

Généralités sur la pharmacovigilance

Aude LAMBERT

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

**Pharmacovigilance
Interne DES Pharmacie
Le 12 septembre 2023**



Liens d'intérêt

Industrie

- pas de lien d'intérêt

Institutions

- ANSM
 - Expertise et membres de groupes et commissions

Plan

- **Historique**

- **Organisation**

- Nationale

- Missions des CRPV

- Européenne

- Mondiale

- **Imputabilité**

Historique

De l'usage empirique à la pharmacovigilance

- ❖ Avant : pas/peu d'essais cliniques, pas de loi encadrant les pratiques
- ❖ Et notion de l'effet indésirable inexistante
- ❖ Et puis... **le thalidomide** (fin des années 50)
- ❖ 1964 : Déclaration d'Helsinki
 - ✓ Déclaration de principes éthiques dont l'objectif est de fournir des recommandations aux médecins et autres participants à la recherche médicale sur des êtres humains

Zoom sur le thalidomide



Utilisé dans les années 50 chez les femmes enceintes

Propriétés sédatives et antiémétiques (1er trimestre grossesse)

Allemagne : 50 cas d'une malformation très rare (la phocomélie) → toutes les mères avaient été exposées au thalidomide pendant la grossesse

Zoom sur le thalidomide



Études de tératogénèse conduites chez une seule espèce animale insensible (Rat)

Retrait du marché mondial en 1961

Estimation mondiale : 4000-6000 cas mondiaux, 40 % de létalité

Actuellement, le thalidomide est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les >65 ans. Evidemment, formellement contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer (sauf exception et contraception efficace)

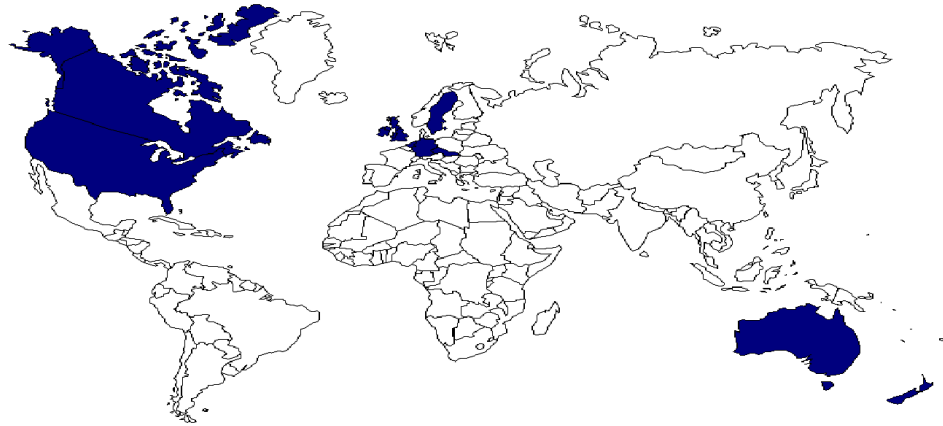


Développement mondial de la pharmacovigilance : Historique

- **1968 WHO Programme for International Drug Monitoring (PIDM)**
- **1972** Première définition de la Pharmacovigilance par l'OMS :
« toute activité tendant à obtenir des indications systématiques sur les liens de causalité probables entre médicaments et réactions adverses dans une population »
- **1973** Création du centre national de la pharmacovigilance puis rapidement les 6 premiers centres hospitaliers de pharmacovigilance
- **1978** Création du Uppsala Monitoring Center (UMC)
 - Responsable des aspects techniques et opérationnels du PIDM de l'OMS
- **1995** Création du Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CPMP)
 - => **Relation entre CPMP(EMEA) - FDA (USA) - WHO**
 - => **Création des conférences ICH**

Programme International de pharmacovigilance – OMS (WHO PIDM)

10 pays(1968)



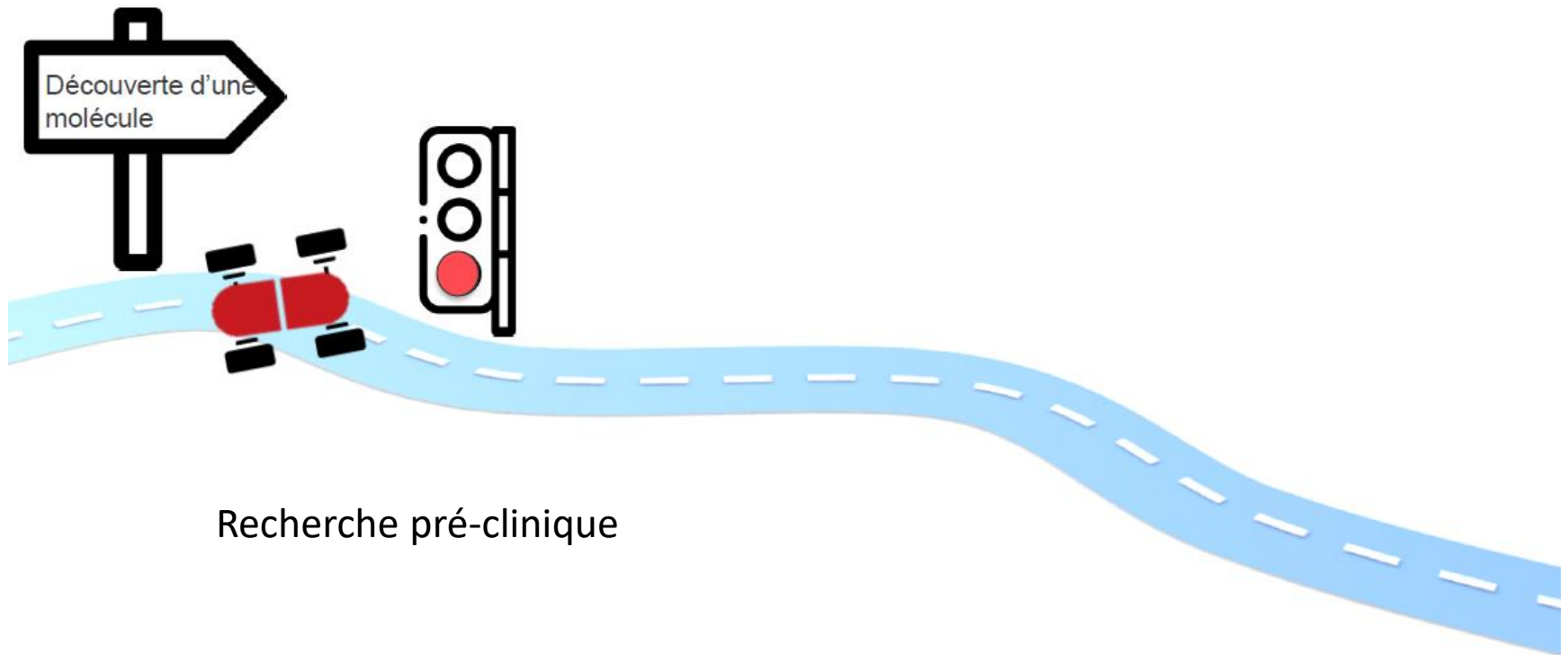
153 pays (2022)

(153 full members & 22 associate members)

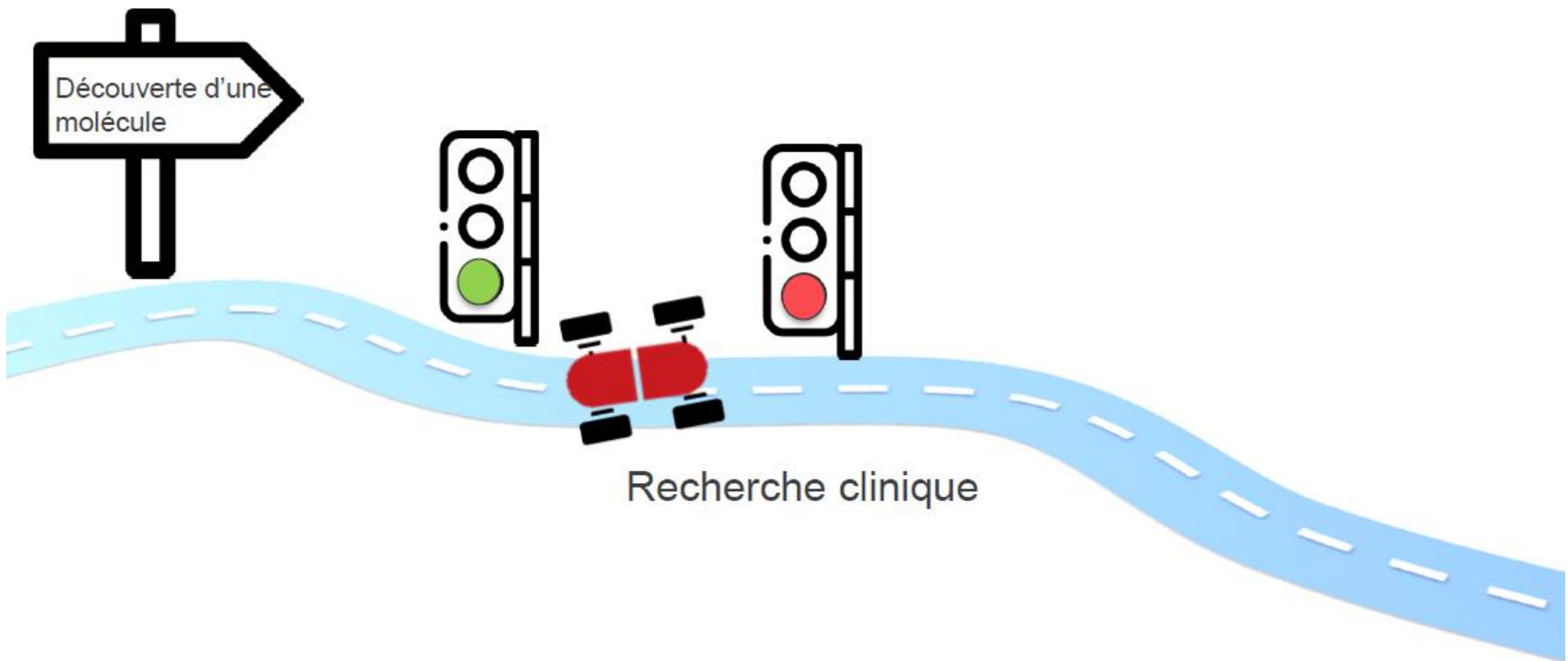
Dark blue: Full member; Light blue: Associate member; White: Non-member



