

Pharmacovigilance et gestion des risques liés aux médicaments

Dr Martine TEBACHER-ALT

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament, Strasbourg

Hôpital Civil - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

BP426 - 67091 Strasbourg Cedex

☎ 03 88 11 64 80 - Fax 03 88 11 6726

✉ pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr

🐦 Suivez-nous sur Twitter @reseau_crpv

Site Réseau des Centre Régionaux de Pharmacovigilance: <https://www.rfcrpv.fr/>

10 Octobre 2019

Observation clinique n°1

- Femme, 22 ans, sans aucun antécédent
- 1^{ère} administration de FERINJECT® 1g IV durant 30 minutes pour anémie ferriprive
- Apparition d'un prurit ayant cédé à une injection de Polaramine® injectable en 1h

Questions

- Réinjection possible ou non ?
- Sous prémédication ou non ?
- Autre spécialité de fer ou non ?

Réponses

- Tous les complexes de fer administrés par voie IV entraînent des réactions anaphylactoïdes
- Plutôt liées à la libération trop rapide de fer
- Il s'agit le plus souvent de réactions non immuno-médiées

Observation clinique n°1

Questions concernant la durée de la perfusion de FERINJECT®

- Distinguer la perfusion IV de l'injection IV
- Distinction dans le RCP n'est pas très nette de prime bord
- Pour des doses de 500 à 1000mg de fer:
 - Injection IV en 15 minutes
 - Perfusion IV durée minimum de 15 minutes

Tableau 2 : Schéma de dilution de FERINJECT pour perfusion intraveineuse

FERINJECT	Fer	Quantité maximale de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % m/V	Durée minimum d'administration
2 à 4 mL	100 à 200 mg	50 mL	-
> 4 à 10 mL	> 200 à 500 mg	100 mL	6 minutes
> 10 à 20 mL	> 500 à 1000 mg	250 mL	15 minutes

Observation clinique n°2

- Femme, 43 ans
- Perfusion de **FERINJECT® 1g** dans un contexte d'anémie ferriprive
- Déroulement de la perfusion en 30 minutes : sp
- 15 minutes après la fin de la perfusion :
 - douleurs dorsales
 - sensation de chaleur
 - Pâleur cutanée
 - Hémodynamique stable
 - Fc discrètement ralentie
 - Pas de prurit
 - Evolution favorable en 15 minutes

Observation clinique n°2

Question

- Que faire devant des réactions « d'hypersensibilité » survenant lors de perfusions de fer injectable ou immédiatement à la fin ?

CAT

- Difficile de parler de manifestations allergiques en l'absence de bilan allergologique
- Il s'agit souvent de réactions anaphylactoïdes dites également hypersensibilité non allergique.
- Ceci surtout pour les fers injectables à base d'oses ; les données sont différentes avec les fers dextran.
- Tous les complexes de fer administrés par voie IV peuvent entraîner des réactions anaphylactoïdes (liées à la libération trop rapide de fer)
- La réintroduction à vitesse beaucoup plus lente de la préparation injectable à base de fer est souvent possible sans effet adverse.

Chez cette patiente réintroduction sp avec une durée de perfusion plus lente

Observation clinique n°2

- Par ailleurs, il y a aussi une différence de modalités d'administration entre les différents "oses" .
- En perfusion :
 - **Monover**[®] (fer isomaltoside) : 1000 mg max en 1 fois en perfusion de plus de 15 minutes
 - **Ferinject**[®] (carboxymaltose) : 1000 mg max en 1 fois en perfusion de 15 minutes au moins
- Et il faut noter que pour ces spécialités, la modalité d'administration est souvent 15 minutes alors qu'il faut comprendre que cela peut être administré en plus de 15 minutes.
 - **Venofer**[®] (hydroxyde ferrique saccharose) : 300 mg max / perfusion en au moins 1,5 heures.



LA PHARMACOVIGILANCE

La **pharmacovigilance** a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments. (Art.L 5121-22 ; 2012-1244 du CSP) → que ce risque soit potentiel ou avéré

Cette veille sanitaire s'exerce sur tous les médicaments bénéficiant d'une AMM délivrée par l'ANSM ou par la Commission Européenne ainsi que les médicaments bénéficiant d'une ATU

Elle évolue vers une véritable gestion de l'ensemble des risques médicamenteux

- Effets indésirables potentiels ou avérés
- Effets évitables ou inattendus
- Dans le cadre de l'utilisation normale des médicaments mais aussi du mésusage ou l'abus
- Effets indésirables liés à un surdosage
- Effets indésirables dus aux erreurs médicamenteuses
- Effets indésirables dans un contexte d'exposition professionnelle



PHARMACOVIGILANCE : définitions

Article R5121-152 du CSP et Bonnes Pratiques PV 2018

Evènement indésirable

Toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne traitée par un/des médicament(s), sans préjuger d'un lien avec le(s) médicament(s).

