

# Pharmacovigilance: principes de base et cas cliniques

# Définitions et historique

# Pharmacovigilance

- La **détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention** des effets indésirables médicamenteux
- “ ... or any other drug-related problem”

# Effet indésirable médicamenteux

« Toute **réponse** à un médicament qui est **nocive et non recherchée** survenant à des doses normalement utilisées chez l'homme ... »

# Classification

- Type A: „augmented“ - propriétés pharmacol., dose-dép.
- Type B: „bizarre“ - immunol., idiosyncrasique, dose-indép.
- Type C: „continuous or chronic“ - accumulation dose
- Type D: „delayed“ – carcinogénicité, tératogénicité
- Type E: „end of use“ – synd. sevrage – effet rebond

# Pourquoi?

- EIM: cause importante d'hospitalisation et morbidité pendant l'hospitalisation
- Méta-analyse US: incidence globale EIM = 15.1%
  - 6.7% sérieux; 4.7% ont causé l'hospitalisation et 2.1% sont survenus à l'hôpital
  - Par extrapolation: EIM = 4<sup>ème</sup>-6<sup>ème</sup> cause de mortalité aux USA en 1994
- Etude UK: 18'820 patients admis à l'hôpital
  - 6.5% des admissions dues à un EIM



# Thalidomide et phocomélie

## A Study of the German Outbreak of Phocomelia

The Thalidomide Syndrome

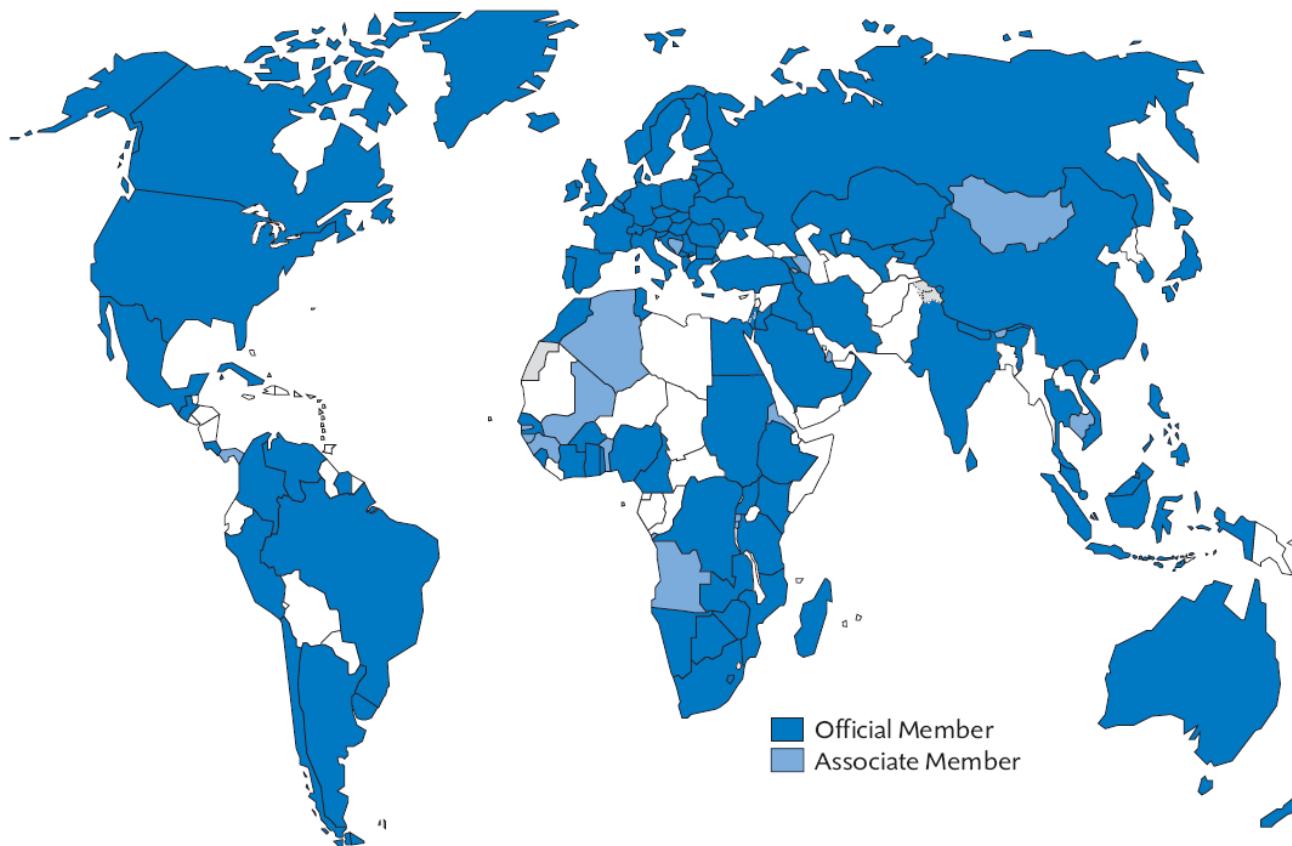
*Helen B. Taussig, M.D., Baltimore*

J.A.M.A., June 30, 1962

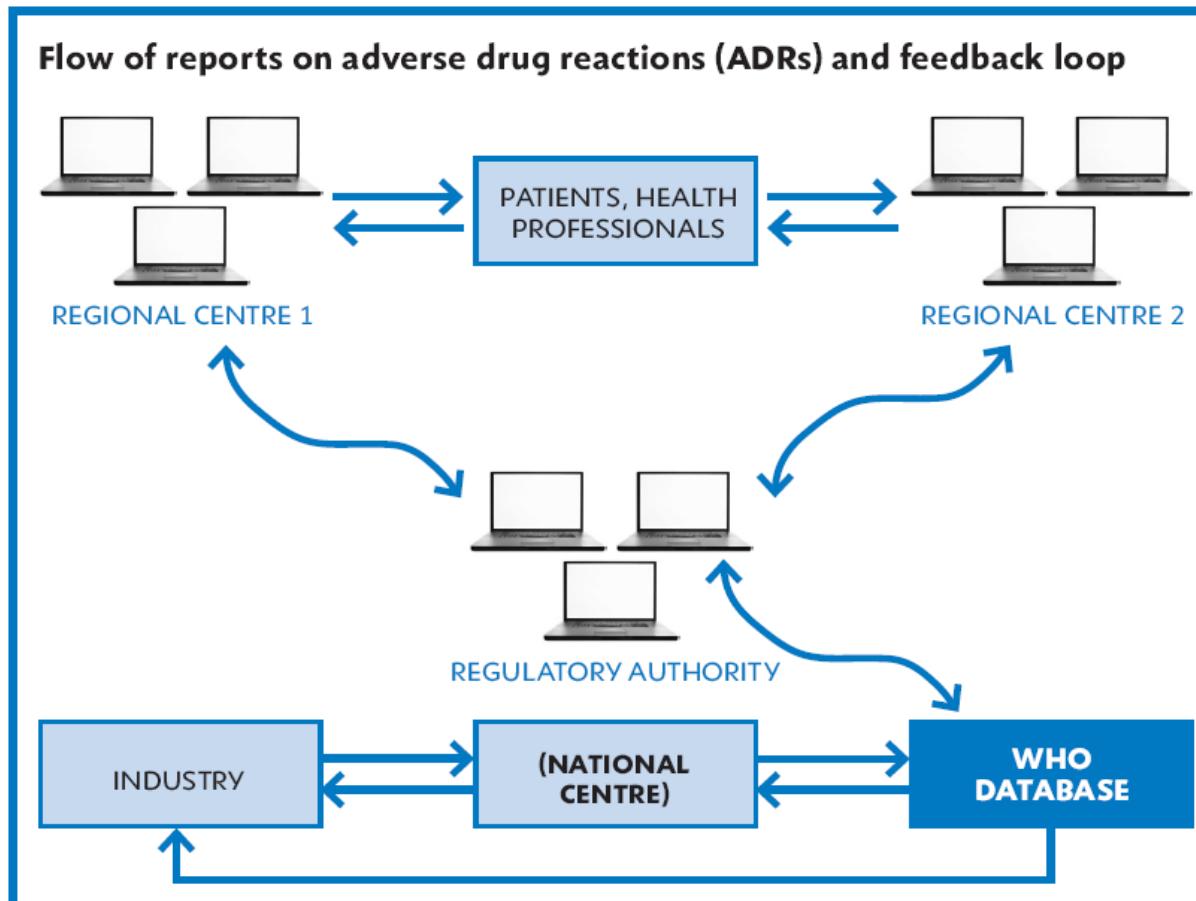


# Programme de l'OMS

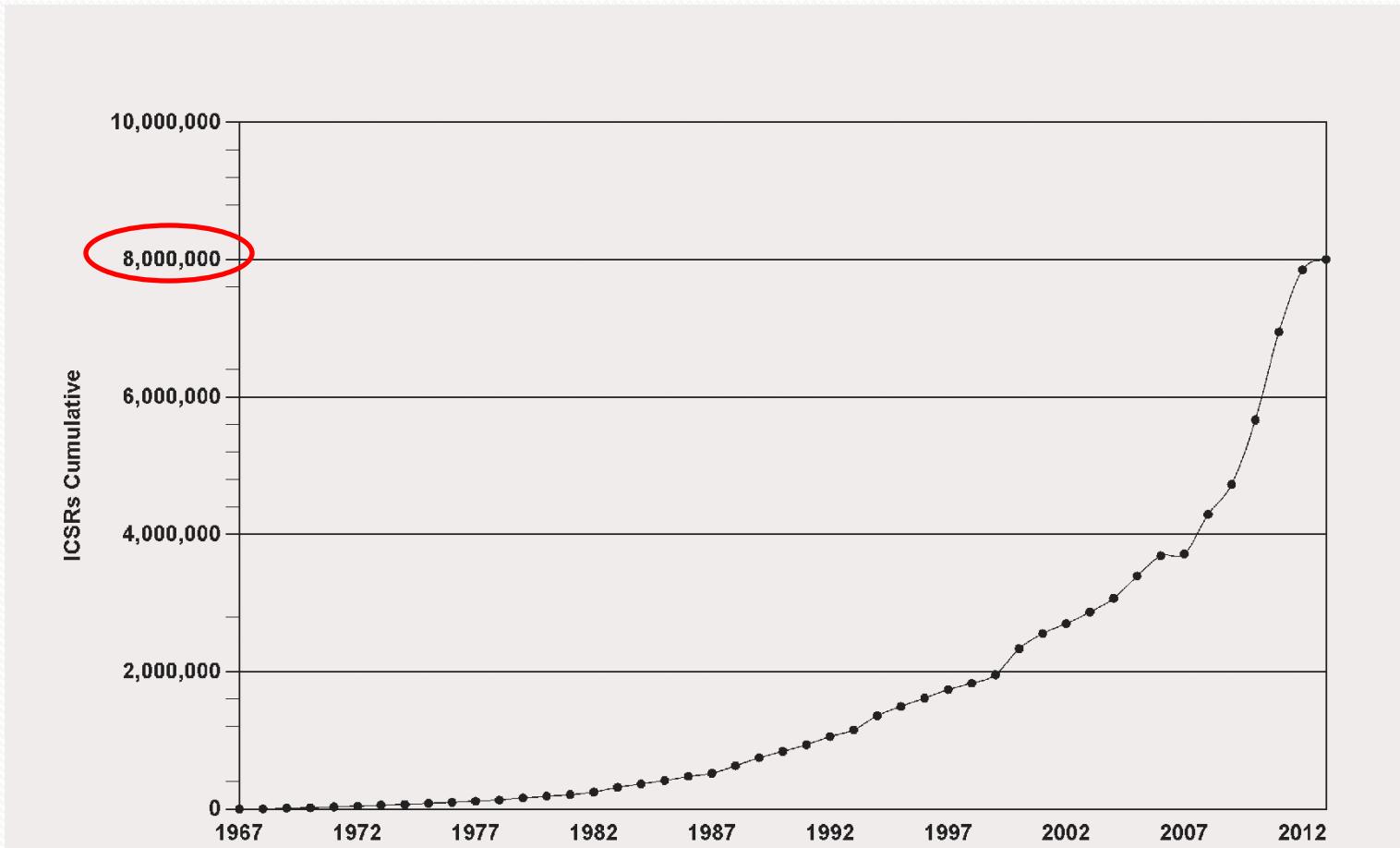
Countries in the WHO Programme for International Drug Monitoring, December 2010



