

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

[illegible]

- [illegible]

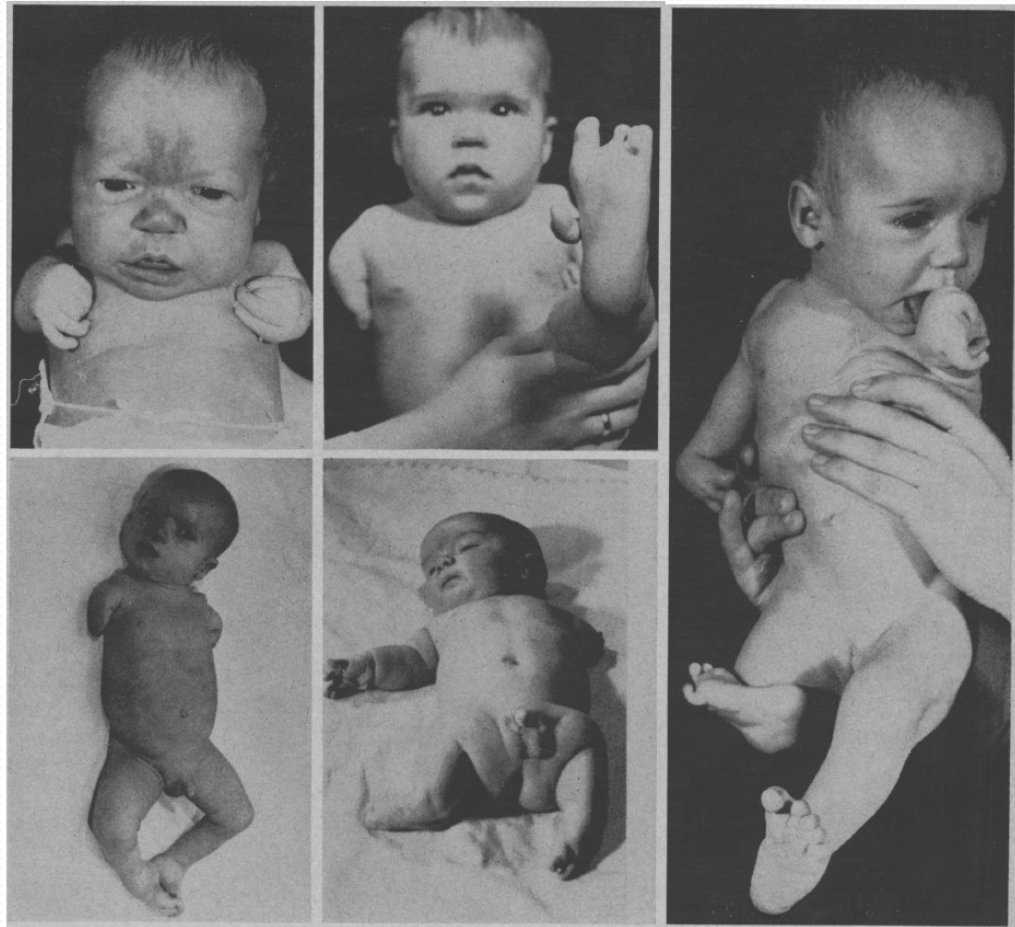
Thalidomide et phocomélie

A Study of the German Outbreak of Phocomelia

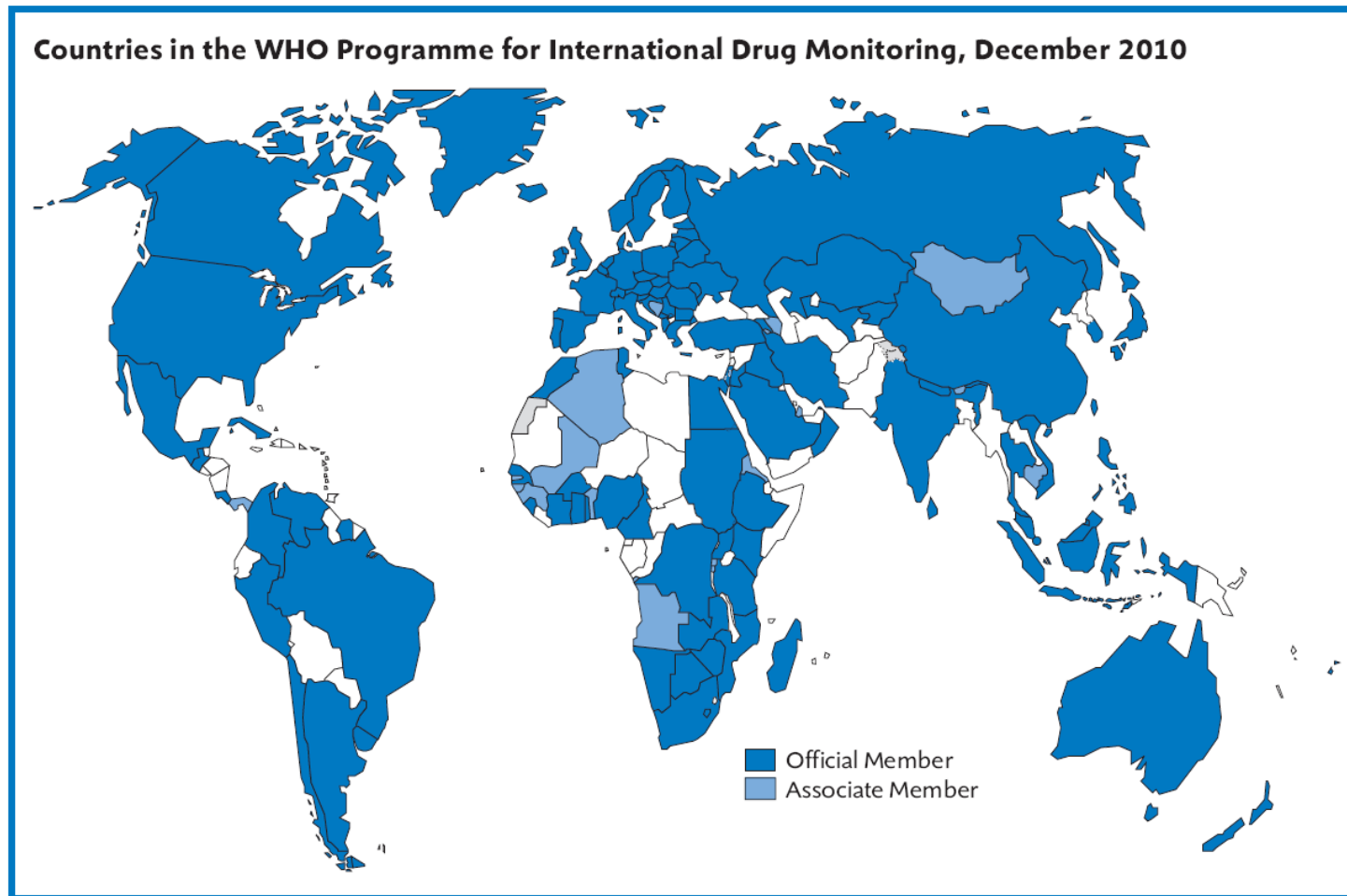
The Thalidomide Syndrome

Helen B. Taussig, M.D., Baltimore

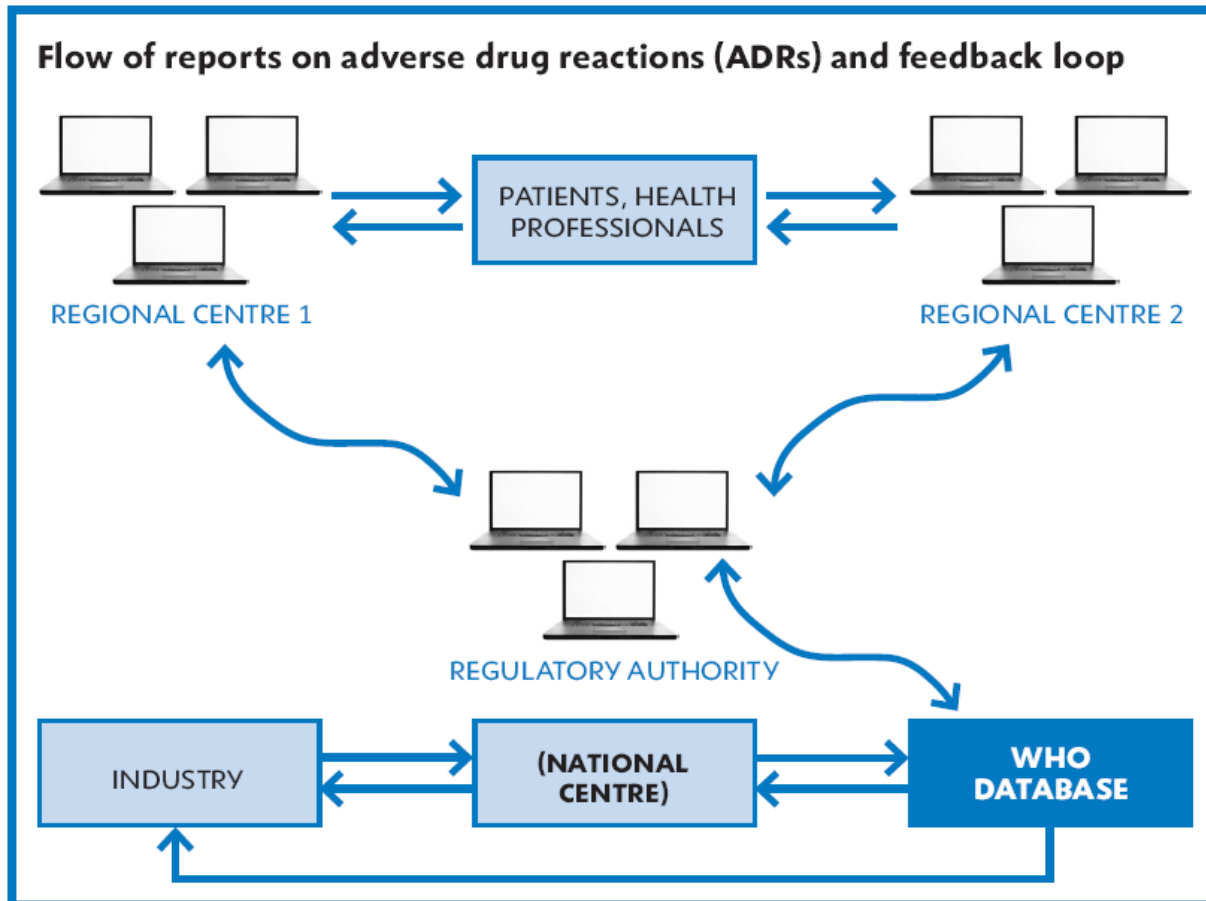
J.A.M.A., June 30, 1962



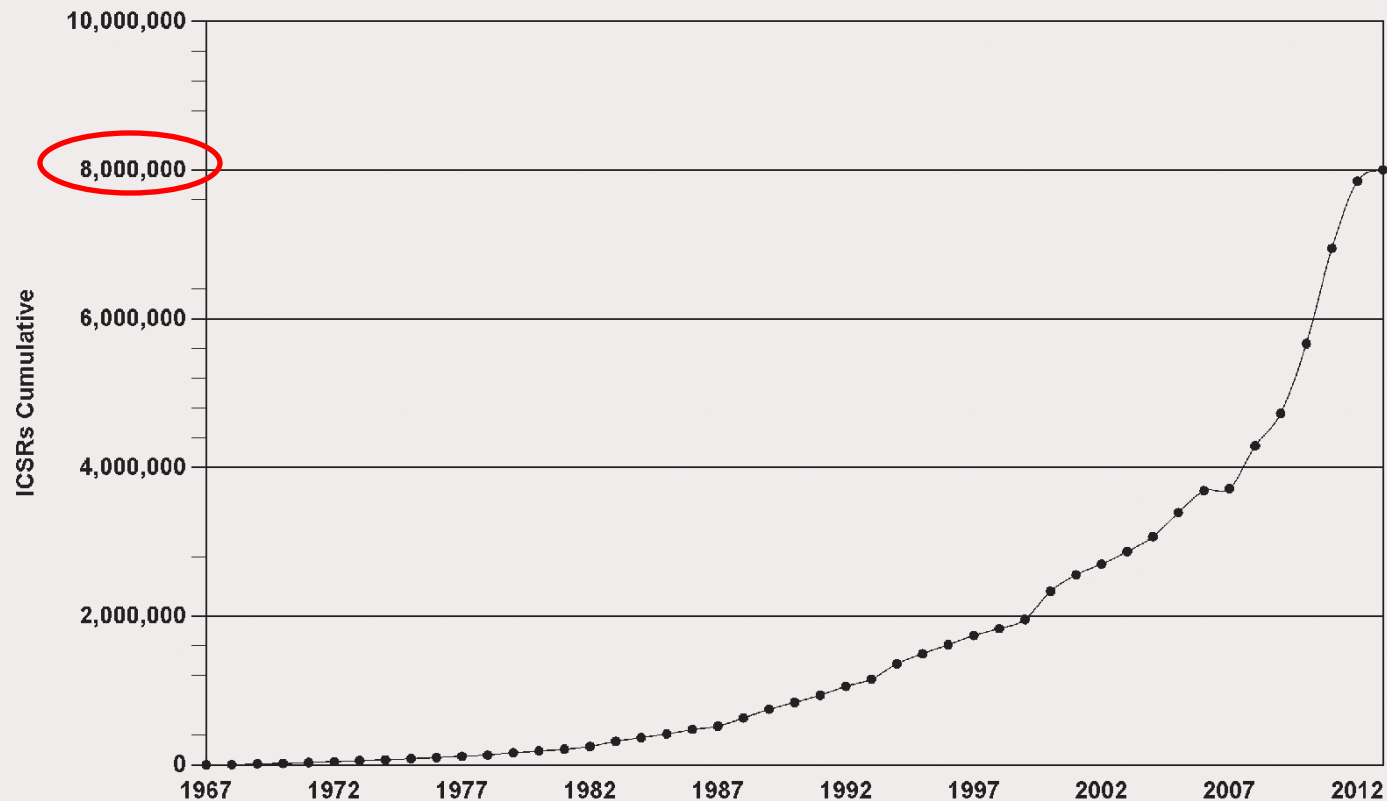
