

# LA PHARMACOVIGILANCE

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

Tél : 03 88 11 64 80

Fax : 03 88 11 67 26

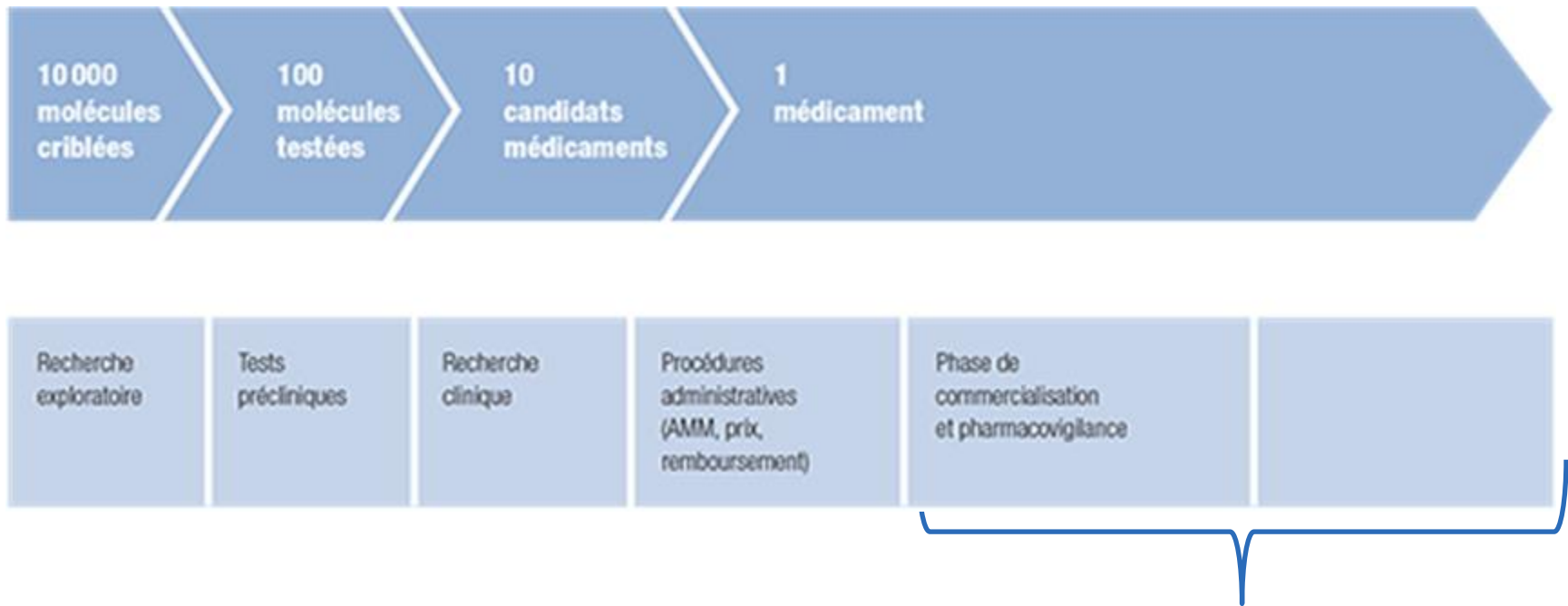
[pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr](mailto:pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr)

Aude LAMBERT

12 Septembre 2017



# PHASE DE DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT



Pharmacovigilance

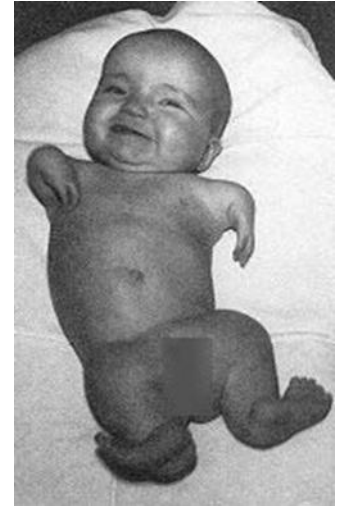
- Etudes pré-cliniques
- Etudes cliniques phases I, II, III
  - bénéfice(s)
  - risques ?
    - effets indésirables les plus fréquents : oui
    - effets indésirables rares (1/1000-1/10000) ou très rares (<1/110000) : non



# LA PHARMACOVIGILANCE : POURQUOI ET COMMENT ?

## ➤ LE THALIDOMIDE

- 1960-1961 : PHOCOMELIE EN RFA
- 1<sup>re</sup> Estimation : 20% des mères exposées
- Estimation : 10 000 cas en RFA  
5 000 cas vivants



## ➤ LE CHLORAMPHENICOL

- Commercialisé en 1948
- Dès 1950 : troubles hématologiques
- Incidence de 1 sur 60 000 à 1 sur 180 000
- Effet très rare



# HISTORIQUE (1)

- **1961** Drame de la thalidomide
- **1971** Création du WHO Drug Monitoring Center (Genève)
- **1972** Définition de la PV 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 »



## HISTORIQUE (2)

- **1978** : WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring (Uppsala, Suède)
- **1995** : Comité des Spécialités Pharmaceutiques (Europe)
- ➔ **Relation entre CSP - FDA (USA) - WHO**  
**Création des conférences ICH**



# GÉNÉRALITÉS

- 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 - CSP)  
=> que ce risque soit potentiel ou avéré
- Depuis la Loi Bertrand du 29 décembre 2011, la déclaration des EI concerne l'ensemble des EI, graves ou non, attendus ou non
- La pharmacovigilance ce n'est pas que la déclaration des effets indésirables :
  - mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques
  - L'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament
  - prise de mesures correctives
  - communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament
  - participation à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse ...

# TEXTES RÉGISSANT LA PV EN FRANCE

- Décret n°95-278 du 13 mars 1995 : règles générales de Pharmacovigilance
- Décret n°2004-99 du 29 janvier 2004 relatif à la Pharmacovigilance modifiant le CSP
- Décret n°2006-477 relatif aux recherches biomédicales
- Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de Pharmacovigilance (remplacent celles de 1994) : principes auxquels sont soumis les intervenants du système
- Décret n°2007-1860 du 26 décembre 2007 : modifiant le CSP concernant la transmission d'agents infectieux et règles relatifs aux procédures européennes (suivi des cas et PSUR principalement)



# TEXTES RÉGISSANT LA PV EN FRANCE

- Décret n°2011-655 du 10 juin 2011 : déclaration par les patients et association de patients auprès de l'ANSM

- 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

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

- Méthode d'imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France, Thérapie, 1985

- Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments, Thérapie 2011





# QU'EST-CE QUE LA PHARMACOVIGILANCE ?

## ARTICLE R5121-151 DU CSP

- Le **signalement des effets indésirables des médicaments** et des produits à usage humain et le recueil des informations les concernant ;
- **L'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation** de ces informations dans un **but de prévention** ; ces informations sont analysées en prenant en compte les données disponibles concernant la vente, la délivrance et les pratiques de consommation, de prescription et d'administration aux patients des médicaments et produits ;
- La **réalisation de toutes études** et de tous travaux concernant la **sécurité d'emploi des médicaments** et produits mentionnés à l'article R. 5121-150.



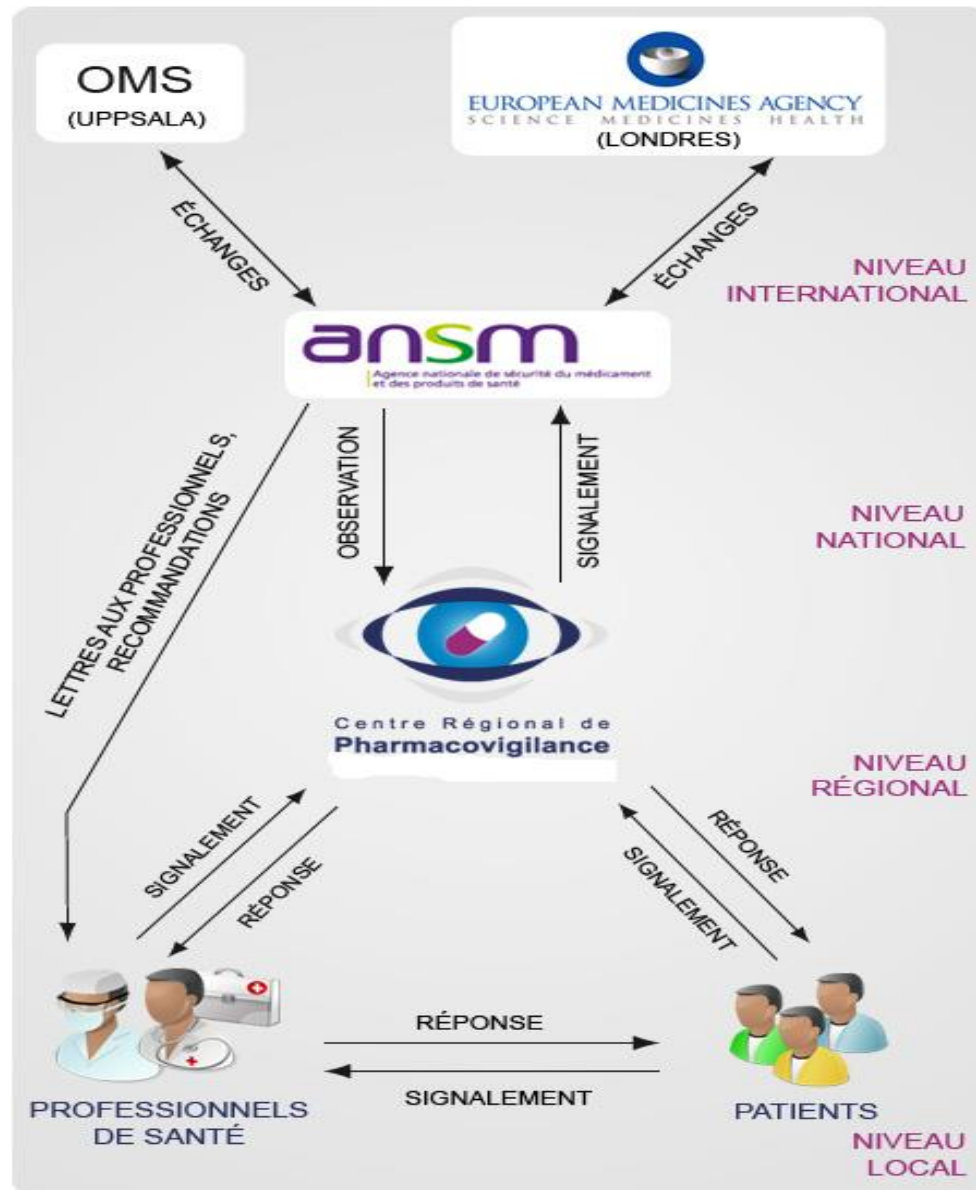
# CHAMPS D'APPLICATION - ARTICLE R5121-152 DU CSP