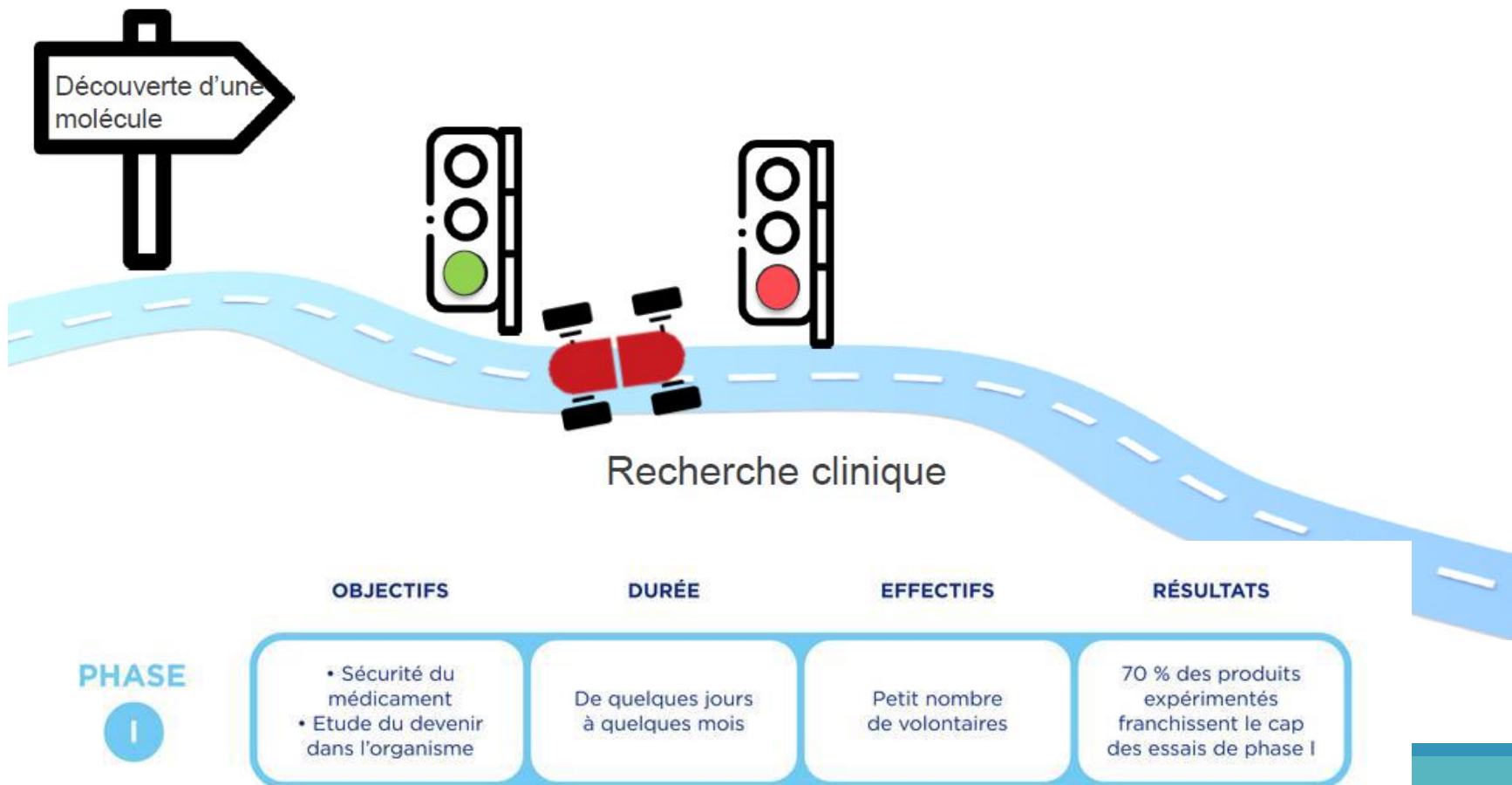
La vie du médicament



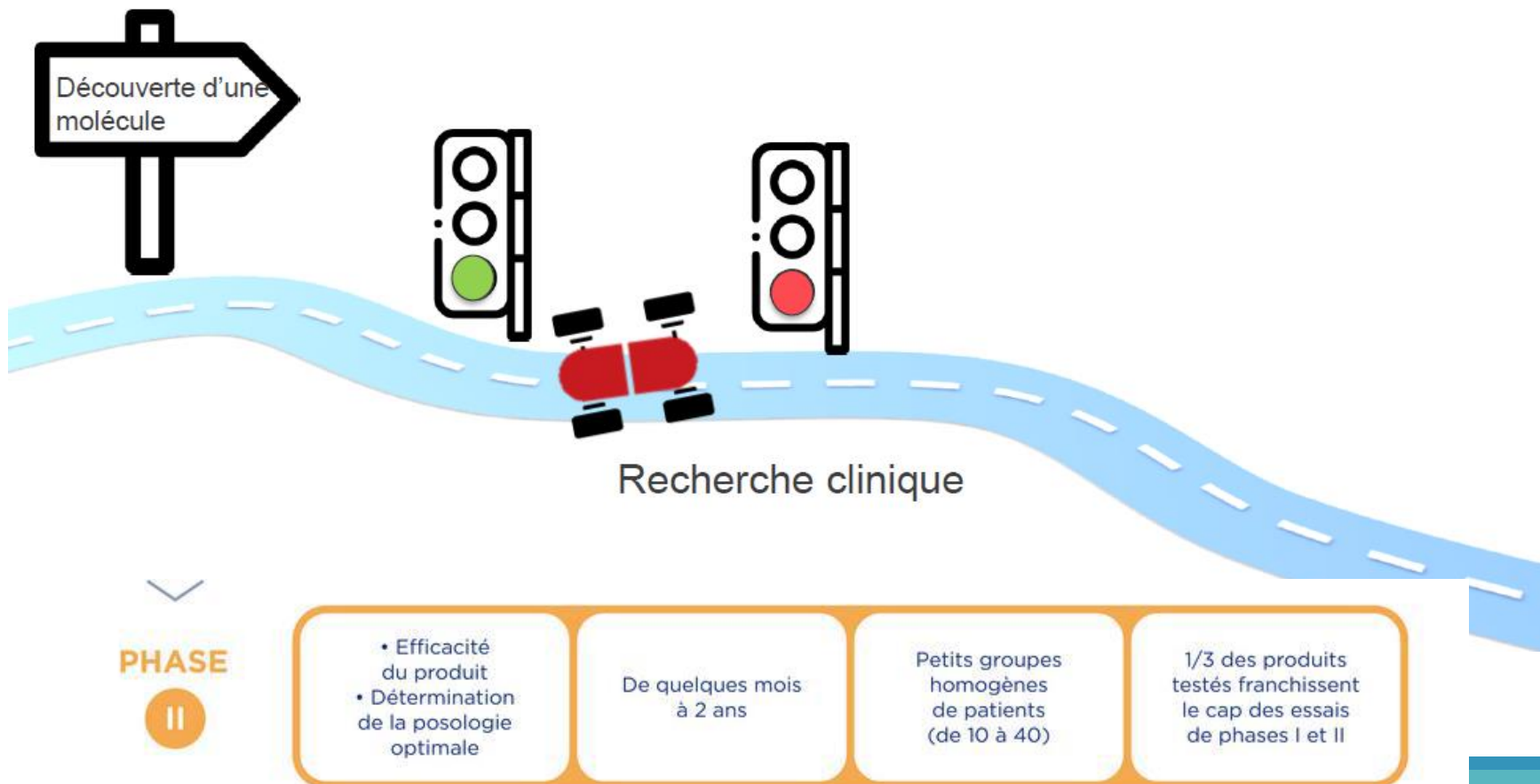
La vie du médicament



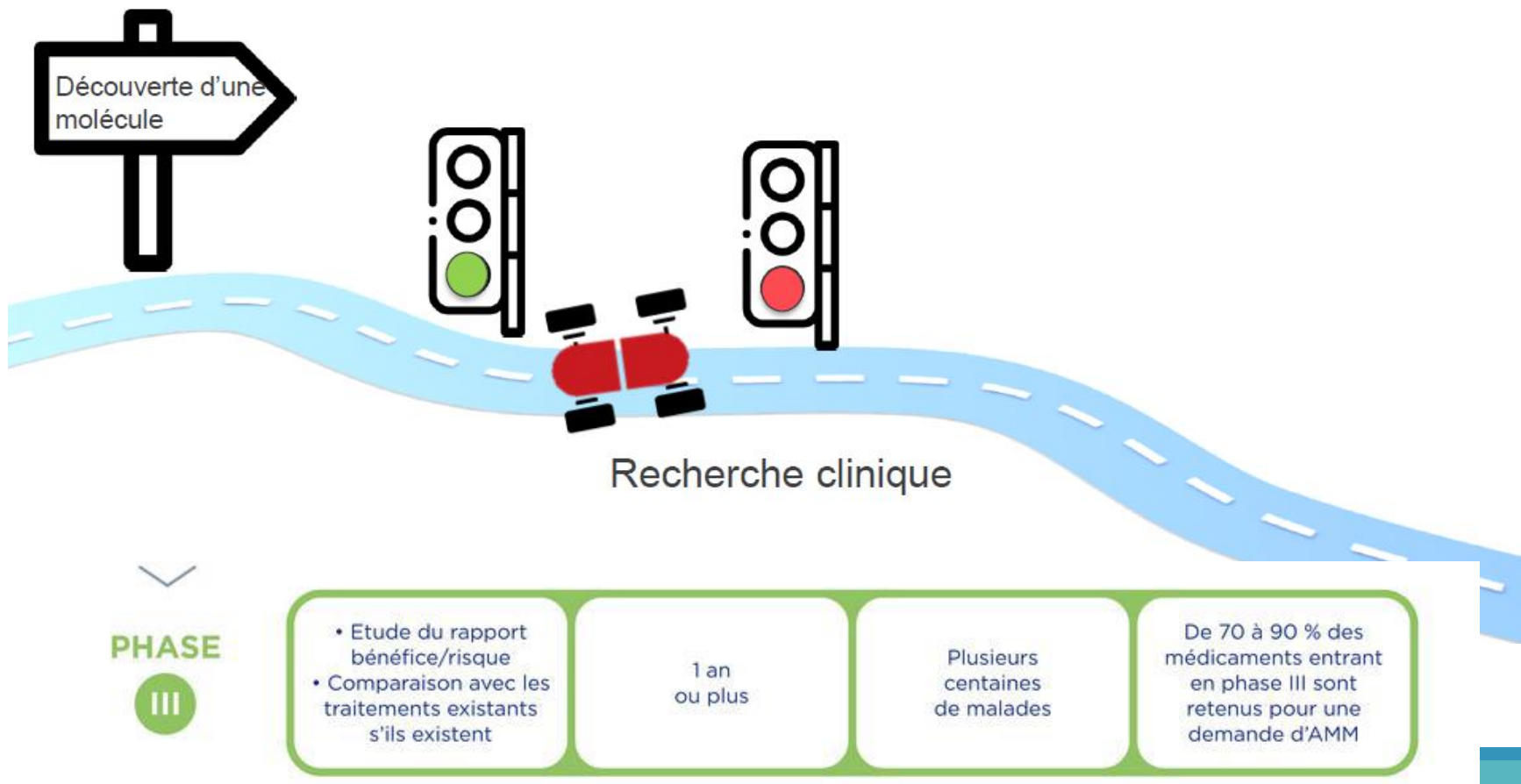
La vie du médicament



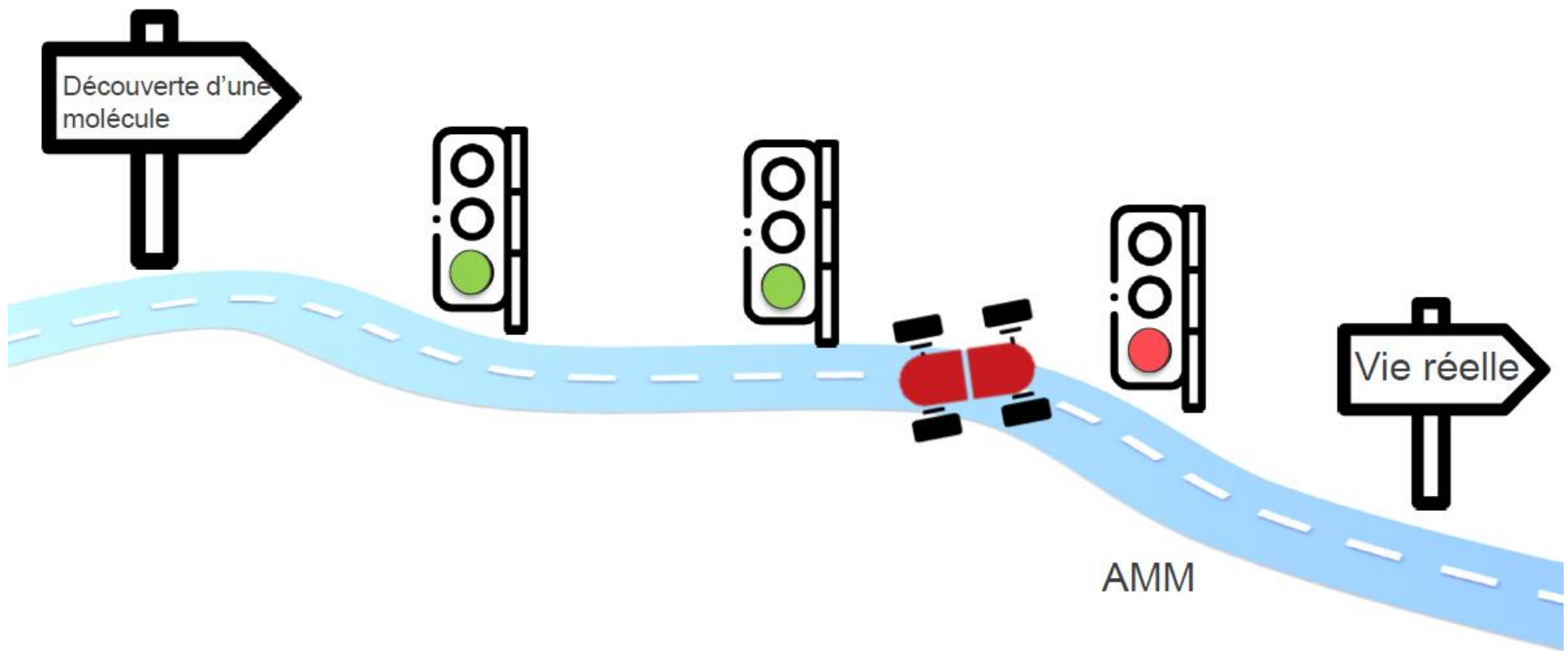
La vie du médicament



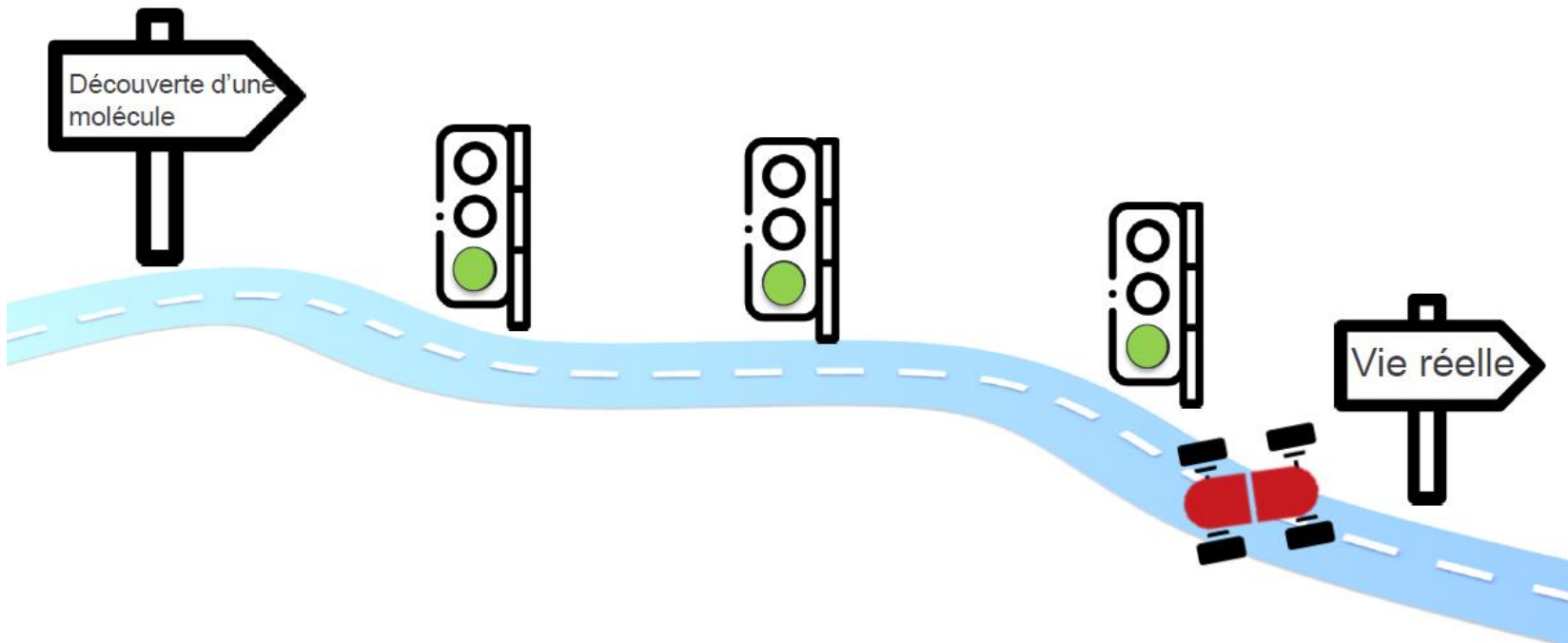
La vie du médicament



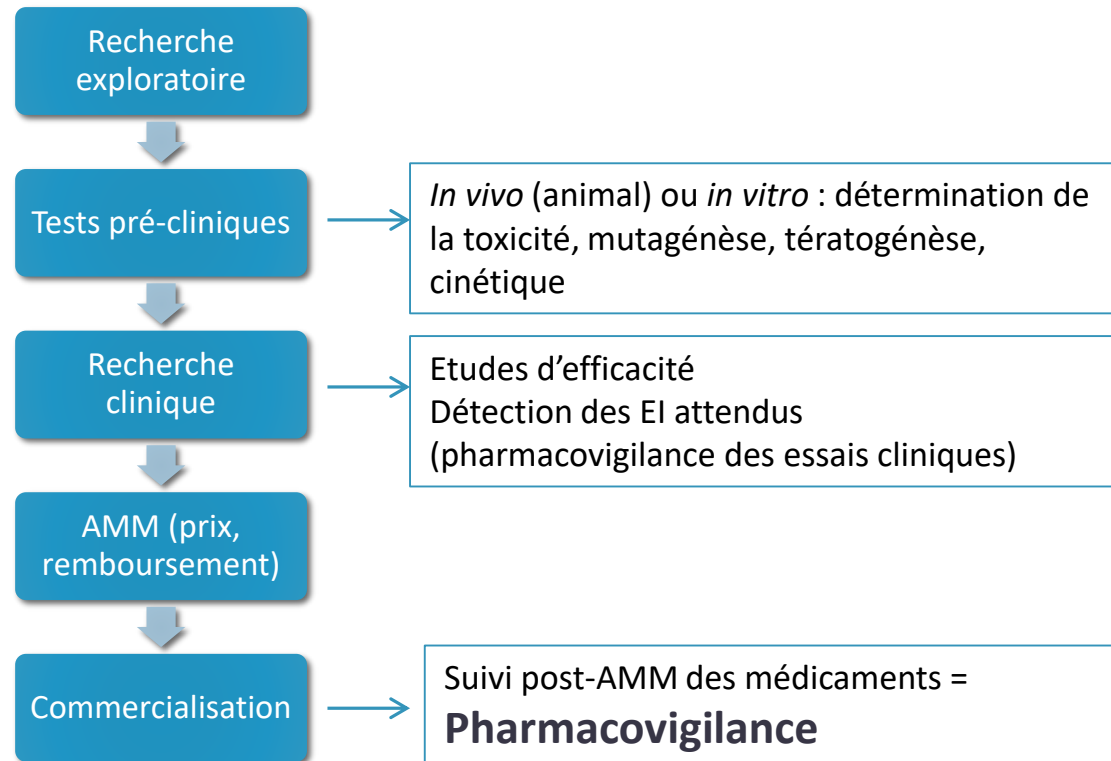
La vie du médicament



La vie du médicament



Champs d'action de la pharmacovigilance



Evaluation du médicament en population : **Pourquoi ?**

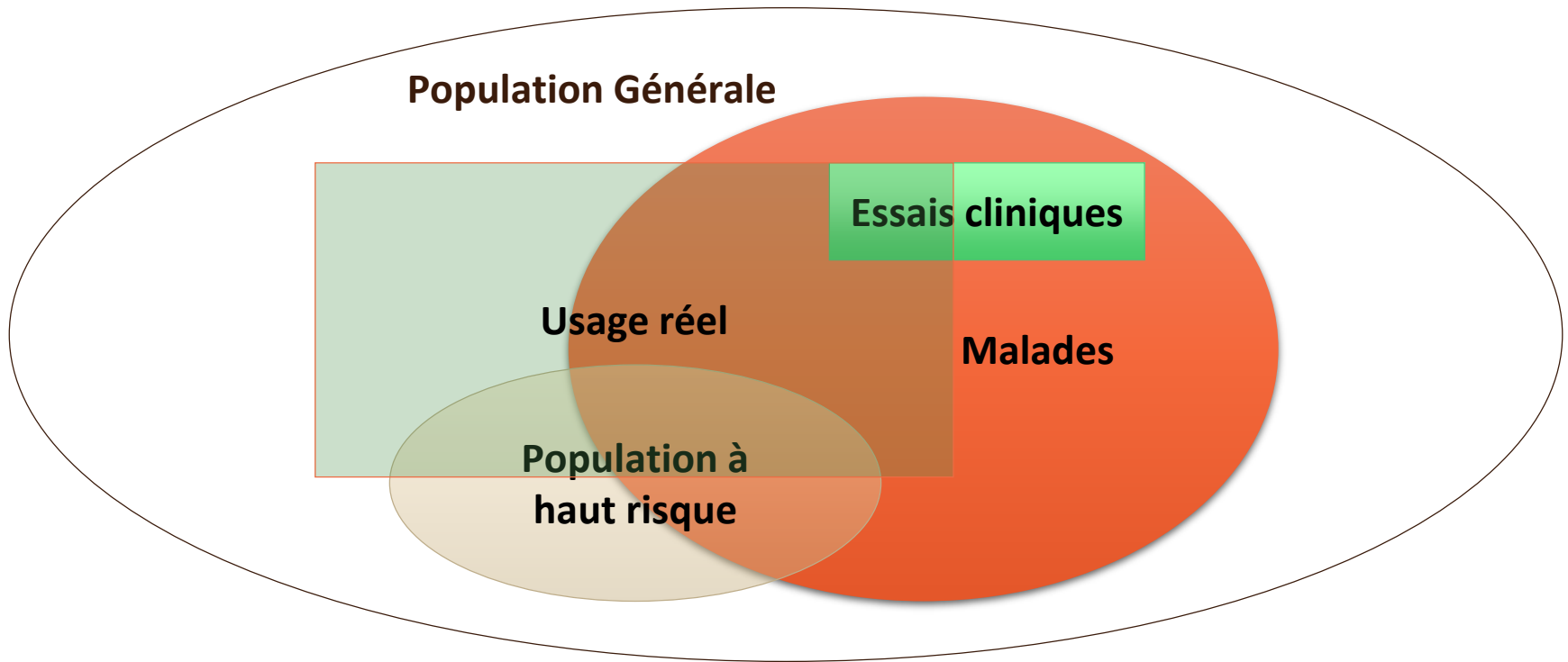
ESSAIS CLINIQUES



« VIE RÉELLE »



Les essais cliniques sont ils suffisants ?



Les essais cliniques ne sont représentatifs que d'une **toute petite partie** de la population générale et sur une **courte période**, d'où la nécessité de surveiller les effets indésirables après la commercialisation

Conditions d'utilisation des médicaments avant et après l'AMM

Avant l'AMM : utilisation / essais cliniques	Après l'AMM : utilisation dans la population
Faible nombre de patients	Grand nombre de patients
Exclusion : sujets âgés, enfants, femmes enceintes	Utilisation large
Modalités d'administration : conditions optimales	Modalités d'administration : selon les prescripteurs et les patients
Durée brève même pour des maladies chroniques	Durée variable, longue dans les maladies chroniques

➔ PHARMACOVIGILANCE NECESSAIRE

Les 5 **trop** des essais cliniques

1. Trop **B**ref

Balance bénéfices/risques à long terme?

2. Trop **E**troit

Indication stricte, population cible

3. Trop d'**A**ges moyens

Exclusion personnes âgés, enfants

4. Trop petit **N**ombre de patients

Effets indésirables rares

5. Trop **S**imples

Exclusion des patients avec comorbidités/polymédication...



Nécessité d'évaluation des médicaments après l'AMM

LA PHARMACOVIGILANCE

Echelon National

Système national de Pharmacovigilance

❖ Niveau national :

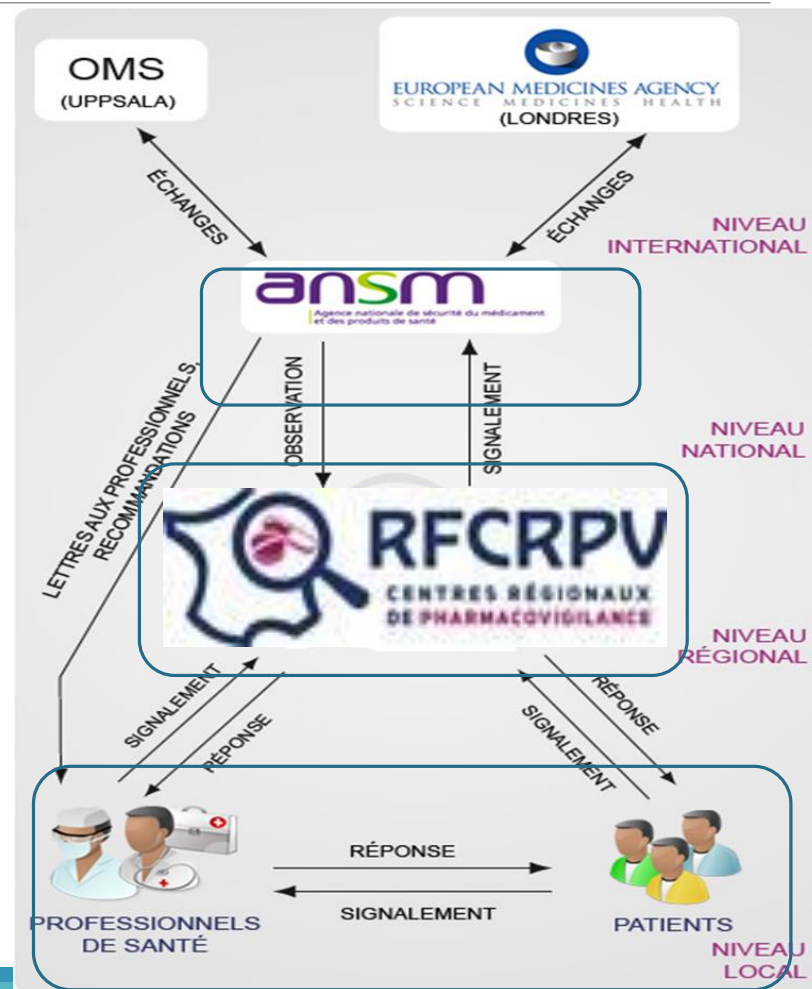
- ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)

❖ Niveau régional :

- 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)

❖ Niveau local :

- Les professionnels de santé
- Les patients et/ou les associations de patient
- Les entreprises du médicament



La pharmacovigilance en France - Cadre réglementaire

Lois :

- ❖ Loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé

Décrets :

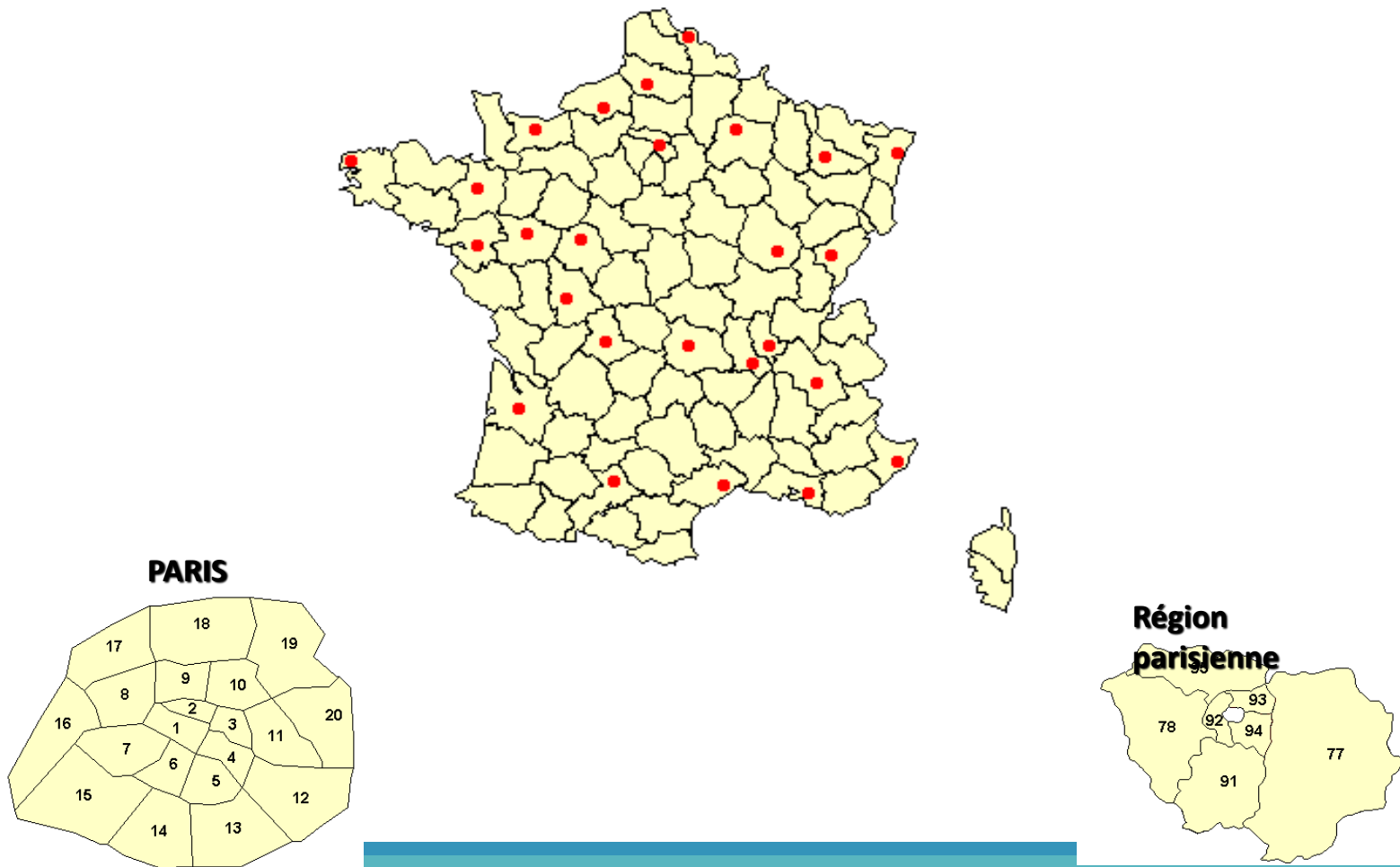
- ❖ Décret n° 2011-655 du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement par les patients ou les associations agréées de patients d'effets indésirables susceptibles d'être liés aux médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique
- ❖ Décret n°2012-1244 du 8 novembre 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