Programme de l'OMS



Flux des annonces



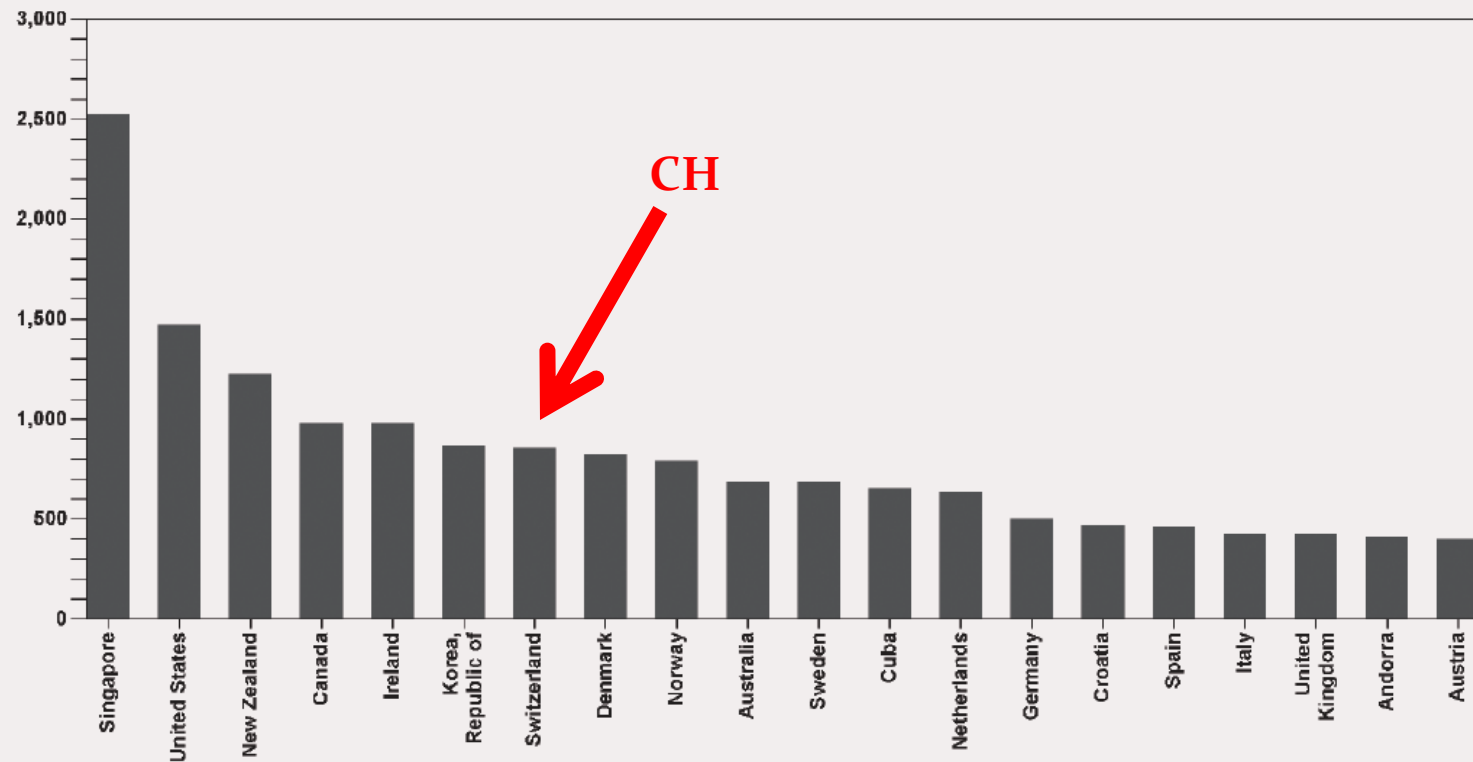
Vigibase: 8 millions de cas



Contribution des pays

Figure 3

Active ICSRs in the WHO global database per million inhabitants and year
Period covers 2008-03-22 to 2013-03-22



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



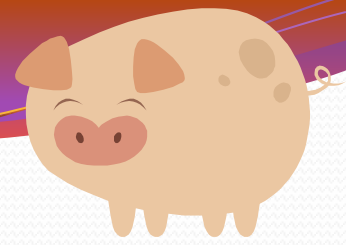
Cas clinique

- 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

