My ereport ». Consulté le 20 octobre 2017. <http://www.myereport.eu/>.
- Lacroix, I., E. Guillon, C. Damase-Michel, et J.-L. Montastruc. « Cyberpharmacovigilance : what is the usefulness of the social networks in pharmacovigilance ? » *Thérapie* 71, n° 2 (2016): 235- 39. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2015.09.002>.
- Laroche, ML., A. Batz, H. Géniaux, C. Féchant, L. Merle, et P. Maison. « Pharmacovigilance in Europe : place of the pharmacovigilance risk assessment committee (PRAC) in organisation and

- decisional processes ». *Thérapie* 71, n° 2 (2016): 161-69. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.02.008>.
- Ministère de la santé. Article r5121-150, R5121-150 Code de la santé publique §. Consulté le 19 octobre 2017. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006914902>.
- . Article r5121-152, R5121-152 Code de la santé publique §. Consulté le 22 octobre 2017. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000028083982&cidTexte=LEGITEXT000006072665>.
- . Article r5121-153, R5121-153 Code de la santé publique §. Consulté le 22 octobre 2017. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006914905>.
- . Article r5121-158, R5121-158 Code de la santé publique §. Consulté le 26 octobre 2017. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006914911>.
- . Article r5121-159, R5121-159 Code de la santé publique §. Consulté le 26 octobre 2017. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006914912>.
- . Article r5121-161, R5121-161 Code de la santé publique §. Consulté le 26 octobre 2017. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000026596852&cidTexte=LEGITEXT000006072665>.
- . Décret n° 2011-655 du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement par les patients ou les associations agréées de patients d'effets indésirables susceptibles d'être liés aux médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique, 2011-655 § (2011). <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024153599>.
- . Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance, 2012-1244 § (2012). <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2012/11/8/AFSP1232131D/jo/texte>.
- . Décret n° 2014-73 du 30 janvier 2014 relatif à l'harmonisation des sanctions pénales et financières applicables aux produits de santé et aux modalités de mise en œuvre des sanctions financières, 2014-73 § (2014). <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2014/1/30/AFSP1328558D/jo/texte>.
- . Décret n°82-682 du 30 juillet 1982 relatif à l'organisation de la pharmacovigilance, 82-682 § (1982). https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000000313499.
- . Décret n°84-402 du 24 mai 1984 portant application de l'art. l605 du code de la santé publique et relatif à la pharmacovigilance, 84-402 § (1984). https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000000882402.
- . Décret no 95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie: décrets en conseil d'état), 95-278 § (1995). <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000531081>.
- . Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, 2011-2012 § (2011). <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025053440>.
- . Organisation de la pharmacovigilance, Pub. L. No. Arrêté du 2 décembre 1976. Consulté le 22 octobre 2017. https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000000488233.
- . « Signalement ». Consulté le 6 août 2017. <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr>.
- Montastruc, J. -L. « De la pharmacovigilance à la pharmacoépidémiologie et aux plans de gestion des risques ». *La revue de médecine interne* 30 (2009): S281-90. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2009.07.004>.

- Touche, C. « My ereport ©, une application au service de la santé publique ». *La revue de l'infirmière* 66, n° 231 (2017): 35- 36. <https://doi.org/10.1016/j.revinf.2017.02.031>.
- Vial, T. « French pharmacovigilance: missions, organization and perspectives ». *Thérapie* 71, n° 2 (2016): 143- 50. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.02.029>.

Table des figures

Figure 1 : Profil des déclarants des cas d'effets indésirables enregistrés dans la base nationale de Pharmacovigilance en 2016	6
Figure 2 : Extrait de l'article de Ormsby, paru dans le <i>British Medical Journal</i> en 1877, précisant les incidences des décès en présence de chloroforme et d'éther	8
Figure 3 : Les découvertes de Félix Hoffmann en août 1897. Bouteille d'HEROÏN® vendue par Bayer (1895-1900) : disponible en pharmacie, elle contenait 5% d'héroïne pure.....	9
Figure 4 : Signature de l'amendement Kefauver-Harris par le Président J.-F. Kennedy en 1962 (en présence du Dr Frances Oldham Kelsey). Avec l'aimable autorisation de C. Kelly (<i>Office Media Affairs, Office of External Affairs, Food and Drug Administration, États-Unis</i>)	10
Figure 5 : Les dates essentielles de la Pharmacovigilance en France.....	11
Figure 6 : Organisation de la Pharmacovigilance	12
Figure 7 : L'Agence Européenne des Médicaments	13
Figure 8 : Évolution des déclarations d'effets indésirables enregistrés par les CRPV.....	17
Figure 9 : Évolution des déclarations d'effets indésirables par les patients	18
Figure 11 : Les acteurs de la Pharmacovigilance. ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; EMA : <i>European Medicines Agency</i> ; OMS: Organisation mondiale de la santé ; PV: Pharmacovigilance	19
Figure 12 : Les six CRPV d'Ile de France	22
Figure 13 : Mon signalement en bref (site signalement-sante.gouv.fr).....	28
Figure 14 : Application My eReport accessible sur un smartphone.....	30
Figure 15 : Processus décisionnel en Pharmacovigilance européenne. AMM: autorisation de mise sur le marché ; CHMP : <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; CMDh : <i>Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human</i> ; DC : procédure d'enregistrement en décentralisé ; PASS : études de sécurité post-AMM ; PGR : plan de gestion du risque ; PRAC : <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> ; PSUR/PBRER : rapport périodique d'évaluation du bénéfice/risque ; PV : pharmacovigilance ; RM : procédure d'enregistrement en reconnaissance mutuelle	33