Arrêtés :

- ❖ Arrêté du 10 juin 2011 pris pour l'application des articles R. 5121-154, R. 5121-167 et R. 5121-179 du code de la santé publique et relatif aux modalités de signalement des effets indésirables par les patients et les associations agréées de patients

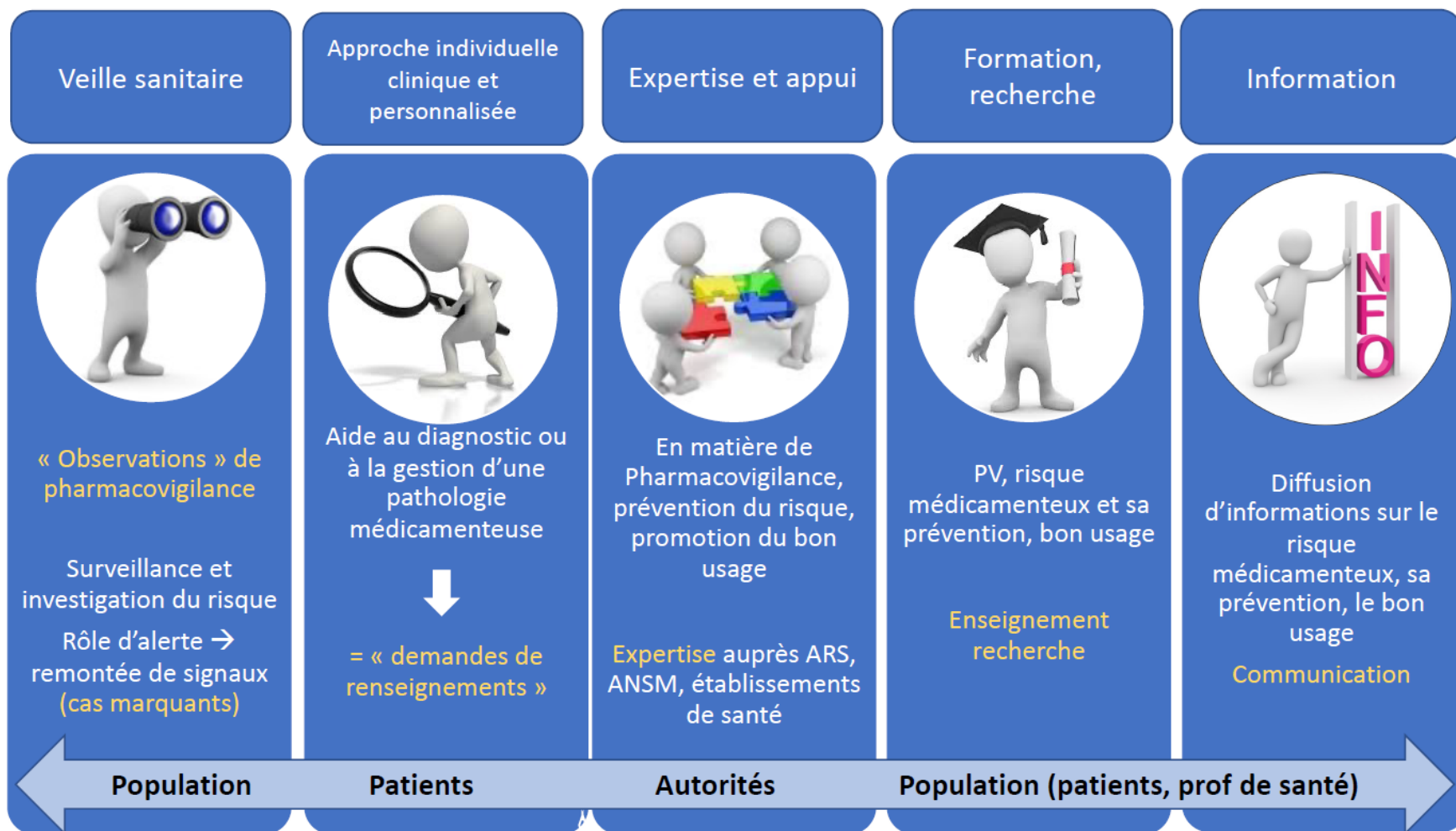
Organisation de la Pharmacovigilance

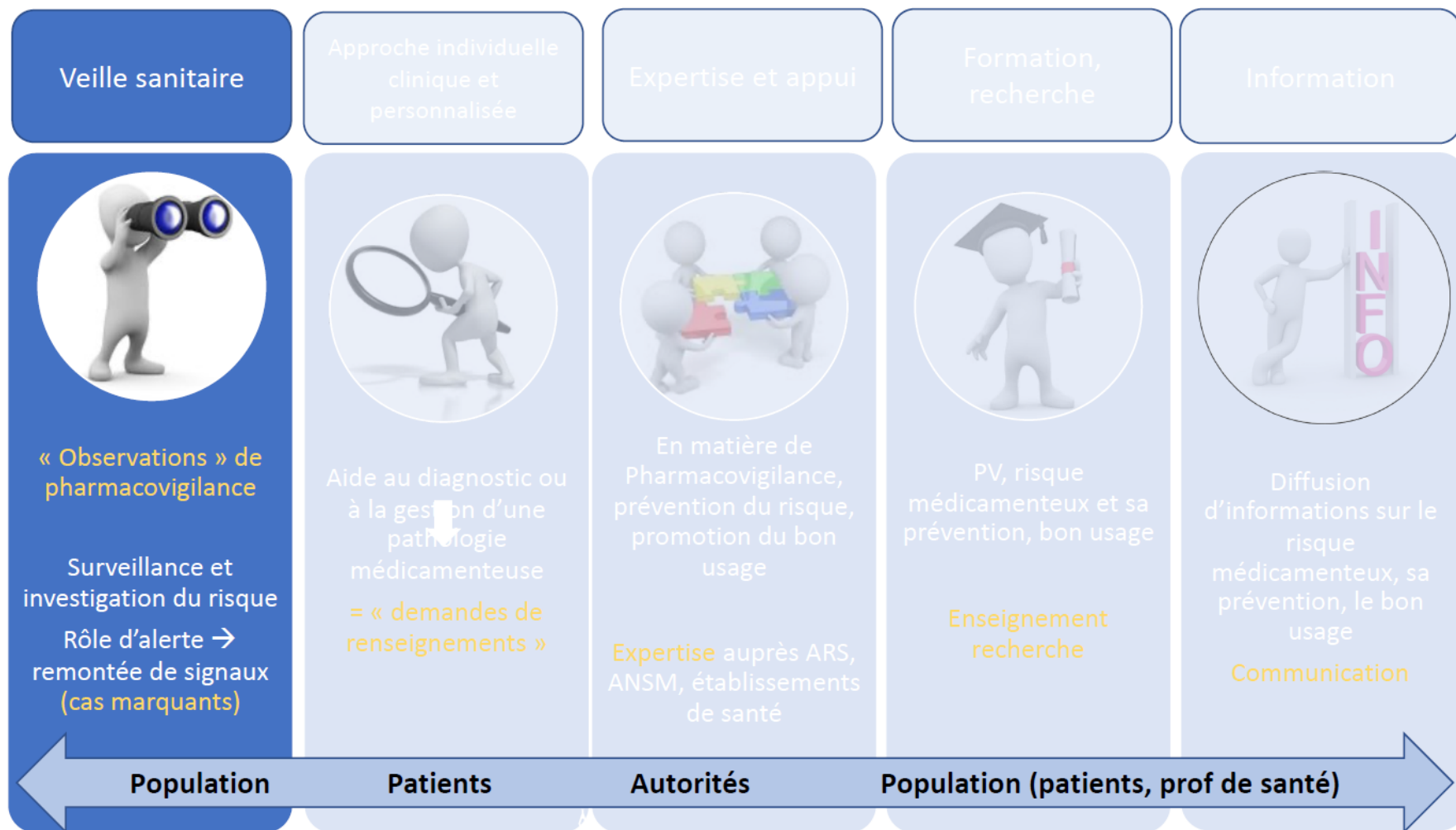
- Niveau régional : Les 31 CRPV :



Missions

Pharmacovigilances : les missions





TOUT médicament possède

- un effet principal, par définition bénéfique, qui justifie son utilisation au travers d'une indication = **l'EFFET THERAPEUTIQUE**
- d'**éventuels** effets secondaires en règle générale **INDESIRABLES** et dits de ce fait *délétères* (*délétère* : « nuisible à la santé »).

La prise d'un médicament est **toujours** une prise de risque, justifiée par le bénéfice espéré

Effet indésirable : réaction nocive et non voulue à un médicament

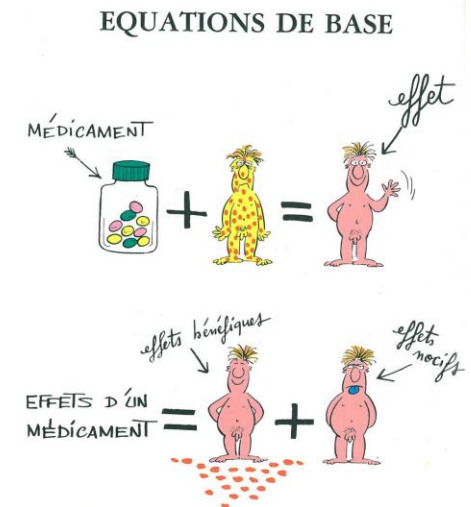
Définition très large, incluant même les intoxications médicamenteuses volontaires, les erreurs médicamenteuses, le mésusage et l'abus

(Selon la directive européenne 2010/84/UE du 15 décembre 2010)



Depuis la Loi Bertrand, la déclaration de EI concerne **l'ensemble des EI**

- Graves ou non graves
- Attendus ou non



EI GRAVE

Hospitalisation/ prolongation d'hospitalisation

Décès

Mise en jeu du pronostic vital

Malformation/ anomalies congénitales

Médicalement significatif

(considéré comme grave par un médecin, avec des conséquences cliniques importantes sans autre critère de gravité)

EI attendu / inattendu

Réglementaire = effet indésirable décrit

Effet indésirable dont la **nature**, la **sévérité/intensité** ou l'**évolution** ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit

Pharmacovigilance

Définition

- ✓ Surveillance, prévention, évaluation et gestion du risque d'effet indésirable associé aux médicaments
- ✓ Quelles que soient les conditions d'utilisation, y compris en situation de :
 - surdosage
 - mésusage
 - abus
 - erreurs médicamenteuses

Principe → Notification spontanée

Objectif

- ✓ Détection **précoce de signaux de sécurité**
 - ✓ hypothèse d'association entre un médicament et un événement
 - ✓ risques non détectés au cours des essais cliniques
 - ✓ Identification de mésusages possibles
- ✓ Complète les connaissances sur la sécurité du médicament en post-AMM

En pratique :

Collecte → notification spontanée

Notification spontanée : Méthode de surveillance des effets indésirables des médicaments après la mise sur le marché où les utilisateurs et prescripteurs déclarent spontanément les EI auxquels ils sont confrontés

4 éléments indispensables :



- Un patient
- Un effet indésirable
- Un médicament
- Un notificateur

Avantages

- Inclut tous les malades et tous les EI
- Faible coût
- Permet l'identification précoce des EI inconnus

Limites

- problème de **sous-notification** et de biais de notification (biais de notoriété...)



En pratique : Collecte → notification spontanée

Les déclarants

➤ Les professionnels de santé

- Obligation de signalement pour :
 - les médecins, chirurgiens-dentistes, sages femmes, pharmaciens
 - l'industrie pharmaceutique
- Tout autre professionnel de santé ayant observé un effet susceptible d'être dû à un médicament peut également le déclarer
 - infirmiers, kinésithérapeutes, podologues, psychomotriciens, *etc.*

➤ Les malades et associations de malades (depuis juin 2011)

- Objectif : élargir la base de recueil et détecter des signaux complémentaires



En pratique : Collecte → notification spontanée

Comment déclarer ?

Notification spontanée

- Téléphone (fax)
- Mail
- Courrier
- Portail du Ministère de la santé

<http://signalement-sante.gouv.fr/>



+ Notification sollicitée

= Collecte dans les services hospitaliers, staffs cliniques (allergologie, dermatologie, rhumatologie, autres)

**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 veille à assurer la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. 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 <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Poids [] kg Taille [] m Date de Naissance Jour mois année Ou Age [] ans	Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus : <input type="checkbox"/> par le nouveau-né <input type="checkbox"/> directement <input type="checkbox"/> via l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du [] trimestre(s) si disponible, indiquer la date des dernières règles [] <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	Evolution <input type="checkbox"/> Guérison <input type="checkbox"/> sans séquelle <input type="checkbox"/> avec séquelles <input type="checkbox"/> en cours <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> dû à l'effet <input type="checkbox"/> auquel l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/> sans rapport avec l'effet <input type="checkbox"/> 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 des) 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.

DÉCLARATION PAR LE PATIENT D'ÉVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ

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 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à assurer la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. 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 inexactes, incomplètes ou équivoques.

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

Saisir le numéro du département (ex : 01)

Personne ayant présenté l'événement indésirable Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ Sexe F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Poids _____ kg Taille _____ m Date de Naissance _____ Ou Age au moment de l'effet _____ ans	Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'événement indésirable) Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament : <input type="checkbox"/> par le nouveau né directement <input type="checkbox"/> par la mère pendant l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du _____ trimestre(s) et disponible, indiquer la date des dernières règles _____ <input type="checkbox"/> par le père	Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'événement indésirable Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ Qualification _____
---	---	--

Médicament	N° Lot	Mode d'utilisation (orale, cutanée, nasale, ...)	Dose/jour utilisée	Début d'utilisation du médicament	Fin d'utilisation du médicament	Motif de l'utilisation du médicament
1		rectale				
2		rectale				
3		rectale				
4		rectale				
5		rectale				
6		rectale				

Si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer le formulaire sur une autre feuille annexée.

Événement indésirable Date de survenue _____ Jour mois année _____ Durée de l'effet _____ ans Nature et description de l'effet : Utiliser le cadre ci-après	Évolution <input type="checkbox"/> Guérison <input type="checkbox"/> sans séquelle <input type="checkbox"/> avec séquelles, lesquelles _____ <input type="checkbox"/> en cours <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, ...) : NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> Préciser : _____
---	--

Description de l'événement indésirable et de son évolution

Bien décrire l'événement indésirable, les conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas...), l'évolution en étant précis sur le déroulement des événements. Préciser également si :

- après la survenue de l'événement indésirable, un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- il y a eu disparition de l'événement après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- un ou plusieurs médicaments ont été repris (préciser lesquels) avec l'évolution de l'événement indésirable après reprise
- d'autres médicaments / produits (compléments alimentaires, phytothérapie ...) sont en cours d'utilisation ou ont été utilisés récemment

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

- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'événement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit événement.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

NB : Le signalement que vous effectuez à l'aide de cette fiche ne peut en aucun cas se substituer à une consultation médicale. En cas de doute sur les symptômes ressentis, leur évolution ou simplement pour avoir plus d'informations, il faut en parler à votre médecin. Le signalement n'a pas pour objectif d'obtenir une réparation des conséquences de l'événement indésirable, mais de contribuer à la surveillance des risques liés aux médicaments. Pour en savoir plus sur le système national de pharmacovigilance, consultez le site www.ansm.sante.fr.

En pratique : Analyse



Pour chaque cas

- Analyse **clinique, biologique et pharmacologique**
- Au regard notamment de la **sévérité**, des **critères de gravité**, de la **fréquence**, du caractère **inattendu de l'effet indésirable** déclaré et de **l'impact sur le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament**

En pratique :

Analyse → Méthodologie diagnostique

Il faut répondre à deux questions :

- **L'étiologie est-elle médicamenteuse ?**

- Il n'existe pas d'examen spécifique fiable de l'étiologie médicamenteuse : il s'agit d'un diagnostic différentiel
- Il faut caractériser clairement le syndrome
- Il faut exclure les principales autres causes non médicamenteuses

- **Quel est le médicament responsable ?**

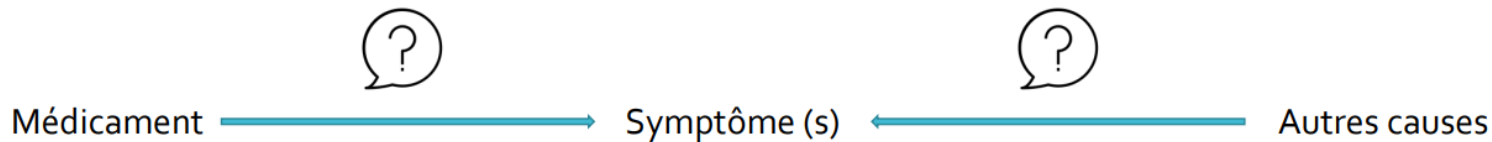
Il faut étudier la chronologie des prises médicamenteuses :

- délai d'apparition
- délai d'évolution
- réintroduction

en fonction du type de pathologie présentée par le patient

Vous avez dit imputabilité ?

- Evaluation de la **relation causale** entre la **prise d'un médicament** et la survenue d'un **effet indésirable**



Méthode d'imputabilité française 1978, actualisée en 1985 et en 2011

Chronologie
Délai d'apparition de l'EI
Evolution de l'EI
Réapparition de l'EI en cas de réadministration

Sémiologie
Symptomatologie clinico-biologique
Facteurs favorisants
Autres causes non médicamenteuses

Bibliographie
RCP
Ouvrages de références
Littérature

Imputabilité INTRINSEQUE

Imputabilité EXTRINSEQUE

En pratique :

Analyse → Objectifs


L'imputabilité est une méthode de cotation qui essaie de quantifier par un score la possibilité de relation de cause à effet de chaque médicament face à un événement clinique ou para-clinique déterminé

L'objectif est :

- d'établir une hiérarchisation de la relation entre les médicaments présents lors d'un EI
- de réduire les distorsions d'interprétation entre les différents experts et de faciliter les comparaisons nationales et internationales

En pratique : Analyse

La documentation de cas



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

- = 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 !