Effet indésirable

Réaction nocive et non voulue, suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament y compris en cas d'usage hors-AMM, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement, et lors d'une exposition professionnelle

Effet indésirable grave

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. Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par un professionnel de santé.



PHARMACOVIGILANCE : définitions

Article R5121-152 du CSP et Bonnes Pratiques PV 2018

Effet indésirable inattendu

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

Mésusage

Usage non conforme aux termes de l'autorisation (AMM, ATU, AIP), de l'enregistrement ou d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques, intentionnel dans un but médical et inapproprié ;

Abus de médicament

Usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives

Erreur médicamenteuse

Omission ou réalisation non intentionnelle d'un acte au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. L'erreur médicamenteuse peut être avérée ou potentielle (interceptée avant l'administration au patient).



Champs d'application

Article R5121-152 du CSP

La **pharmacovigilance** s'exerce :

1. Pour les médicaments et produits ayant une AMM ;
2. Pour les médicaments bénéficiant d'une ATU;
3. Pour les médicaments homéopathiques;
4. Pour les médicaments traditionnels à base de plantes;
5. Pour les autres produits mentionnés à l'article L. 5121-1 après leur délivrance (Préparation magistrale, Préparation hospitalière, Préparation officinale, Produit officinal divisé, Générateur, Trousse, Produit de marquage,)
6. Pour les allergènes préparés spécialement pour un seul individu mentionnés à l'article L. 4211-6.
7. Pour les médicaments dérivés du sang et pour les autres médicaments d'origine humaine;
8. Pour les médicaments mentionnés à l'article L. 5121-9-1 après la délivrance de l'autorisation prévue à ce même article.



Notification :

QUI ?

Les **médecins, chirurgiens-dentistes, sage-femmes et pharmaciens** doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit de santé dont ils ont connaissance, au centre régional de pharmacovigilance (*articles L. 5121-25 et R. 5121-161 du CSP*)

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de PV

Les entreprises exploitant un médicament

Déclaration patient directement au CRPV depuis juin 2011 (non obligatoire)

La documentation de cas

Pour **enregistrer** un cas, il faut :

= un patient (sexe, âge et initiales) + un (ou des) médicament(s) + un effet indésirable + un déclarant

Pour qu'il soit **utilisable** en cas de signal ou d'expertise, :

il faut une analyse clinique et pharmacologique

= le patient (sexe, âge), ATCD, facteurs de risques

+ tous les médicaments pris (indication, chronologie, posologie, voie)

+ l'effet indésirable détaillé (dates, données cliniques ++ et bio, bilan étiologique)



Analyse clinique pour
diagnostic précis

Diagnostics
différentiels

Analyse
chronologique

Analyse
sémiologique
(pharmacologie)

Confirmation du diagnostic
et du rôle du médicament

Recherche biblio
et bases données

Une déclaration non documentée est **inexploitable**

Signaler c'est bien mais
bien signaler c'est
mieux !



Que devient ma notification d'EI ?

Amélioration de la sécurité du médicament

Si un EI est inhabituel, un signal est relevé et est examiné par des experts européens de manière approfondie.

Ceci peut entraîner une modification des conditions de prescription et d'utilisation du médicament.

Vous pouvez contribuer à améliorer la sécurité des médicaments en signalant les EI directement à vos autorités de tutelle.



Signaler c'est bien mais bien signaler c'est mieux !

Recueil du
signalement

Analyse
(+/-
demande
d'info)

Confirmation
du diagnostic
et rôle du
médicament

Transmission
à l'ANSM

Signalement
comme cas
marquants

Enquête ou
suivi du
médicament

Modification
RCP, études,
réévaluation
B/R...