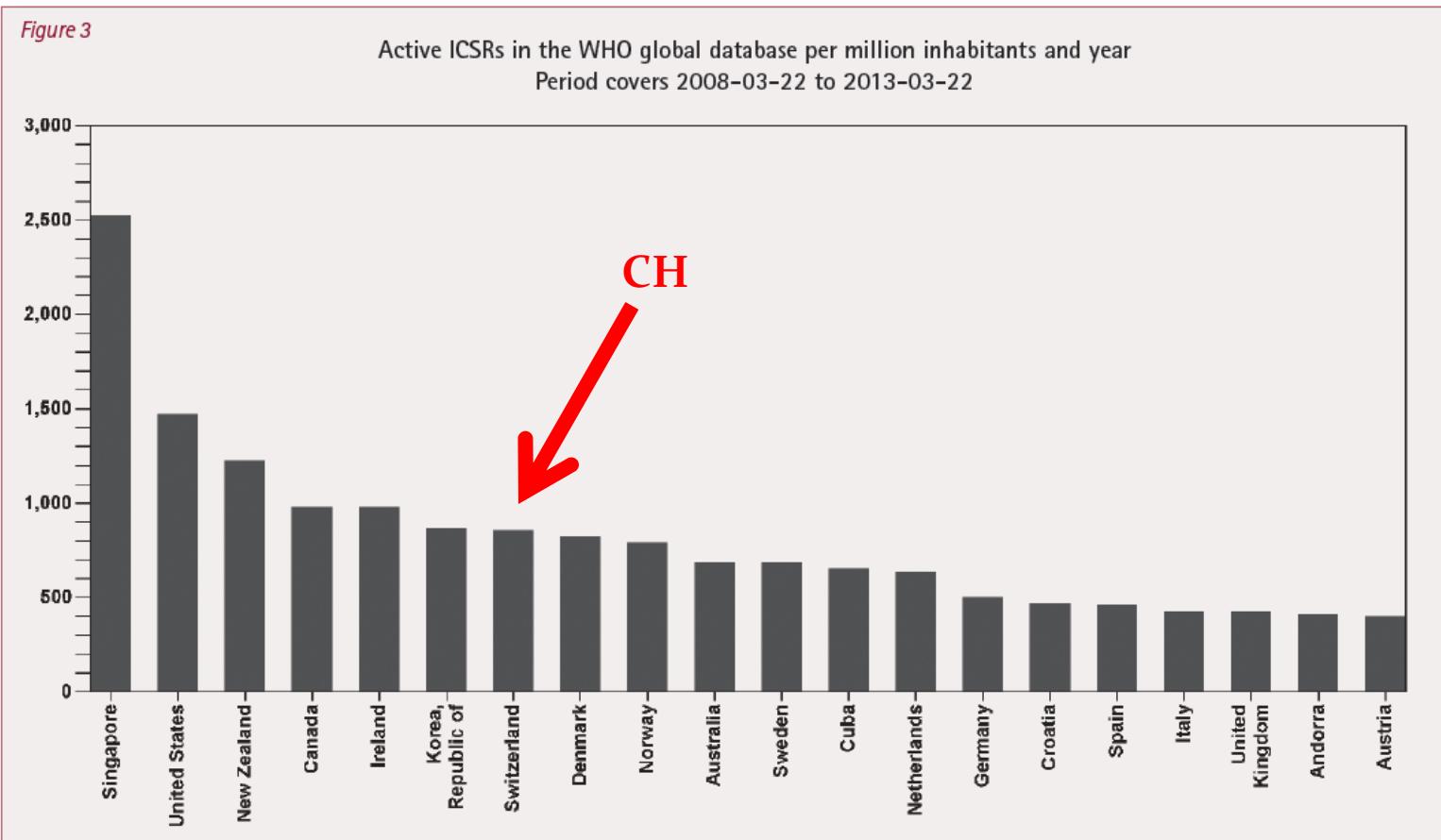
# Flux des annonces



# Vigibase: 8 millions de cas



# Contribution des pays

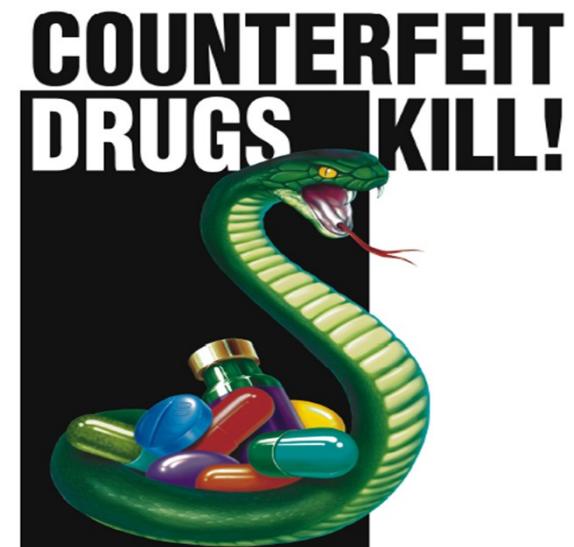


# Pharmacovigilance

- « La détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables médicamenteux »
- « ... or any other drug-related problem »
  - Erreurs d'administration
  - Défaut de qualité
  - Abus, dépendance, toxicomanie
  - Intoxications
  - Contrefaçons

# Contrefaçon

- Médicaments délibérément et frauduleusement étiquetés pour tromper sur leur identité/origine
- Types:
  - Copie avec nom modifié: Nivaquine®/ Nirupquin®
  - Sous-dosage délibéré
  - Qualité médiocre (impuretés)
  - Ø principe actif tel que déclaré
  - PA autres



# Cas clinique

- 2007, USA
- Patients d'hémodialyse
- Réactions aiguës de type allergique, peu après le début de la dialyse
  - Gonflement du visage
  - Tachycardie
  - Hypotension
  - Urticaire
  - Nausées



# Investigations

- Point commun: héparine Baxter
- 574 cas rapportés à la FDA
  - 75% sous héparine Baxter
  - 94 décès
- Retrait de nombreux lots dans le monde, y compris HBPM
- Héparine d'origine chinoise



# Fabrication héparine

- À partir de muqueuse intestinale porc
- Chine: ~ 50% production mondiale héparine brute



# Investigations (2)

- 2 contaminants
  - Chondroïtine persulfatée (CPS), 15-45%
  - Sulfate de dermatane
- CPS
  - Structure proche de l'héparine → non détectable par contrôle qualité classique
  - Ni contaminant naturel, ni susceptible de se former lors du processus de fabrication
  - Ajout délibéré?

# Extension de la notion de médicament

- Phytothérapie

- Médecines traditionnelles et complémentaires
- Produits sanguins
- Produits biologiques
- Vaccins



# Phytothérapie

- 17 milliards \$ dépensés aux USA
- 70% des Allemands déclarent en avoir utilisé
- Souvent considéré comme « dénué de risque »
- 34'000 rapports attribués uniquement à des plantes dans la base de l'OMS (2012)
- Guidelines de l'OMS en 2004

# Challenges de la phytothérapie

- Méconnaissance des professionnels de santé et des patients
- Nombreux composants chimiques, influence de:
  - Origine
  - Partie de la plante
  - Stockage, extraction
- Problèmes de qualité
  - Matière première/fabrication de mauvaise qualité
  - Contaminants
  - Problèmes d'identification et de nomenclature



# Complexité nomenclature

Nom commun	Nom botanique	Lien chimique
Ginseng	<i>Panax ginseng</i> Meyer	Standard
Ginseng américain	<i>Panax quinquefolius</i> L.	Similaire
Ginseng du Népal	<i>Panax pseudoginseng</i> Wall	Similaire
Ginseng de Sibérie	<i>Eleutherococcus senticosus</i>	Différent
Ginseng ayurvédique	<i>Withania somnifera</i> (L.) Dunal	Différent
Ginseng des Andes	<i>Lepidium meyenii</i> Walpers	Différent

# Cas clinique

- Belgique, 1992
- Femmes jeunes avec fibrose interstitielle rénale → insuffisance rénale terminale
- Point commun: traitement contre la surcharge pondérale