Evènement
indésirable

Méthode d'imputabilité



Effet
indésirable

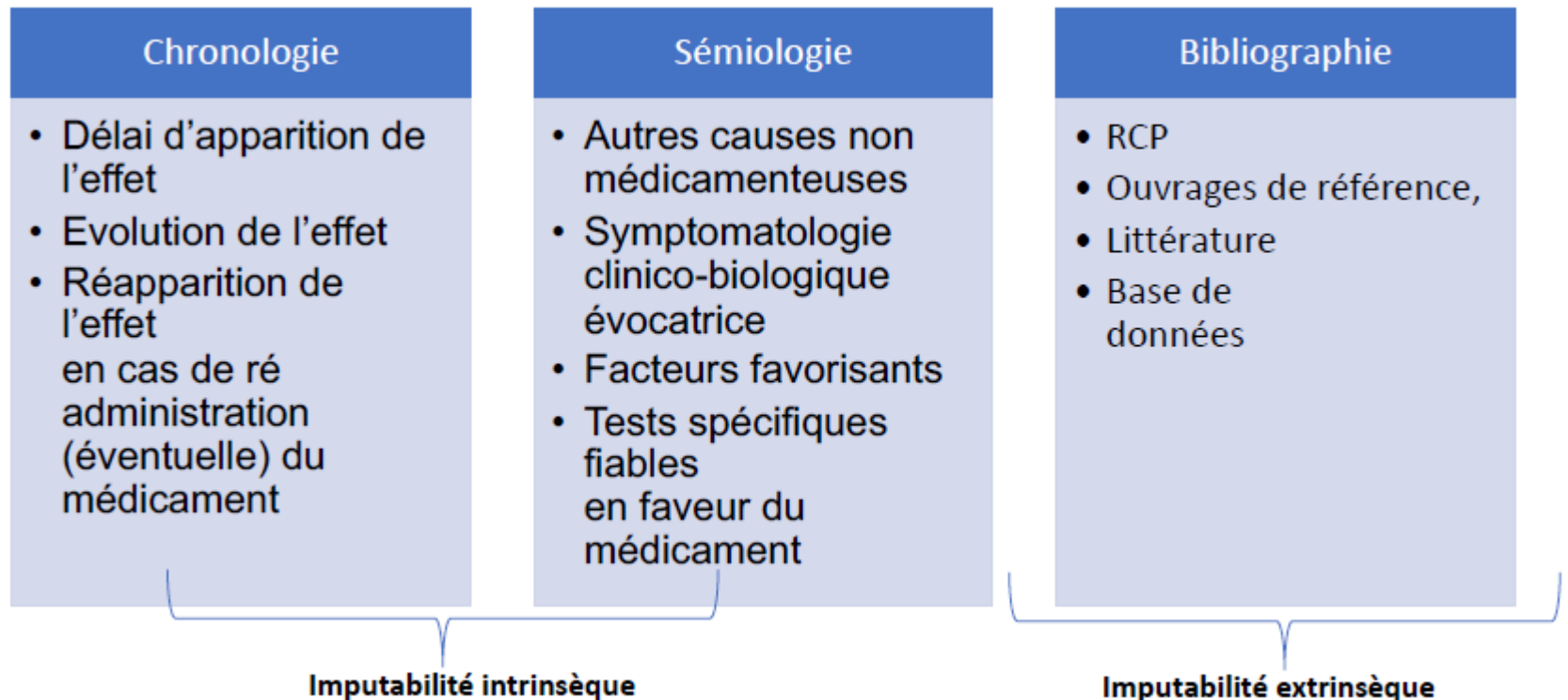
Pas de lien avec
le médicament

La iatrogénie
médicamenteuse
reste un
diagnostic
d'exclusion

Lien établi avec le
médicament

En pratique :

Analyse → Méthode d'imputabilité française (1985, actualisée en 2011)



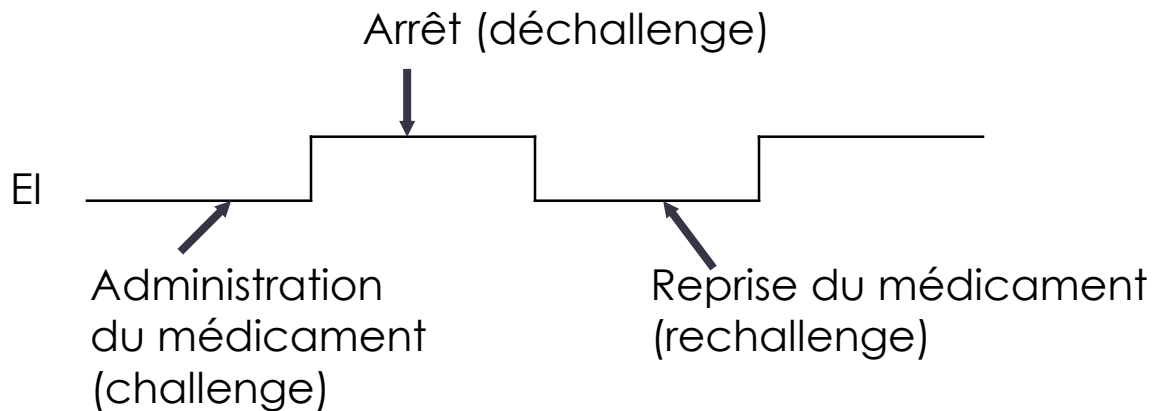
Critères chronologiques

Table de décision des critères chronologiques

Chronologie						
Administration du médicament	Délai d'apparition de l'effet					
	Suggestif			Compatible (ni suggestif, ni incompatible)		Incompatible
	Ré-administration (R) du médicament					
Evolution de l'effet	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)
« Suggestive » : régression de l'effet à l'arrêt du médicament avec ou sans traitement symptomatique (avec un recul suffisant et en prenant en compte les caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du médicament) ou lors de la diminution de posologie pour un effet dose-dépendant.	C3	C3	C1	C3	C2	C1
« Non Concluante » - lésions irréversibles ou décès - évolution inconnue - recul insuffisant après l'arrêt du médicament - persistance de l'effet et médicament non arrêté - persistance de l'effet après administration unique	C3	C2	C1	C3	C1	C1
« Non Suggestive » : - absence de régression de manifestations de type réversible malgré l'arrêt avec un recul suffisant - régression complète malgré la poursuite du médicament	C1	C1	C1	C1	C1	C1

Critères chronologiques

- Délai d'apparition (administration)
- Évolution à l'arrêt du médicament
- Qu'est-ce que la réintroduction ?



Critères Sémiologiques

Sémiologie									
Sémiologie clinique ou paraclinique	Evocatrice* du rôle de ce médicament			Evocatrice* du rôle de ce médicament			Ni sémiologie évocatrice* du rôle de ce médicament ni facteur favorisant bien validé		
	ET			OU					
	facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/ médicament			facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/ médicament					
<i>* évocatrice en raison : des propriétés pharmacologiques du médicament, de signes évocateurs d'un syndrome de sevrage, de la localisation des effets observés</i>									
Autre(s) cause(s) non médicamenteuse(s)	Examen complémentaire spécifique fiable (L) du couple effet indésirable/médicament ou réponse à un antidote spécifique								
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Absente après bilan approprié	S3	S3	S2	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Non recherchée (ou bilan incomplet)	S3	S3	S1	S3	S2	S1	S3	S1	S1
Présente	S2	S2	S1	S2	S1	S1	S1	S1	S0

L(+) : test de laboratoire positif ; L(0) : test non disponible pour le couple événement-médicament considéré ;

L(-) : test négatif (ceci impose qu'il soit sensible)

S1 : sémiologie douteuse ; S2 : plausible ; S3 : vraisemblable

Critères Sémiologiques

Plus difficiles à évaluer

- 1) Sémiologie proprement dite
 - Évocatrice du rôle du médicament
 - » Effet dose
 - » Effet pharmacologique
 - Et/ou terrain
- 2) Facteur favorisant : Insuffisance rénale
Insuffisance hépatique
- 3) Autre explication non médicamenteuse
- 4) Examen complémentaire spécifique fiable

Dans la méthode, on n'a pas S0 car on considère que le médicament peut tout provoquer

Niveau d'informativité

Informativité	
Informations disponibles	a) le délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la période d'exposition au médicament ; b) la notion d'arrêt ou de poursuite du médicament ou de modification de posologie.
NI 2 : a et b sont renseignés.	
NI 1 : a ou b est renseigné.	
NI 0 : ni a et ni b ne sont renseignés	

Critères Bibliographiques

Bibliographie

- B4** : effet dont la nature, la gravité, l'intensité et l'évolution correspondent aux informations décrites dans le Résumé des Caractéristiques du Produit
- B3** : effet référencé ou largement publié avec ce médicament dans des ouvrages de référence (*Martindale, Meyler's*) et/ou des bases de données (*Embase, Excerpta Medica, Medline, ...*)
- B2** : effet publié une ou deux fois dans un journal scientifique ou dans une base de données (avec une sémiologie relativement différente ou publié avec un autre médicament de la même classe pharmacologique et/ou chimique ou données purement expérimentales)
- B1** : effet non publié conformément aux définitions de B3 ou B2.

Intérêts des méthodes d'imputabilité

Outils diagnostique à la prise de décision

- Est-ce que le médicament est en cause de cet EI
- En cas de prise de plusieurs médicaments lequel est le plus suspect ? Lequel arrêter ?

Outils pour contrôler la qualité des informations et vérifier l'exhaustivité des données

Outils pour trier rapidement les EI dans une base de données

Outils pour aider à standardiser la démarche d'imputabilité (diminuer les désaccords inter et intra-observateurs)

Aide pour enseigner la démarche d'imputabilité

Langage commun

Limites des méthodes d'imputabilité

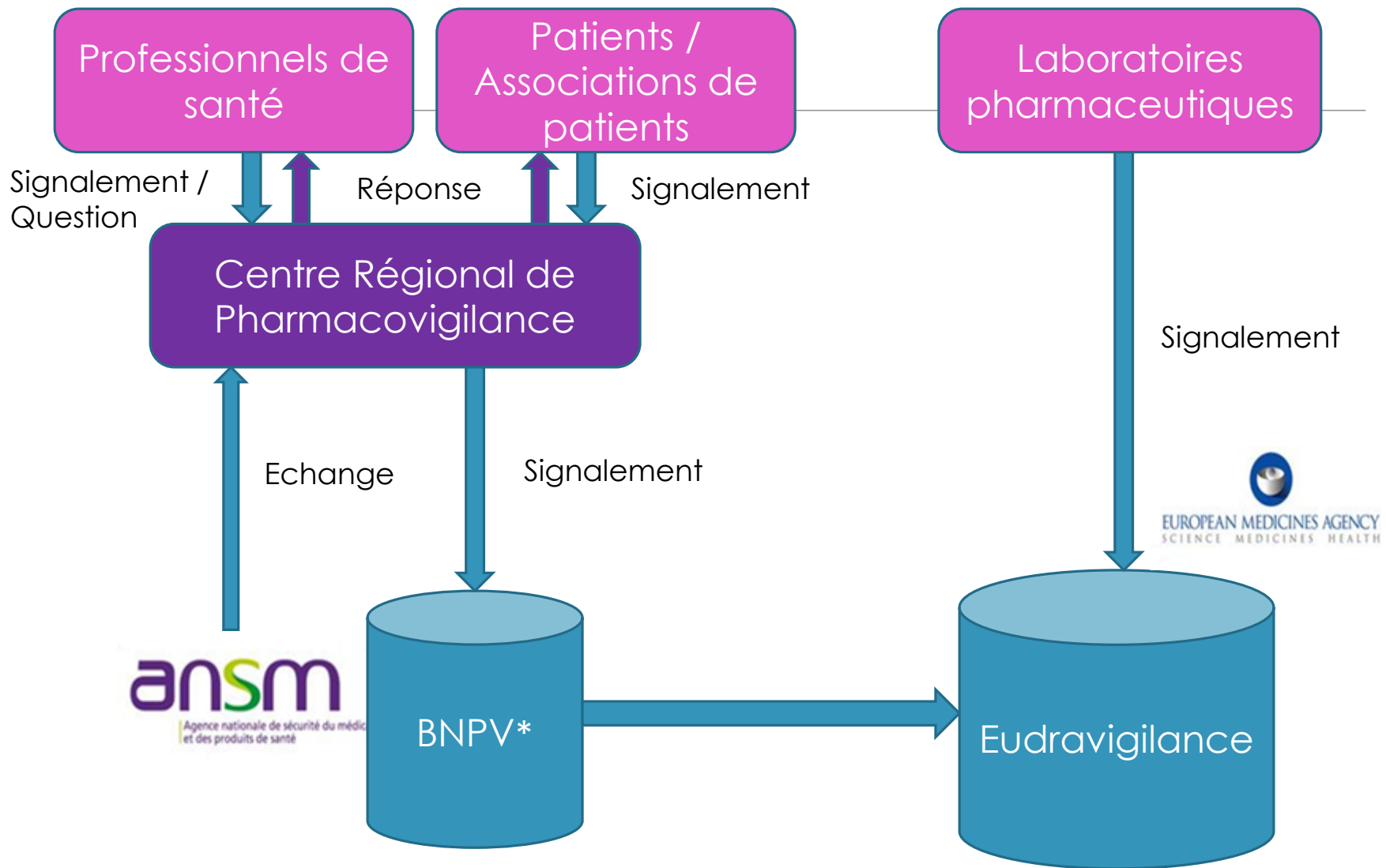
Évaluation de la causalité sera toujours faible en présence de données de mauvaise qualité ou de données manquantes

Les méthodes d'évaluation de causalité sont peu performantes pour les EI qui, par définition ne régressent pas : décès, lésions irréversibles, lésions persistantes (évolution à l'arrêt du traitement, ré-administration interprétables)

Toujours une partie de subjectivité dans l'interprétation des critères de causalité

Évaluation de la causalité peut changer au fil du temps en fonction des connaissances bibliographiques sur le médicament, des connaissances scientifiques des explorations complémentaires dans le cadre d'un bilan étiologique, etc

Circuits des déclarations



Les bases de données de pharmacovigilance

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé
Base nationale de
pharmacovigilance



France



Informations cliniques
Et pharmacologiques
Qualité des données +



Structure des données -
Puissance



Sur
demande


Uppsala
Monitoring
Centre
VigiBase

Monde

Analyses réalisées
par Uppsala
Puissance
Structure des données +

Qualité des données -
Informations limitées

Sur demande

FDA
FDA Adverse Event
Reporting System

USA (Monde)

Open data
Puissance

Structure des données - -
Qualité des données -
Informations limitées

Open data

La base nationale de pharmacovigilance

Nouvelle base de pharmacovigilance dans le contexte de surveillance renforcée des vaccins contre la Covid-19

- Confidentialité des données
- Conformité à la norme européenne favorise le partage des données au niveau international et améliore la détection des signaux de sécurité
- Plus simple à utiliser
 - Plateforme d'intelligence artificielle pour automatisé une partie du codage via le portail du ministère

But

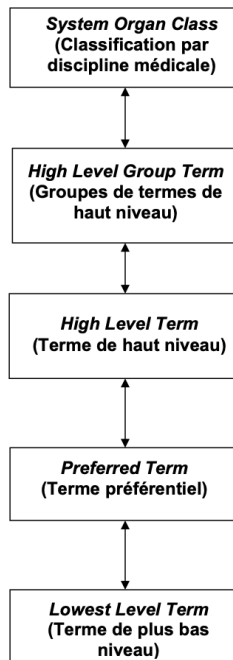
Regrouper les données de pharmacovigilance qui émanent de l'ensemble du territoire Français pour pouvoir rapidement mettre un évidence un signal et faciliter l'expertise des cas.

Les informations codées doivent être relativement homogènes et les données sur les cas doivent être les plus complètes possible pour réaliser une expertise pharmacologique solide

Medical Dictionary for Regulatory Activities

MedDRA

Éléments structurels de la terminologie

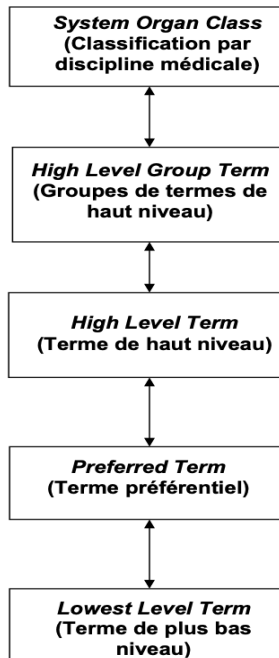


- Le recours à des terminologies différentes aux divers stades de la vie d'un produit compliquait l'extraction et l'analyse des données, et rendait leur regroupement difficile
- MedDRA a été développé pour constituer une terminologie médicale, validée médicalement
- Structure hiérarchique de la terminologie favorisant la spécificité et l'exhaustivité lors de la saisie des données, et offrant de la souplesse pour l'extraction.
- Les relations entre les termes de la terminologie sont soit des relations d'équivalence, soit des relations de hiérarchie.

Medical Dictionary for Regulatory Activities

MedDRA

Éléments structurels de la terminologie



- SOC Affections cardiaques
 - HLGT Troubles artériels coronaires
 - HLT Troubles ischémiques d'origine coronarienne
 - PT Infarctus du myocarde
 - LLT Infarctus du myocarde

Medical Dictionary for Regulatory Activities

MedDRA

SMQ Standardised MedDRA Queries

- groupes de termes MedDRA, sélectionnés par principe au niveau PT (termes préférentiels), qui se rapportent à une affection médicale ou à un domaine d'intérêt défini.
- Les termes inclus peuvent se rapporter aux signes, symptômes, diagnostics, syndromes, constatations physiques, données d'analyses biologiques ou physiologiques, etc.
- *Broad* ou *Narrow*



Il n'existe pas de SMQ pour toutes les évènements !

Ex : SMQ myocardial infarction va inclure le PT « Electrocardiogram ST segment abnormal » et « Cardiac troponin T increased » alors qu'ils appartiennent à deux HLT différents : « ECG investigations » et « Skeletal and cardiac muscle analyses » respectivement

Rôle de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

- Créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (décret n° 2012-597 du 27 avril 2012)
- Etablissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la Santé et subventionné exclusivement par l'Etat

Objectifs,

- La sécurité de l'usager et l'accès des patients à l'innovation thérapeutique
- Le partage de l'information avec tous les publics (professionnels de santé, patients et grand public)
 - ❖ Centralise les cas des 31 centres de pharmacovigilance
 - ❖ Eviter la survenue ou, le cas échéant, réduire à un niveau acceptable les risques d'événements indésirables associés aux produits de santé en mesurant régulièrement l'évolution du rapport bénéfice/risque des médicaments commercialisés
 - ❖ Actions d'information sur les bénéfices et les risques des médicaments et des produits de santé et prise de décision
 - ❖ Promotion de la recherche académique sur la sécurité d'emploi des médicaments *via* la réalisation d'études de vigilance et d'épidémiologie

Du cas au signal



- Mme C 48 ans, IDE sans aucun antécédent a été vaccinée contre la COVID avec le vaccin Pfizer (COMIRNATY) le 23 janvier 2021 (1e dose)
- Le lendemain de la vaccination, elle présente des **céphalées** intenses associés à **des troubles de la vision**. Elle décide de prendre sa **PA**. Elle trouve une PA à 18/11mm Hg. Le soir, la PA est toujours élevée à 17/10 mm Hg

Le lendemain elle consulte son médecin qui lui prescrit énalapril

- L'après-midi, alors qu'elle n'a pas encore pris l'IEC, la PA est à 14/10 mm Hg

Où consulter le RCP de façon gratuite, fiable et à jour ?



RCP

(via Base de données publique des médicaments)

The screenshot shows the official website of the French Republic's Ministry of Solidarity and Health, specifically the 'Base de données publique des médicaments' (Public Database of Medicines). The header includes the French flag, the motto 'Liberté • Égalité • Fraternité', and the ministry's name. The main title is 'BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS' with a pill icon. A link to 'Visiter [medicaments.gouv.fr]' is provided. The navigation bar includes 'Accueil', 'Glossaire', 'Aide', and the date 'Dernière mise à jour le 11/10/2022'. The main content area is titled 'Fiche info' and 'Résumé des caractéristiques du produit et notice'. The specific product is 'COMIRNATY 30 microgrammes/dose, dispersion injectable. Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19'. It includes the authorization date '03/11/2021' and a note about enhanced surveillance: 'Ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée. Pour plus d'informations, cliquez ici'. A section titled 'Informations importantes' lists key points: 'Sous-vaccination des femmes enceintes contre le Covid-19?', 'Caractéristiques associées au risque résiduel de forme sévère de Covid-19 après un schéma vaccinal complet en France', and 'Retour d'information sur le PRAC de février 2022 (7-10 février)'. It also mentions 'COVID-19 : Suivi des cas d'effets indésirables des vaccins'.

Accès gratuit

- **À jour**

- « RCP » + « NOTICE » de **tous** les médicaments disponibles en France

- « Fiche info »: **actualités** **sur le médicament** (ANSM)

Que dit le RCP(janvier 2021) ?

Tableau 1 : Effets indésirables observés au cours des essais cliniques de Comirnaty

Classe de système d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Lymphadénopathie		
Affections du système immunitaire					Anaphylaxie ; hypersensibilité
Affections psychiatriques			Insomnies		
Affections du système nerveux	Céphalées			Paralysie faciale périphérique aiguë †	
Affections gastro-intestinales		Nausées			
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies ; myalgies		Douleur dans les extrémités		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection ; fatigue ; frissons ; fièvre* ; gonflement au site d'injection	Rougeur au site d'injection	Malaise ; prurit au site d'injection		

Surveillance renforcée

L'ANSM

S'informer

Décisions

Activités

Dossiers

Publications

Services

Déclarer un effet indésirable

Produits de santé

PTC

MTG

PSL

PTA

THA

Med

MDS

SP

Vac

DM

DIV

Cos

PT

Auf

Accueil > S'informer > Actualité > Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la COVID-19

S'informer

> Actualité

> Points d'information

> Informations de sécurité

> Communiqués

> Travaux de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA)

> Répertoire des médicaments

> Autorisation et déclaration des activités relatives aux MPUP

> Base de données des établissements pharmaceutiques

> Déclaration des

← précédent

Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la COVID-19

26/02/2021

Vac

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins utilisés contre la Covid-19, une enquête de pharmacovigilance est mise en place pour surveiller en temps réel le profil de sécurité des vaccins disponibles en France à partir des déclarations réalisées par les professionnels de santé, les personnes vaccinées ou leur entourage. Les résultats de cette évaluation et de ce suivi ont été présentés et discutés collégialement lors du comité de suivi hebdomadaire de l'ANSM avec le réseau français des CRPV du 25 février 2021, afin d'identifier des signaux potentiels et d'envisager les mesures à prendre.

➔ [Consulter la synthèse des résultats et les faits marquants \(26/02/2021\)](#) (846 ko)

Le sixième rapport de pharmacovigilance sur les effets indésirables rapportés avec le vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech couvre les données validées du 12 au 18 février 2021.