Les missions des CRPV

APPROCHE INDIVIDUELLE CLINIQUE ET PERSONNALISÉE



Aide :

- au diagnostic et à la gestion d'une pathologie médicamenteuse
- à l'évaluation du risque médicamenteux
- à la prévention du risque médicamenteux

Patient

VEILLE SANITAIRE



- Surveillance et investigation du risque médicamenteux : recueil, analyse, validation des EIM
- Identification des signaux locaux et régionaux concernant le risque médicamenteux

Population

EXPERTISE ET APPUI



- En matière de :
- pharmacovigilance,
 - prévention du risque médicamenteux
 - promotion du BUM

- Auprès de :
- ARS
 - ANSM
 - ES et médicosociaux

Autorités

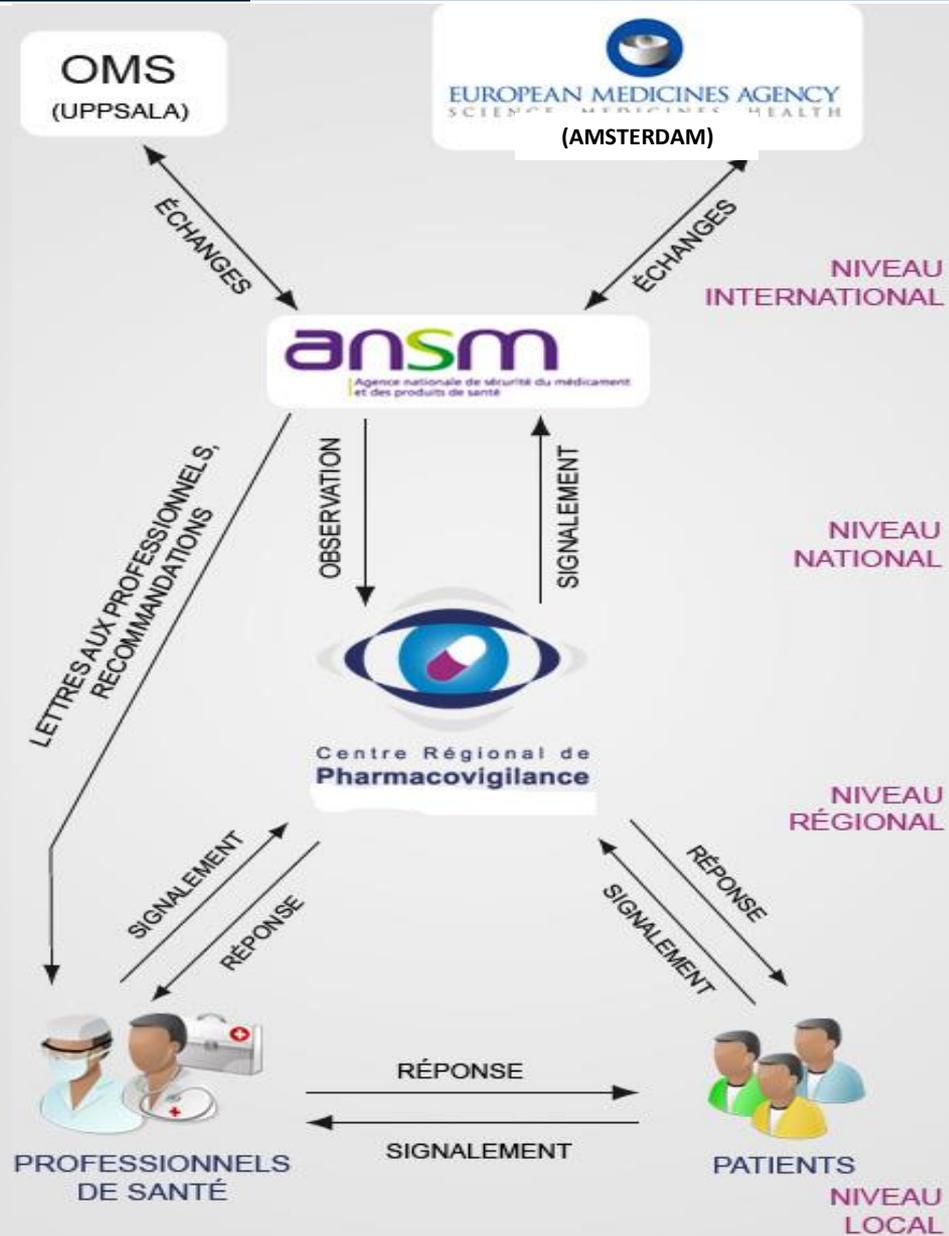
FORMATION, INFORMATION, RECHERCHE



- Formations :
- pharmacovigilance,
 - risque médicamenteux et sa prévention,
 - bon usage des Med

- Recherche :
- risques liés à l'utilisation des médicaments

Population





Cliquez ici pour effectuer une recherche... 