# Investigations

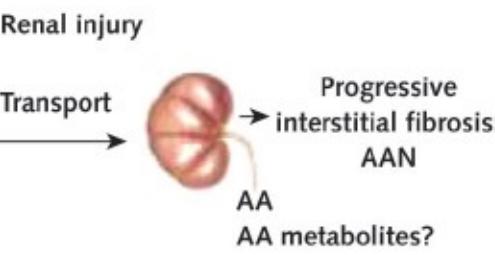
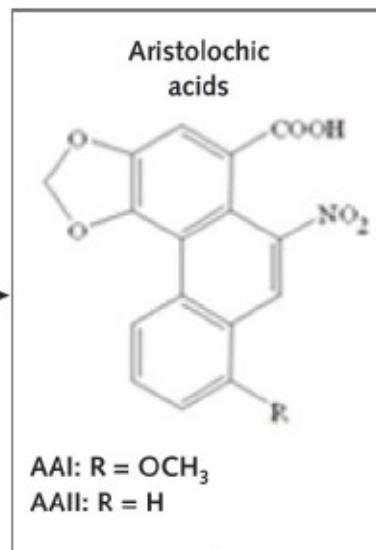
- Capsules à base d'herbes chinoises: *Stephania tetrandra* et *Magnolia officinalis*
- Consommées par 1500-2000 patients en Belgique
  - ~ 100 patients avec insuffisance rénale, dont 70% phase pré- ou terminale
- Analyse des capsules:
  - Ø tetrandrine (alcaloïde de *S. tetrandra*)
  - Présence d'acides aristolochiques
- Néphropathie aux acides aristolochiques

# Investigations (2)

- Médecine chinoise: famille des Fang ji
  - *Stephania tetrandra* (Han Fang-ji)
  - *Aristolochia fangchi* (Guang Fang-ji)
- Confusion entre les 2 espèces → remplacement de *S. tetrandra* par *A. fangchi*



Products containing aristolochic acids



# Problématique

# Limites des essais cliniques

	<b>Essais cliniques</b>	<b>« Vraie vie »</b>
Nombre de patients	Centaines, milliers	Milliers, millions
Durée	Semaines, mois	Années
Population	∅ Femmes enceintes, enfants, personnes âgées	Tous
Co-médications, co-morbidités	Evitées	Présentes
Dose	Fixe	Variable (compliance)
Conditions	Rigoureuses, nombreuses informations	Flexible, moins d'informations

# Détection des EI

Fréquence de l'EI	Fréquence dans la population générale	Nombre de patients à exposer
1/100	0	360
	1/10'000	520
	1/1'000	730
	1/100	2'000
1/500	0	1'800
	1/10'000	3'200
	1/1'000	6'700
	1/100	35'900
1/1'000	0	3'600
	1/10'000	7'300
	1/1'000	20'300
	1/100	136'400
1/5'000	0	18'200
	1/10'000	67'400
	1/1'000	363'000
	1/100	3'255'000

# Inconnues lors de la mise sur le marché

- effets indésirables inattendus
- fréquence < 1-2 %
- enfants, personnes âgées, grossesse, ...
- co-morbidités
- co-médications: interactions
- autres indications
- autres doses
- traitement à long terme

# Retraits du marché US 1980-2009

- 740 médicaments approuvés
- 110 retraits (16%)
- Dont 26 pour des raisons de sécurité (22%)
  - Durée médiane avant retrait: 5.9 ans
  - EI concernés: hépatique, cardiovasculaire, gastro-intestinal, allergique
- Autres raisons: principalement commerciales!

# Quelques exemples

Médicament	Mise sur marché	Retrait	Raison
Terfénadine	1985	1998	↑ QT, TV
Bromfenac	1997	1998	Hépatites
Astémizole	1998	1999	Arythmies
Etretinate	1986	1999	Tératogénicité
Cisapride	1993	2000	Arythmies
Cerivastatine	1997	2001	Rhabdomyolyses
Rofecoxib	1999	2004	Infarctus, AVC
Sibutramine	1997	2010	Infarctus, AVC
Aprotinine	1993	2007	↑ Mortalité

# Inconnues lors de la mise sur le marché

- effets indésirables inattendus
- fréquence < 1-2 %
- enfants, personnes âgées, grossesse, ...
- co-morbidités
- co-médications. **interactions**
- autres indications
- autres doses
- traitement à long terme

# Cas clinique

- Patiente 46 ans
- Le **28.04**: nausées, état confusionnel et sudations
- Signale depuis 2 jours fatigue, vertiges, tremblements
- Status:
  - afébrile, normocarde et normotendue
  - neuro: désorientée, ralentissement psychomoteur
  - mydriase
  - myoclonies généralisées aux 4 membres + hypertension rigide
- Suspicion clinique de syndrome sérotoninergique → transfert aux urgences

# Traitements

## Dépression

- **escitalopram** (Cipralex<sup>®</sup>) 10 mg 2x/j

## HIV

- **darunavir** (Prezista<sup>®</sup>) 600 mg 2x/j **dès le 25.04**
- **ritonavir** (Norvir<sup>®</sup>) 100 mg 2x/j **dès le 25.04**
- emtricitabine + tenofovir (Truvada<sup>®</sup>) 1 cpr/j dès le 25.04

## Dépendance

- morphine (Kapanol<sup>®</sup>) 340 mg matin + 320 mg soir

## RGO

- **esoméprazole** (Nexium<sup>®</sup>) 40 mg/j **dès le 22.04**

## Autres

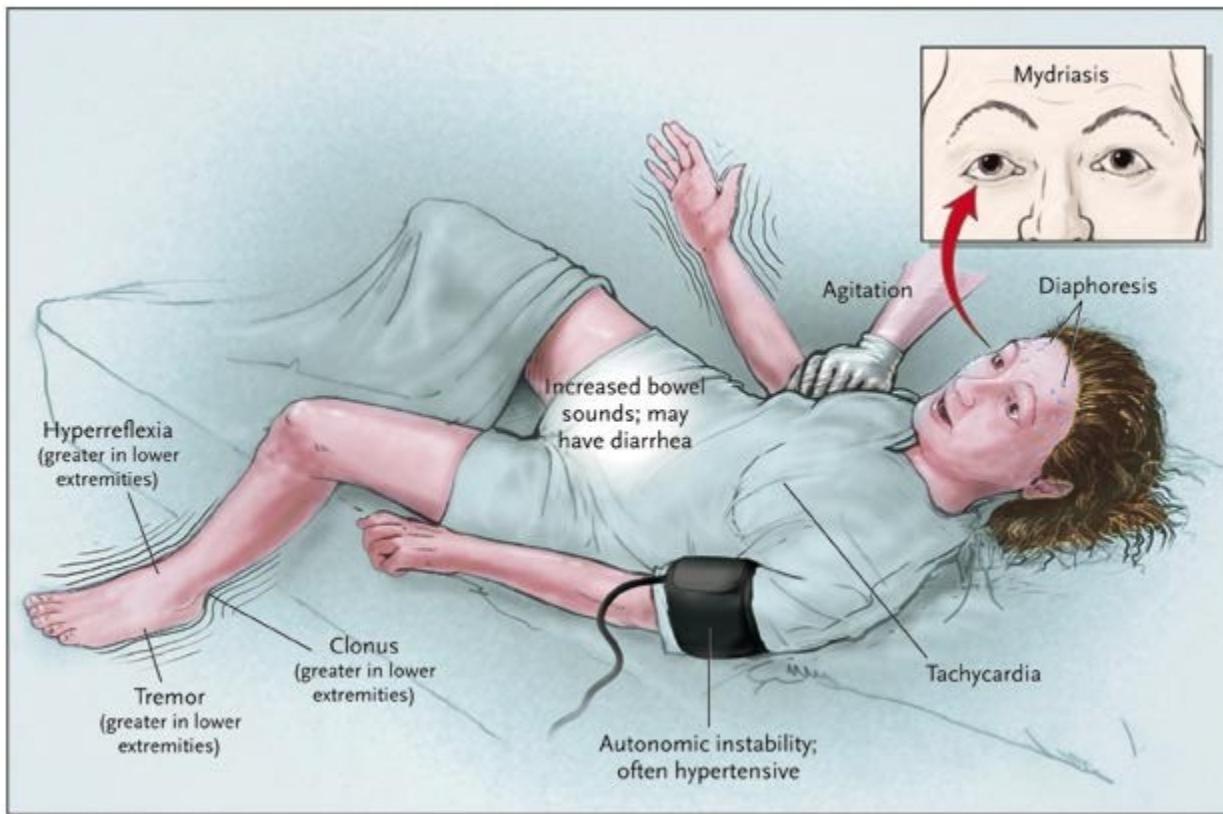
- atovaquone (Wellvone<sup>®</sup>), norfloxacine (Noroxin<sup>®</sup>), oxazépam (Anxiolit<sup>®</sup>), flunitrazépam (Rohypnol<sup>®</sup>), spironolactone (Aldactone<sup>®</sup>), torasémide, lactilol (Importal<sup>®</sup>), salmeterol + fluticasone (Seretide<sup>®</sup>), mométasone (Nasonex<sup>®</sup>)