**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.



# LE SYSTÈME DE PHARMACOVIGILANCE



# ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE (1)

## - Niveau national : l'ANSM *(Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)*

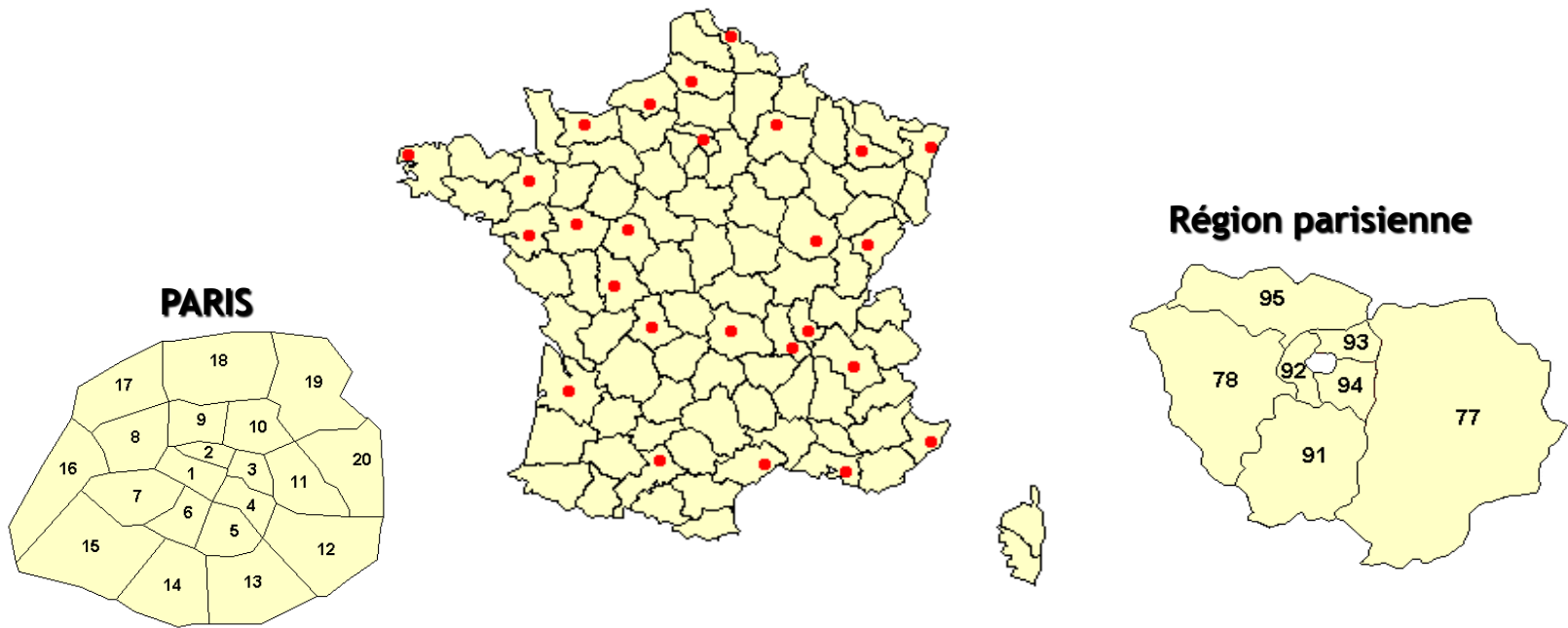
- Assure la mise en œuvre du système national de PV, et coordonne les actions de PV
- Veille au respect des obligations en matière de PV et évalue régulièrement le système de PV
- Veille à la sécurité d'emploi des médicaments et contribue à leur bon usage
- Mission de veille sanitaire : centralisation des données et évaluation, transmission à qui de droit, prise des mesures adéquates
- Travaille en collaboration avec les agences européennes notamment dans le lancement d'alerte, participation aux groupes de travail européens
- Formation, information et communication des professionnels de santé et grand public

# LE SYSTÈME DE PHARMACOVIGILANCE



# ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE (2)

## - Niveau régional : Les 31 CRPV (*centres régionaux de pharmacovigilance*)



→ Structure au sein d'un service ou d'un département de pharmacologie ou toxicologie clinique

# MISSIONS DES CRPV(1)

## RECUEIL ET ÉVALUATION DES DÉCLARATIONS

- Cette mission concerne :
  - effets indésirables
  - abus de médicaments
  - Mésusage
  - Erreurs médicamenteuses
  - grossesse et allaitement
- Organiser et stimuler la notification
- Evaluation du Bénéfice/Risque
- Evaluation de l'imputabilité
- Information du notificateur
- Saisie informatique des déclarations
- Archivage
- Secret professionnel



# MISSIONS DES CRPV(2)

## INFORMATION ET FORMATION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

- Formation continue des professionnels de santé à la sécurité du médicament
- Tenue d'un registre de questions
- Information du notificateur des suites de sa déclaration





# MISSIONS DU CRPV (3)

## EXPERTISE, CONSEIL ET ENQUÊTE

- Au sein de l'établissement :
  - COMEDIMS,
  - Comité de gestion des risques
  - Comité de coordination des vigilances
  - CLIN
  - CSTH...
- Sur le territoire d'intervention :
  - Participation aux structures de gestion des risques
  - Promouvoir les activités de pharmacologie clinique et pharmacoépidémiologie
  - Mise en place d'un réseau de référents locaux de pharmacovigilance
- Au niveau national :
  - Enquêtes, études de pharmacoépidémiologie
    - => Contribution au progrès scientifique



# QUELQUES DÉFINITIONS ...

## ARTICLE R5121-152 DU CSP

- **Effet indésirable** : une réaction nocive et non voulue à un médicament ou à un produit mentionné à l'article [R. 5121-150](#) ;
- **Effet indésirable grave** : un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale ;
- **Effet indésirable inattendu** : un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article [R. 5121-21](#) ;



# QUELQUES DÉFINITIONS ...

## ARTICLE R5121-152 DU CSP

- **Mésusage** : une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques ;
- **Abus** : un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments ou de produits mentionnés à l'article R. 5121-150, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives ;
- **Erreur médicamenteuse** : une erreur non intentionnelle d'un professionnel de santé, d'un patient ou d'un tiers, selon le cas, survenue au cours du processus de soin impliquant un médicament ou un produit de santé mentionné à l'article R. 5121-150, notamment lors de la prescription, de la dispensation ou de l'administration ;



# AUTRES DÉFINITIONS

**Effets pharmacodynamiques** : caractérisant l'activité du ou des principes actifs (effet thérapeutique attendu)

**Effets latéraux ou secondaires** : effets pharmacologiques non recherchés mais indissociables de l'effet principal (neutropénie après chimiothérapie, action vasoconstrictrice rénale des AINS)

**Effets toxiques** : manifestations dose dépendantes (zones toxiques) - acidose métabolique après surdosage en salicylés



# EFFET INDÉSIRABLE

## 2 TYPES D 'EFFETS

- **Effet attendu (labelled ou listed)**
- Peut être mis en évidence
  - lors d'essais cliniques
  - en post-AMM
- Mention dans le RCP du produit
  - souvent relation avec propriétés pharmacologiques, donc connus lors des essais cliniques
  - quelques fois dose-dépendant
  - fréquence de survenue suffisante pour être détecté dans les essais cliniques
  - Critère de gravité
- **Exemples**
  - Hémorragie digestive sous AINS
  - Accidents hémorragiques sous anticoagulants
  - Rhabdomyolyse sous statines
  - Toux sèche sous inhibiteur de l'enzyme de conversion
  - Hypokaliémie sous diurétique
- **Effet inattendu (unlabelled ou unlisted) (ne figurant pas dans le RCP)**
  - Et non mentionné dans sa nature, sa gravité ou sa fréquence dans le RCP
  - Imprévisible (suivi post-AMM)
  - Sans relation avec la dose
  - Fréquence de survenue faible
  - Peut révéler des facteurs de risque (sensibilisation immuno-allergique, anomalie du métabolisme,...)
  - Souvent non lié à une propriété pharmacologique de la molécule

# FACTEURS FAVORISANTS

- **Age** : modifications pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques mais surtout nombre de médicaments plus importantes
- **Sexe** : femmes (mais attention surmortalité plus élevée chez l'Homme)
- **Affections chroniques sous-jacentes** (foie, rein)
- **Gravité de la pathologie traitée** (très peu d'effets indésirables notifiés en onco-hématologie)
- **Modifications pharmacocinétiques particulières**
  - Diminution du volume de distribution lors de déshydratation
  - Hypo-albuminémie lors de dénutrition ou insuffisance hépatique
  - Altération de la fonction rénale : accumulation de médicaments à élimination rénale
- automédication

# DÉFINITIONS DES FRÉQUENCES

Uniquement à partir des données d'EC (directive européenne EMEA)

Très fréquent	> 10 %	(> un sur 10)
Fréquent	1 % - 10 %	(un sur 10 à un sur 100)
Peu fréquent	0,1 % - 1 %	(un sur 100 à un sur 1000)
Rare	0,01 % - 0,1 %	(un sur 1000 à un sur 10000)
Très rare	0,001 % - 0,01 %	(un sur 10000 à un sur 100000)
Rarissime	< 0,001 %	(un par million)

L'acceptabilité d'un médicament (rapport avantage/risque) ne dépend pas que de la fréquence des EI mais aussi de la gravité, de l'absence d'alternatives thérapeutiques, de l'évitabilité de l'EI, de l'importance du bénéfice.

# MENTION DES FRÉQUENCES DANS RCP

Exemple : CYMBALTA ® (duloxétine)

## 4.8 Effets indésirables

### *a. Résumé du profil de sécurité*

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par Cymbalta ont été : nausées, céphalées, sècheresse de la bouche, somnolence et sensations vertigineuses. Toutefois, la majorité des effets indésirables fréquents étaient d'intensité légère à modérée, débutant généralement en début de traitement et tendant à s'estomper malgré la poursuite du traitement.

### *b. Tableau récapitulatif des effets indésirables*

Le tableau 1 présente les effets indésirables observés à partir de la notification spontanée et lors des études cliniques contrôlées *versus* placebo.

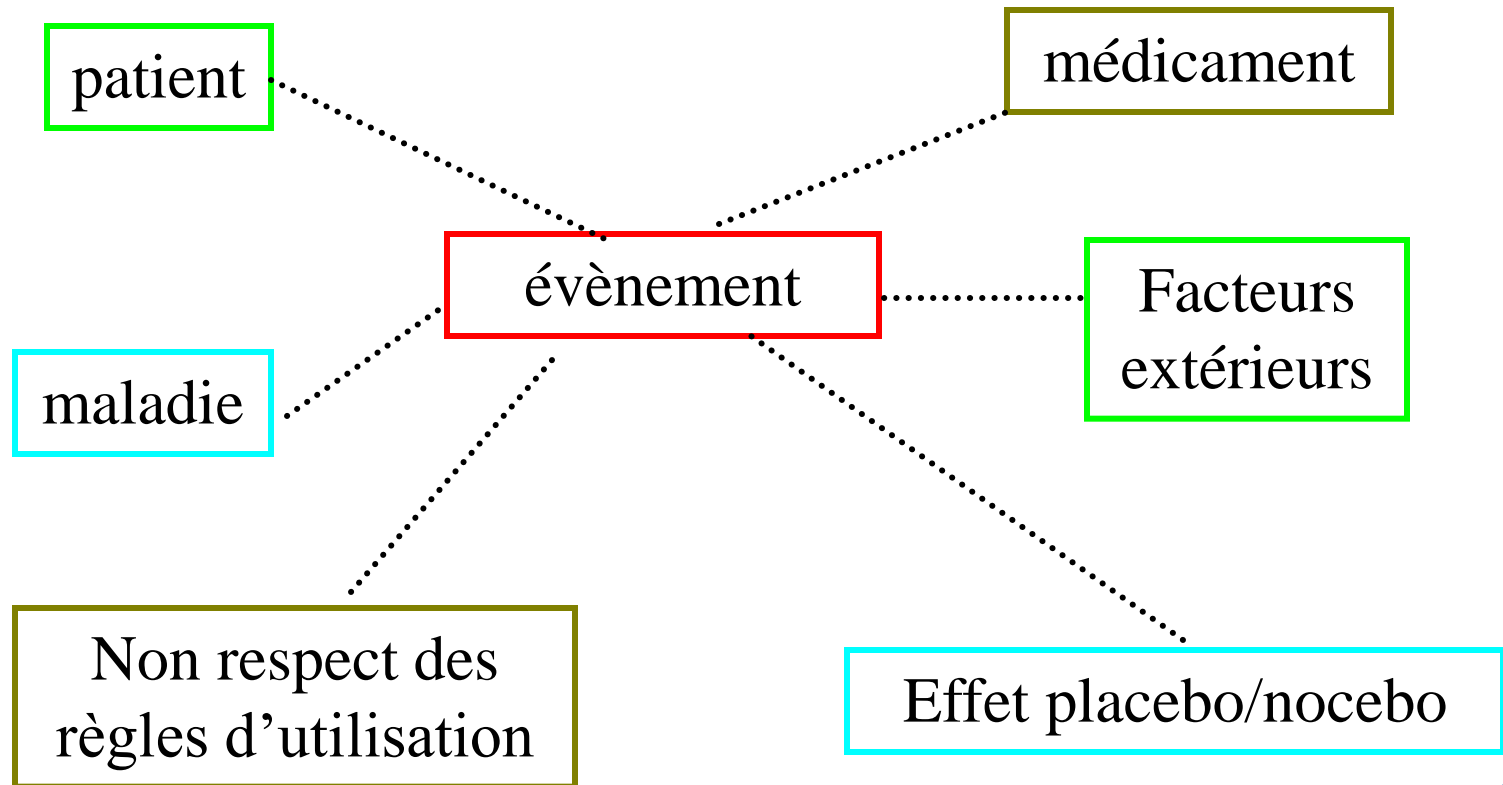
### *Tableau 1 : Effets indésirables*

Estimation de fréquence : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.