L'ANSM

S'informer

Décisions

Activités

Dossiers

Publications

Services

Déclarer un effet indésirable

Produits de santé

Accueil > Déclarer un eff... > Comment déclare... > Déclarer un effet indésirable : mode d'emploi

Déclarer un effet indésirable

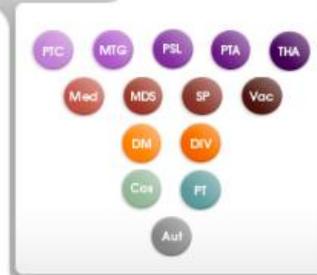
> Comment déclarer un effet indésirable

- > Votre déclaration concerne un médicament
- > Votre déclaration concerne un dispositif médical
- > Votre déclaration concerne un autre produit de santé
- > Erreurs médicamenteuses

> Assurer les vigilances

Comment déclarer un effet indésirable

- Déclarer un effet indésirable : mode d'emploi



Déclarer un effet indésirable : mode d'emploi



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.gov.fr**, dont les effets indésirables, incidents ou risques d'incidents liés aux produits de santé.

Vous constatez un effet indésirable que vous suspectez être lié :

- à la prise d'un médicament,
- à l'utilisation d'un dispositif médical (pansement, produit de comblement des rides, prothèse...)
- ou d'un autre produit de santé ou cosmétique.

Patients, associations de patients, contribuez à améliorer la sécurité des produits de santé que vous utilisez. Professionnels de santé, Industriels, vous avez des obligations de déclaration.

Vous déclarez

>> Médicament



>> Dispositif médical



>> Autres produits





Bulletin N°26—Juin 2019

Echos De Pharmacovigilance

Régions Bourgogne-Franche-Comté et Grand-Est

Edito

Restons vigilants !

En France, les différentes vigilances sanitaires ont l'objectif commun d'assurer la surveillance des produits de santé pour renforcer leur sécurité d'utilisation. La plus ancienne vigilance est celle du médicament, la pharmacovigilance, qui existe depuis une quarantaine d'année. Depuis, d'autres vigilances ont été mises en place : l'adictovigilance pour les cas d'abus et de dépendance liés aux produits médicamenteux ou non (1990), l'infectiovigilance pour les infections liées aux soins (1992), l'hémovigilance pour les produits sanguins labiles (1993), la matériovigilance pour les dispositifs médicaux (1996), la réactovigilance pour les réactifs de laboratoire (1996), la biovigilance pour les organes et tissus cellulaires (1997), la toxicovigilance pour les produits n'entrant pas dans le champ des autres vigilances (1999), la cosmétovigilance pour les produits cosmétiques (2000), la vigilance des produits de tatouage pour les produits de tatouages (2008). Depuis 2009, la nutrivigilance, créée en 2009 sous la responsabilité de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, surveille notamment les compléments alimentaires.

L'implantation de certaines de ces vigilances, comme la pharmacovigilance, dans les établissements de santé permet d'être sur le terrain, au plus près des usagers du système de soin (patients, professionnels de santé) et en lien avec les autorités sanitaires (ANSM et autres). Ces vigilances s'enrichissent au fil des ans de nouvelles compétences, telles que les erreurs médicamenteuses pour la pharmacovigilance. Elles sont aussi soumises à des réorganisations, parfois importantes, comme récemment dans le cadre de la réforme territoriale liée aux nouveaux découpages des régions. Toutefois, ces vigilances doivent rester clairement identifiées pour les usagers du système de soins pour répondre à leurs attentes dans leur domaine spécifique de compétences. Ces vigilances sont aussi complémentaires au regard de la pluralité des produits auxquels sont exposés les patients. Dans ce numéro, nous souhaitons aborder certaines de ces situations au travers d'exemples concrets.

Bonne Lecture !

CRPV de Dijon

Le Centre de Pharmacovigilance de votre territoire d'intervention (correspondant aux anciennes régions) :

- répond à vos questions sur le médicament (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...).
- recueille et expertise les suspicions d'effet indésirable médicamenteux.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse ainsi que les effets indésirables liés à une exposition professionnelle doivent être notifiés à votre CRPV.

