

# Iatrogénie médicamenteuse

Dr Gwenaëlle VEYRAC

[gwenaelle.veyrac@chu-nantes.fr](mailto:gwenaelle.veyrac@chu-nantes.fr)



# Objectifs du cours

- Définir les termes de l'iatrogénie médicamenteuse
- Savoir identifier un effet indésirable, le prendre en charge et savoir le déclarer
- Comprendre l'intérêt de la Pharmacovigilance



# Plan du cours

- Définitions
- Epidémiologie
- Les effets indésirables
- Les erreurs médicamenteuses
- La Pharmacovigilance

# Risque médicamenteux

- Médicament jamais dénué de risque (relation dose/effet)

[Faible] <--- [Zone thérapeutique] ---> [Forte]

Inefficacité

Efficacité

Toxicité

- **Rapport bénéfice/risque** : évaluation des effets bénéfiques thérapeutiques en comparaison aux risques liés à la sécurité d'emploi d'un médicament (mesurés pour un utilisateur donné ou estimés pour une population).
- La réponse d'un individu à l'administration d'un médicament est constituée d'effets souhaités (correspondant à un objectif thérapeutique) et d'effets non souhaités (les effets indésirables qui sont plus ou moins prévisibles)





# I – Définitions



**La finalité de la pharmacologie est de découvrir, développer, utiliser des médicaments chez l'Homme avec l'objectif de traiter des situations pathologiques en tenant compte des sources de variabilité individuelle de la réponse.**

**L'objectif final est d'obtenir un rapport bénéfice / risque favorable au malade. En pratique, d'administrer le médicament approprié, à la bonne dose / posologie pendant la bonne durée de traitement avec un maximum d'effets thérapeutiques et pas ou un minimum d'effets indésirables.**

## **IATROGÉNIE**

Sont considérées comme iatrogènes les conséquences indésirables ou négatives sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiqué ou prescrit par un professionnel habilité et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé.

La survenue d'événements indésirables en lien avec l'utilisation des médicaments constitue **la iatrogénie médicamenteuse**, imputable aux effets propres du médicament (effets indésirables) mais aussi aux erreurs médicamenteuses.

### **EFFET INDESIRABLE : EI (adverse drug reaction, adverse effect)**

Réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse et d'une exposition professionnelle.

### **EFFET INDÉSIRABLE GRAVE : EIG (serious adverse reaction, serious adverse effect)**

Effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par un professionnel de santé.

### **EFFET INDESIRABLE INATTENDU (unexpected adverse reaction)**

Effet indésirable dont la nature, la sévérité, la fréquence, la gravité, ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

## **ERREUR MEDICAMENTEUSE : EM (medication error)**

Omission ou réalisation **non intentionnelle** d'un acte survenant au cours du processus de soins relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un (risque d') effet indésirable pour le patient.

## **MESUSAGE (Misuse)**

Usage **intentionnel**, non conforme à une autorisation ou un enregistrement et considéré comme inapproprié car susceptible d'exposer le patient à un risque avéré ou potentiel sans bénéfice thérapeutique corrélatif.

## **SURDOSAGE (overdose)**

Administration d'une quantité de médicament ou de produit, quantité par prise ou cumulée, supérieure à la dose maximale recommandée par le RCP. En pratique, il s'agit d'une exposition aboutissant à des concentrations plasmatiques élevées. Il peut s'agir d'une prise excessive (intentionnelle ou accidentelle) d'un médicament ou d'une accumulation par différents mécanismes (interaction, défaut d'élimination etc ..) et ce même à posologie recommandée.

## **ABUS DE MÉDICAMENT (abuse of a medicinal product)**

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

## **EXPOSITION PROFESSIONNELLE (occupational exposure)**

Mise en contact (accidentelle ou non) d'une tierce personne avec un médicament au cours d'un processus de soin dans le cadre de son activité professionnelle ou non.