# UN ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE ...



# NOTIFICATION PAR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ



# RÔLE DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

« Art. R. 5121-161. – Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme ou le pharmacien déclare immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, dont il a connaissance, au centre régional de pharmacovigilance.

Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012



# Décret n°2012-1244 et Arrêté du 28 Avril 2005 fixent les modalités de déclaration

## ❖ Quoi ?

- **Tout effet indésirable** (réaction nocive, non voulue) susceptible d'être du à un médicament, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement
- Les mésusages, abus et erreurs médicamenteuses

## ❖ Qui ?

- médecin,
  - chirurgien-dentiste
  - sage-femme
  - Pharmacien
  - Ou les autres professionnels de santé
- } **OBLIGATION**

## ❖ Comment ?

- Dès qu'il en a connaissance à l'aide du formulaire spécifique de déclaration ou sur papier libre par :
  - ✓ mail,
  - ✓ courrier
  - ✓ fax
- ou téléphone




[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

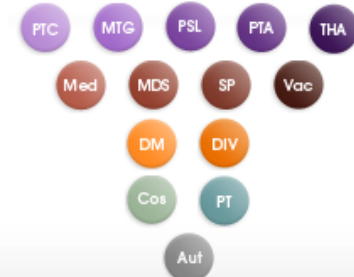
### > Comment déclarer un effet indésirable

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

### > Assurer les vigilances

## Comment déclarer un effet indésirable

- Déclarer un effet indésirable : mode d'emploi



## Déclarer un effet indésirable : mode d'emploi

**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**

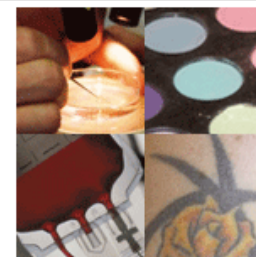
>> Médicament



>> Dispositif médical



>> Autres produits

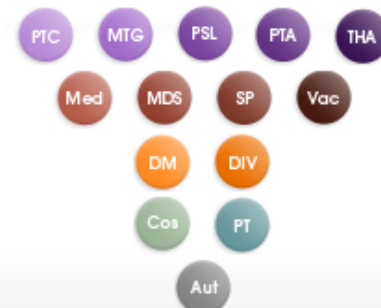


**Déclarer un effet indésirable**

- > Comment déclarer un effet indésirable
- > **Votre déclaration concerne un médicament**
- > Votre déclaration concerne un dispositif médical
- > Votre déclaration concerne un autre produit de santé

**> Assurer les vigilances****Votre déclaration concerne un médicament**

- **Votre déclaration concerne un médicament**
- Votre déclaration concerne un médicament dans le cadre d'un essai clinique

**Déclarer un effet indésirable concernant un médicament**

La déclaration des effets indésirables liés à l'utilisation d'un médicament est une démarche essentielle pour faire progresser la sécurité des patients.

**Que signaler?**

**Tout effet indésirable** (réaction nocive, non voulue) susceptible d'être du à un médicament.

De nombreux acteurs sont impliqués : patients, professionnels de santé, laboratoires pharmaceutiques.

Les modalités et fiches de déclaration des effets indésirables sont spécifiques à chaque acteur.

- [en savoir plus sur les médicaments](#)



N° 10011\*05

## 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

<b>Patient traité</b> Nom (3 premières lettres) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Prénom (première lettre) <input type="text"/> Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Poids <input type="text"/> kg Taille <input type="text"/> m Date de Naissance <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> JOUR MOIS ANNÉE OU Age <input type="text"/> 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 <input type="text"/> 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) <input type="text"/> <input type="text"/>
---	---	--

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 ☐

<b>Effet</b> Département de survenue <input type="text"/> Date de survenue <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> JOUR MOIS ANNÉE Durée de l'effet <input type="text"/> ans Nature et description de l'effet : Utiliser le cadre ci-après	<b>Gravité</b> <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	<b>Evolution</b> <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
--	---	---

Doit comporter  
au minimum



# NOTIFICATION PAR LES PATIENTS ET ASSOCIATIONS DE PATIENT





# Décret n° 2011-655 et Arrêté du 10 juin 2011 fixent les modalités de déclaration

## ❖ Quoi ?

- Les EI que le patient ou son entourage suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement
- Les mésusages, abus ou erreurs médicamenteuses

## ❖ Qui ?

- Patients ou leurs représentants (parent d'un enfant)
- Associations agréées de patients

## ❖ Comment ?

- Le plus tôt possible après la survenue de l'évènement à l'aide du formulaire spécifique de déclaration ou sur papier libre par (avec si possible coordonnées professionnel de santé) :
  - ✓ mail,
  - ✓ courrier
  - ✓ fax
- ou téléphone





N° 15031701

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

Les informations recueillies servent, 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 30 à 43 de la loi n° 70-777 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veille à préserver la confidentialité des données inscrites dans sa base de données. Le patient a le droit de retirer ses données à tout moment. Le patient a le droit d'accéder à ses données. Le patient a le droit de demander la suppression de ses données. Le patient a le droit de demander la rectification de ses données. Le patient a le droit de demander la communication de ses données. Le patient a le droit de demander la mise à jour de ses données. Le patient a le droit de demander la suppression de ses données. Le patient a le droit de demander la rectification de ses données. Le patient a le droit de demander la communication de ses données. Le patient a le droit de demander la mise à jour de ses données.

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) du territoire dépendant géographiquement.

Saisir le numéro du département (ex. : 01) :

Personne ayant présenté l'événement indésirable	Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'événement indésirable)	Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'événement indésirable
Nom : _____	Nom : _____	Nom : _____
Prénom : _____	Prénom : _____	Prénom : _____
E-mail : _____	E-mail : _____	E-mail : _____
Téléphone : _____	Téléphone : _____	Téléphone : _____
Adresse : _____	Adresse : _____	Adresse : _____
Code postal : _____ Commune : _____	Code postal : _____ Commune : _____	Code postal : _____ Commune : _____
Sexe : F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>		
Poids : _____ kg Taille : _____ m		
Date de Naissance : _____		
Où Age au moment de l'événement : _____ ans		
Antécédents du patient : _____	<p><b>Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament :</b></p> <p><input type="checkbox"/> par le nouveau-né directement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère pendant l'allaitement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du _____ trimestre</p> <p><input type="checkbox"/> à l'accouchement, sous la surveillance d'un personnel soignant</p> <p><input type="checkbox"/> par le père</p>	Qualification : _____

Médecament	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						
2						
3						
4						
5						
6						

Si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez compléter la base de données ci-dessous :

Evénement indésirable	Evolution
Date de survenue : _____	<input type="checkbox"/> Guérison
Autres symptômes : _____	<input type="checkbox"/> sans séquelle
Durée de l'événement : _____ ans	<input type="checkbox"/> avec séquelle(s), lesquelles : _____
	<input type="checkbox"/> en cours
	<input type="checkbox"/> Guérison encore réversible
Noter le déroulement de l'événement : _____	Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, ...) :
Noter le déroulement de l'événement : _____	NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/>
	Rédiger : _____

### Description de l'événement indésirable et de son évolution

Quand décrit l'événement indésirable, les conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après la prise...), l'évolution en étant précis sur le déroulement des événements. Préciser également : .

- après le survenue de l'événement indésirable, un (ou plusieurs) médicament(s) ont été utilisés (préciser lesquels)
  - il y a eu disparition de l'événement après avoir eu (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
  - un (ou plusieurs) médicaments ont été reçus (préciser lesquels) sans l'évolution de l'événement indésirable après reçus
  - 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. . )

Description\_Evénement\_Evolution

- 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 l'événement.
- Vous pouvez remplir ce fiche, vous-même (si vous êtes un usager, association de patients), et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (C.R.P.V) dont vous dépendez géographiquement.

**NB :** Le signalement que vous effectuez à l'aide de ce 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 but 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.sanite.fr](http://www.ansm.sanite.fr).

Accueil

**Signaler un événement indésirable, c'est 10 minutes utiles à tous**



## **Vous êtes un particulier**

Vous êtes la personne concernée, un proche, un aidant, un représentant d'une institution (maire, directeur d'école), une association d'usagers ...

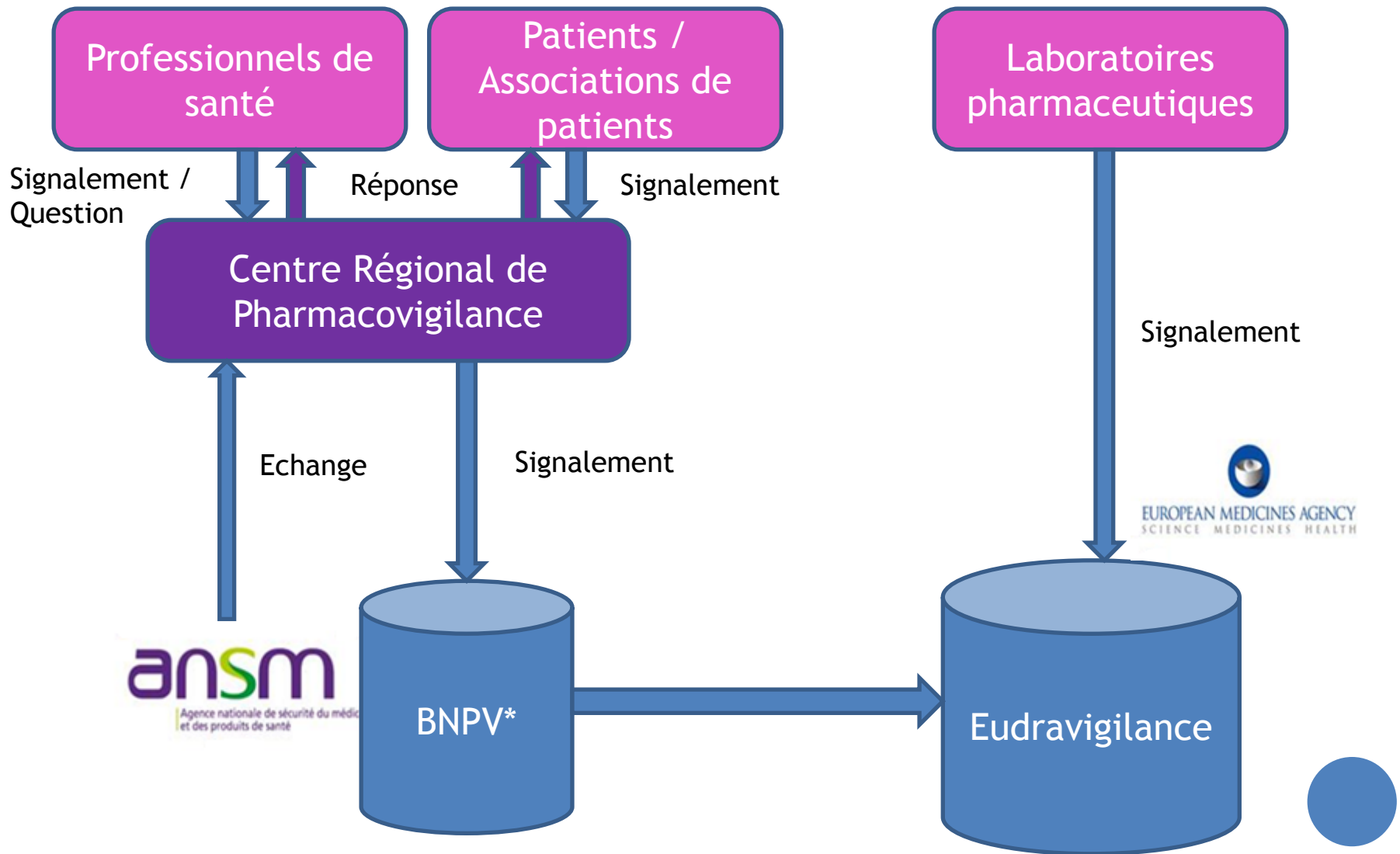


## **Vous êtes un professionnel de santé**

Vous êtes un professionnel de santé ou travaillez dans un établissement sanitaire ou médico-social (gestionnaire de risque, directeur d'Ehpad), ...