# Questions

- Quels effets indésirables annoncez-vous ?
- Médicaments suspectés / concomitants ?
- Interactions médicamenteuses?
- Imputabilité ?
- Quels examens complémentaires pourraient être contributifs ?



# Syndrome sérotoninergique, rappel



# Médicaments associés à un syndrome sérotoninergique

## Antidépresseurs

- SSRI, IMAO, Autres

## Analgésiques

- Fentanyl, Tramadol, Dextrométhophan...

## Antiémétiques

- Setrons, Métoclopramide

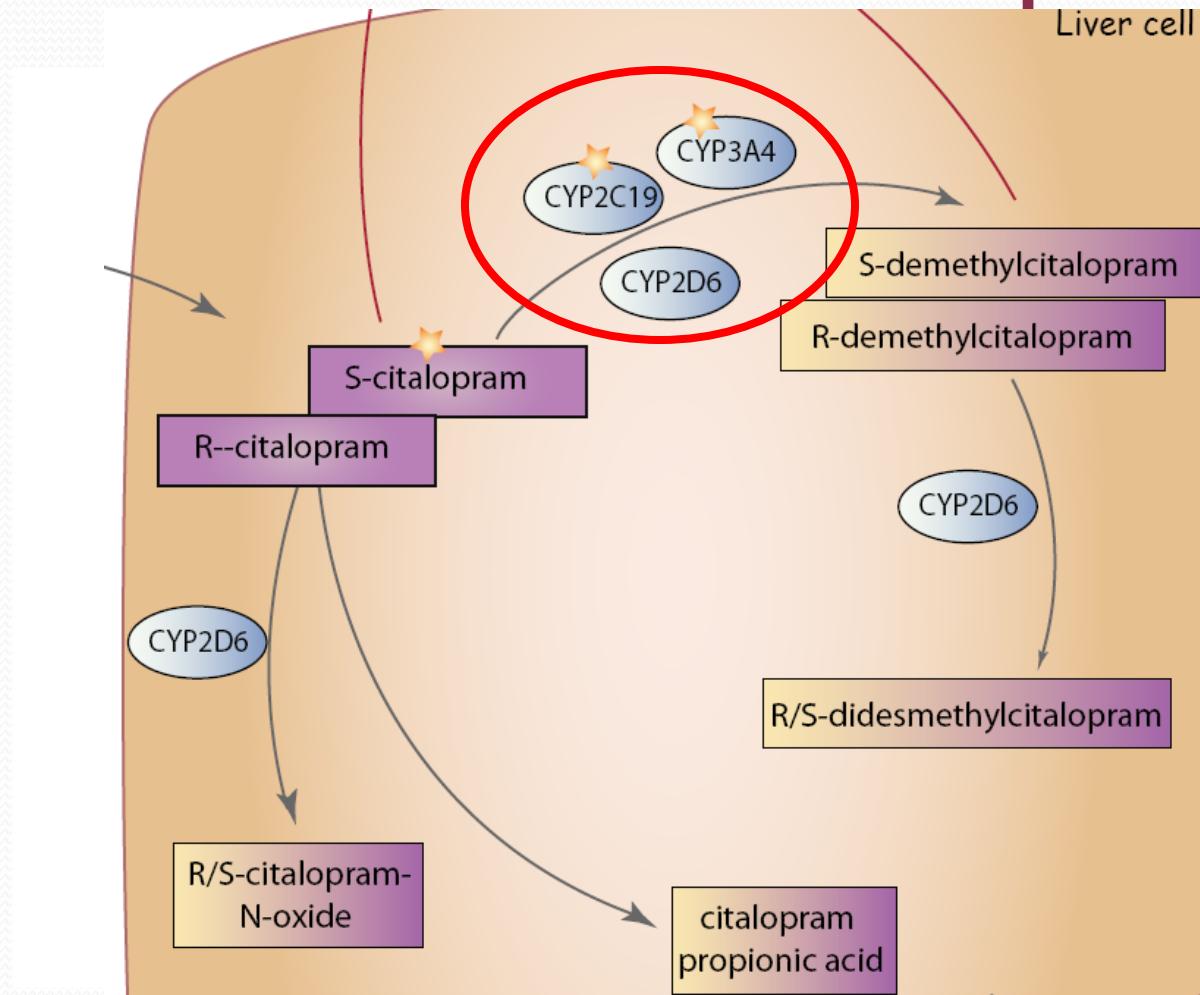
## Autres

- Drogues: LSD, ecstasy
- Phytothérapie: ginseng, millepertuis

## Interactions

- Pharmacocinétique: citalopram + fluconazole
- Pharmacodynamique: tramadol + SSRI