Depuis le début de la vaccination, 5 331 cas d'effets indésirables ont été analysés par les CRPV rapporteurs (Bordeaux et Marseille). La majorité des effets indésirables sont attendus et non graves. L'analyse montre également que les effets réactogènes (fièvre, fatigue, maux de tête) sont plus fréquemment rapportés après la seconde dose, comme cela avait été observé dans les essais cliniques. Il n'y a pas eu de nouveau signal identifié durant cette période avec le vaccin Comirnaty.

Notion de signal

Le quatrième rapport de pharmacovigilance sur les effets indésirables rapportés avec le vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech couvre les données validées du 30 janvier au 4 février 2021. Depuis le début de la vaccination, 2140 cas d'effets indésirables ont été analysés par les CRPV rapporteurs (Bordeaux et Marseille).

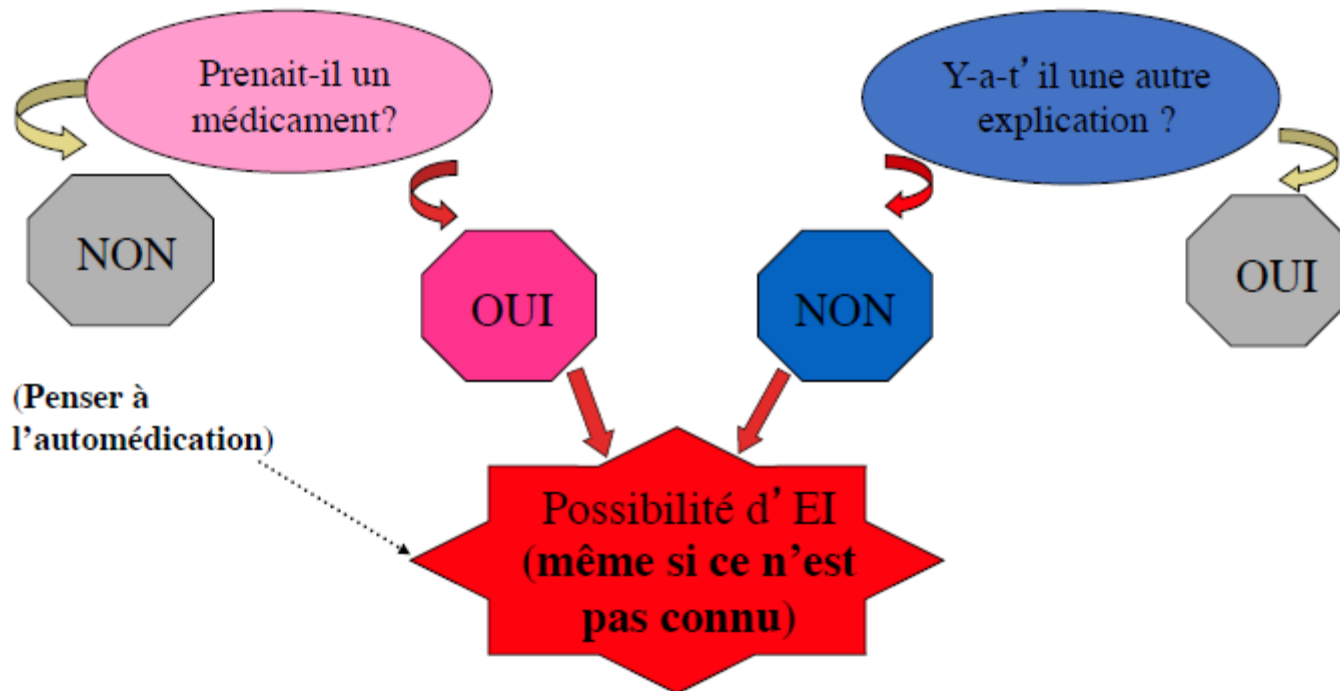
Parmi ces cas, 73 cas d'hypertension artérielle ont été déclarés depuis le début de la vaccination. L'augmentation de la tension artérielle, immédiatement après la vaccination ou de façon différée, a été de courte durée et d'évolution favorable. Les experts des centres régionaux de pharmacovigilance considèrent que la survenue d'une hypertension artérielle après une vaccination ne remet pas en cause la sécurité du vaccin Comirnaty mais constitue un signal qui doit être surveillé. Ces résultats seront partagés avec l'EMA dans le cadre de l'évaluation européenne.

Devant tout symptôme évocateur d'une hypertension artérielle tel qu'un malaise, des maux de têtes, des vertiges, nous recommandons aux personnes vaccinées d'effectuer un contrôle de la pression artérielle pour une prise en charge médicale la plus précoce possible si cela s'avère nécessaire.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-COVID-197>

Quand penser à un effet indésirable

Le malade présente une manifestation suspecte



But ultime de la pharmacovigilance

Amélioration du rapport bénéfice / risque

- à l'échelon **individuel**

→ choisir le médicament le mieux adapté pour un malade donné

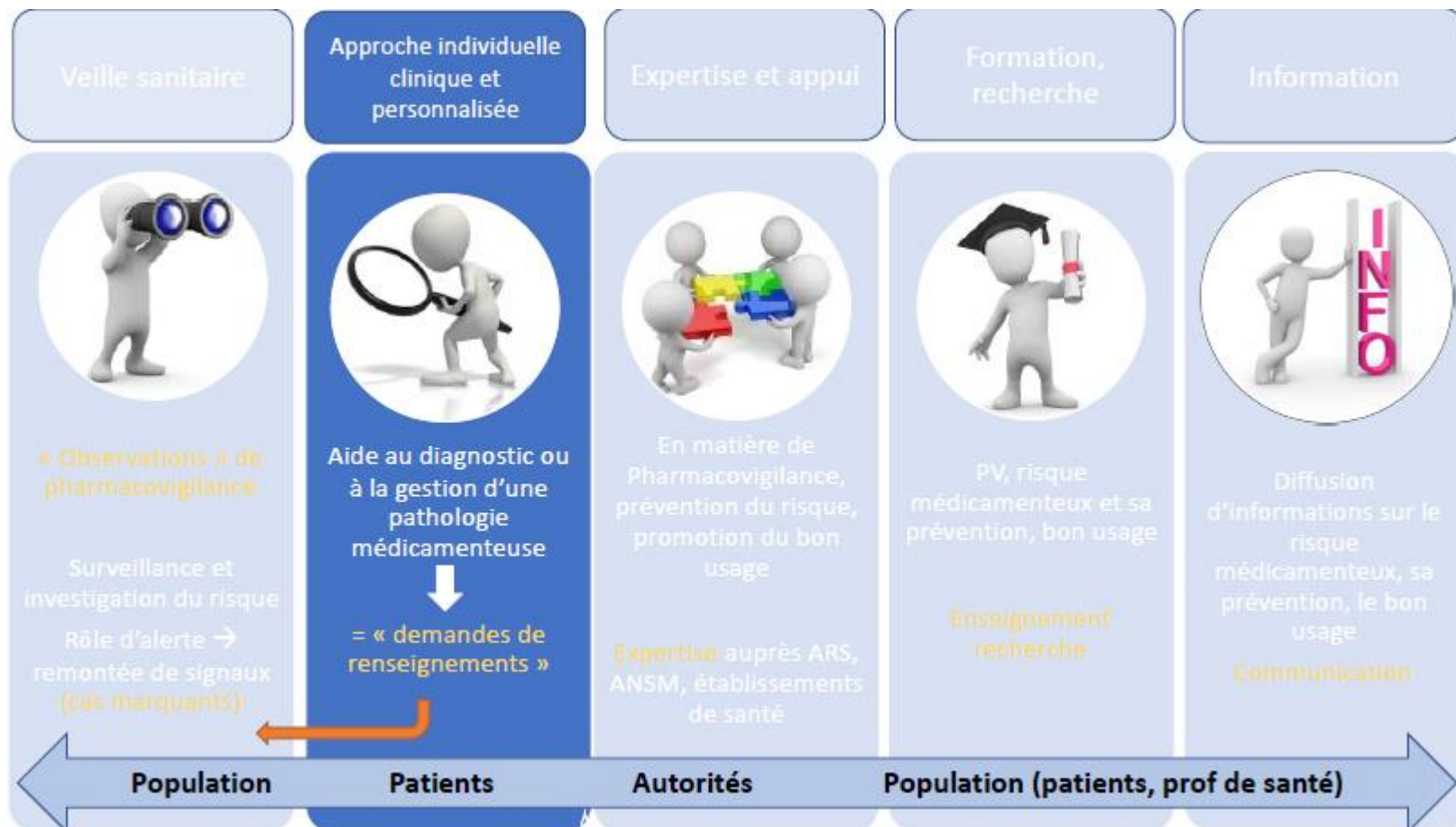
- à l'échelon **populationnel** (santé publique)

→ **maintenir ou non un médicament sur le marché**

→ **informer les prescripteurs des risques potentiels**

La maladie médicamenteuse

	Diabète T1 chez l'enfant	Maladie Médicamenteuse
Symptômes	Enurésie, polyurie, polydipsie, acidocétose	Tout symptôme survenu après la prise d'un médicament
Etape initiale	Bandelette urinaire ou sang capillaire	Demande d'information, notification spontanée (EI inattendu et/ou grave ++)
Diagnostic	Médecins hospitaliers, glycémie : > 2mg/dl OU > 126 mg/dl à jeun	Pharmacovigilants, 1) récolte info; 2) Imputabilité : Chronologie, Sémiologie, Bibliographie
Bilan spécialisé	Endocrinologues : bilan lipidique, bilan auto-immun (typage HLA), autres	Pharmacovigilants : cas marquants, détection de signaux
Suivi à long terme	Suivi du traitement et des complications cardio-, neuro-, néphrologiques	Actions réglementaires (RCP, retrait) Pharmacovigilants : estimation du risque, impact



Demandes de renseignements

- ❖ Aide au **diagnostic de iatrogénie**
- ❖ Question « **bon usage** »
- ❖ **Erreurs médicamenteuses**
- ❖ **Interactions médicamenteuses**
 - Préventives (avant ajout d'un nouveau médicament)
 - Suspicion d'IM
- ❖ **Grossesse**
- ❖ **Allaitement**
- ❖ **Pharmacologie**

En pratique

DR1



Appel d'une
maman,
médecin
généraliste
pour son
enfant de 4
mois

Enfant de 4 mois opéré pour une maladie de Hirschsprung

- paralysie du gros intestin, chirurgie d'ablation du gros intestin

Protocole post-hop de l'établissement

- Prévention de gastroentérite
- Flagyl® (métronidazole), suspension buvable, demi dose **2 fois par jour pour 3 mois**

La maman découvre les excipients à effets notoire (EEN) de cette spécialité...

Excipients à effet notoire



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ

**BASE DE DONNÉES PUBLIQUE
DES MÉDICAMENTS**

alcool

Visiter [medicaments.gouv.fr]

Fiche info **Résumé des caractéristiques du produit** **Notice**

FLAGYL 125 mg/5 ml, suspension buvable - Notice patient

Alcool éthylique à 96 pour cent.

Mises en garde et précaution d'emploi:

- Ce médicament contient 1% de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à **40 mg d'alcool par cuillère-mesure, ce qui équivaut à 12 ml de bière, 5 ml de vin par dose.**
- L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

QUESTION: conséquences sur le développement neuro à 4 mois!

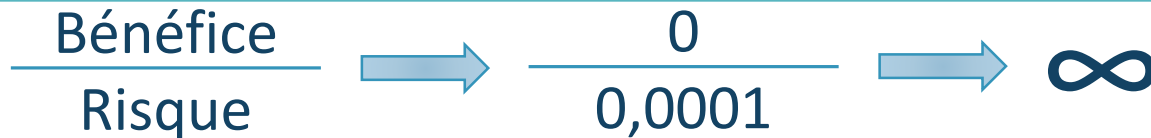
Autres éléments à prendre en compte

Présence d'Alcool dans les médicaments à visée pédiatrique

- Etat des lieux, sur tout dans les médicaments anciens
- Besoin de cet EEN

Balance **bénéfice /risque** du métronidazole

- Efficacité prévention des GE
- Si bénéfice absent, risque infini



En pratique

DR2



Dr G neurologue
adresse un mal pour
l'une de ses
patientes

- Mme P, 39 migraineuse
- Après plusieurs traitements inefficaces elle a été mise sous AIMOVIG® (érénumab)
- Elle rapporte depuis l'introduction de ce médicament une sensation d'extrémités froides sans objectivation d'un syndrome de Raynaud
- Pas d'autres traitements par ailleurs.
- L'implication de ce médicament peut elle être retenue dans la survenue de cet effet? S'agit il d'un indésirable décrit avec cette molécule ?

Objectif : fournir au professionnel de santé une réponse argumentée, claire et actualisée sur les données de la littérature +/- conduite à tenir

En pratique

DR2

■ **AIMOVIG® (érénumab)**

- Ac monoclonal , inhibiteurs du CGRP (*médicament ciblant la voie du peptide lié au gène de la calcitonine*)
- Classe pharmacologique ?

■ **Recherche bibliographique (large)**

- Étendue aux autres molécules de la classe pharmacologique
 - RCP ? RIEN
 - Ouvrages de pharmacovigilance ? RIEN
 - Publications ?
 - Substratum pharmacologique
 - RAYNAUD : 4 cases reports
 - Étude de disproportionnalité sur base de pharmacovigilance OMS
- Base de données de pharmacovigilance (France et OMS)
 - Base française : RIEN
 - Plusieurs cas de syndrome de Raynaud dans base OM

En pratique

DR2

■ AIMOVIG

- DCI = érénumab
- Classe pharmacologique

■ Recherche bibliographique

- Étendue aux autres médicaments de la classe pharmacologique

- RCP ? RIEN
- Ouvrages de pharmacovigilance
- Publications ?
 - Substratum pharmacologique
 - RAYNAUD : 4 cases reports
 - Étude de disproportionnalité

- Base de données de pharmacovigilance (France et OMS)

- Base française : RIEN
- Plusieurs cas de syndrome de Raynaud dans base OM

Case Reports > Clin Case Rep. 2021 Aug 16;9(8):e04625. doi: 10.1002/ccr3.4625.
eCollection 2021 Aug.

Raynaud's phenomenon secondary to erenumab in a patient with chronic migraine

Agaath Hedina Manickam ¹, Alina Buture ², Esther Tomkins ³, Martin Rutledge ³

- ✓ CGRP, un puissant vasodilatateur
- ✓ Rôle clé dans la pathogenèse des crises de migraine
- ✓ Déficience en CGRP est impliquée dans le phénomène de Raynaud

En pratique - DR2

Question : l'AIMOVIG (érenumab) peut-il être impliqué dans un tableau de froideur des extrémités sans coloration blanche/bleue ni sd de Raynaud ?

Réponse écrite :

➤ Sources bibliographiques :

- Pas de données sur l'apparition de « simples » froideurs des extrémités isolées
- Sd de Raynaud de novo ou aggravé consécutif à l'utilisation de érébnumab ou molécules de la classe
- Déficience en CGRP est impliquée dans le phénomène de Raynaud

➤ Étude sur les données de la base mondiale de pharmacovigilance

- Signal de disproportion significative des notifications des phénomènes de Raynaud pour les médicaments ciblant CGRP, comparés aux autres médicaments utilisés chez les patients migraineux

➤ CCL : données actuelles font évoquer un lien entre le syndrome de Raynaud et érenumab, et plus généralement les médicaments de cette classe pharmacologique

➔ difficile d'écarter totalement son implication dans la survenue d'une « froideur des extrémités » bien qu'il n'existe pas chez cette patiente de réel phénomène de Raynaud

➔ observation de pharmacovigilance saisie dans la BNPV

En pratique

DR3



Pr W nous contacte
par téléphone au
sujet d'une de ses
patientes

Mme X, 71 ans

Il s'interroge sur une éventuelle contre-indication du vaccin COMIRNATY après un syndrome des anti-synthétases avec Ac anti-PL7 apparu à J4 de la vaccination contre la COVID (D2)

Il nous informe qu'elle a eu un rappel MODERNA (R1) sans aucun effet indésirables

Elle est sous rituximab depuis le syndrome des anti-synthétases



Quid du 2e rappel et quel vaccin utiliser?

En pratique

DR3

- RCP COMIRNATY : RAS
 - Rapport de surveillance renforcée des CRPV (ANSM)
 - > 149 millions de doses de vaccins anti-COVID administrées en France, plus de 184 000 déclarations de pharmacovigilance : 4 cas de syndrome des anti synthétases diagnostiqués après la vaccination (lien non avéré)
 - pas de signal de sécurité concernant la survenue d'un syndrome anti-synthétases avec Ac anti- PL7 et la vaccination avec les vaccins à ARN
 - Publications internationales : RAS
- absence de signaux en faveur de l'implication du vaccin
- rappel MODERNA sans effet indésirables au décours
- sous rituximab = immunodéprimée

Pas de CI
Vaccination avec un vaccin à ARN (bivalent*), Moderna ou Pfizer indifféremment
*recos HAS



< Retour

ACTUALITÉS > SURVEILLANCE > PHARMACOVIGILANCE > POINT DE SITUATION SUR LA SURVEILLANCE DES VACCINS...



PUBLIÉ LE 25/01/2023 - MIS À JOUR LE 27/01/2023

Point de situation sur la surveillance des vaccins contre le Covid-19 – Période du 22/12/2022 au 19/01/2023



Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins utilisés contre le Covid-19, une enquête de pharmacovigilance est mise en place pour surveiller en temps réel le profil de sécurité des vaccins disponibles en France à partir des déclarations réalisées par les professionnels de santé, les personnes vaccinées ou leur entourage. Les résultats de cette évaluation et de ce suivi ont été partagés aux membres du comité de suivi de l'ANSM avec le réseau français des CRPV le 19 janvier 2023, afin d'identifier des signaux potentiels et d'envisager les mesures à prendre.

En pratique

DR4



Le pharmacien d'un centre d'hémodialyse nous contacte au sujet de la gabapentine

Utilisation de la gabapentine dans l'indication hors AMM « prurit »
→ Avons-nous connaissance de ce mésusage ?

- Qualifier ce « mésusage » (France ? AMM autres pays ? recos de sociétés savantes ?)
- Revue de la littérature internationale et synthèse

Bonjour M. [REDACTED]
Il y a quelques publications sur l'utilisation des gabapentinoïdes dans le traitement du prurit.

Ainsi la gabapentine et la prégabaline pourraient être utiles dans des formes de **prurit neuropathique très spécifiques** comme le prurit brachioradial et la notalgia paresthetica (1-5)

De plus, quelques cas reports suggèrent que la gabapentine peut également être bénéfique chez les **patients présentant un prurit idiopathique** (6)

Enfin, quelques études avancent un intérêt de la gabapentine dans le **prurit urémique ou lié à l'hémodialyse** (7-8).

- Ainsi, l'utilisation de la gabapentine a réduit de façon significative la sévérité du prurit urémique par rapport au placebo dans une revue systématique de 50 études randomisées. Cette revue a identifié 50 études randomisées portant sur 1916 adultes souffrant de prurit dans le cadre de soins palliatifs ou à des stades avancés de la maladie, l'utilisation de la gabapentine a significativement réduit la sévérité du prurit urémique de 5,9 (échelle visuelle analogique de 10) par rapport au placebo (2 études sur 118 patients, preuves de qualité modérée).
- Par ailleurs, en 2016, dans un essai randomisé (8) d'un mois chez des patients en hémodialyse d'entretien depuis au moins 3 mois et présentant un prurit urémique non soulagé par le traitement traditionnel (N=54), la gabapentine, comparée au placebo, a augmenté de manière significative la proportion de patients obtenant une réponse clinique de 50 % ou plus (88,9 % vs 22,2 %), a amélioré la sévérité du prurit (échelle visuelle analogique sur 10, 1,81 vs 6,8), et une amélioration significative sur une échelle de prurit en 5 dimensions (durée, distribution, incapacité, etc.). Le traitement par la gabapentine a permis à 40,7 % des patients d'être exempts de prurit. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes en ce qui concerne les améliorations constatées une semaine après l'arrêt de la gabapentine. La posologie de la gabapentine variait de 100 à 300 mg après chaque séance d'hémodialyse. La plupart des patients se sont améliorés avec la gabapentine 100 mg (62,9 %), 18,5 % avec la gabapentine 200 mg, 7,4 % avec la gabapentine 300 mg et 11,1 % ne se sont pas améliorés.

Cette utilisation des gabapentinoïdes dans la population des patients hémodialysés n'est pas dénuée de risques. Dans une publication de 2018, la gabapentine était associée à des risques d'altération de l'état mental, de chute et de fracture supérieurs de 50 %, 55 % et 38 %, respectivement, lors de l'utilisation des doses les plus élevées, et à doses plus faibles elle était associée à un risque d'altération de l'état mental (31 %-41 %) et de chute (26 %-30 %). La prégabaline, elle, a été associée à des risques d'altération de l'état mental et de chute jusqu'à 51 % et 68 % plus élevés, respectivement (9).