Si vous avez des difficultés à identifier votre profil, cliquez sur **Vous êtes un particulier**

# CIRCUITS DES DÉCLARATIONS D'EFFET INDÉSIRABLE



\*BNPV : Base nationale de pharmacovigilance

# MÉTHODOLOGIE DIAGNOSTIQUE EN PHARMACOVIGILANCE



# 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



## DÉFINITION ET 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





# MÉTHODE

En France les CRPV utilisent la méthode française qui a été mise en place par un groupe de pharmacologues en 1978 et actualisée en 1985 et en 2011 : elle envisage séparément deux notions pour chaque médicament

- **imputabilité intrinsèque** : quantification des critères séméiologiques et chronologiques
- **imputabilité extrinsèque** quantification du critère bibliographique



# IMPUTABILITÉ (1)

- Diagnostic étiologique établi pour préciser la relation entre un médicament et la survenue d'un EI
- Méthode française (1978 révisée 1985 puis en 2011)
- Basée sur 2 algorithmes :
  - Critères Sémiologiques S
  - Critères Chronologiques C
- Critères Bibliographiques B : imputabilité extrinsèque
- Le tout : imputabilité globale



imputabilité intrinsèque établie de façon indépendante pour chaque médicament



## IMPUTABILITÉ (2)

Elle repose sur 7 critères :

- 3 critères chronologiques
  - Administration
  - Arrêt
  - Réadministration ou non
- 4 critères sémiologiques :
  - Sémiologie
  - Facteur favorisant
  - Autre explication non médicamenteuse
  - Examens complémentaires spécifiques



# CRITÈRES CHRONOLOGIQUES (1)

## TABLE DE DÉCISION DES CRITÈRES CHRONOLOGIQUE

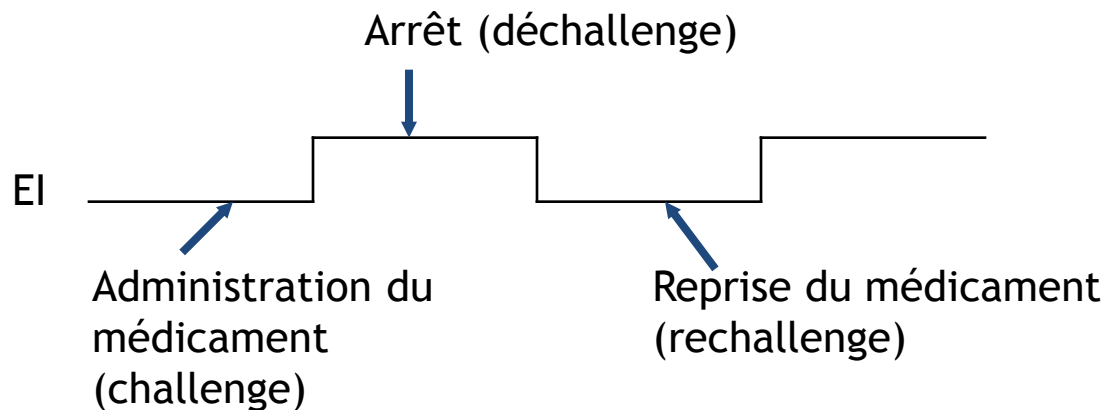
Administration du médicament	Apparition de l'évènement						
	Délai très suggestif			Délai compatible			Délai incompatible
Arrêt du médicament	Réadmnistration du médicament (R)						
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
<b>Évolution suggestive :</b> régression de l'évènement coïncidant avec cet arrêt. <b>Évolution non concluante :</b> régression paraissant au contraire plus spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles ou évolution inconnue, ou recul insuffisant, ou lésions de type irréversible (ou médicament arrêté). <b>Évolution non suggestive :</b> absence de régression d'un évènement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament).	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
	C3	C1	C1	C3	C1	C1	C0
	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1

R(+) : positive, l'évènement récidive ; R(0) : non faite ou non évaluable ; R(-) : négative

C0 : chronologie paraissant exclure le rôle du médicament ; C1 : douteuse ; C2 : plausible ; C3 : vraisemblable

## CRITÈRES CHRONOLOGIQUES (2)

- Délai d'apparition (administration)
- Évolution à l'arrêt du médicament
- La notion de réintroduction



# CRITÈRES SÉMIOLOGIQUES (1)

Sémiologie (clinique et paraclinique)	Évocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)			Autres éventualités sémiologiques		
Autre explication non médicamenteuse	Examen complémentaire spécifique fiable (L)					
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Absence (après bilan approprié)	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Possible (non recherchée ou présente)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

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 (2)

Plus difficiles à évaluer

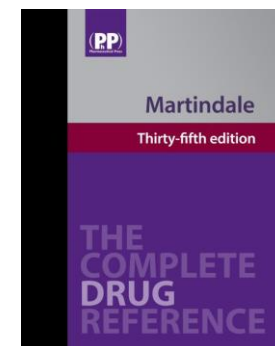
- 1) Sémiologie proprement dite
  - Évocatrice du rôle du médicament
    - » Effet dose
    - » Effet pharmacologique
  - Et/ou terrain
- 2) Facteur favorisant : Insuffisance rénale  
Insuffisance hépatique
- 3) Autre explication non médicamenteuse
- 4) Examen complémentaire spécifique fiable



# CRITÈRES BIBLIOGRAPHIQUES (1)

Les connaissances bibliographiques sur le type de pathologie que peuvent induire les médicaments ne sont utilisées que pour affiner le diagnostic et seulement après les deux étapes précédentes

- **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 : The Extra Pharmacopoeia, Meyler's Side Effects of Drugs) et/ou des bases de données (Embase, Excerpta Medica, Medline ...)





## CRITÈRES BIBLIOGRAPHIQUES (2)

- **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.



# OBSERVATION N°1

- Femme de 39 ans
  - IRC
  - Microangiopathie thrombotique
- Avant les séances de dialyse rénale, application de crème Emla® à raison de 3x/semaine
- Début de l'application : Juin 2005
- En octobre 2005 : eczéma du bras au niveau de la zone d'application de l'AL
- Emla® arrêtée en novembre 2005
- Bilan allergologique : patch test cutanés + pour l'Emla® et pour l'iode
- Evolution favorable sous Diprosone® 5% crème

**Score chronologique ?**

**Score sémiologique ?**

**Bibliographie ?**

Autres médicaments coprescrits : Tardyféron®, Persantine®, Toco® 500, Aspégic® 250



Administration du médicament	Apparition de l'évènement						
	Délai très suggestif		Délai compatible			Délai incompatible	
Arrêt du médicament	Réadmistration du médicament (R)						
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
<b>Évolution suggestive :</b> régression de l'évènement coïncidant avec cet arrêt. <b>Évolution non concluante :</b> régression paraissant au contraire plus spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles ou évolution inconnue, ou recul insuffisant, ou lésions de type irréversible (ou médicament arrêté). <b>Évolution non suggestive :</b> absence de régression d'un évènement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament).	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
	C3	C1	C1	C3	C1	C1	C0
	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1

=> Imputabilité chronologique : C2



Sémiologie (clinique et paraclinique)	Évocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)			Autres éventualités sémiologiques		
Autre explication non médicamenteuse	Examen complémentaire spécifique fiable (L)					
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Absence (après bilan approprié)	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Possible (non recherchée ou présente)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

**=> Imputabilité sémiologique : S3**



http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=63794766&typedoc=R&ref=R0141046.htm

ion Affichage Favoris Outils ?

http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames...

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

Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques mis à jour le 31/01/2014

Glossaire | Extrait | Notice

ation  
tion  
harma.

ologie  
eutique  
AMM  
tions  
ion, renouv.  
révision  
ie  
ion radiopharma.

La lidocaïne et la prilocaïne sont excrétées dans le lait, mais l'absorption négligeable des anesthésiques locaux par voie digestive, permet leur administration, en cas de besoin, chez la femme qui allaite.

**4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Sans objet.

**4.8. Effets indésirables**

L'application cutanée ou muqueuse est susceptible d'induire un érythème ou une pâleur locale. Ces réactions cutanées sont bénignes, toujours réversibles et ne préjugent pas de la qualité de l'anesthésie obtenue.

Très rarement, apparition d'un prurit ou d'une sensation locale de brûlure.

Exceptionnelle allergie à la lidocaïne ou à la prilocaïne.

Méthémoglobinémie, particulièrement chez l'enfant de moins de 3 mois, et en cas de surdosage.

De rares cas de lésions locales discrètes au niveau du site d'application à type de purpura ou de pétéchies ont été rapportés, notamment après des temps d'application supérieures à la durée recommandée chez les enfant porteurs de lésions cutanées atopiques ou d'un molluscum contagiosum ([voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales](#)).

Lié à la présence d'huile de ricin, risque d'eczéma de contact.

**4.9. Surdosage**

L'application de doses extrêmement massives de l'association lidocaïne et prilocaïne pourrait conduire à un surdosage; en ce cas, une surveillance en milieu spécialisé devra être maintenue durant plusieurs heures après le retrait de la crème, en raison de l'absorption retardée.

Les manifestations neurologiques éventuelles (convulsions, dépression du SNC) seront traitées par des moyens symptomatiques (réanimation respiratoire en particulier) et par l'emploi d'agents anticonvulsivants type benzodiazépine ou barbiturique d'action rapide.

En cas de survenue d'une méthémoglobinémie, après confirmation biologique du diagnostic, le traitement comportera l'administration intraveineuse lente de 1 à 2 mg/kg de bleu de méthylène dilué.

**5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

**5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: **ANESTHESIQUES LOCAUX**, Code ATC: **N01BB20**.

La lidocaïne et la prilocaïne sont deux anesthésiques locaux du groupe à liaison amide. A température ambiante, le mélange, à parts égales de lidocaïne base et prilocaïne base, forme spontanément une huile; ce qui constitue un mélange eutectique.

=> Imputabilité bibliographie : B4



MINISTÈRE  
DES AFFAIRES SOCIALES  
ET DE LA SANTÉ

# BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS



Visiter [medicaments.gouv.fr]

Accueil | Glossaire | Aide

Dernière mise à jour le 27/09/2013

La base de données publique des médicaments permet au grand public et aux professionnels de santé d'accéder à des données et documents de référence sur les médicaments commercialisés ou ayant été commercialisés durant les deux dernières années en France.

Cette base de données administratives et scientifiques sur les traitements et le bon usage des produits de santé est mise en œuvre par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), en liaison avec la Haute Autorité de santé (HAS) et l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM), sous l'égide du ministère des Affaires sociales et de la santé.