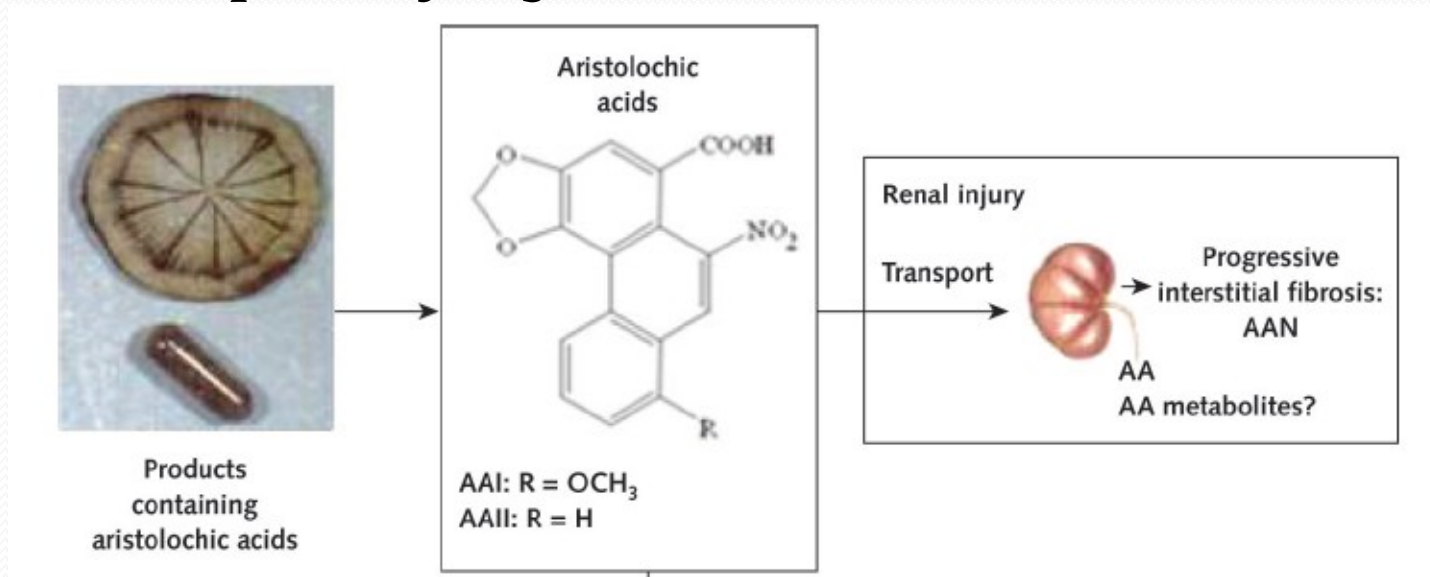


Investigations

- 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*





Problématique

Limites des essais cliniques

	Essais cliniques	« Vraie vie »
Nombre de patients	Centaines, milliers	Milliers, millions
Durée	Semaines, mois	Années
Population	Ø Femmes enceintes, enfants, personnes âgées	Tous
Co-médications, co-morbidités	Évitées	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 1/10'000 1/1'000 1/100	360 520 730 2'000
1/500	0 1/10'000 1/1'000 1/100	1'800 3'200 6'700 35'900
1/1'000	0 1/10'000 1/1'000 1/100	3'600 7'300 20'300 136'400
1/5'000	0 1/10'000 1/1'000 1/100	18'200 67'400 363'000 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 + hypertonie rigide
- Suspicion clinique de syndrome sérotoninergique ➔ transfert aux urgences