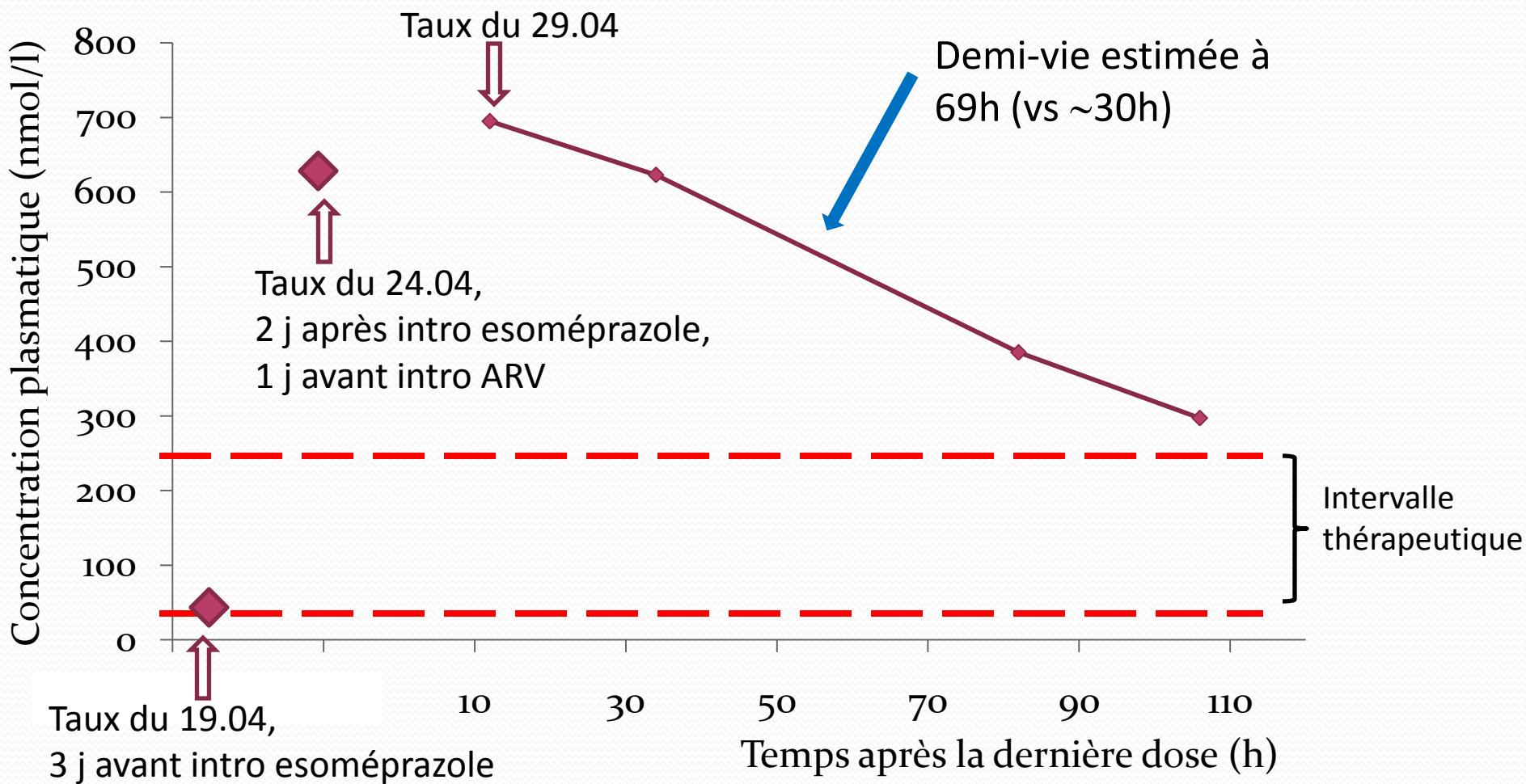
# Métabolisme escitalopram



# Interactions pharmacocinétiques

- Darunavir
  - inhibiteur puissant du **CYP3A4**
- Ritonavir
  - inhibiteur puissant des **CYP3A4** et 2B6
  - inhibiteur faible des CYP2C9 et 2D6
- Esoméprazole
  - Inhibiteur puissant du **CYP2C19**

# Suivi des taux plasmatiques d'escitalopram



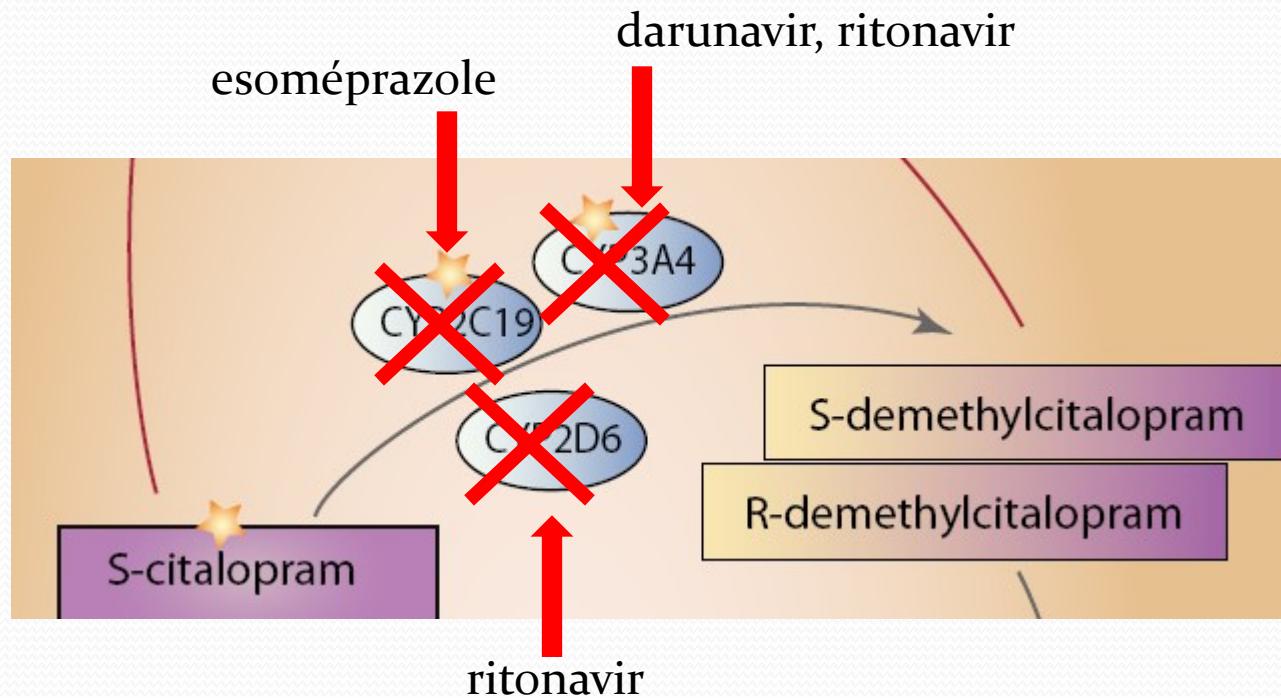
# Génotype & phénotype

Enzyme	Génotype	Phénotype prédit
CYP2C9	* <sub>1</sub> /* <sub>1</sub>	Bon métaboliseur
CYP2C19	* <sub>1</sub> /* <sub>2</sub>	Bon métaboliseur
CYP2D6	* <sub>5</sub> /* <sub>10</sub>	Métaboliseur intermédiaire
CYP3A4	-	-

CYP2C19: allèle \*<sub>2</sub> associé à une perte d'activité

CYP2D6: allèle \*<sub>5</sub> associé à une perte d'activité  
allèle \*<sub>10</sub> associé à une activité intermédiaire