# Relation entre événement, effet et erreur

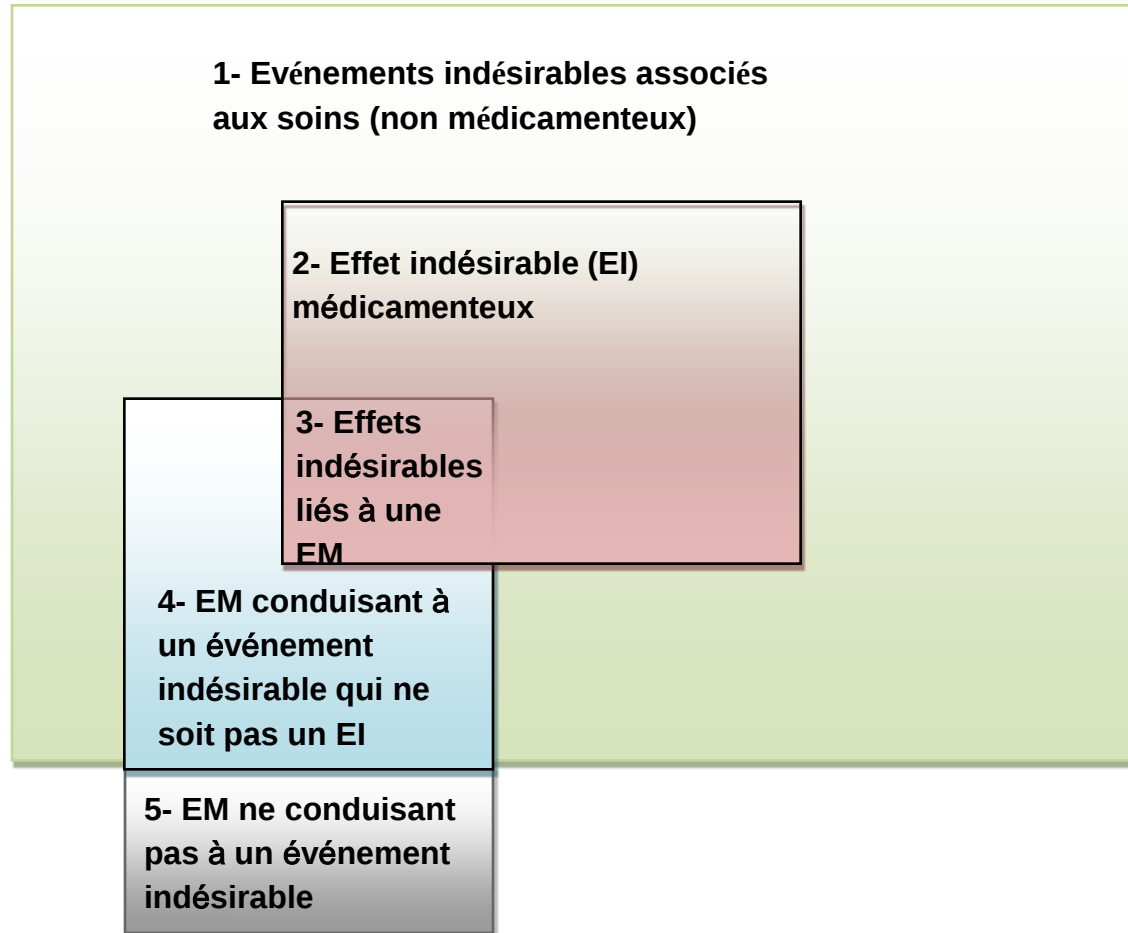


Diagramme de Venn montrant la relation entre les événements indésirables, les effets indésirables et les erreurs médicamenteuses. (Aronson 2009)

# Exemple Cas clinique : abus



- Femme de 32 ans
- Antécédents non connus
- Consommation de 50 comprimés de DULCOLAX® (bisacodyl) par jour depuis des années
- Survenue d'une fatigue, d'une perte d'appétit, d'une perte de poids, d'une irritation du colon
- Diminution des doses à 30 cp par jour
- Evolution non connue