Décret n°2012-1244 du 9 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.

DANS CE NUMÉRO :	
Alertes	2-3
Les erreurs médicamenteuses : pour ne pas se tromper !	3-4
NEXPLANON	4-5
Complément alimentaire acheté sur Internet : restons méfiant !	6



Observation KAMOL® (1)

- Eczéma de contact sous Kamol® crème de massage fin 2011
- Baume Kamol, crème :

- CAPSICUM (oléorésine de)	0,0125g
- menthol racémique	1,2000g
- HUILE ESSENTIELLE D'EUCALYPTUS	1,2000g
- camphre racémique	3,0000g
- Salicylate de méthyle	3,0000g

Pour 100g de crème
- Date de l'AMM : 26/02/1997
- Statut AMM : abrogé le 18/08/2009

Observation KAMOL® (2)

Déclaration patient

- 12/2011 : Application unique à la cheville gauche
- Apparition de lésions bulleuses (3ème degré) – infections
- Extension des lésions (15cm x 5cm)
- Notification par le chirurgien car perte de substance
- A l'interrogatoire : Sensibilisation plausible préalable en 04/2011 par auto-application durant 3 semaines

Observation KAMOL® (3)



Composition strictement identique

Observation clinique n°4

- Femme, 23 ans,
- Tableau clinique : pyélonéphrite
- ECBU : *Staphylococcus saprophytis* 10⁵ (Hémocultures : stériles)
- Traitement : ofloxacine 200mg 2x/j
- Evolution : rapidement favorable en 24h
- 2^{ème} jour de traitement : 30 minutes après la 3^{ème} perfusion :
 - PC
 - Cyanose du visage
 - Mouvements cloniques généralisés durant 15 secondes
- Reprise de la conscience en 10 minutes avec amnésie complète
- Pas de perte d'urine ni morsure de langue
- Pas de récurrence
- EEG du lendemain : normal
- Sur le plan thérapeutique : FQ remplacée par C3G
- Évolution favorable

Observation clinique n°5

- Homme, 84 ans (ATCD : HTA, ostéoporose)
- Anamnèse
 - En raison d'un état fébrile (39°C) non étiqueté
 - Instauration d'un traitement par Tavanic® (lévofloxacine) 2 x 500 mg/j
 - 4 jours plus tard :
 - Confusion et ralentissement psycho moteur
 - Hallucinations visuelles et cauchemars
 - Attitude d'opposition
 - Aphasie motrice
- Créatinine : 77 µmol/L
- Amélioration à l'arrêt de la lévofloxacine , remplacée par amoxicilline

Effets indésirables psychiatriques des FQ (1)

- **El connus , attendus (RCP)**
- **Souvent méconnus, non diagnostiqués**
- **Mécanisme évoqué :**
 - blocage de l'inhibition synaptique médiée par le GABA
- **Données de la base nationale de PV :**
 - Analyse descriptive de janvier 1985 à juin 2002
 - 590 cas notifiés
 - 273 hommes, 316 femmes,
 - âge médian : 70 ans

Effets indésirables psychiatriques des FQ (2)

■ **EI rapportés :**

- Confusion (51 %)
- Hallucinations (27 %)
- Agitation (13%)
- Délire (12 %)
- Insomnie (8 %)
- Somnolence (4 %)

■ **Cas graves :**

- 21,7 % (hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation)

Effets indésirables psychiatriques des FQ (3)

■ Molécules le plus souvent en cause :

- Ofloxacin : 28 %
- Pefloxacin : 27,5 %
- Ciprofloxacine : 24,6 %
- Norfloxacine : 1,2 %
- Sparfloxacine : 0,8 %

Effets indésirables psychiatriques des FQ (4)

- **Proportion des cas psychiatriques de 7,4 % pour FQ versus 2,6 % pour les autres ATB**

- **Quand on s'intéresse aux effets indésirables psychiatriques**
 - 4 % sont sous FQ
 - Les FQ sont en 8^{ème} position (les 7 premiers sont des psychotropes)

- **Facteurs de risque :**
 - Age
 - Adaptation des doses à la fonction rénale

En guise de conclusion

Les professionnels des CRPV sont :

- des lanceurs d'alerte
- des spécialistes du diagnostic de la maladie médicamenteuse
- des experts de l'évaluation du risque
- des acteurs de l'information et de la formation sur le médicament au service individuel et collectif des patientes et des professionnels de santé.