# En résumé



↑ Concentration  
escitalopram

↑ « tonus »  
sérotoninergique

Syndrome  
sérotoninergique

# Législation et organisation en Suisse

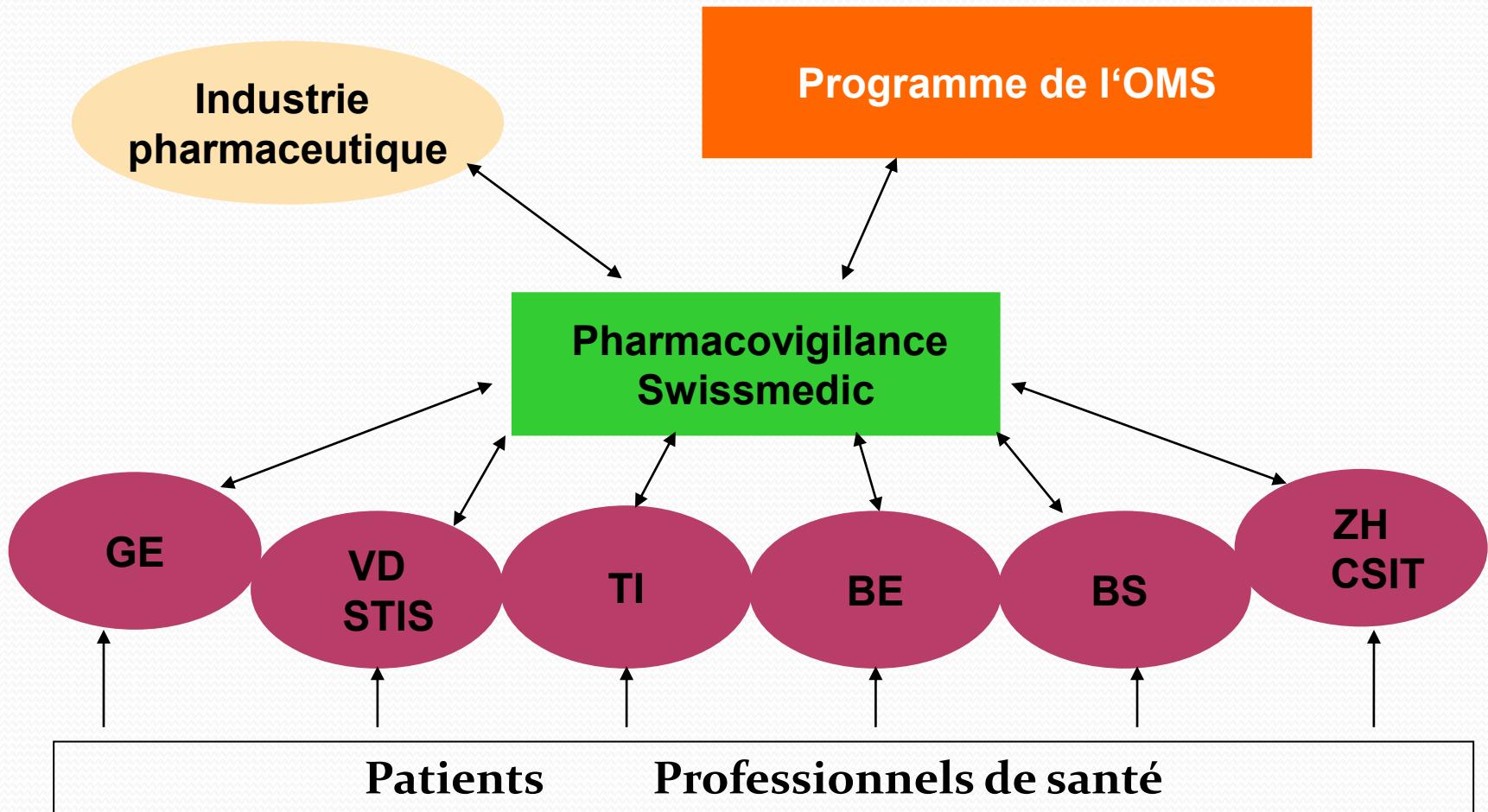
# Loi sur les produits thérapeutiques (LPTh)

- But: mise sur le marché de produits thérapeutiques de qualité, sûrs et efficaces
- Institut (Swissmedic)
  - Sécurité des produits thérapeutiques
  - Collecte et évaluation des annonces
  - Mesures administratives nécessaires
  - Information du public

# Loi sur les produits thérapeutiques (LPTh)

- Professionnels de santé
  - Quiconque administre ou remet, à titre professionnel, des produits thérapeutiques est **tenu d'annoncer**
- Consommateurs, patient
  - Droit d'annoncer

# A qui annoncer?



# Que et quand annoncer?

- EI graves
- EI nouveaux (inconnu/mal connu)
- EI d'un nouveau médicament (<5 ans)
- Fréquence augmentée
- Tératovigilance
- Défauts de qualité

< 15 jours si grave, sinon <60 jours

# El graves

- Décès, état critique (« life-threatening »)
- Hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation
- Handicap permanent ou sérieux
- Intérêt médical particulier (« medically important »)
- Cas d'abus, dépendance, toxicomanie

# Cas clinique

- Patiente 46 ans
- Sous Elyfem® (lévonorgestrel + éthinylestradiol) depuis mi-juin 2013 pour des règles irrégulières
- Douleurs à l'épaule G le 16.07
- Consulte son médecin ttt le 29.07 pour persistance des douleurs
- CT thoracique le 16.08 → embolie pulmonaire
- Hospitalisation du 16 au 19.08

# Evènements thromboemboliques et contraceptifs

- EI rares mais sérieux

	Odds ratio
OR global (user vs non user)	3.41
Impact durée	5.28 (< 1 an) vs 3.52 (> 1 an)
2 <sup>ème</sup> génération	2.92
3 <sup>ème</sup> génération	4.73
Molécules plus récentes (ex.: drospirenone)	3.44

# Impact sur les ventes (France)

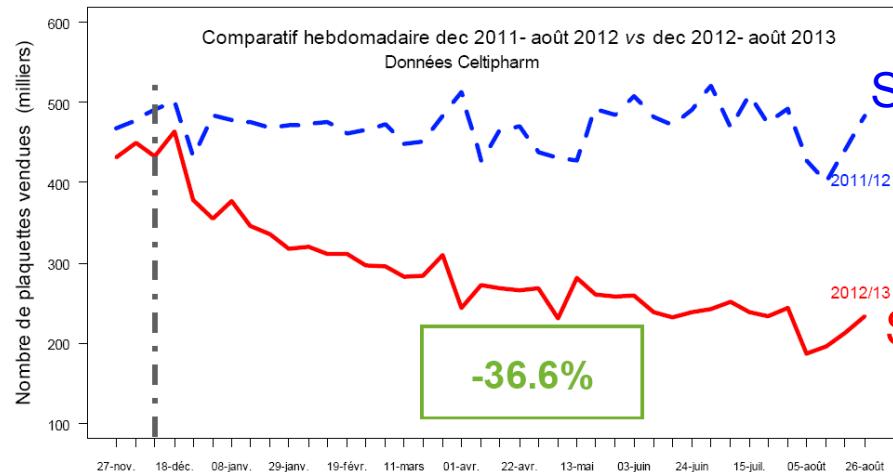


Figure 1 : Ventes de COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération

1<sup>ère</sup> & 2<sup>ème</sup> génération →

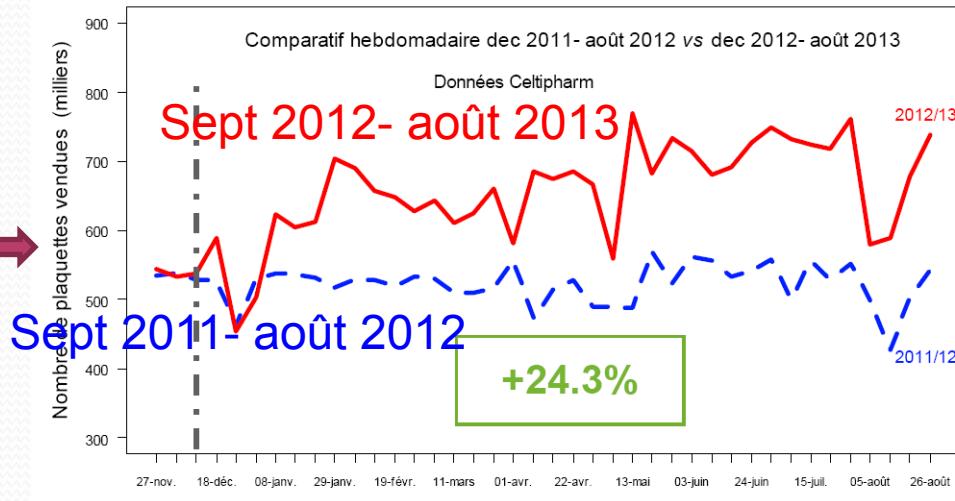


Figure 2 : Ventes de COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération

# Quoi?

- Eléments d'une annonce

# Effet(s) indésirable(s)

- Description et chronologie
  - signes & symptômes, délai d'apparition
  - labo & examens complémentaires
  - mesures prises et évolution
  - « dechallenge », « rechallenge »
  - outcome, catamnèse

# Médicament(s)

- Début - fin – traitement poursuivi ?
- Suspectés, concomitants
- Interactions PK, PD
- Vaccins, produits biologiques, défauts de qualité  
→ n° lot

# Autres éléments

- Facteurs prédisposants
  - Allergie, IR, atteintes hépatiques, hypertension, OH
  - autres ATCD relevant selon EI(s) annoncés
- Diagnostic différentiel
  - autres étiologies
  - Labo & examens complémentaires (sérologies, biopsie, US, CT,...)

# Imputabilité (1)

- Etablissement du lien de causalité entre une manifestation clinique et un médicament
  - Certaine
  - Probable
  - Possible
  - Improbable
  - Inclassifiable

# Imputabilité (2)

- Possible
  - Relation temporelle
  - Cause non médicamenteuse possible
- Probable
  - Relation temporelle
  - Amélioration après déchallenge
  - Pas de cause non-médicamenteuse
- Certaine
  - Relation temporelle
  - Amélioration après déchallenge
  - Réapparition lors de réexposition

# Limitations

# annonces spontanées

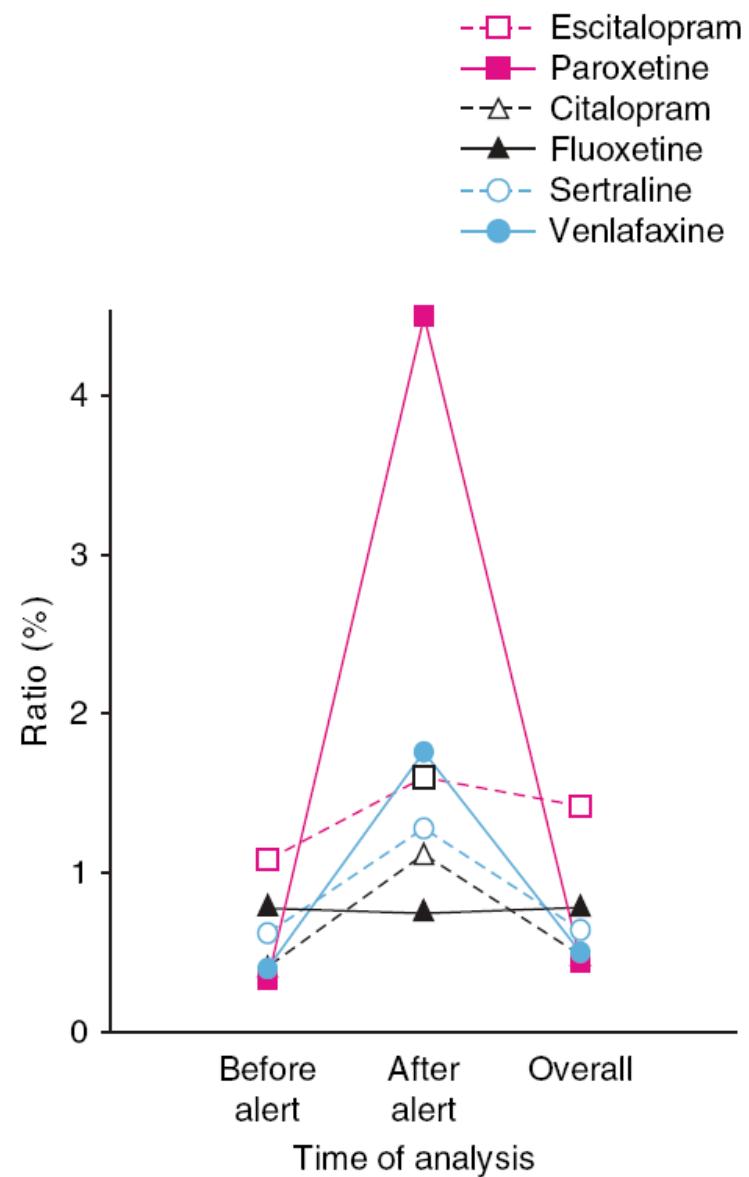
- Avantages
  - Peu coûteux
  - Permet de détecter des EI très rares dans un contexte d'utilisation à grande échelle
  - Surveillance de tous les médicaments durant tout leur cycle de vie
- Désavantages
  - Données incomplètes (qualité et quantité)
  - « Underreporting »
  - Fréquences non calculables
  - Biais

# Biais de notoriété

- Probabilité plus forte d'être rapporté si le cas est exposé à un facteur connu ou perçu comme pouvant être la cause de l'évènement

# SSRI et suicide

- UK, 2003: émission de la BBC puis alerte de l'agence des médicaments sur « paroxétine et suicide »
- « reporting odds ratio: suicide/ autres annonces \*100
  - Citalopram: 3 suicides et 30 autres annonces d'EI  
➔ Ratio = 10%





# Take home message

# Conclusions

- Se préoccuper en permanence des EI → surtout après mise sur le marché!
  - Essais cliniques peu adaptés à l'étude des EI
- « Case reports », notifications spontanées: piliers de la pharmacovigilance
  - Quelques observations troublantes suffisent à alerter
- Qualité des informations fournies
  - Chronologie, co-morbidités, interactions
- Extension de la pharmacovigilance
  - Surdosage, interactions, phytothérapie, inefficacité

ON NE VA PEUT-ÊTRE  
PAS DÉRANGER LA  
COMMUNAUTÉ MÉDICALE  
POUR UNE RÉACTION  
AUSSI RIDICULE !



# 30 Years of Essential Medicines



## Safety comes first

La seguridad es lo primero

La sécurité d'abord