Utilisez le formulaire ci-dessous pour accéder aux informations officielles sur les médicaments :

Rechercher par médicament dont le nom



- ☒ Commence par
- ☐ Contient

Rechercher par substance active dont le nom



- ☒ Commence par
- ☐ Contient

Médicaments commençant par

A | B | C | D | E | F | G | H | I | J | K | L | M | N | O | P | Q | R | S | T | U | V | W | X | Y | Z | 0-9

# SIMILITUDE D'ASPECTS ENTRE LES COMPRIMÉS DE PREVISCAN® ET DE LISINOPRIL

- En 2012 , signalement d'erreurs médicamenteuses avec effets indésirables entre le Previscan ® et le Lisinopril EG®
- Discussion entre le guichet des erreurs médicamenteuses de l'ANSM et les laboratoires
- Proposition de modification de la présentation blister et de la couleur des comprimés de Previscan®





Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

**Direction de l'Évaluation des Médicaments  
et des Produits Biologiques**  
Service de l'Évaluation et de la Surveillance du Risque  
et de l'Information sur le Médicament  
Cellule Erreurs Médicamenteuses  
**Réf : 855-2010**  
N° 656

Ennu  
Aed

Saint-Denis, le 30 DEC. 2010

**Hôpitaux Universitaires de Strasbourg**  
Centre de Pharmacovigilance  
1 place de l'hôpital  
67091 Strasbourg Cedex

**A l'attention de Madame TEBACHERALT**

**Objet :** Signalement d'erreur médicamenteuse avec les spécialités « **PREVISCAN 20 mg, comprimé quadrisécable** » et « **LISINOPRIL EG 20 mg, comprimé sécable** »

Chère collègue,

Nous vous remercions de nous avoir adressé par fax le 25 Octobre 2010, un signalement d'erreur médicamenteuse par confusion entre les comprimés de « **PREVISCAN 20 mg, comprimé quadrisécable** » et « **LISINOPRIL EG 20 mg, comprimé sécable** ».  
Ce cas a été enregistré sous le numéro 855-2010 dans le fichier "Erreur Médicamenteuse ou Risque d'erreur".

Aussi, je vous informe que suite à la réception de cas similaires, un communiqué de presse ainsi qu'un message à l'attention des professionnels de santé ont été diffusés en mars 2010, ainsi qu'une brève dans le bulletin des vigilances de l'Afssaps éditée en Juin 2010, afin d'attirer l'attention sur cette similitude et solliciter la vigilance lors de l'administration.

Depuis, une réflexion globale a été initiée en partenariat avec le centre Antipoison de Nancy dans le but d'aboutir à un outil rassemblant de manière exhaustive l'ensemble des formes solides orales médicamenteuses disponibles sur le territoire afin de pouvoir les identifier en l'absence de leur conditionnement.

Nous tiendrons informés les professionnels de santé lors de l'avancement de ce projet.

Je vous prie de croire, Chère Collègue, à l'assurance de ma considération distinguée.

Le Chef du Service de l'Évaluation et de  
la Surveillance du Risque et de  
l'Information sur le Médicament  
Docteur Anne CASTOT





Saint-Denis, le 8 mars 2010

**Attention aux confusions liées à la similitude de forme des comprimés  
Risque de confusion avec la nouvelle forme quadrisécable de PREVISCAN 20 mg**

Madame, Monsieur,

L'Afssaps souhaite attirer votre attention sur le risque de confusion lié à la **nouvelle forme de comprimé quadrisécable en forme de trèfle de Préviscan 20 mg (fluindione)** commercialisée depuis novembre 2009, avec d'autres médicaments ayant des comprimés de forme semblables.

**La modification du comprimé est intervenue afin d'améliorer la sécabilité et d'assurer ainsi l'obtention de quarts de comprimé uniformes.**

Le Guichet des Erreurs Médicamenteuses de l'Afssaps a été destinataire de plusieurs signalements faisant mention d'un risque d'erreur médicamenteuse lié à l'**étroite ressemblance** des nouveaux comprimés de **Préviscan 20 mg** avec ceux de la spécialité **Lisinopril EG 20mg** en milieu hospitalier et en ville.

Une erreur avérée survenue en ville a été rapportée chez une patiente de 76 ans ayant pris un demi comprimé de LISINOPRIL EG 20 mg à la place d'un demi comprimé de PREVISCAN 20 mg.

Ce risque de confusion peut survenir avec d'autres spécialités ayant une forme de comprimé similaire.

**Il est recommandé :**

- aux pharmaciens hospitaliers d'informer l'ensemble des professionnels de santé de leur établissement de santé de ce changement de forme des comprimés.
- aux pharmaciens d'officine d'informer les patients lors de la délivrance de ce changement de forme des comprimés de Préviscan 20 mg et de leur préconiser de :
  - conserver les médicaments dans leur blister de façon à pouvoir identifier les comprimés jusqu'au moment de l'administration.
  - lire attentivement l'étiquetage du médicament avant sa prise afin d'éviter tout automatisme lié à la forme du comprimé.

L'Agence a engagé avec le laboratoire Procter & Gamble Pharmaceuticals une réflexion pour améliorer rapidement l'identification des comprimés de Préviscan.

De plus, nous vous demandons de bien vouloir signaler toute erreur ou risque d'erreur médicamenteuse lié à cette confusion, au Guichet Erreurs Médicamenteuses de l'Afssaps par fax au : 01.55.87.33.10 ou par mail à l'adresse : [erreur.medicamenteuse@afssaps.sante.fr](mailto:erreur.medicamenteuse@afssaps.sante.fr)

Annexe : la photographie des nouveaux comprimés de Préviscan 20 mg (comprimés quadrisécable en forme de trèfle) et de LISINOPRIL EG 20 mg.

**ATTENTION AUX CONFUSIONS LIEES A LA SIMILITUDE DE FORME DES COMPRIMES**  
**Risque de confusion avec la nouvelle forme quadri sécable de PREVISCAN 20 mg**

**PREVISCAN®**



**LISINOPRIL®**



# ALLOPURINOL ET TOXIDERMIES GRAVES (1)

- Incidence exacte et facteurs de risques : mal identifiés
- Analyse des données sur une période de 3 ans ( SJ, Lyell, DRESS)
- Allopurinol : 1er inhibiteur de la xanthine oxydase ( $1/2$  vie : 2 heures)
- Oxypurinol :  $1/2$  vie 18-30 heures
- Excrétion rénale : posologie à adapter en fonction de la Cl créat
- 1998 : 1ère enquête de PV : adaptation des doses et modifications du RCP
- Pertinence des mesures jamais évaluées
- Réseau Regiscar : 1er médicament imputé dans toxidermie grave



## ALLOPURINOL ET TOXIDERMIES GRAVES (2)

### Facteurs de risque :

- Insuffisance rénale
- Interactions médicamenteuses
- Groupe HLA
- Posologie
- Mésusage ( hyperuricémie asymptomatique)



## ALLOPURINOL ET TOXIDERMIES GRAVES (3)

- Analyse cas /non cas : 140 cas potentiels de DRESS ou TEN (490 notifications)
- Retenus : 65 DRESS  
21 toxidermies bulleuses
  - Age moyen : 66 ans
  - Délai de survenue moyen :  $25,95 \pm 13,9$
  - Délai d'arrêt après début des symptômes :  $6,5 \pm 7$  jours
  - Mortalité : 14,1 % ( DRESS : 7,7 % ; Toxidermie bulleuses : 48,3 %
- Moyenne de notification annuelle stable : environ 30 à 40 cas / an
- Prédominance féminine
- Posologie plus élevée parmi les cas
- Mésusage : indication mentionnée dans 74 cas  
non indication dans 56,8 % des cas



# ALLOPURINOL ET TOXIDERMIES GRAVES (4)

## Conclusions et propositions

- Incidence reste élevée :
  - Pathologies mal connues
  - Retard fréquent de l'arrêt de l'allopurinol aux 1ers signes
- Contrôler le mésusage ( non respect de l'indication)
- Améliorer la détection de la maladie
  - Informer sur les premiers signes
  - Encadré dans le RCP ( Blax box Warning)



Lettre aux professionnels de santé

Février 2013

## **Allopurinol et risque de survenue de toxidermies graves**

Information destinée aux prescripteurs et aux pharmaciens

Madame, Monsieur, cher Confrère,

L'allopurinol est un inhibiteur de la xanthine oxydase commercialisé depuis plus de 40 ans. Ce médicament est la première cause de toxidermies bulleuses graves en Europe et est l'un des premiers pourvoyeurs de syndromes DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) dans le monde. Il est notamment indiqué dans le traitement des hyperuricémies symptomatiques, de la goutte, ainsi que dans le traitement et la prévention des lithiases uriques et calciques.

La persistance des signalements d'effets indésirables cutanés graves a conduit l'ANSM à une analyse rétrospective des observations rapportées au système national de pharmacovigilance portant sur une période de trois ans (2008-2010).

Cette analyse a mis en évidence :

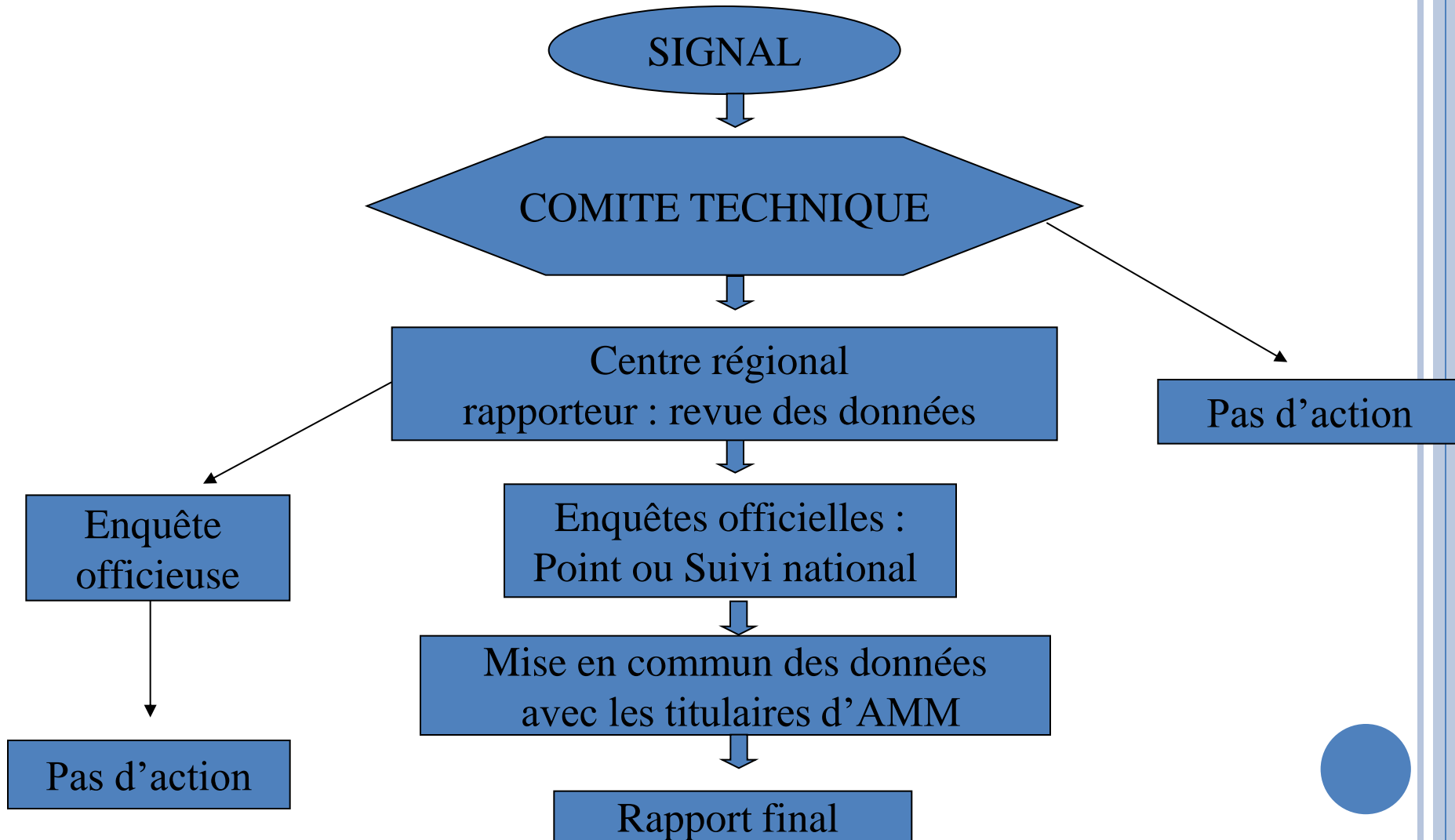
- une incidence élevée estimée en moyenne à 1 cas pour 2000 nouveaux patients traités, des toxidermies graves à l'allopurinol (incluant syndromes de Lyell, de Stevens-Johnson et DRESS) survenant le plus souvent au cours des deux premiers mois du traitement, avec parfois une issue fatale,
- une prédominance féminine,
- un non-respect des recommandations d'adaptation de la posologie à la fonction rénale dans environ la moitié des cas,
- un lien entre posologies élevées et risque de survenue de toxidermies graves,
- une utilisation hors AMM fréquente,
- une prise en charge retardée due à une méconnaissance de ce risque par les professionnels de santé et les patients.