# Exemple Cas clinique : exposition professionnelle

- Infirmière de 31 ans ➔ mydriase au niveau de son œil droit au cours de sa matinée de travail
- Consultation en ophtalmologie et programmation d'un scanner cérébral injecté en urgence
- Hospitalisation devant un doute sur un éventuel anévrisme
- Le lendemain : quasi -normalisation de la taille de l'iris
- Réalisation d'une artériographie : normale
- Retour à domicile de la patiente
- IRM cérébrale parenchymateuse 15 jours plus tard : normale
- Ponction lombaire programmée refusée par la patiente
- Quelques jours plus tard, étiologie médicamenteuse suspectée :
  - **En effet, la matinée durant laquelle est apparue la mydriase unilatérale, la patiente a réalisée des soins et a notamment changé deux dispositifs transmembranaires de scopolamine (SCOPODERM®).**



# Exemple Cas clinique : erreur médicamenteuse



- **Patient** : Enfant de 4 ans
- Intervention sur malformation cardiaque
- Traitement post-opératoire : prescription de morphine IVSE 0,2 mL/h posée à 16 h
- Erreur de passage avec débit à 2mL/h
- Effet indésirable : somnolence et gêne respiratoire dans la nuit. Erreur de débit non relevé, augmentation du débit d'oxygène
- Le matin, rythme respiratoire diminué, enfant plus endormi
- Arrêt de la morphine par IDE qui s'aperçoit de l'erreur
- Prescription de NARCAN®
- Evolution favorable



## II – Epidémiologie



- Entre 30 000 et 45 000 évènements indésirables graves/an en cours d'hospitalisation qui sont causés par un médicament (*ENEIS 2004/2009*)
- EI à l'origine de 3,6% des hospitalisations et touchent 10% des patients hospitalisés (*Etudes EMIR 1997/2007*)
- Environ 20 000 morts/an suite à un EI en France (*Prescrire 2011*)
- **Caractère évitable** de l'iatrogénie médicamenteuse (30 à 50%)

**Table 4** Drugs causing adverse drug reactions

| Drug group/drug                             | No (%) of cases | Individual drugs                                                                                                                   | Adverse reactions                                                                                       |
|---------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NSAIDs                                      | 363 (29.6)      | Aspirin (218), diclofenac (52), ibuprofen (34), rofecoxib (33), celecoxib (8), ketoprofen (6) naproxen (5)                         | GI bleeding, peptic ulceration, haemorrhagic cerebrovascular accident, renal impairment, wheezing, rash |
| Diuretics                                   | 334 (27.3)      | Furosemide (128), bendroflumethiazide (103), bumetanide (43), spironolactone (37), amiloride (19), metolazone (11), indapamide (6) | Renal impairment, hypotension, electrolyte disturbances, gout                                           |
| Warfarin                                    | 129 (10.5)      | —                                                                                                                                  | GI bleeding, haematuria, high INR, haematoma                                                            |
| ACE inhibitors/<br>All receptor antagonists | 94 (7.7)        | Ramipril (28), enalapril (25), captopril (12), lisinopril (9), irbesartan (6), losartan (5), perindopril (4)                       | Renal impairment, hypotension, electrolyte disturbance, angioedema                                      |
| Antidepressants                             | 87 (7.1)        | Fluoxetine (17), paroxetine (14), amitriptyline (13), citalopram (9), lithium (8), venlafaxine (8) dosulepin (7),                  | Confusion, hypotension, constipation, GI bleed, hyponataemia                                            |
| $\beta$ blockers                            | 83 (6.8)        | Atenolol (69), propranolol (6), sotalol (3), bisoprolol (2), metoprolol (2), carvedilol (1)                                        | Bradycardia, heart block, hypotension, wheezing                                                         |
| Opiates                                     | 73 (6.0)        | Morphine (20), dihydrocodeine (20), co-codamol (8), tramadol (8), co-dydramol (6), fentanyl (5)                                    | Constipation, vomiting, confusion, urinary retention                                                    |
| Digoxin                                     | 36 (2.9)        | —                                                                                                                                  | Symptomatic toxic digoxin levels                                                                        |
| Prednisolone                                | 31 (2.5)        | —                                                                                                                                  | Gastritis, GI bleeding, hyperglycaemia, osteoporotic fracture                                           |
| Clopidogrel                                 | 29 (2.4)        | —                                                                                                                                  | GI bleeding                                                                                             |

GI=gastrointestinal, INR=international normalised ratio.