Table des tableaux

Tableau 1 : Les effets indésirables déclarés à l'ANSM entre 2012 et 2016	16
Tableau 2 : Procédures d'enregistrement des médicaments	34

Annexes

Annexe 1 : Résumé des procédures de déclarations d'effets indésirables médicamenteux

Exemple :

Je suspecte un lien entre la prise d'un médicament et une manifestation anormale qu'elle soit cutanée, digestive, neurologique ou autre et je suis chirurgien-dentiste travaillant à Montrouge (92120)

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

-courrier postal : simple lettre ou en remplissant la fiche de déclaration de pharmacovigilance (voir annexe 1) à l'adresse suivante :

Centre Régional de Pharmacovigilance
Hôpital Européen Georges Pompidou
20-40, rue Leblanc 75015 Paris

-appel téléphonique : tel CRPV de l'Hôpital Georges Pompidou : 01.56.09.39.91 (permanence téléphonique)

-fax : CRPV de l'Hôpital Georges Pompidou : 01.56.09.39.92

-courrier électronique : crpv.hegp@egp.aphp.fr

-site internet : <http://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr>

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

Ou sur le site de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/\(offset\)/4](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/(offset)/4)


L'idéal reste, bien sûr, l'utilisation du formulaire de pharmacovigilance (annexe 2) qui sera adressée au CRPV par courrier postal ou électronique.

Une déclaration doit comporter au minimum les informations suivantes :

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

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

Annexe 2 : Fiche CERFA N°10011*01 (Formulaire de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit de santé).



Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du Code de la Santé Publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 35 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU CRPV DONT VOUS DÉPENDEZ GÉOGRAPHIQUEMENT

Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

Patient traité

Nom (3 premières lettres) [] [] []

Prénom (première lettre) []

Sexe F M

Poids [] kg Taille [] m

Date de Naissance

Jour mois année

Où

Age [] ans

Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus :

par le nouveau-né

directement

via l'allaitement

par la mère durant la grossesse lors du [] trimestre

si disponible, indiquer le date des derniers signes

par le père

Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)

Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication <small>Préciser si ATU ou RTU le cas échéant</small>
1					
2					
3					
4					
5					
6					

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple médicament dérivé du sang ou vaccin, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration associée de produits sanguins labiles préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot

Déclaration d'hémovigilance : oui non

Effet

Département de survenue []

Date de survenue

Jour mois année

Durée de l'effet [] ans

Nature et description de l'effet :
Utiliser le cadre ci-après

Gravité

Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation

Incapacité ou invalidité permanente

Mise en jeu du pronostic vital

Décès

Anomalie ou malformation congénitale

Autre situation médicale grave

Non grave

Evolution

Guérison

sans séquelle

avec séquelle

en cours

Sujet non encore rétabli

Décès

dû à l'effet

auquel l'effet a pu contribuer

sans rapport avec l'effet

Inconnue

Description de l'effet indésirable

Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :

- *après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)*
- *s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou de s) médicament(s) (préciser lesquels)*
- *si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.*

Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de la Faculté de Chirurgie dentaire
de l'Université Paris Descartes

Docteur Charles Daniel ARRETO

Professeur Louis MAMAN

Vu, le Président de l'Université Paris Descartes
Professeur Frédéric Dardel
Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Louis MAMAN

Implication du chirurgien-dentiste dans le système de pharmacovigilance

Résumé :

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) définit la pharmacovigilance comme "la surveillance du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation de médicaments". La pharmacovigilance se base principalement sur le recueil des effets indésirables liés aux médicaments via les notifications spontanées des professionnels de santé, des patients, des industriels.

Chaque année, environ 50 000 effets indésirables survenant en France sont collectés par les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV); En France, on estime à plus de 100 000, les hospitalisations causées annuellement par les effets indésirables graves (EIG), dont 50 % peuvent être considérés comme évitables.

Ces effets indésirables constituent donc un véritable problème de santé publique eu égard aux séjours hospitaliers, à la charge financière et souvent à la mortalité associée.

L'objectif de ce travail est de connaître le rôle du chirurgien-dentiste par rapport à la Pharmacovigilance et donc son implication dans ce système.

Discipline :

Santé publique et prévention

Mots clés fMesh et Rameau :

Effets secondaires indésirables des médicaments -- Dissertations universitaires ; Systèmes de signalement des effets indésirables des médicaments -- Dissertations universitaires ; Pharmacovigilance -- Thèses et écrits académiques ; Santé publique bucco-dentaire -- Thèses et écrits académiques

Université Paris Descartes
Faculté de Chirurgie dentaire
1, rue Maurice Arnoux
92120 Montrouge