Traitement

Dépression

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

HIV

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

Dépendance

- **morphine** (Kapanol®) 340 mg matin + 320 mg soir

RGO

- **esomeprazole** (Nexium®) 40 mg/j **dès le 22.04**

Autres

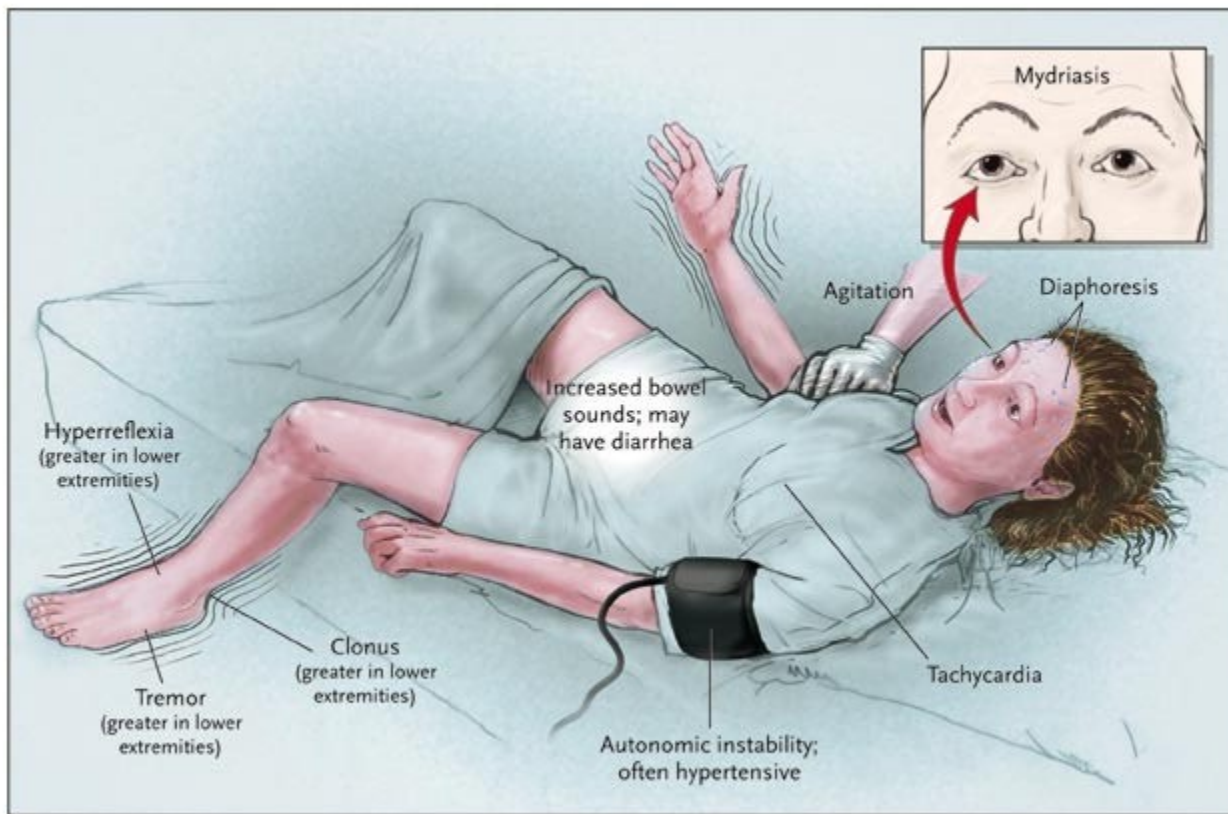
- **atovaquone** (Wellvone®), **norfloxacin** (Noroxin®), **oxazépam** (Anxiolit®), **flunitrazépam** (Rohypnol®), **spironolactone** (Aldactone®), **torasémide**, **lactilol** (Importal®), **salmeterol + fluticasone** (Seretide®), **mométasone** (Nasonex®)

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...