# III - Les effets indésirables médicamenteux



- Les reconnaître
  - Les prévenir
- Les prendre en charge

## Reconnaître un effet indésirable, nécessite :

- D'identifier la prise des médicaments ;
- De différencier les EI de l'évolution de la maladie ou de la présence d'autres comorbidités ;
- De raisonner en termes de causalité (relation temporelle, action pharmacologique) ;
- D'identifier les facteurs de risque.

# Exemple

| Enalapril                               | Mécanisme ? |
|-----------------------------------------|-------------|
| Toux sèche                              |             |
| Hypotension                             |             |
| Rash                                    |             |
| Angio-oedeme<br>(bouche, langue, gorge) |             |
| Diarrhées                               |             |

Effet pharmacologique  
Mécanisme inconnu  
Intolérance  
Allergie

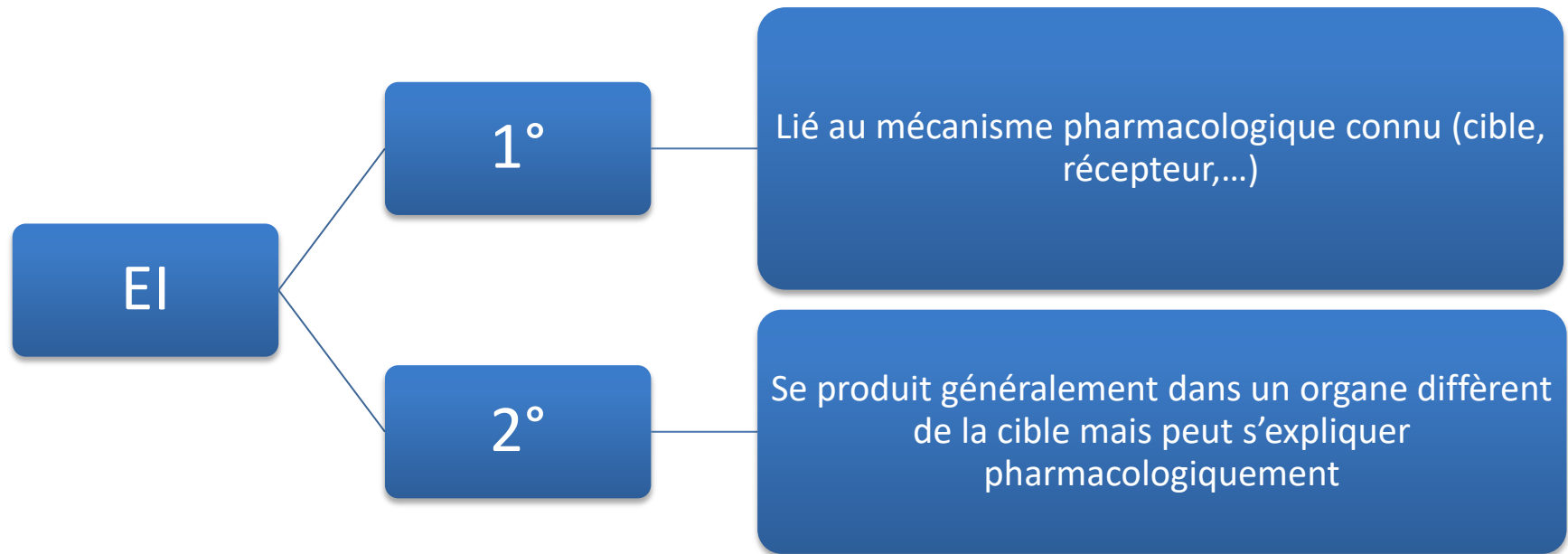


# Exemple

| Enalapril                               | Mécanisme ?                                     |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Toux sèche                              | EI lié à la pharmacologie                       |
| Hypotension                             | EI lié à la pharmacologie                       |
| Rash                                    | Allergie                                        |
| Angio-oedème<br>(bouche, langue, gorge) | EI lié à la pharmacologie ou allergie           |
| Diarrhées                               | Mécanisme inconnu ou intolérance aux excipients |



# Evolution de la classification



Ex : bisoprolol (bêta-bloquant)