A l'issue de cette analyse, 60% des cas signalés étaient jugés évitables en raison d'une indication non justifiée.

L'ANSM souhaite donc attirer l'attention des professionnels de santé sur la nécessité de :

- respecter les indications de l'allopurinol et donc ne pas instaurer de traitement en cas d'hyperuricémie asymptomatique,
- mettre en œuvre les nouvelles recommandations d'augmentation progressive de la posologie d'allopurinol lors de son instauration et ce, chez tous les patients quelle que soit leur fonction rénale,
- adapter la posologie usuelle en fonction de l'uricémie qui doit être régulièrement contrôlée,
- connaître et informer les patients du risque de survenue de réactions cutanées graves, incluant syndromes de Lyell, de Stevens-Johnson et DRESS. Ces toxidermies surviennent le plus souvent dans les deux mois qui suivent l'instauration du traitement,
- informer les patients de la nécessité d'arrêter immédiatement le traitement par allopurinol en cas de

# PROCESSUS D'ENQUÊTE EN PV



# LES LIMITES DE LA NOTIFICATION SPONTANÉE



Sous-notification  
informativité des notifications





# POINT SUR ÉVOLUTION DES NOTIFICATIONS

## Pharmacovigilance

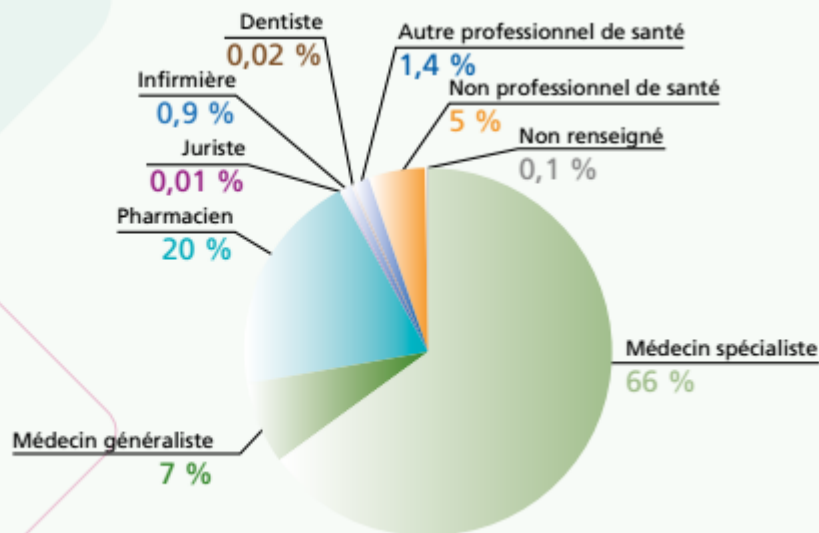
La pharmacovigilance est la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré.

L'ANSM évalue les signalements issus des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et des industriels. Les notifications spontanées des effets indésirables par les professionnels de santé, les patients et associations de patients sont recueillies dans la base nationale de pharmacovigilance via le réseau des 31 CRPV. Les industriels déclarent les effets indésirables directement à la base européenne de pharmacovigilance Eudravigilance.

Au cours du 3<sup>e</sup> trimestre 2016, **12 852 signalements (nouveaux et suivis) ont été rapportés aux CRPV** et saisis dans la base nationale de pharmacovigilance.

## Qui déclare des effets indésirables médicamenteux au réseau national de pharmacovigilance ?

(1<sup>er</sup> juillet – 30 septembre 2016)



- Les médecins sont à l'origine de 73 % des signalements aux CRPV. Les pharmaciens sont à l'origine de 20 % des signalements aux CRPV.
- Les signalements de patients représentent environ 5 % des déclarations.
- Approximativement 65 % des signalements concernent des effets indésirables graves.

A decorative graphic on the left side of the slide, featuring a series of vertical stripes in various shades of blue and white, and several overlapping circles of different sizes in shades of blue.

# DIARRHÉES ASSOCIÉES AUX ANTIBIOTIQUES CHEZ LE SUJET ÂGÉ

# LES DIARRHÉES ASSOCIÉES AUX ANTIBIOTIQUES (DAA)

- Généralités

- El fréquents lors d'une antibiothérapie
  - Bénignes
  - Déséquilibre de la flore digestive
  - Régression à l'arrêt de l'ATB



# FACTEURS DE RISQUES

## Facteurs liés à l'antibiothérapie

### Antibiotiques à large spectre

- Amoxicilline
- Amoxicilline-acide clavulanique
- Céphalosporine 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> génération
- clindamycine

### Durée de l'antibiothérapie

- Traitements longs
- Traitements répétés

### Utilisation de plusieurs antibiotiques

### Antibiotiques d'excrétion biliaire

## Facteurs liés à l'hôte

### Âges extrêmes de la vie

- < 6 ans
- > 65 ans

### Terrain

- Antécédents de DAA
- Maladie sous-jacente sévère
- Affections digestives chroniques
- Comorbidité
- Immunodépression

### Hospitalisation

- Durée de séjour
- Chirurgie
- Interventions gastro-intestinales
- Alimentation par sonde nasogastrique



# PHYSIOPATHOLOGIE ET PRINCIPALES CAUSES INFECTIEUSES

- Diarrhées métaboliques liées à une modification de la flore digestive (+++)
- Diarrhées par effets directs de l'antibiotique sur le tube digestif
- Diarrhées infectieuses

## *Clostridium difficile*

- DAA et colites pseudomembraneuses
- ATB, autres FDR

## *Staphylococcus aureus*

- DAA et colites pseudomembraneuses
- fluoroquinolones

## *Klebsiella oxycota*

- Colites hémorragiques
- Pénicillines

## *Clostridium perfringens*

- DAA

## *Salmonella spp*

- DAA





# INFECTIONS DIGESTIVES À *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

- Porteurs asymptomatiques de *C. difficile* dans les selles
  - Jusqu'à 3% des adultes
  - > 10% patients âgés de plus de 65 ans hospitalisés
  - Jusqu'à 30 % chez patients âgés hébergés en soins de longue durée
- Entéropathogène le plus fréquemment isolé en milieu hospitalier
- Souches toxigènes
  - 10 à 25% des diarrhées post-antibiotiques
  - 95% des cas de colites pseudomembraneuses
- Principal agent responsable de diarrhée nosocomiale de l'adulte
  - Recherche systématique de *C. difficile* dans les selles des patients hospitalisés présentant une diarrhée au-delà du 3<sup>ème</sup> jour d'hospitalisation



# INFECTIONS DIGESTIVES À *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

## PHYSIOPATHOLOGIE

- Déclenchement d'une ICD :
  - Facteur déclenchant
    - Antibiothérapie (90% des ICD)
      - Destruction du microbiote intestinal => diminution de la résistance à la colonisation => colonisation du tube digestif par *C. difficile*
    - Autres FDR
      - Âge > 65 ans
      - Laxatifs, anti-acides, IPP
      - Antécédents d'hospitalisation
      - Sévérité de la pathologie sous-jacente
  - Facteurs de virulence liés à la souche
  - Réceptivité de l'hôte (immunité)
    - Ac anti-toxine A : faible taux sériques => plus de risques de développer une infection après avoir acquis une souche à *C. difficile*



# INFECTIONS DIGESTIVES À *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

## ○ Présentations cliniques

### Diarrhées post antibiotiques simples sans colite avérée

- Diarrhée fécale et nauséabonde (3 selles non formées / jour sans glaire ni sang visibles)
- +/- fièvre modérée
- Pas d'AEG marqué

### Colite pseudomembraneuse

- Diarrhée liquide abondante (> 7 selles / j) non sanglantes
- Fièvre
- Douleurs abdominales
- Hyperleucocytose
- Sd inflammatoire
- Complications principales : colite fulminante et mégacôlon toxique

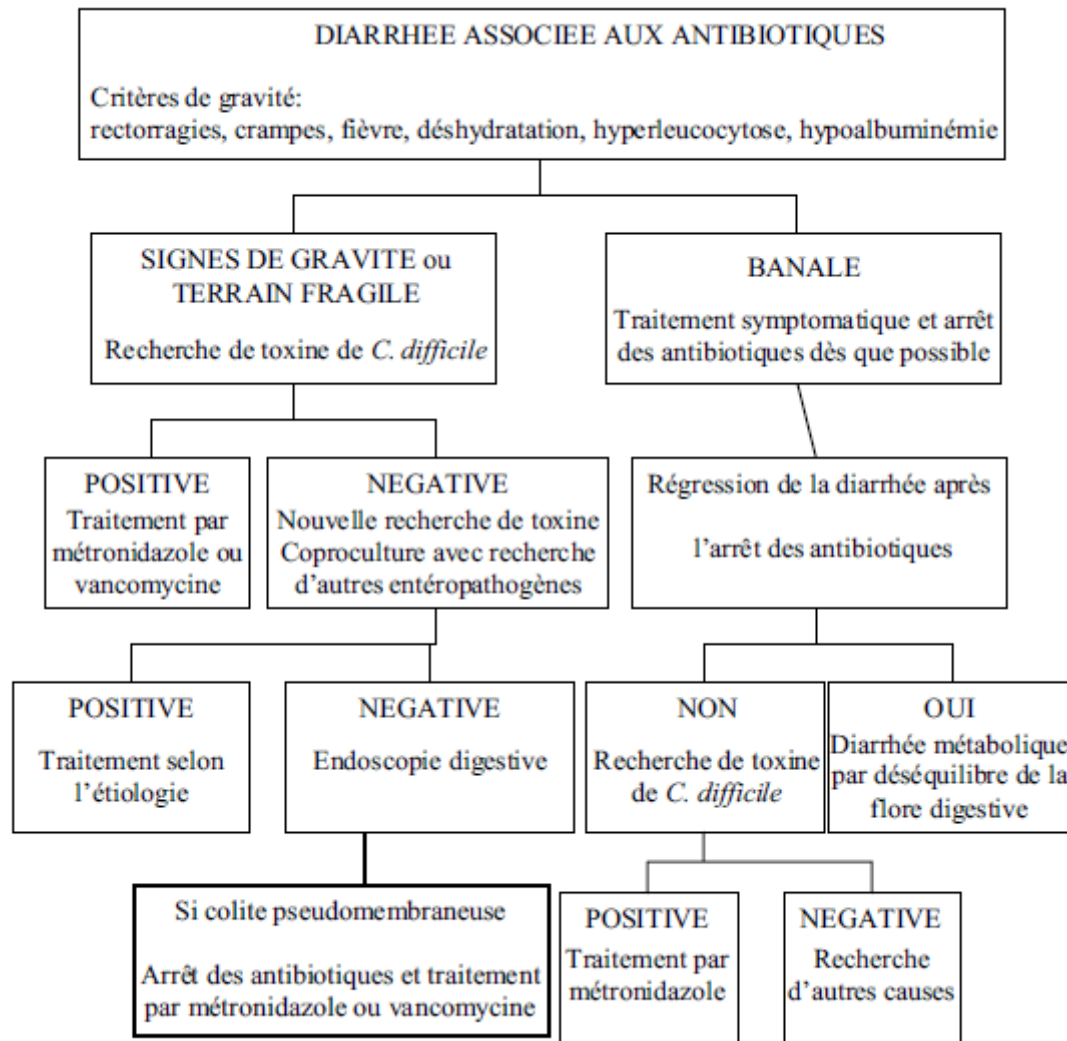
## ○ Délai de survenue

- 1 semaine après le début de l'ATB
- Parfois 2 mois après l'arrêt





# CONDUITE À TENIR DEVANT UNE DAA



A decorative graphic on the left side of the slide. It features a series of vertical stripes in various shades of blue and white. Overlaid on these stripes are several blue circles of different sizes, arranged in a cluster. The word "PÉNICILLINE" is written in white capital letters to the right of the circles.