Antiémetiques

- Setrons, Métoclopramide

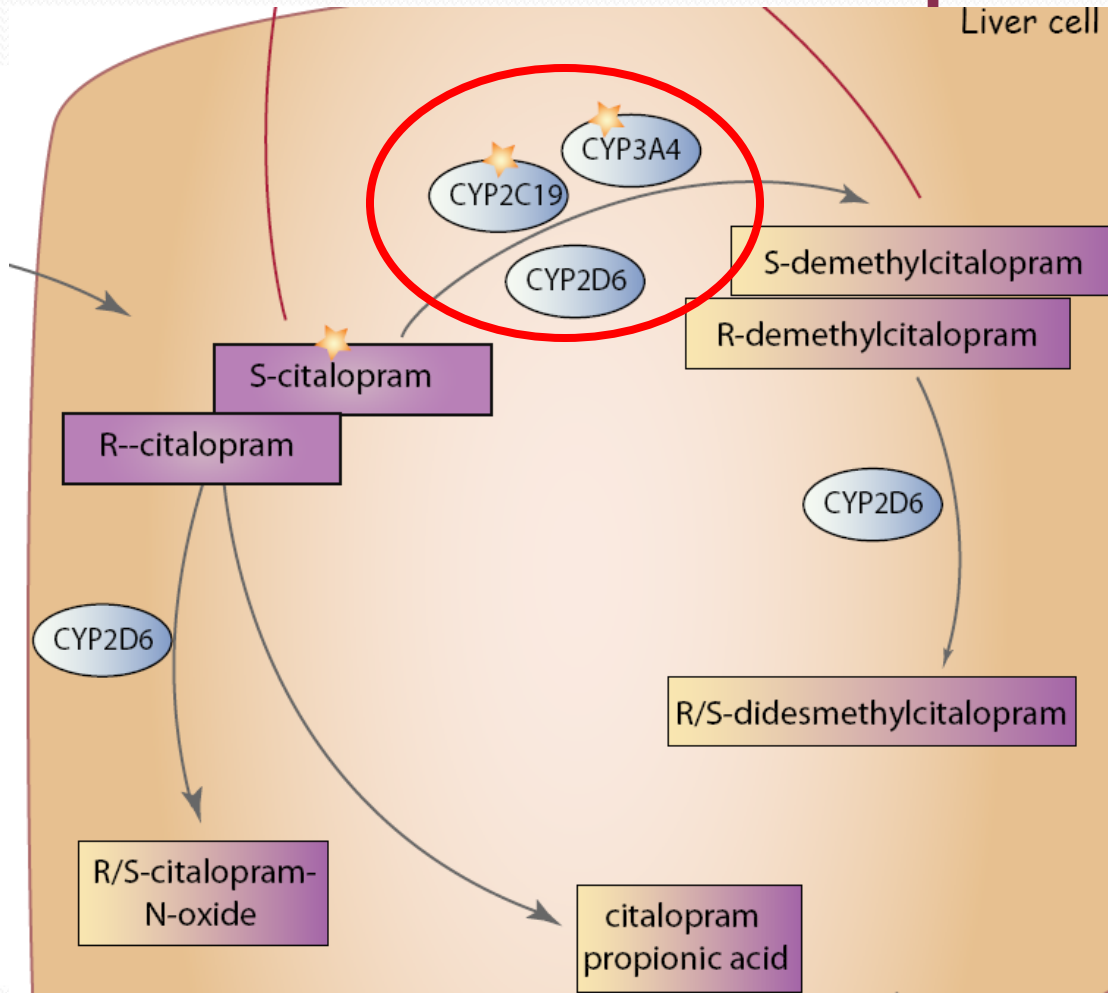
Autres

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

Interactions

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

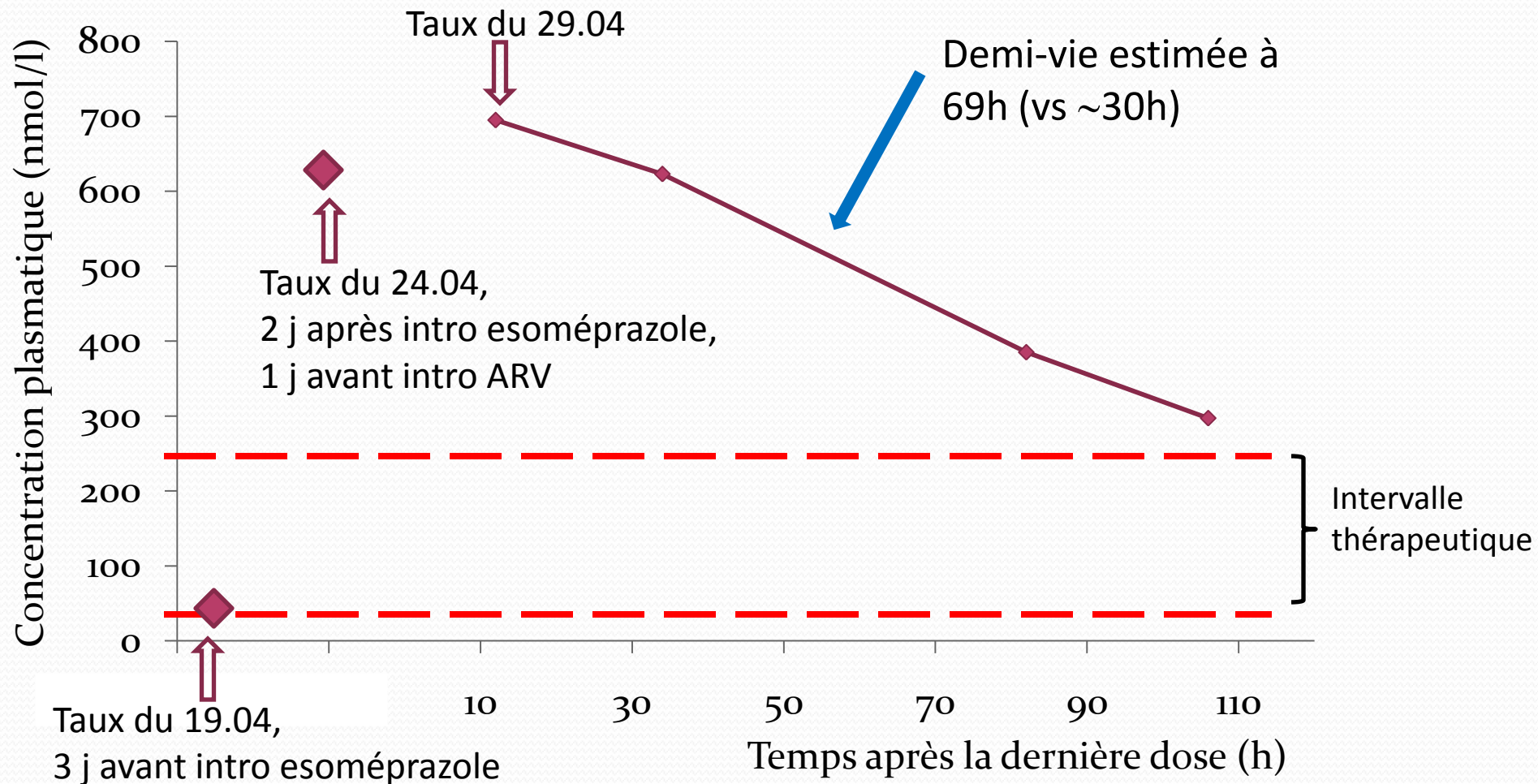
Métabolisme escitalopram



Interactions pharmacocinétiques

- Darunavir
 - inhibiteur puissant du **CYP_{3A4}**
- Ritonavir
 - inhibiteur puissant des **CYP_{3A4}** et 2B6
 - inhibiteur faible des CYP_{2C9} et 2D6
- Esoméprazole
 - Inhibiteur puissant du **CYP_{2C19}**