Enfin, on rappelle le risque de mésusage et de dépendance avec cette classe pharmacologique, comme le soulignent les centres d'addictovigilance depuis plusieurs années (10)

Au total, si la littérature semble évoquer un intérêt de la gabapentine dans certaines formes très spécifiques de prurit, il convient de **rester extrêmement prudent sur son utilisation et de bien évaluer la balance bénéfice/risque avant toute prescription au vu des risques de cette molécule en particulier de mésusage et de dépendance (10). Le patient doit être informé de cet usage hors AMM.**

références

1. Matsuda KM *et al.*, Sharma D, Schonfeld AR, Kwatra SG. Gabapentin and pregabalin for the treatment of chronic pruritus. J Am Acad Dermatol. 2016 Sep;75(3):619-625.e6.
2. Bernhard JD *et al.*, Bueller HA. Gabapentin treatment for brachioradial pruritus. J Eur Acad Dermatol Venereol. 1999;13(3):227.
3. Winhoven SM *et al.*, Brachioradial pruritus: response to treatment with gabapentin. Br J Dermatol. 2004;150(4):786.
4. Kanitakis J *et al.*, Brachioradial pruritus: report of a new case responding to gabapentin. Eur J Dermatol. 2006;16(3):311.
5. Yilmaz S *et al.*, Brachioradial pruritus successfully treated with gabapentin. J Dermatol. 2010;37(7):662.
6. Yesudian PD *et al.*, Efficacy of gabapentin in the management of pruritus of unknown origin. Arch Dermatol. 2005;141(12):1507.
7. Siemens W *et al.* Pharmacological interventions for pruritus in adult palliative care patients. Cochrane Database Syst Rev 2016; 2016(11):1
8. Nofal E, *et al.* Gabapentin: a promising therapy for uremic pruritus in hemodialysis patients: a randomized-controlled trial and review of literature. J Dermatolog Treat 2016; 27(6):515-519.
9. Ishida JH, *et al.* Gabapentin and Pregabalin Use and Association with Adverse Outcomes among Hemodialysis Patients. J Am Soc Nephrol. 2018 Jul;29(7):1970-1978.
10. Addictovigilance. UNE CRISE DES GABAPENTINOÏDES ? Bulletin de l'association des centres d'addictovigilance. Septembre 2019 https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/spip/pdf/bulletin_pregabalin.pdf.

En pratique

DR5



Un pharmacien d'officine nous contacte au sujet de l'huile essentielle de pamplemousse

Il s'interroge sur l'huile essentielle de pamplemousse comme excipient.

En effet, certains médicaments, (FORLAX, macrogol Viatris, paracétamol génériques) contiennent parmi leurs excipients un arôme orange/pamplemousse et de l'essence de pamplemousse.

- L'H.E de pamplemousse possède-t-elle les mêmes risques d'interactions médicamenteuses que le pamplemousse ?
- La présence en tant qu'excipient est-elle significative?

Réponse :

En ce qui concerne les interactions médicaments/pamplemousse, la majorité des données pharmacocinétiques disponibles concernent **le jus de pamplemousse, et ne peuvent être extrapolées aux éléments dérivés du fruit.**

Une large recherche bibliographique **n'a pas permis de retrouver de données en faveur d'une interaction entre l'huile essentielle de pamplemousse (ici utilisée comme excipient et en quantité infime) et les médicaments.**

Selon les données du laboratoire qui commercialise le FORLAX, l'huile essentielle de pamplemousse est utilisée comme excipient et en quantité infime, de l'ordre de 0.15g pour 10g.

De plus les molécules les plus susceptibles d'être à l'origine des interactions sont les **furanocoumarines, qui ne sont normalement pas présentes (ou seulement à l'état de traces) dans l'huile essentielle de pamplemousse (Limonène, quasi exclusivement).**

De façon générale, l'interaction du **jus de pamplemousse avec les médicaments** est connue, cependant **le risque n'est réel qu'en présence de certains critères :**

Le médicament à risque doit être **pris par voie orale** ; l'interaction se produit en effet **majoritairement au niveau des entérocytes.**

Le médicament doit majoritairement être **métabolisé par le CYP450 3A4.**

La biodisponibilité du médicament doit être faible à moyenne.

Conclusion :

Au vu de ces données, **la présence d'HE pamplemousse parmi les excipients de ces médicaments n'est pas à risque d'interaction avec d'autres médicaments.**

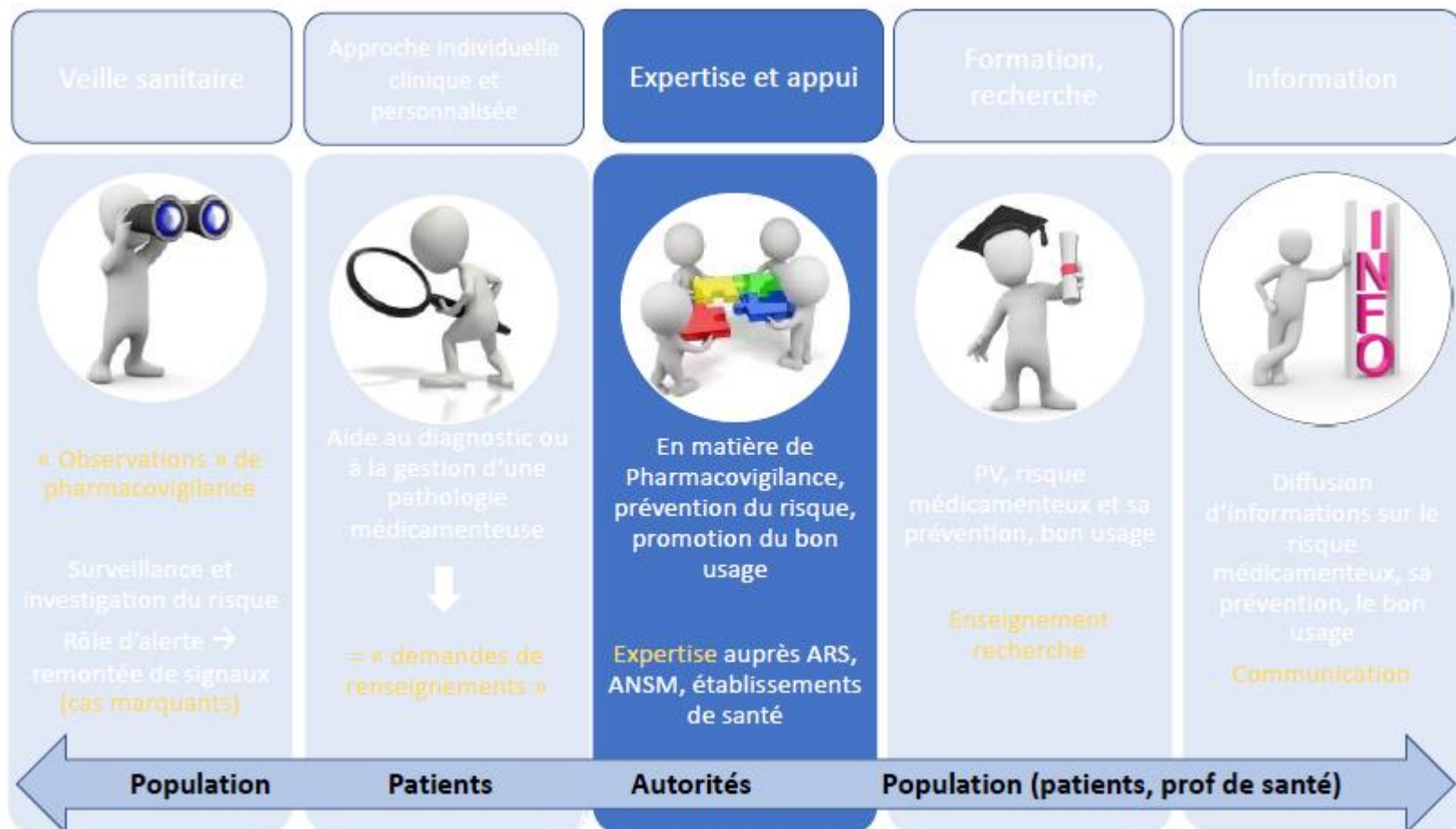
Références :

Williamson E, Dribver S, Baxter K. Stockley's Herbal Interactions: A guide to the interactions of herbal medicines, dietary supplements and nutraceuticals with conventional medicines:

Pharmaceutical Press; 2009. 423p.

Gauthier S et al. Interactions entre pamplemousse et médicaments. Phytothérapie (2014) 12:98-104

Buxeraud J et al. Les principales interactions médicamenteuses pharmacocinétiques. Actualités pharmaceutiques. 2016 ; 55 : 1-31



Expertise

- CLUD, COMEDIMS, ...
- Coordination des vigilances

CHU



- CSP expertise ou signaux
- Formation restreinte (par ex. Bon usage)
- Enquêtes de pharmacovigilances
- AAC (ex ATU)

ANSM



- Matinales des vigilances (mensuelle)
- Groupes de travail

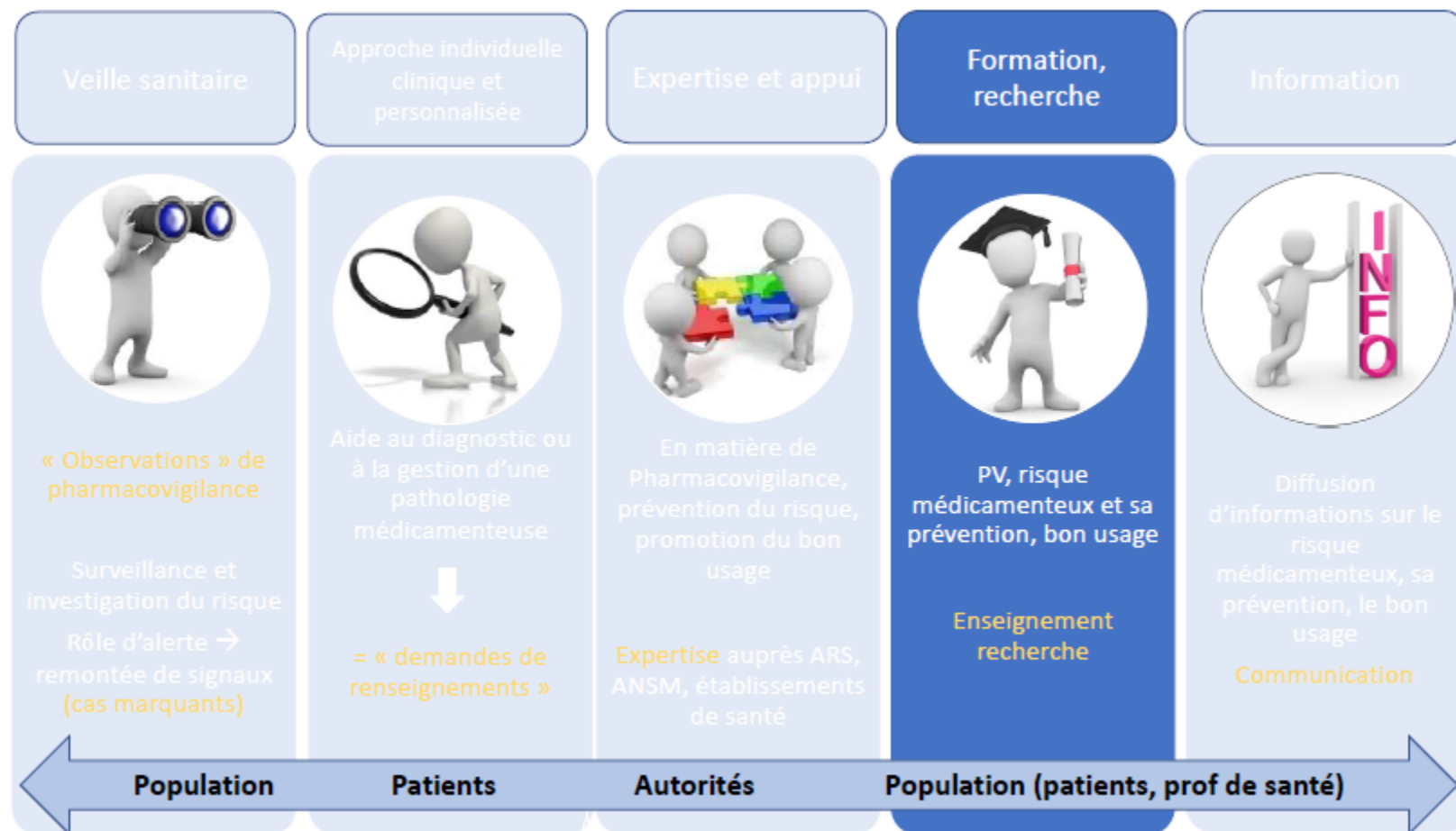
ARS

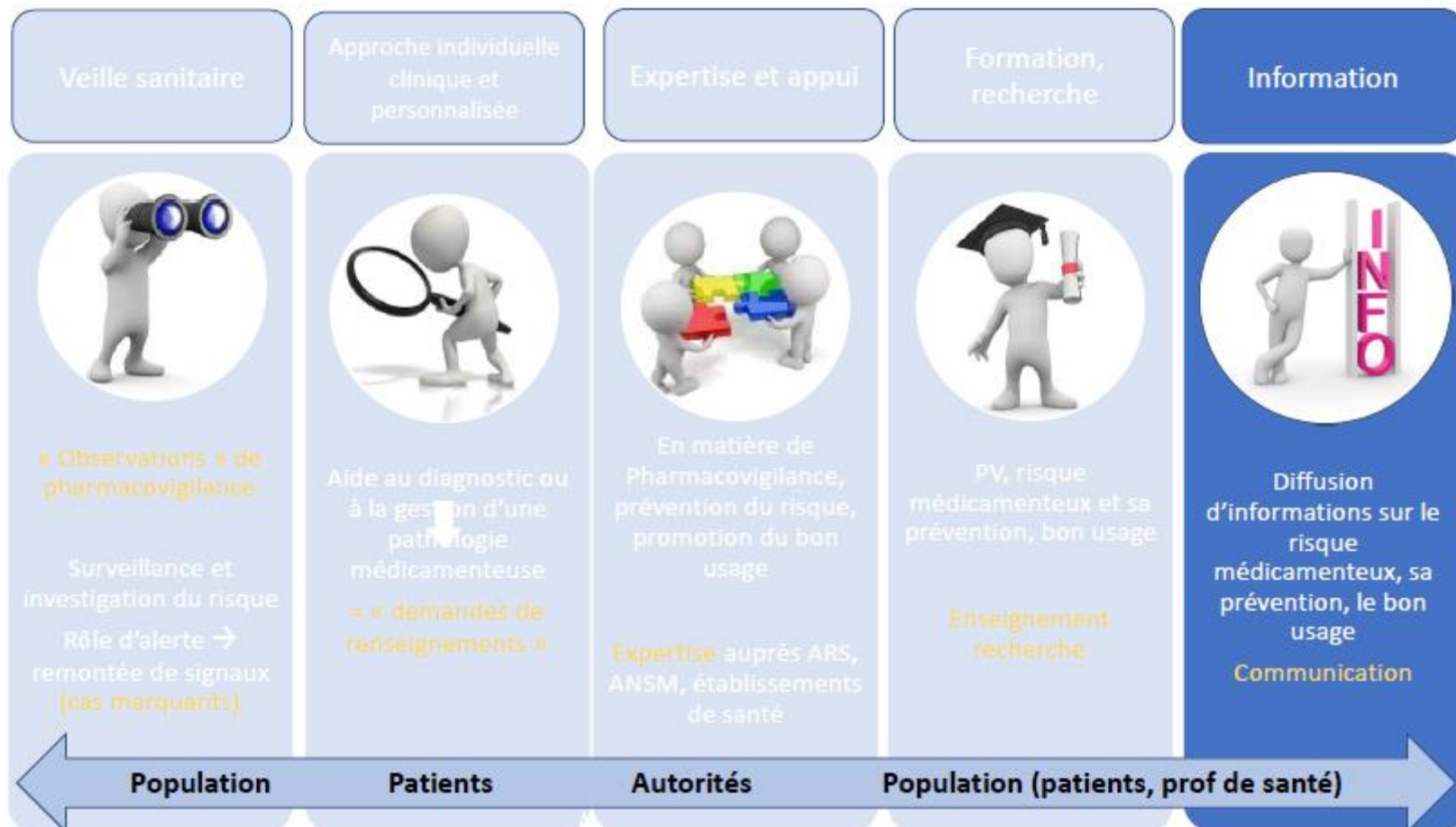


- Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux
- Expertises judiciaires

Médico-légal







Octobre 2022



Echos de Pharmacovigilance n°38

Régions Bourgogne-Franche-Comté et Grand-Est

Bulletin d'information des CRPV

Ex: [bulletin](#) trimestriel commun aux 5 CRPV de la région Bourgogne Franche Comté et Grand Est

- Actualités de pharmacovigilance
- cas marquants
- Abonnement mail possible

Bulletins des autres centres de PV

La pharmacovigilance tweete

Un compte national : @Reseau_CRPV

- nombre croissant d'abonnés

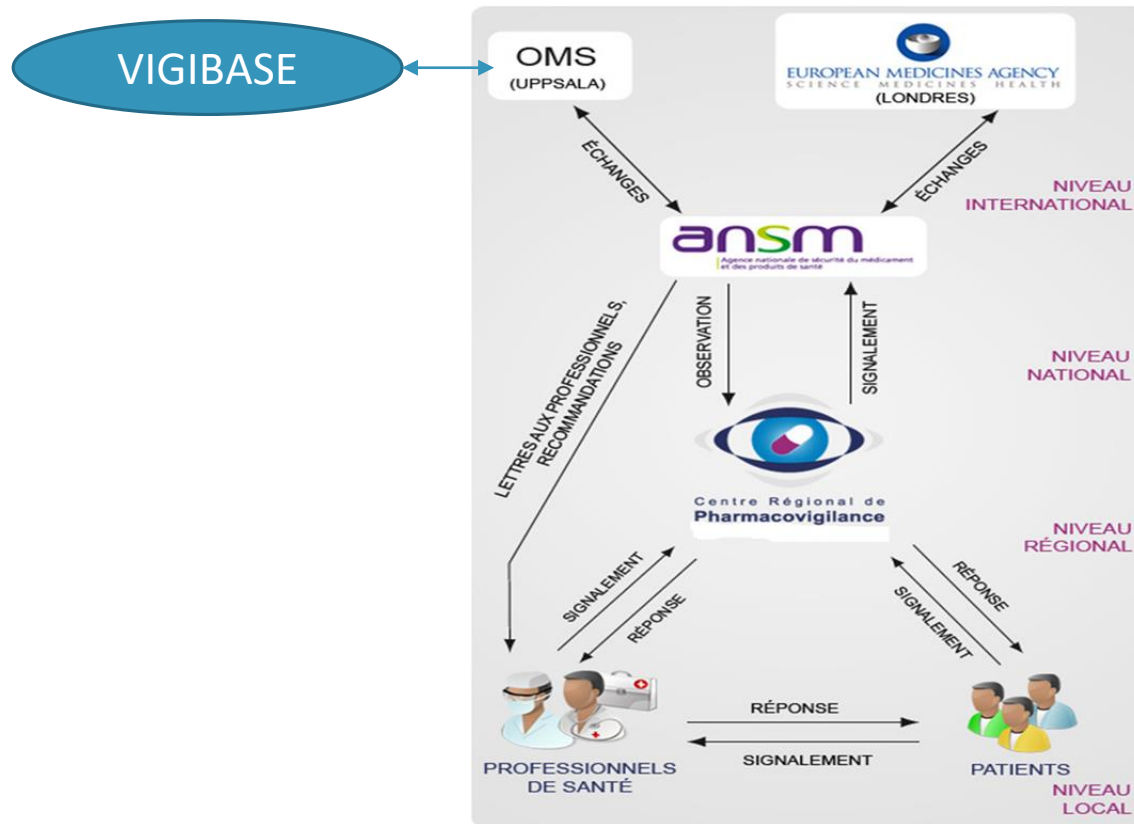
+ 6000 abonnés en 2022

- Des comptes « régionaux » @CRPV_Limoges
- Une ligne éditoriale
 - sérieuse et positive
 - diffusions informations officielles **ANSM, rf littérature scientifique**
 - RT leaders d'opinion et partenaires institutionnels