PÉNICILLINE

## CAS CLINIQUE

### MONSIEUR MARCEL B...

- Mr Marcel B..., 40 ans, présente brutalement lors du repas un malaise, rapidement suivi d'une perte de connaissance.
- Quelques minutes auparavant il s'était plaint de démangeaisons, d'une oppression thoracique avec difficultés respiratoires.
- Son épouse, craignant un infarctus, appelle immédiatement le SAMU.
- A son arrivée sur place, le médecin du SMUR retrouve un patient obnubilé, avec un Fc à 130/min et une PAS à 60 mmHg.
- En interrogeant rapidement son épouse le médecin apprend que le patient n'a pas d'antécédents particuliers, et qu'il a débuté ce soir, lors du repas, un traitement par amoxicilline (2 x 1g/j) pour un abcès dentaire.



## DÉFINITION

### RÉACTION ANAPHYLACTIQUE ET RÉACTIONS APPARENTÉS

- **La réaction anaphylactique** - libération massive dans l'organisme, préalablement sensibilisé par un antigène, de médiateurs biochimiques granulaires (histamine), et à la production de médiateurs d'origine membranaires (prostaglandines, leucotriènes...). Il fait intervenir les IgE des polynucléaires basophiles et des mastocytes tissulaires. Le choc anaphylactique représente la manifestation la plus grave de cette hypersensibilité immédiate.
- **La réaction anaphylactoïde** - l'action pharmacologique directe d'une substance étrangère sur les cellules cibles, provoquant la sécrétion de médiateurs chimiques, sans intervention des IgE.
- **La réaction anaphylatoxique** - l'activation du complément par une substance étrangère, induisant la production d'anaphylatoxines (C3a et C5a) qui provoquent la dégranulation mastocytaire en dehors de tout conflit antigène - anticorps.



## ETIOLOGIE

### PRINCIPALES CAUSES DES RÉACTIONS ANAPHYLACTIQUES

- Agents anesthésiques et apparentés : 24% (curares = 70% cas)
- Piqûres d'hyménoptères : 17%
- Antalgiques et AINS : 15%
- Produits de contraste iodés : 13%
- Antibiotiques : 9%
- Produits de remplissage vasculaires: 2.5%



## DIAGNOSTIC

### CHOC ANAPHYLACTIQUE

- La survenue brutale des manifestations cliniques d'une insuffisance circulatoire aiguë avec hypotension, pouls petit, rapide ou imprenable
- Signes cliniques d'anaphylaxie (non constants)
- Mise en contact avec un allergène dans les minutes (voie parentérale) ou dans les deux heures (voie orale) précédant la survenue du choc
- Diagnostics différentiels exclus (chocs cardiogénique et hypovolémique, syncope vagale, hypoglycémie, infarctus du myocarde, AVC...)



## DIAGNOSTIC

### CLASSIFICATION DES RÉACTIONS ANAPHYLACTIQUES (SFAR)

- **GRADE 1** : signes cutanéomuqueux généralisés (érythème, urticaire avec ou sans œdème angioneurotique)
- **GRADE 2** : atteinte multiviscérale modérée avec signes cutanéomuqueux, hypotension et tachycardie inhabituelles, hyper-réactivité bronchique (toux, difficulté ventilatoire)
- **GRADE 3** : atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant un traitement spécifique ; collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme. Les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle
- **GRADE 4** : arrêt circulatoire et/ou respiratoire



## DIAGNOSTIC

### ARGUMENTS EN FAVEUR D'UNE ORIGINE MÉDICAMENTEUSE

- **Chronologie** : le délai d'apparition très suggestif après l'administration du médicament
- **Interrogatoire** : recherche de l'existence d'une prise antérieure sensibilisante (avec des signes d'anaphylaxie mineurs), sinon évoquer la possibilité d'une réaction croisée ou idiosyncrasique
- Arguments bibliographiques (RCP, CRPV)
- Résultats des investigations allergologiques :
  - > Prélèvements immédiats (histamine, tryptase, IgE spécifiques)
  - > Tests cutanés à distance de l'évènement





# TRAITEMENT

## PRISE EN CHARGE IMMÉDIATE

- Arrêt immédiat du contact avec l'allergène (médicament)
- **ADRENALINE** (IV si possible)
- Remplissage vasculaire (cristalloïdes)
- Traitements annexes : corticoïdes et antihistaminiques
- **Surveillance en milieu hospitalier**

- Mise en jeu du pronostic vital
- Symptomatologie à connaître : diagnostic rapide
- Mise en route rapide du traitement : Adrénaline
- Eviter les récives : bilan étiologique qui définit les mesures prophylactiques




# PRÉVENTION

## ○ Prévention primaire

- Recherche d'un terrain atopique, d'existence de pathologies d'hypersensibilité, facteurs de risque

## ○ Prévention secondaire

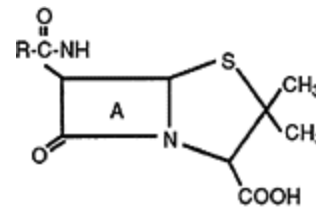
- **Identification**, si possible, de l'agent responsable pour éviter tout contact entre le patient et l'allergène (information et éducation du patient, carnet d'allergies)
  - **Prémédication** par corticoïdes et antihistaminiques H1 lorsque l'usage d'une substance anaphylactogène est nécessaire chez des sujets à haut risque ( produits iodés)
  - **Déclaration au CRPV** de toute réaction allergique pouvant être d'origine médicamenteuse
  - Protocoles de désensibilisation (en milieu hospitalier)
- 

# STRUCTURES CHIMIQUES DES BÊTALACTAMINES

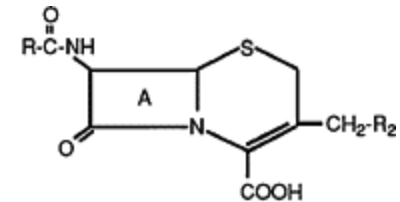
- Cycle bêtalactame

+

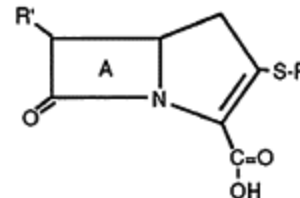
- Second cycle



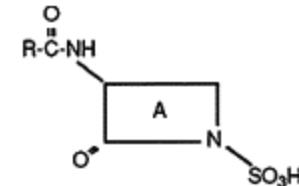
Pénicillines



Céphalosporines



Carbapénèmes



Monobactames



# HYPERSENSIBILITÉ AUX BÊTALACTAMINES

## ○ Epidémiologie de l'HS aux BL

- HS la plus rapportée dans la littérature
- 80% des sujets présumés allergiques aux pénicillines ne le sont pas réellement
- Surestimation de la fréquence de l'HS aux BL

## ○ Facteurs de risques de l'HS aux BL

- Terrain atopique n'augmente pas le risque de réactions allergiques aux pénicillines
- Réactions semblent être plus fréquentes chez adulte âgé de 20 à 49 ans



# HYPERSENSIBILITÉ AUX BÊTALACTAMINES

## ○ **Manifestations cliniques (1/2)**

- Réactions d'HS immédiate (type I)
  - Interaction Ag ou haptène avec IgE fixées sur la membrane des mastocytes ou des cellules basophiles
  - Libération d'histamine et autres amines vasoactives
  - 30 minutes après l'administration du médicament
  - Nausées, vomissements, douleur abdominale, œdème laryngé, bronchospasme, éruption érythémateuse papuleuse et prurigineuse, hypotension, arythmie et collapsus
  - Choc anaphylactique survient dans les secondes à minutes après administration du médicament
- Réactions cytotoxiques IgG dépendantes (type II)
  - Fièvre isolée ou associée à une atteinte hématologique (anémie hémolytique, neutropénie, éosinophilie, thrombopénie)



# HYPERSENSIBILITÉ AUX BÊTALACTAMINES

## ○ Manifestations cliniques (2/2)

- Réactions d'hypersensibilité à complexes immuns (type III)
  - Réaction cutanée systémique d'HS
  - Période de latence de 4 à 12 j (= délai de production Ac)
  - Prurit, érythème au point d'injection de l'ATB, manifestations systémiques (fièvre, éruption cutanée, arthrites, adénopathies..)
- Réactions d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire (type IV)
  - 72 h après la prise médicamenteuse
  - Activation lymphocyte T cytotoxiques
  - Éruption morbiliforme prurigineuse, souvent bénigne
  - Exceptionnellement : syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse nécrotique et toxique ou dermite exfoliative



# HYPERSENSIBILITÉ AUX BÊTALACTAMINES

## ○ Moyens diagnostiques

- Explorations *in vivo*

### Tests cutanés

- Prick-test
- Tests intradermiques
- Patch-tests

### Tests de provocation

- Explorations *in vitro*

### Détection des IgE spécifiques aux déterminants des BL

### Etude des marqueurs de l'inflammation

- Histamine
- tryptase



# HYPERSENSIBILITÉ AUX BÊTALACTAMINES

## DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

- Quand réaliser le bilan allergologique ?
  - HS immédiate
    - 6<sup>ème</sup> semaine et 6<sup>ème</sup> mois après la réaction
  - HS retardée
    - Réactions retardée plus durables que les réactions immédiates
    - Peuvent être détectées plusieurs années après l'évènement
      - Effectuer le bilan dans un délai raisonnable (2 à 3 ans)