Suivi des taux plasmatiques d'escitalopram



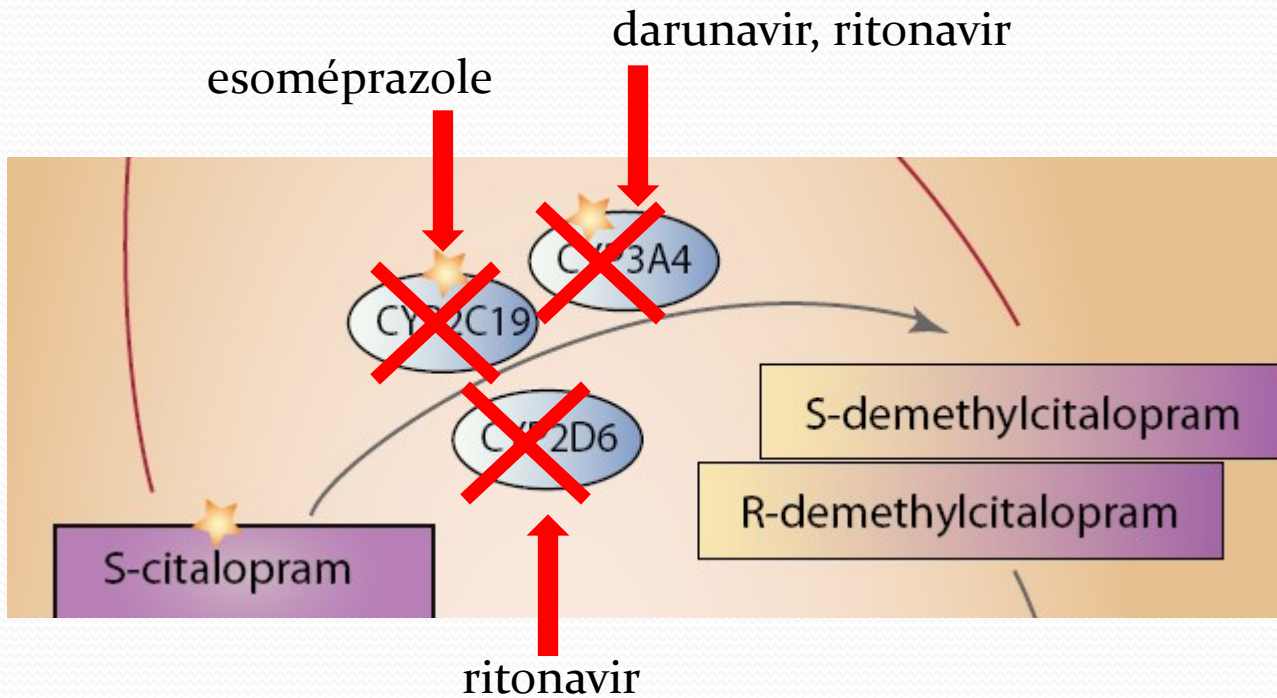
Génotype & phénotype

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

CYP2C19: allèle *2 associé à une perte d'activité

CYP2D6: allèle *5 associé à une perte d'activité
allèle *10 associé à une activité intermédiaire

En résumé



↑ Concentration
escitalopram

↑ « tonus »
sérotoninergique

Syndrome
sérotoninergique



Législation et organisation en Suisse

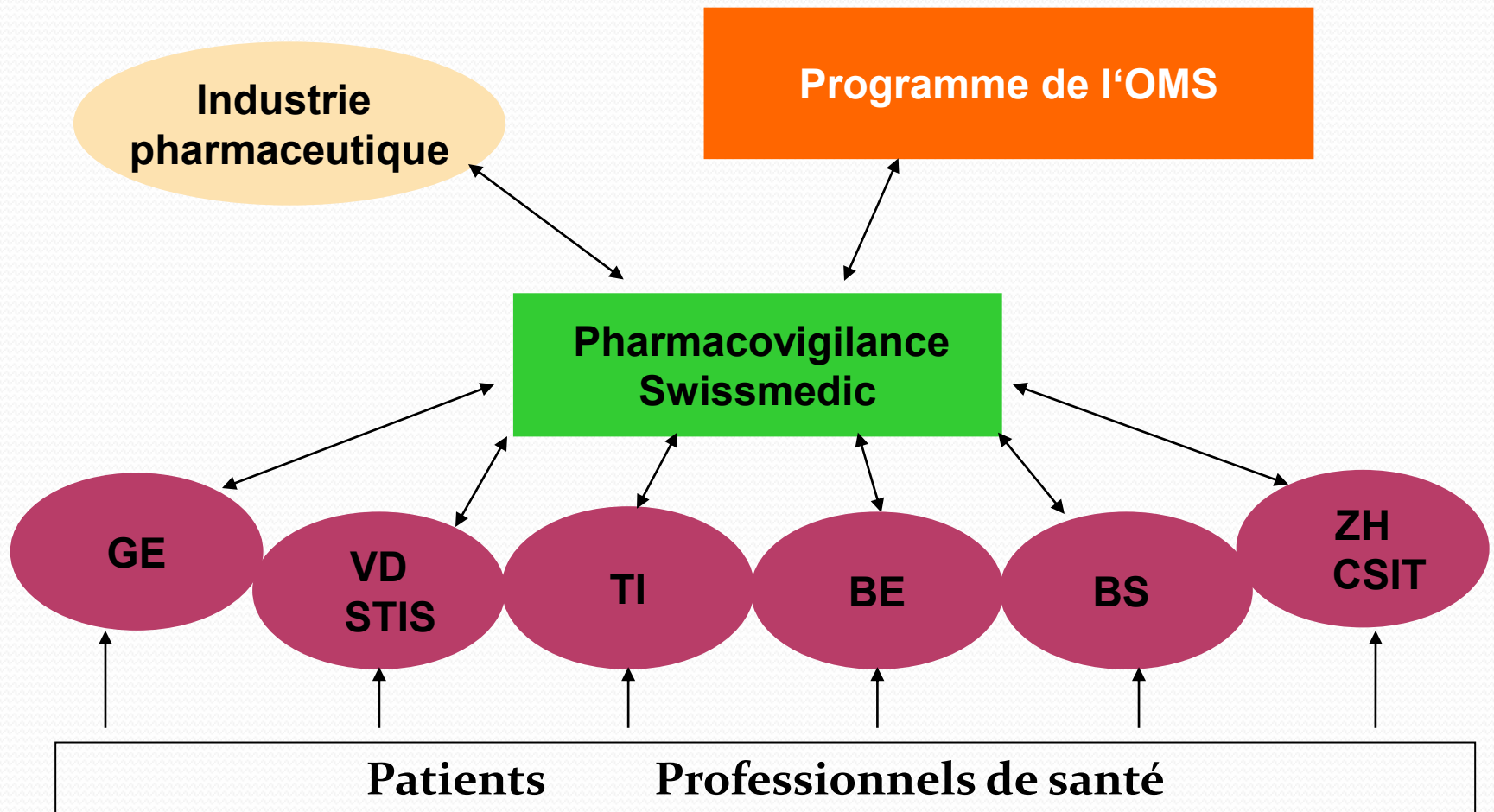
Loi sur les produits thérapeutiques (LPTh)