- 1° hypotension (blocage bêta1)
- 2° dyspnée chez l'asthmatique (blocage bêta2)



# Classification type A/B

| A « Augmented »                                                          | B “Bizarre”                                               |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Effet pharmacologique                                                    | Idiosynchratique                                          |
| Dose-dépendant                                                           | Non dose-dépendant                                        |
| Evolution favorable après diminution de posologie ou arrêt du médicament | Réduction de posologie sans effet sur l'effet indésirable |
| Fréquent                                                                 | Rare                                                      |
| Souvent mis en évidence au cours des essais cliniques                    | Non détecté au cours des essais cliniques                 |
| Réversible                                                               | Parfois, sensibilisation nécessaire                       |

Talbot J, Waller P. Stephen's detection of new adverse drug reactions. 5<sup>e</sup> édition, 2004. John Wiley & Sons Ltd. Chichester. P.92

# Type AB = manque de discernement

- Quand le mécanisme pharmacologique n'est pas connu :
  - nausée avec les antibiotiques → type A, mais mécanisme inconnu
- Quand le système immunitaire est activé après un mécanisme toxique :
  - hépatite toxique → Une atteinte hépatocellulaire initiale précède souvent le mécanisme auto-immun
- Certains symptômes miment des symptômes de l'allergie alors qu'un mécanisme pharmacologique est sous-jacent :
  - IEC et angio-oedème
- Critère chronologique ? → EI survenant après une exposition chronique au médicament
- Facteurs favorisants ? → Pourquoi EI chez certains patients ?



# Classification AB étendue à ...G

| Type         | Caractéristiques                                                          | Prise en charge                                                  |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| A(ugmented)  | Pharmacologique, lié à la dose,<br>Fréquent, prévisible, mortalité faible | Arrêt ou diminution<br>posologie                                 |
| B(izarre)    | Rare, non prévisible,<br>idiosyncrasique, mortalité<br>importante         | Arrêt et pas de<br>réintroduction                                |
| C(hronic)    | Dose cumulée, long cours                                                  | Arrêt (longue durée) ou<br>réduction posologie                   |
| D(elayed)    | Rare, peut être lié à la dose, parfois<br>à l'arrêt du médicament         |                                                                  |
| E(nd of use) | Sevrage                                                                   | Réintroduire et diminuer<br>progressivement                      |
| F(ailure)    | Souvent lié à la dose,<br>pharmacocinétique, interactions                 | Augmentation posologie,<br>co-médication                         |
| G(enetic)    | Pharmacocinétique ou<br>Pharmacodynamie                                   | Ajustement de la dose,<br>arrêt et parfois contre-<br>indication |

# Exemple 1



Mydriase et amitriptyline

Type ?



# Classification des EI

Mydriase et amitriptyline

Type?