LA PHARMACOVIGILANCE

Echelon International



Pharmacovigilance mondiale

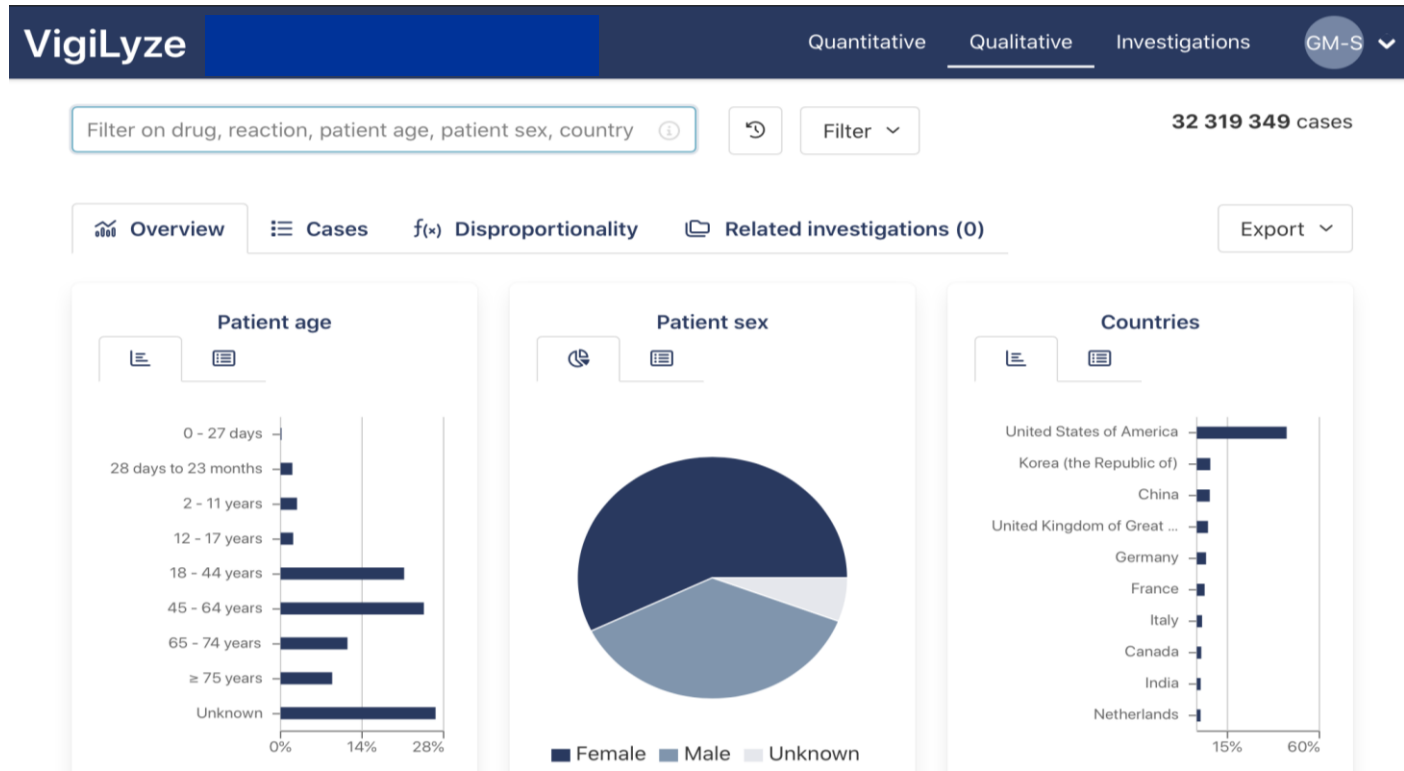
Vigibase

- Base de données mondiale unique de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur les effets indésirables potentiels signalés des médicaments
- Depuis 1968
- La plus grande base de données de ce type au monde (plus de 30 millions de déclarations d'effets indésirables présumés de médicaments)
- Mise à jour avec les rapports entrants en continu
- Hétérogénéité du codage entre les pays et absence de cas détaillés

But

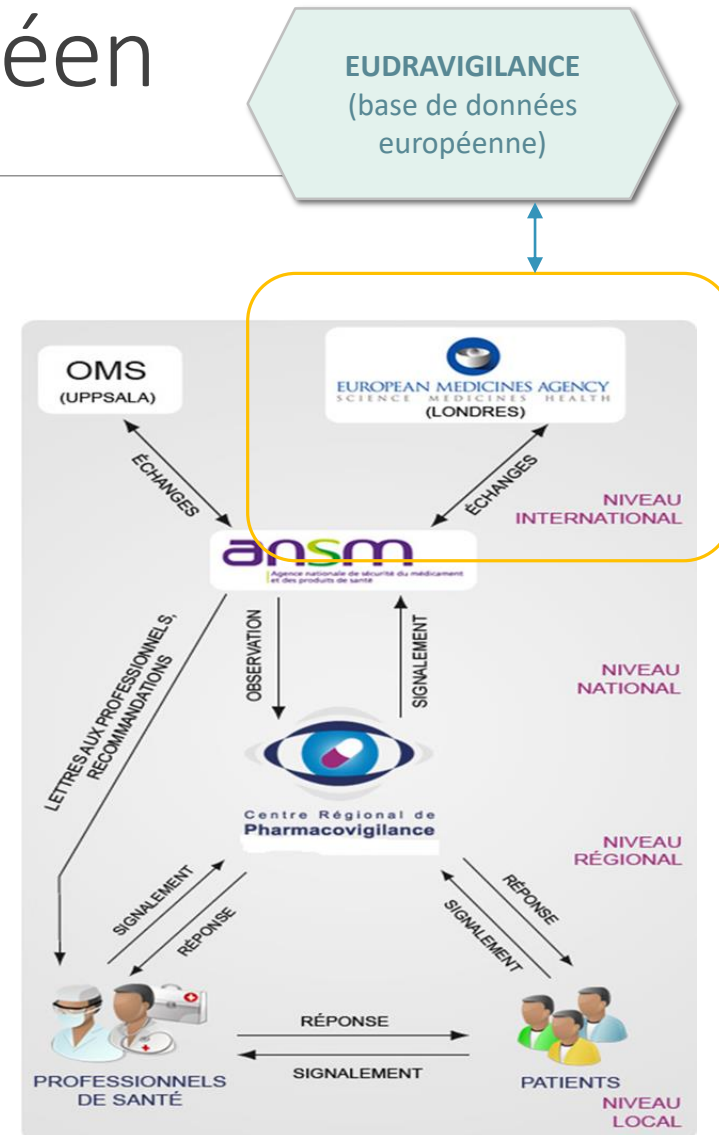
Détecter rapidement les signaux de risque concernant les effets indésirables jusqu'alors inconnus

Pharmacovigilance mondiale



LA PHARMACOVIGILANCE

Echelon européen



Pharmacovigilance Européenne

Le système européen de réglementation des médicaments assure la pharmacovigilance de l'ensemble des médicaments commercialisés sur le marché européen pendant toute leur durée de vie.

- **EMA European Medicine Agency** dispose comité chargé de la sécurité des médicaments à usage humain (PRAC)
- **Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance ou PRAC**
 - ❖ Evaluation des risques sur le médicament
 - ❖ conseils et recommandations au réseau européen de réglementation des médicaments sur la planification de la gestion des risques et sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments après leur mise sur le marché.
- **Eudravigilance** Base européenne de données de pharmacovigilance

Eudravigilance

- ❖ Une base de données européenne commune
- ❖ Permettre la transmission électronique des cas de pharmacovigilance
- ❖ La centralisation dans un point de la communauté de ces données
- ❖ Améliorer la communication et faciliter la collaboration entre les autorités compétentes

Pharmacovigilance industrielle

Missions

- Gestion des cas de pharmacovigilance de l'ensemble du portefeuille de l'entreprise
 - ❖ Base de données interne
 - ❖ Base de données Eudravigilance
- Formation des équipes de pharmacovigilance sur les outils et les équipes internes sur la pharmacovigilance
- Participation à la veille réglementaire

Circuit parallèle de pharmacovigilance pour les produits des entreprises, pas de lien avec les centres de pharmacovigilance

Etats-Unis

Food and Drug Administration (FDA) - Drug Safety and Availability

- nouvelles mises en garde concernant les médicaments et autres informations relatives à la sécurité
- les changements d'étiquetage des médicaments
- les pénuries de produits pharmaceutiques

FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)

- Informations relatives aux événements indésirables chez l'homme signalés à la FDA par l'industrie pharmaceutique, les prestataires de soins de santé et les consommateurs
- Equivalent de la base nationale de pharmacovigilance

Innovation en PV

Intelligence artificielle

- Saisie et traitement des données
- Intégration des connaissances
- Support à l'expertise

Sources des données

- Dossier médicaux
- Interopérabilité des systèmes

Règlementaires

- Au delà de la Notification spontanée et des EPI
- Exploitation des *big data*
- SNDS et Entrepôts de données
- Dossier médicaux (Généralistes +++)

Cas cliniques

Cas clinique n°1

Contexte

Adolescent âgé de 12 ans, plutôt solitaire, ayant débuté un traitement par isotrétinoïne en octobre 2021 en raison d'acné sévère prescrit par un dermatologue. Le patient n'a pas d'antécédents particulier en dehors de l'acné. Isotrétinoïne bien supporté (sauf légère sécheresse cutanée et labiale) et bilan biologique normal. Augmentation progressive de la dose journalière jusqu'à 40 mg.

Effet indésirable

Au 7ème mois de traitement (mai 2022) : 1er épisode de scarification (pas de raison claire évoquée). Baisse de la dose à 30 mg/ jour par le dermatologue avec mise en place d'une surveillance par l'entourage. Deux semaines plus tard, survenue de deux autres épisodes de scarification avec des pensées noires et de tristesse.

Prise en charge

Arrêt immédiat du traitement par le dermatologue. Pas de consultation chez un psychologue.

Évolution

Après 1 mois d'arrêt, amélioration. Pas d'autre épisode de scarification.
Aucun bilan psychologique ou psychiatrique n'a été réalisé

Quelle est selon
vous
l'imputabilité ?

Chronologie						
Administration du médicament	Délai d'apparition de l'effet					
	Suggestif		Compatible (ni suggestif, ni incompatible)		Incompatible	
Evolution de l'effet	Ré-administration (R) du médicament					
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)
« Suggestive » : régression de l'effet à l'arrêt du médicament avec ou sans traitement symptomatique (avec un recul suffisant et en prenant en compte les caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du médicament) ou lors de la diminution de posologie pour un effet dose-dépendant.	C3	C3	C1	C3	C2	C1
« Non Concluante » - lésions irréversibles ou décès - évolution inconnue - recul insuffisant après l'arrêt du médicament - persistance de l'effet et médicament non arrêté - persistance de l'effet après administration unique	C3	C2	C1	C3	C1	C1
« Non Suggestive » : - absence de régression de manifestations de type réversible malgré l'arrêt avec un recul suffisant - régression complète malgré la poursuite du médicament	C1	C1	C1	C1	C1	C1



C2

Sémiologie									
Sémiologie clinique ou paraclinique	Evocatrice* du rôle de ce médicament ET facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/ médicament			Evocatrice* du rôle de ce médicament OU facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/ médicament			Ni sémiologie évocatrice* du rôle de ce médicament ni facteur favorisant bien validé		
<i>* évocatrice en raison : des propriétés pharmacologiques du médicament, de signes évocateurs d'un syndrome de sevrage, de la localisation des effets observés</i>									
Autre(s) cause(s) non médicamenteuse(S)	Examen complémentaire spécifique fiable (L) du couple effet indésirable/médicament ou réponse à un antidote spécifique								
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Absente après bilan approprié	S3	S3	S2	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Non recherchée (ou bilan incomplet)	S3	S3	S1	S3	S2	S1	S3	S1	S1
Présente	S2	S2	S1	S2	S1	S1	S1	S1	S0



S1

BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS



Visiter [medicaments.gouv.fr] 

Dernière mise à jour le 04/09/2023

Fiche info

Résumé des caractéristiques du produit

Notice

ISOTRETINOINE ACNETRAIT 10 mg, capsule molle - Résumé des caractéristiques du produit



ANSM - Mis à jour le : 04/08/2023

Troubles psychiatriques

Rare

Dépression, dépression aggravée, tendances agressives, anxiété et changements de l'humeur.

Très rare

Trouble psychotique, comportement anormal, idées suicidaires, tentative de suicide, suicide.



B4

Cas clinique n°2

Cas clinique n°2

- Homme de 28 ans
- Diabète de type I
- 8/09 : consultation pour nausées, vomissements, ictère
- 12/09 : hospitalisation → prurit, fièvre

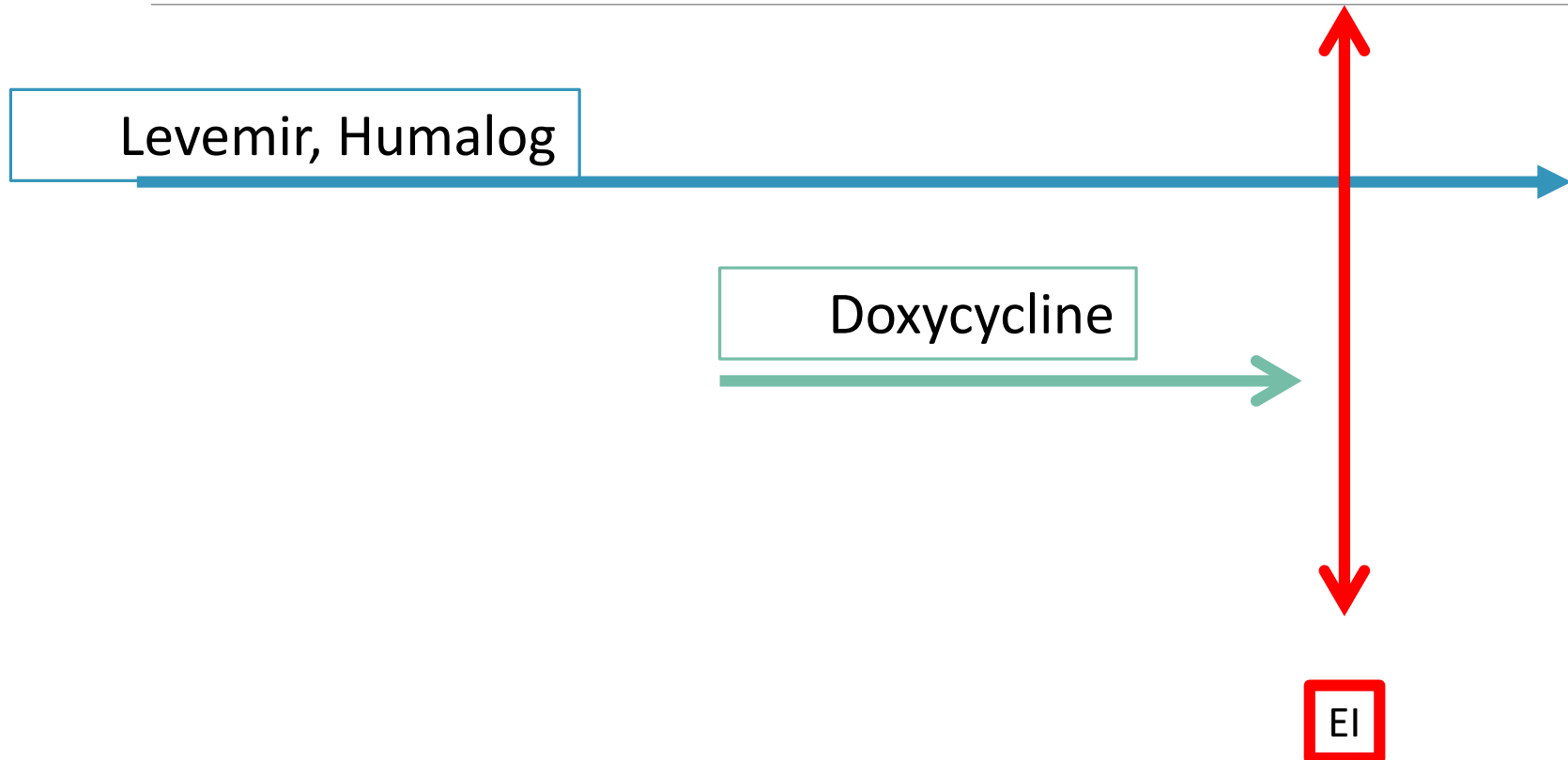
	8/09	12/09
ASAT	420	343
ALAT	499	425
GGT	134	143
PAL	787	895
BT	68	84
Bilirubine directe	61	76

**➔ Informations à
rechercher**

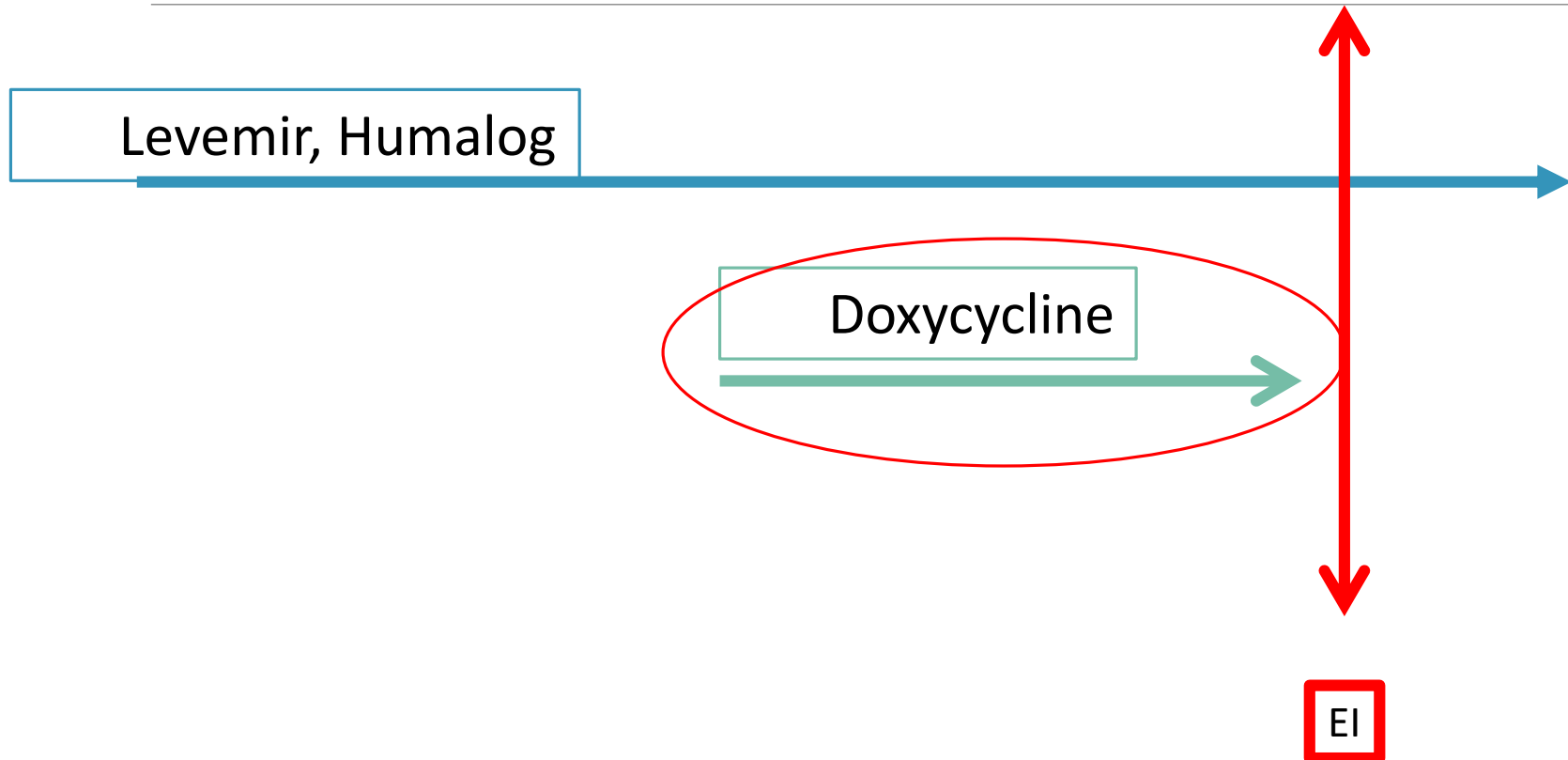
- **Quels sont mes médicaments pris par le patient ?**
 - Au long cours : insuline (Levemir, Humalog)
 - Initiés récemment ? Doxycycline : du 14/08 au 28/08
- **Sérologies virales ?**
 - VHA, VHB; VHC, VHE, HIV, CMV, MNI, Herpè : négatives
 - Échinococcose, toxocarose, anguillulose, distomatose : négatives
- **Origine auto-immune ?**
 - Ac antinucléaires, anti-mitochondrie, anti-LKM, anti-muscles lisses normaux
- **Consommation d'alcool : non (pas régulièrement)**

Evolution :	8/09	12/09	24/10	3/11
ASAT	420	343	184	49
ALAT	499	425	201	85
GGT	134	143	292	234
PAL	787	895	382	382
BT	68	84		
Bilirubine directe	61	76		

Analyse de l'imputabilité pour chaque médicament



Analyse de l'imputabilité pour chaque médicament



Réponse transmise au notificateur

Doxycycline : de rares cas d'hépatite biologique ou clinique (cytolytique ou cholestatique) ont été rapportés, survenant dans un **délai de 1 jour à 12 ans**, selon un **mécanisme vraisemblablement immuno-allergique**.

Un article rapporte le cas d'un malade ayant présenté, après 8 jours de traitement par doxycycline 200 mg *per os*, une altération de la fonction hépatique qui s'est normalisée seulement 109 jours après l'arrêt du médicament.