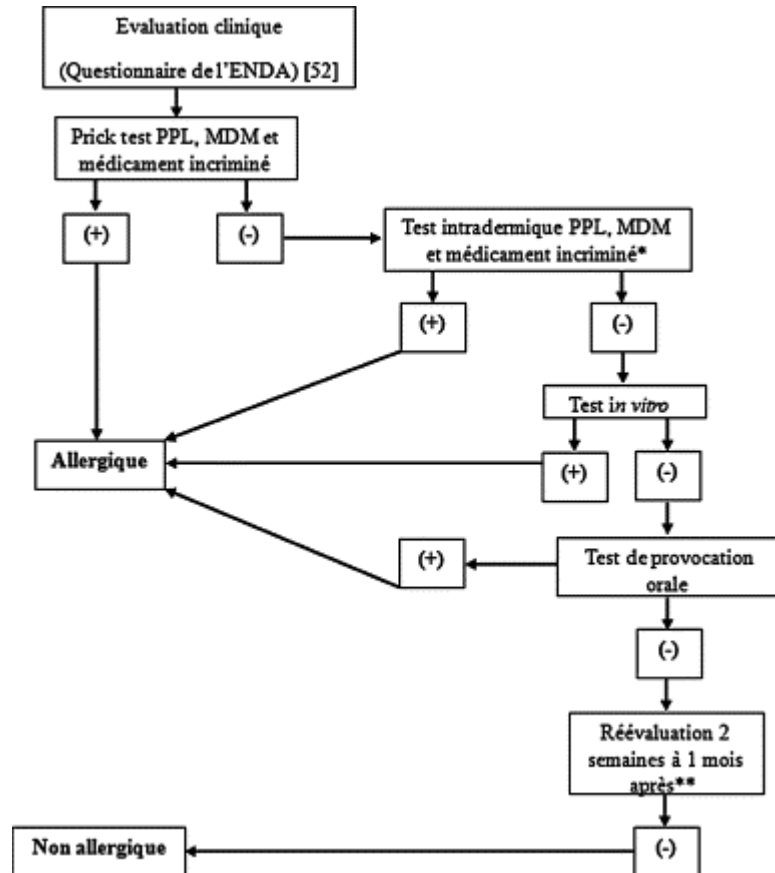




# HYPERSENSIBILITÉ AUX BÊTALACTAMINES

## DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

- Algorithme court d'exploration des réactions d'HS immédiates aux BL



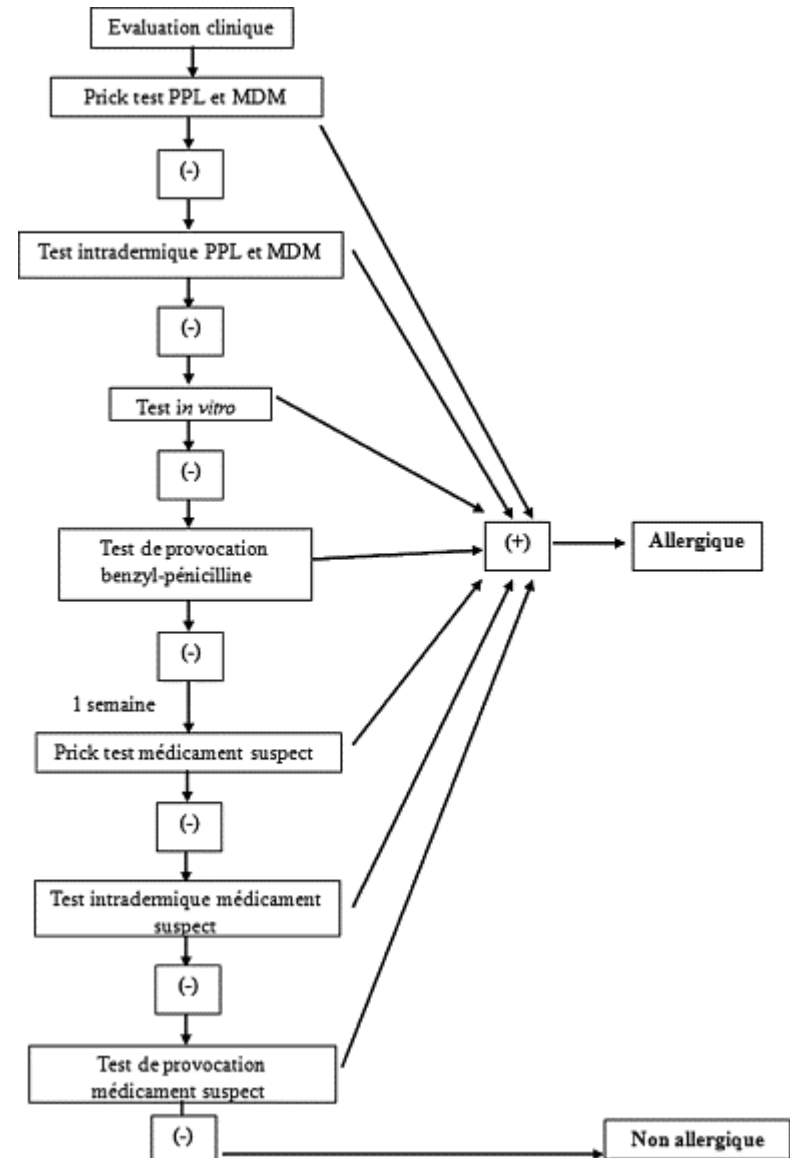
\*Si la chronologie est inconnue ou si la lecture des réactions retardées est incertaine.

\*\* Si l'histoire clinique est positive avec une réaction retardée surtout si réaction sévère ou pas d'autre étiologie pouvant expliquer la symptomatologie observée

# HYPERSENSIBILITÉ AUX BÊTALACTAMINES

## DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

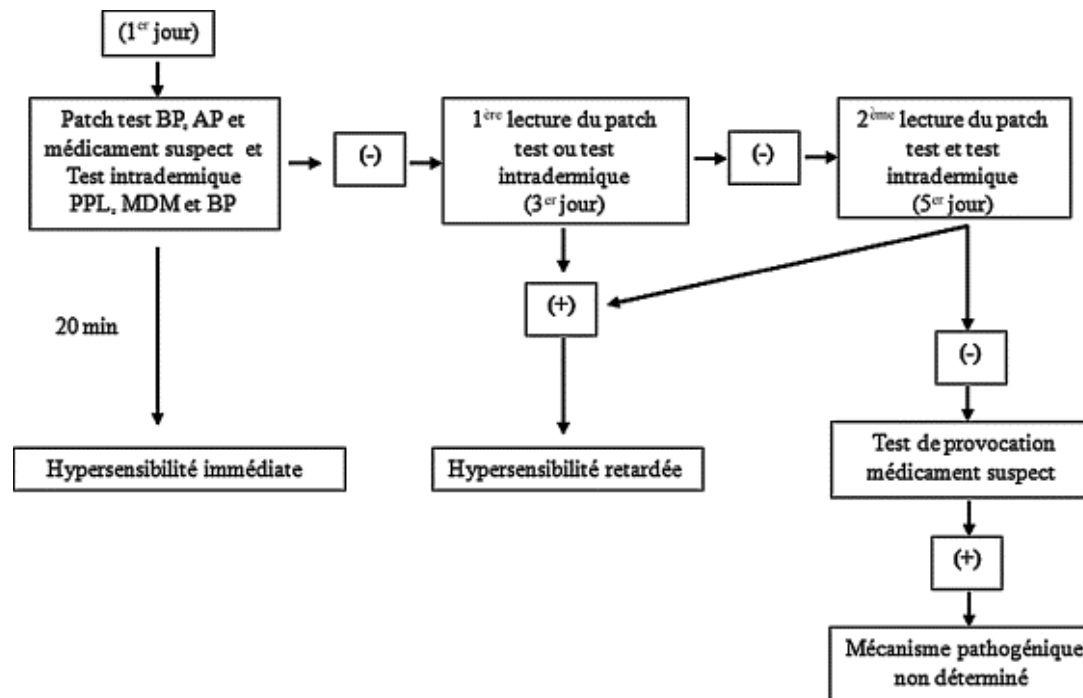
- Algorithme long d'exploration des réactions d'HS immédiates aux BL



# HYPERSENSIBILITÉ AUX BÊTALACTAMINES

## DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

- Algorithme d'exploration allergologique in vivo des réactions HS non-immédiates aux BL



# RCP (MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI)



- ⑩ La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement et la mise en place d'un traitement adapté
- ⑩ Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) sévères et parfois fatales ont été exceptionnellement observées chez les malades traités par les bêta-lactamines.  
Leur administration nécessite donc un interrogatoire préalable.  
Devant des antécédents d'allergie typique à ces produits, la contre-indication est formelle
- ⑩ L'allergie aux pénicillines est croisée avec l'allergie aux céphalosporines dans 5 à 10 % des cas. Ceci conduit à proscrire les pénicillines lorsque le sujet est un allergique connu aux céphalosporines

A decorative graphic on the left side of the slide. It features a series of vertical stripes in various shades of blue and white. Overlaid on these stripes are several blue circles of different sizes, some of which are partially cut off by the left edge of the frame.

# QUINOLONES

## OBSERVATION CLINIQUE N°1

- Femme, 23 ans
- Sans antécédent particulier
- Présente des brûlures mictionnelles résolutes
- 1 semaine plus tard : tableau clinique de pyélonéphrite
- Biologie :
  - GB : 16000/mm<sup>3</sup>
  - VS à 84 1<sup>ère</sup> heure
  - CRP 112 mg/l



# OBSERVATION CLINIQUE N°1

- ECBU : staphylococcus saprophytis  $10^5$ 
  - Hémocultures : stériles
- Traitement : ofloxacine 200 mg 2x/jour
- Évolution : rapidement favorable en 24 heures
- Scanner rénal : foyers bilatéraux de PN prédominant au pôle supérieur du rein droit
- 2<sup>ème</sup> jour de traitement : 30 min. après la 3<sup>ème</sup> perfusion :
  - PC
  - Cyanose du visage
  - Mouvements cloniques généralisés durant 15 sec



# OBSERVATION CLINIQUE N°1

- Reprise de la conscience en 10 min. avec amnésie
- Pas de perte d'urine ni morsure de langue
- Pas de récidence
- EEG du lendemain : normal
- Sur le plan thérapeutique :
  - FQ remplacée par C3G
- Évolution favorable





## OBSERVATION CLINIQUE N°2

- Homme, 84 ans
- Antécédents :
  - HTA
  - Ostéoporose
- Traitement à domicile
  - Cotareg 160/12,5 mg
  - Aspégic 100 mg
  - Cacit D3



# OBSERVATION CLINIQUE N°2

## ○ 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 :
  - 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 lévofloxacine , remplacée par amoxicilline

# EFFETS INDÉSIRABLES PSYCHIATRIQUES DES FQ (1)

- El connus , attendus (RCP)
- Souvent 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)

## ○ El 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<sup>ème</sup> position (les 7 premiers sont des psychotropes)
- Facteurs de risque :
  - Age
  - Adaptation des doses à la fonction rénale



# OBSERVATION CLINIQUE N°3

- Femme, 56 ans
- Antécédents :
  - SEP
  - Hémochromatose
  - Ostéoporose
- Traitement à domicile :
  - Actonel
  - Cacit D3
  - Toco 500
  - Forlax
  - Ceris



# OBSERVATION CLINIQUE N°3

## Anamnèse :

- Hospitalisée pour une pneumopathie infectieuse.
- A l'admission , était sous Noroxine<sup>®</sup> pour une infection urinaire
- Début d'un traitement par Tavanic<sup>®</sup> puis injection de Claforan<sup>®</sup>
- 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°3

- Conduite à tenir ?
- Hypothèse d'anaphylaxie au Claforan<sup>®</sup> retenue sur les critères chronologiques

=> Réintroduction du Tavanic<sup>®</sup>

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

=> Passage à la Pyostacine<sup>®</sup>



## OBSERVATION CLINIQUE N°3

### ○ Bilan allergologique

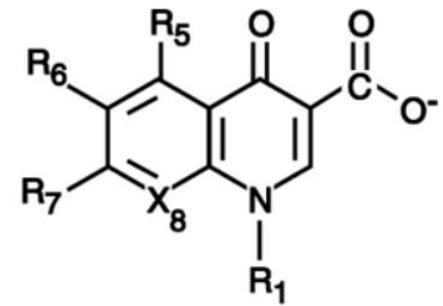
- Tests cutanés (-) pour le Claforan<sup>®</sup>, la Rocéphine<sup>®</sup> en immédiat (IDR jusqu'à 1/10)
- Tests cutanés (+) pour le Tavanic<sup>®</sup> en prick pur

### ○ Test de provocation prévu pour le Claforan<sup>®</sup>

### ○ FQ contre indiqué pour le moment



# GÉNÉRALITÉS - FQ



- Antibiotiques
  - Traitement de nombreux types d'infections
    - Infections urinaires,
    - Intestinales,
    - Génitales,
    - ORL,
    - Cutanées
- Indications variables
  - D'une quinolone à l'autre
  - Mode d'actions
  - Modes d'administration (administration orale ou injectable)
- Molécules appartenant à la classe des quinolones commercialisées en France
  - ofloxacin, ciprofloxacin, péfloxacin, enoxacin, norfloxacin, loméfloxacin, lévofloxacin, moxifloxacin, acide pipémidique et fluméquine.



# 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

- 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
  - Epaississement
  - Formation d'une boule au niveau du tendon



# TENDINOPATHIE

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

15/10/2015

Med



- 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



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

- 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 PHOTSENSIBILITÉ

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



# PV GÉNÉRALE - FQ

3  
Molécules  
retirées

- Temofloxacin :
  - Syndrome hypoglycémique
  - Insuffisances rénale et hépatique
  - Anémie hémolytique
  - Réaction anaphylactique

→ Retrait en 3 mois aux USA

- Grepafloxacin :
  - Allongement de QT

→ Retrait

- Sparfloxacin :
  - Photosensibilité

→ Retrait (données du Japon)



# CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT DE STRASBOURG

Médecin Responsable du centre : Dr Martine TEBACHER-ALT

- Aude LAMBERT, *Pharmacien*
- Charlotte MULLER, *Pharmacien*
- Marie WELSCH, *Médecin*
  
- Stéphanie LAZARUS, Assistante

[pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr](mailto:pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr)

TEL : 03 88 11 64 80

FAX : 03 88 11 67 26