- 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 ^{ème} génération	2.92
3 ^{ème} génération	4.73
Molécules plus récentes (ex.: drospirenone)	3.44

Impact sur les ventes (France)

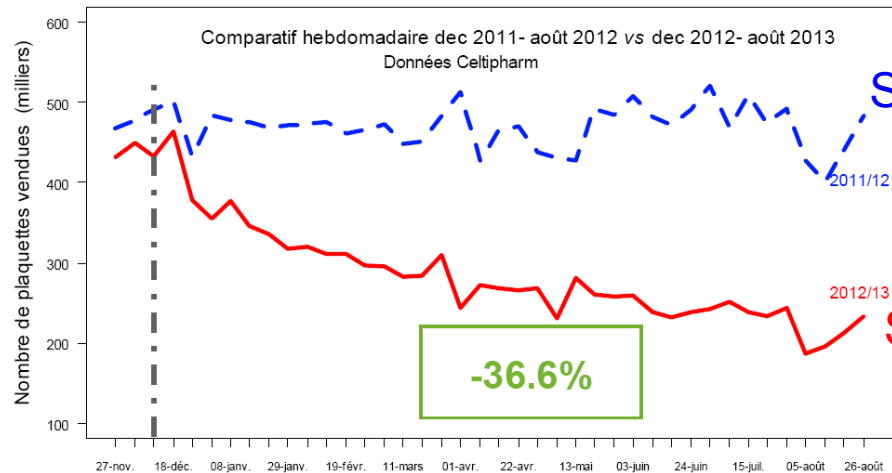


Figure 1 : Ventes de COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération

1^{ère} & 2^{ème} génération →

Sept 2011- août 2012

← 3^{ème} & 4^{ème} génération

Sept 2012- août 2013



Figure 2 : Ventes de COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération

Quoi?

- Éléments 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

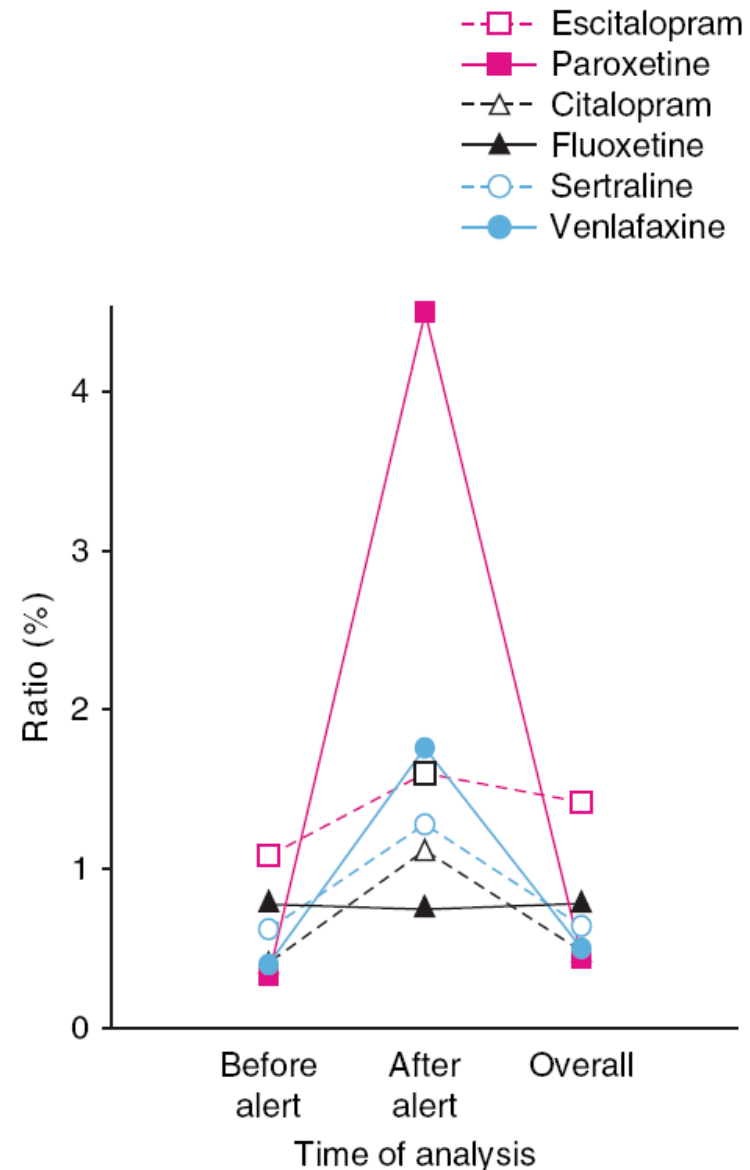
- Avantages
 - Peu coûteux
 - Permet de détecter des EI très rares dans un contexte d'utilisation à grande échelle
 - Surveillance de tous les médicaments durant tout leur cycle de vie
- Désavantages
 - Données incomplètes (qualité et quantité)
 - « Underreporting »
 - Fréquences non calculables
 - Biais

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