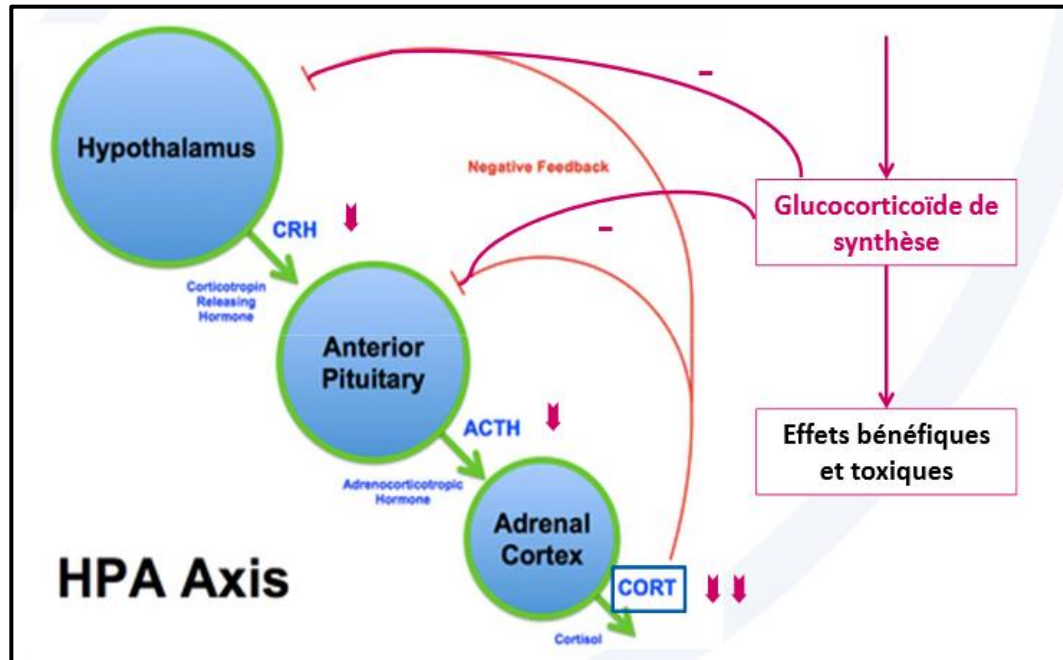
**A(ugmented)**



WHO Collaborating Centre for  
Pharmacovigilance in Education  
and Patient Reporting

netherlands  
pharmacovigilance  
centre **lareb**

# Exemple 2



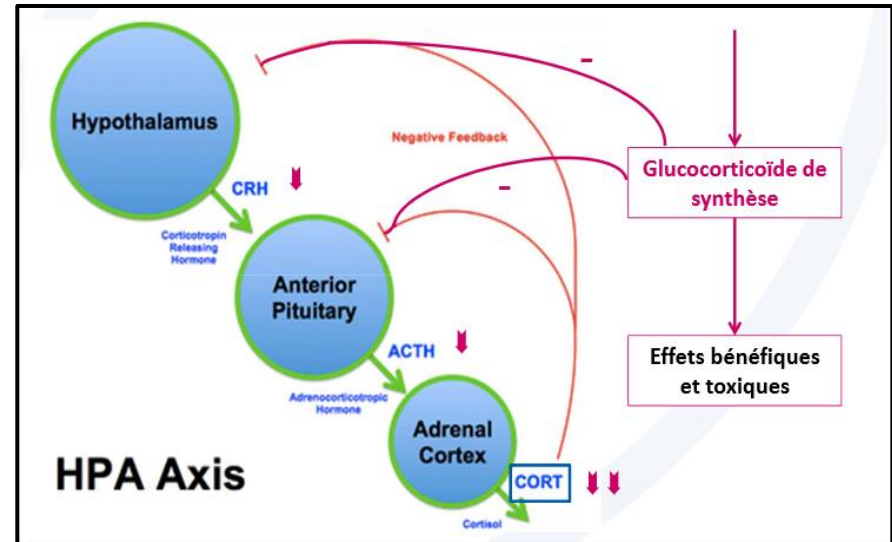
- Suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien par les corticostéroïdes
- Type?



# Classification des EI

Suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien par les corticostéroïdes

Type?  
C(hronic)