Dans le cas de ce malade, la doxycycline est le médicament le plus suspect d'un point de vue chronologique.

Réactions d'hypersensibilité

Réactions d'hypersensibilité : allergique ou non allergique

Réaction allergique

- >allergie de type I (urticaire, angioedème, choc anaphylactique)
- >au bout de qq j de traitement : formation d'anticorps (IgE)
- >lors d'une nouvelle prise de médicament : signes cliniques
- >réadministration à éviter : risque de réaction anaphylactique mortelle
- >tests allergologiques à distance (parfois faux négatifs)

Réaction anaphylactoïde

- >« pseudo-allergie », tableau clinique très proche
- >libération brutale de médiateurs de l'inflammation (histamine, etc.)
- >délai d'apparition peut être court, dès 1^{ere} exposition (qq minutes après la prise)
- >réintroduction possible (prudence !), parfois négative, surtout si modification administration : prémédication, débit de perfusion plus lent, etc.



- › Homme, 62 ans
- › Carcinome épidermoïde paroi pharyngée
- › 15/09/15 : C1J1 Erbitux® (cétuximab), prémédication méthylprednisolone, dexchlorphéniramine
 - 10 min après le début de la perfusion, sensation d'oppression thoracique, dyspnée, toux, paresthésies gorge, érythème facial
 - Arrêt de la perfusion, administration dexchlorphéniramine sans effet puis méthylprednisolone => évolution favorable
- › 22/09/15 : C1J8, passage en 4 heures, renforcement prémédication
 - Pas de signe d'effet indésirable pdt 3h30, puis réaction cutanée + prurit niveau des bras. Pression artérielle stable
 - Administration de méthylprednisolone + dexchlorphéniramine
 - prise antihistaminique (1 semaine) + corticoïdes (2 jours) avant la prochaine cure

- › 13/05/2015 : femme, 75 ans, prise de 2 gélules de Ginkor Fort® en automédication pour douleurs au genou suite à un choc
- › 2 heures après: choc anaphylactique de grade III avec
 - prurit palmo-plantaire, urticaire diffuse, œdème du visage, œdème laryngé avec dyspnée, vomissements et malaise.
- › Hospitalisation en urgence
- › Bilan allergologique : Prick test positif (avec le contenu de la gélule, et négatif avec l'enveloppe), et Prick tests alimentaires négatifs
- › Sortie le 18/05/2015

Les hyponatrémies médicamenteuses

➤ Mécanismes

- rétention excessive d'eau
 - ✧ activité antidiurétique propre au médicament
 - ✧ par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
- augmentation de l'élimination urinaire de sodium

➤ Facteurs de risque

- patients âgés
- apports hydriques augmentés (période de canicule)
- natrémie déjà basse
- association de médicaments hyponatrémiants

➤ Délai d'apparition : quelques semaines après le début du médicament

> Antidépresseurs

- IRS
 - ◊ SIADH
 - ◊ Fluoxétine, sertraline, etc. ++, duloxétine, venlafaxine
- Imipraminiques : exceptionnel

> Anticonvulsivants

- Oxcarbazépine
 - Carbamazépine
 - Acide valproïque, lamotrigine, lévétiracétam : plus rare
- } mécanisme dose-dépendant

> Neuroleptiques ou antipsychotiques

> Benzodiazépines

- exceptionnel

> Diurétiques

- Mécanismes
 - ✧ Augmentation de l'élimination urinaire du sodium
 - ✧ Action directe au niveau rénal
 - ✧ Action indirecte par opposition aux effets de l'aldostérone
- Thiazidiques, indapamide, furosémide +++
- Risque augmenté en cas d'association à un diurétique hyperkaliémiant
- Survenue plus rapide (dans les premiers jours ou semaines après le début du diurétique)

- › antihypertenseurs
 - IEC, inhibiteurs angiotensine II
- › prazoles (IPP)
- › AINS
- › tramadol

Conduite à tenir en cas d'hyponatrémie

- › Avant le début du médicament hyponatrémiant : évaluer les facteurs de risque d'hyponatrémie
 - natrémie
 - médicaments associés (réévaluation du traitement)
- › En cours de traitement
 - dosage natrémie en cas de signes cliniques
 - surveillance régulière natrémie si facteurs de risque
- › Si hyponatrémie :
 - arrêt ou diminution de posologie du(es) médicament(s) suspect(s) ; traitement correcteur selon l'intensité de l'hyponatrémie (restriction hydrique / apport NaCl, etc.).

Exemple

- › Patiente de 75 ans, adressée pour épisode dépressif sur dépression récurrente, résistante
- › Asymptomatique en dehors de l'état dépressif
- › Traitement
 - venlafaxine 187,5 mg/j + mirtazapine 30 mg/j
 - hydrochlorothiazide, oméprazole, bisoprolol, amlodipine, pravastatine, lorazepam, ac acétylsalicylique, paracétamol
- › Bilan biologique à l'entrée
 - Hyponatrémie (127 mmol/L), isolée

- Arrêt de l'hydrochlorothiazide en surveillant la pression artérielle, et de l'IPP
- Biologie (J2)
 - Natrémie 127 mmol/L
 - Osmolarité plasmatique : 273 mOsmol/L (N : 280-290)
 - Natriurèse sur échantillon : 46 mmol/L (fuite NA urinaire si > 20)
- **Maintien des antidépresseurs** (mais surveillance natrémie et association à discuter avec gériatro-psykiatre)
- Restriction hydrique modérée (1 L/24h)
- Remontée rapide de la natrémie
 - 136 mmol/L à J6

Exemple

- › Femme, 68 ans, consulte pour tremblements, rigidité et akinésie
- › Diagnostic de maladie de Parkinson (posé en 1987, reconfirmé en 1989)
- › Mise sous Modopar® (lévodopa, benserazide)
- › Dégradation progressive du syndrome parkinsonien : gêne de plus en plus marquée de la marche et apparition de troubles de la parole
- › Octobre 1990, Sd parkinsonien typique avec roue dentée bilatérale, akinésie du faciès

46

4

- › 1991 : reprise de l'interrogatoire et du dossier médical : prise d'Agréal® depuis début 87 pour des bouffées vasomotrices post-ménopausiques
- › Arrêt du traitement => un an plus tard, la malade est à nouveau capable de marcher de façon autonome et à pas normal, mais a toujours besoin d'utiliser une canne

=> Importance de l'interrogatoire

Véralipride : Agréal®

- › neuroleptique (benzamide)
- › AMM : 1979, commercialisé en France depuis 1980 (évolution du contenu de l'AMM au fil du temps)
 - Indication : traitement des bouffées vasomotrices associées aux manifestations fonctionnelles de la ménopause confirmée
- › Lettre d'un neurologue à l'AFSSAPS sur la fréquence des syndromes parkinsoniens sous véralipride
- › 16/02/05 : mise en place d'une enquête de pharmacovigilance
 - sur les effets neurologiques et psychiatriques /sd de sevrage (alerte Espagnole)

4

Résultats de l'enquête de pharmacovigilance

> Effets neurologiques

- 119 cas (2 hommes)
 - sd parkinsoniens et troubles extrapyramidaux
 - 29 cas graves
- > Bien décrit dans la littérature avec les neuroleptiques (encore fallait-il le savoir..)

> Effets psychiatriques

- 54 cas
- Survenue à l'arrêt du ttt (arrêt définitif ou entre deux cures) : dépression ± anxiété, 33 cas
- Survenue en cours de ttt : dépression, somnolence, tr. mémoire, agitation manie, cauchemars, diminution de libido. 18 cas
- Autres 3 cas

> Rares données dans la littérature

49



Communiqué de presse

Retrait d'AMM

mise à jour : 15 octobre 2007

[retour sommaire](#)
[Point sur : Résultats de la réévaluation européenne d'Agréal®](#)

Retrait de l'AMM d'Agréal®

En juillet 2007, l'Afssaps a annoncé le retrait de l'AMM, dans l'ensemble des états européens, de la spécialité Agréal® (véralpride), médicament neuroleptique indiqué dans le traitement des bouffées de chaleur de la ménopause. La réévaluation européenne du véralpride a en effet conclu à une balance bénéfice/risque défavorable du fait des risques d'effets indésirables psychiatriques et neurologiques, dont certains potentiellement irréversibles. Le rappel des lots sera effectué le 22 octobre et Agréal® ne sera en conséquence plus disponible dans les officines à cette date.

Agréal® (véralpride) est un médicament neuroleptique indiqué dans le traitement des bouffées de chaleur de la ménopause, lorsqu'elles sont invalidantes et altèrent la qualité de vie. En France, il bénéficiait d'une AMM depuis décembre 1979. Il était commercialisé dans 5 autres pays européens (Belgique, Espagne, Italie, Luxembourg et Portugal).

En 2005, l'Espagne a décidé de retirer l'AMM d'Agréal®, principalement du fait d'événements indésirables psychiatriques. D'autres pays qui s'étaient engagés en parallèle dans une réévaluation de la balance bénéfice/risque (France, Italie, Portugal) ont conclu que celle-ci restait favorable mais nécessitait de renforcer les informations sur les effets indésirables de ce médicament neuroleptique et de limiter le traitement à une durée totale de trois mois, par cures de 20 jours par mois. En effet, le bénéfice dans le traitement des bouffées de chaleur a été confirmé pour les femmes dont la qualité de vie était altérée par ces symptômes et qui ne pouvaient pas prendre de traitement hormonal substitutif de la ménopause (THM). Par ailleurs, les effets indésirables surviennent en général au-delà de trois mois.

En 2006, les différences de position observées entre états ont conduit l'Agence européenne du médicament (EMA) à réévaluer Agréal® afin d'adopter une position commune. Cette nouvelle évaluation a conclu à une balance bénéfice/risque défavorable et a conduit l'EMA à recommander le retrait de l'AMM d'Agréal® en Europe. En effet, le Comité scientifique de l'EMA (CHMP) a estimé que l'efficacité d'Agréal® est modérée au regard des risques d'effets indésirables psychiatriques et neurologiques, dont certains potentiellement irréversibles.

Le retrait de l'AMM sera effectif à compter du 24 octobre 2007. Cependant, la spécialité Agréal® sera disponible dans les officines jusqu'au 22 octobre 2007, date à laquelle sera effectué le rappel des lots.

Afin d'informer les professionnels de santé, une [lettre](#) (pdf, 33ko) leur a été adressée en juillet 2007. De plus, un document [questions/réponses](#) (pdf, 10ko) destiné aux patients est, par ailleurs, disponible sur le site internet de l'Afssaps.

Contacts presse : Aude Chaboisier : tel : 01 55 87 30 33 / Magali Rodde : tel : 01 55 87 30 22 - email : presse@afssaps.sante.fr

⇒ **Réévaluation rapport bénéfice/risque:
retrait d'AMM du médicament**

Effet indésirable masqué

- › Femme, 83 ans
- › ttt par Colchicine®, 1 mg/j
- › Survenue diarrhée après 1 j de traitement
- › arrêt Colchicine® au bout de 3 jours, remplacée par Colchimax®
= colchicine + antidiarrhéiques
(opium, tiémonium)
- › persistance de la diarrhée
- › Arrêt du Colchimax® après 11 jours de diarrhée
- › Régression en 1 jour



Femme, 83 ans

›traitement en cours : Colchicine®, 1 mg/j

›survenue **diarrhée** après 1 j de traitement

›arrêt Colchicine au bout de 3 jours, remplacée par Colchimax®

›persistance de la diarrhée

›arrêt du Colchimax® après 4 jours de diarrhée

›régression en 1 jour

Femme, 89 ans

›traitement en cours : Colchimax® 1 mg/j

›survenue **diarrhée** après 2 j de traitement

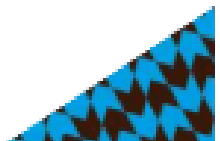
›administration d'antidiarhéiques : Tiorfan®, Smecta® puis Imodium®

›arrêt du Colchimax® après 27 jours de diarrhée

›Tableau de pancytopénie ; Évolution vers décès

53

diarrhée = 1^{er} signe de toxicité de la colchicine



› **Colchicine = antimitotique, poison du fuseau**

- toxicité : cellules à développement rapide (digestives, hématologiques)
diarrhée = 1^{er} signe de toxicité (pas d'efficacité)
- interactions +++ : substrat de la Pgp et du cytochrome P450 (macrolides, pristinamycine)
- élimination par voie rénale : IR sévère = contre-indication
- marge thérapeutique étroite



› **effets digestifs et hématologiques graves, d'évolution parfois fatale = signes de surdosage**

› **En France, deux spécialités à base de colchicine dont une en association avec antidiarrhéiques (tiémonium et opium) (Colchimax®)**

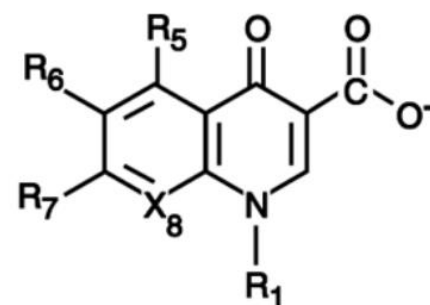
54

Quinolones

Quels sont les médicaments à base de fluoroquinolones ?

Les fluoroquinolones autorisées en France par voies orale ou injectable sont des spécialités à base des substances actives suivantes :

- Ciprofloxacin (Ciflox, Uniflox et génériques)
- Lévofloxacin (Tavanic et génériques)
- Ofloxacin (Oflocet, Monoflocet, génériques)
- Norfloxacin (génériques)
- Moxifloxacin (Izilox et génériques)
- Loméfloxacin (Décalogiflox et Logiflox)
- Delafloxacin (Quofenix).



Quels sont les effets indésirables potentiellement associés aux fluoroquinolones ?

Tendinopathies (atteintes des tendons)

Troubles cardiaques et cardiovasculaires

Neuropathies périphériques (atteintes des nerfs)

Photosensibilisation

Troubles neuro-psychiatriques

Quels sont les délais d'apparition et la durée des effets indésirables ?

Le délai d'apparition des EI et durée vont dépendre du type d'effets et du patient

Dès les premières 48 heures du traitement et jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

Durée des EI : très variable d'un patient à l'autre.

- Les effets indésirables peuvent persister après l'arrêt du traitement
- mais la majorité des effets secondaires est réversible à l'arrêt du traitement.

OBSERVATION CLINIQUE N°1

Homme, 84 ans

Antécédents :

- HTA
- Ostéoporose

Traitement à domicile

- Cotareg 160/12,5 mg
- Aspégic 100 mg
- Cacit D3

Observation clinique n°1

Anamnèse

En raison d'un état fébrile (39°C) non étiqueté

- Instauration d'un traitement par Tavanic® (lévofloxacin) 2 x 500 mg/j

4 jours plus tard :

- Tableau neurologique central
- Confusion
- Ralentissement psycho moteur
- Hallucinations visuelles
- Cauchemars
- Attitude d'opposition
- Aphasie motrice

Créatinine : 77 µmol/L

Amélioration à l'arrêt de la lévofloxacin , remplacée par amoxicilline

OBSERVATION CLINIQUE N°2

Femme, 56 ans

Antécédents :

- SEP
- Hémochromatose
- Ostéoporose

Traitement à domicile :

- Actonel
- Cacit D3
- Toco 500
- Forlax
- Ceris

OBSERVATION CLINIQUE N°2

Anamnèse :

Hospitalisée pour une pneumopathie infectieuse.

A l'admission , était sous Noroxine[®] pour une infection urinaire

Début d'un traitement par Tavanic[®] puis injection de Claforan[®]

Immédiatement :

- Sensation de gêne laryngée
- Prurit
- Érythème de la paume des mains
- Malaise
- Nausées
- PAS : 60 mmHg
- Urticaire diffuse et œdème labial

Évolution favorable après remplissage et corticothérapie

OBSERVATION CLINIQUE N°2

Conduite à tenir ?

Hypothèse d'anaphylaxie au Claforan[®] retenue sur les critères chronologiques

=> Réintroduction du Tavanic[®]

- La patiente présente un érythème du visage et un début d'urticaire.
- Évolution favorable sous remplissage, anti H1 et corticoïdes

=> Passage à la Pyostacine[®]

OBSERVATION CLINIQUE N°2

Bilan allergologique

- Tests cutanés (-) pour le Claforan[®], la Rocéphine[®] en immédiat (IDR jusqu'à 1/10)
- Tests cutanés (+) pour le Tavanic[®] en prick pur

Test de provocation prévu pour le Claforan[®]

FQ contre indiqué pour le moment

Tendinopathie

Profil de sécurité des quinolones administrées par voie générale - Point d'Information

15/10/2015



Les tendinopathies

- Lésions diverses du tendon qui joue un rôle de connexion entre le muscle et l'os
- Inflammation ou fragilisation du tendon pouvant aller jusqu'à la déchirure

Localisation

- Tous les tendons peuvent être atteints (épaule, coude, genou, hanche...)
- Tendon d'Achille étant plus susceptible d'être touché

Symptômes

- Douleur
 - pendant ou après l'effort (lors de la contraction d'un muscle ou d'un étirement),
 - lors de la palpation d'un tendon
- Epaissement
- Formation d'une boule au niveau du tendon

Tendinopathie

Profil de sécurité des quinolones administrées par voie générale - Point d'Information

15/10/2015



Effets indésirables

- Rares : incidence estimée entre 0,5 et 2%
- De classe
- Indépendant de la dose administrée

Délai de survenue

- Apparition aiguë
- Dès les premières 48 heures d'exposition et jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement
- Apparition après une prise unique possible

Conduite à tenir

- Arrêt du traitement
- Ne plus avoir recours ultérieurement à cette classe d'antibiotiques
 - Nécessité d'informer systématiquement tous les professionnels de santé
- Prise en charge appropriée nécessaire : mise au repos du tendon, contention appropriée, talonnette ou encore avis en milieu spécialisé

Tendinopathie

Profil de sécurité des quinolones administrées par voie générale - Point d'Information

15/10/2015

Med

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Evolution

- Favorable après l'arrêt du médicament
- Lente : Délai moyen de 60 jours (possibilité de se prolonger jusqu'à 20 mois)
- Séquelles possibles

Facteurs de risques

- Corticothérapie
- Patients âgés
- Activité sportive intense
- Reprise de la marche chez un patient alité
- Insuffisance rénale, transplantation rénale et hémodialyse (élimination principalement rénale)

Conséquences graves (rupture du tendon)

- Sensibiliser les patients
- Consulter médecin sans attendre dès l'apparition des premiers symptômes (douleur ou inflammation au tendon)



Troubles du rythme cardiaque - Potentiel d'allongement de l'intervalle QT

Profil de sécurité des quinolones administrées par voie générale - Point d'Information

15/10/2015



Les quinolones peuvent provoquer un allongement de l'intervalle QT

consulter immédiatement un médecin en cas de survenue de signes évocateurs d'une arythmie cardiaque :

- palpitations ou sensations de battements du coeur irréguliers ou rapides pendant le traitement

Neuropathie périphérique

Profil de sécurité des quinolones administrées par voie générale - Point d'Information

15/10/2015



Neuropathies périphériques sensitives et sensitivo-motrices ont été rapportées sous quinolones.

Symptômes

- Sensations de brûlure, de fourmillements, de picotements, de douleur ou encore d'engourdissement, notamment au niveau des mains ou des pieds.

Délai de survenue

- Rapidement après l'initiation de la quinolone

Dès l'apparition de symptômes évocateurs

- le patient doit consulter son médecin, afin de prévenir une éventuelle évolution vers une atteinte irréversible

Réactions de photosensibilité

Profil de sécurité des quinolones administrées par voie générale - Point d'Information

15/10/2015



Nécessité de se protéger du soleil ou des rayonnements UV afin d'éviter les réactions de photosensibilisation (brûlures cutanées)

Pendant toute la durée du traitement et jusqu'à quelques jours après son arrêt

A retenir

- › Importance de recueillir les éléments sur les traitements, les signes cliniques, les dates, l'évolution
- › Connaître les définitions cliniques et biologiques des effets indésirables
- › Connaître les médicaments connus pour entraîner ces effets indésirables
- › Importance de disposer des résultats du bilan étiologique (autre explication que médicamenteuse ?)

Conclusions

La Pharmacovigilance est une spécialité en forte évolution

Missions différents

- CRPV : récolte d'info expertise
- Industrie : compliance avec la réglementation
- ANSM : gestion du système

Besoin d'une nouvelle phase en PV

- Sources multiples à exploiter en routine : détection, vérification préliminaire des hypothèses
- Augmenter l'efficacité de la notification spontanée
- Interopérabilité des systèmes : données déjà largement présents

Centre Régional de Pharmacovigilance

et d'information sur le médicament
de Strasbourg

Médecin Responsable du centre : Dr Martine TEBACHER-ALT

- Aude LAMBERT, *Pharmacien*
- Stéphanie LAZARUS, Assistante

pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr

TEL : 03 88 11 64 80

FAX : 03 88 11 67 26