# Système de classification : DoTS

Education and debate

---

## Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions

Jeffrey K Aronson, Robin E Ferner

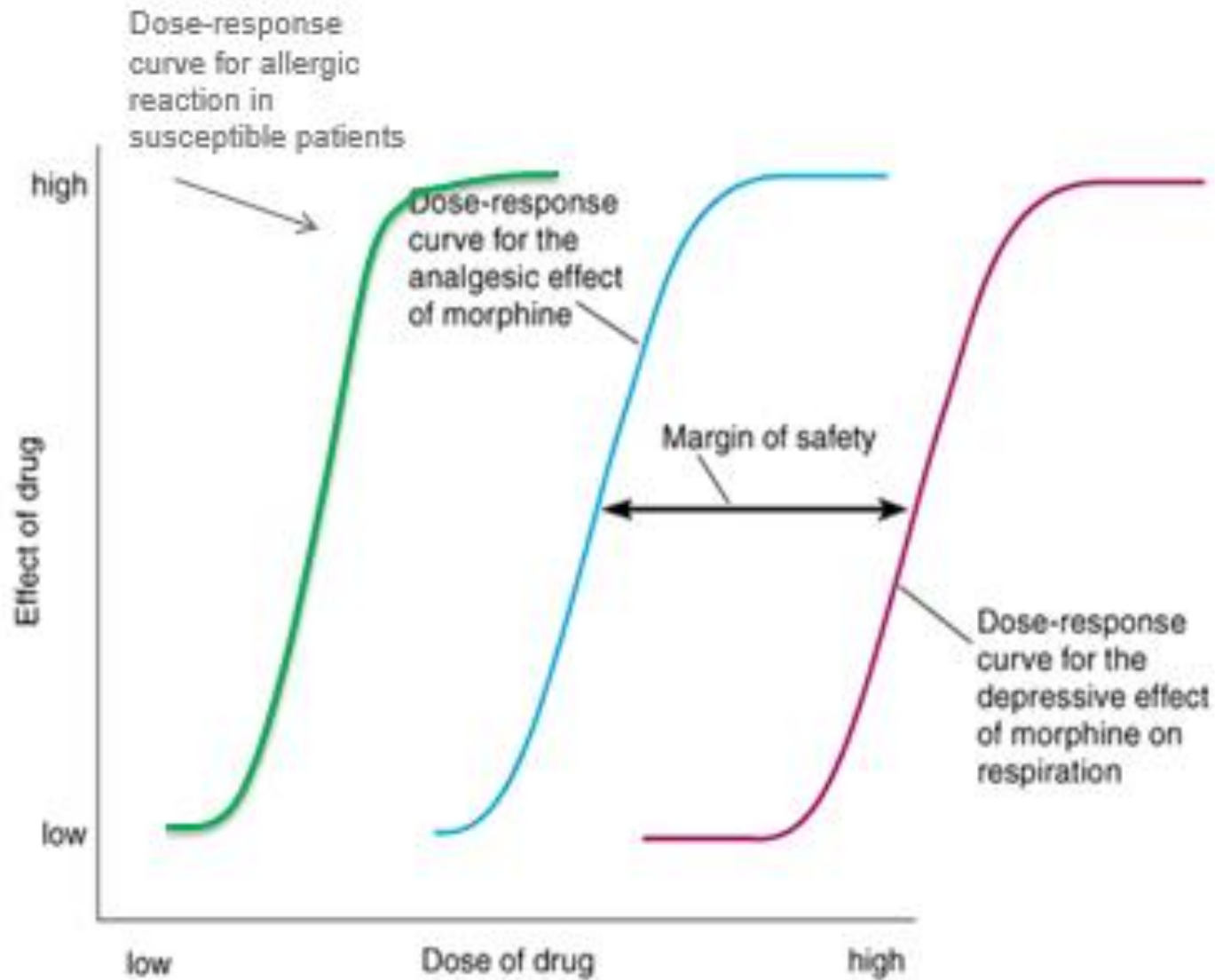
A new classification system for adverse drug reactions based on time course and susceptibility as well as dose responsiveness should improve drug development and management of adverse reactions

- Do    relation dose/effet
- T    relation temporelle
- S    facteurs de risque

# Relation dose/effet

On peut donc distinguer les effets qui se produisent :

- à doses supra-thérapeutiques (dose toxique)
- à doses thérapeutiques standards (effets collatéraux)
- à doses sous-thérapeutiques (réactions d'hypersensibilité allergiques)



# Hypersensibilité allergique

- Effet indésirable avec médiation immunitaire entraînant des lésions tissulaires
- En règle générale, un contact préalable avec la substance induisant une allergie (=allergène) est nécessaire (=sensibilisation)
- Risque de récurrence en cas de nouvelle exposition avec symptomatologie aggravée
- Réactions croisées entre médicaments selon la structure chimique



# Classification de Gell&Coombs

| Réaction de type : | Type de réponse immunitaire   | Physiopathologie                            | Signes cliniques                                                                                                                                | Délai habituel d'apparition des symptômes                                                                                              |
|--------------------|-------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I</b>           | <b>IgE</b>                    | Activation des mastocytes et des basophiles | <b>! Choc anaphylactique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Œdème de Quincke</li> <li>• Urticaire</li> <li>• Bronchospasme</li> </ul> | <b>De qq minutes à 1 heure après la dernière prise</b>                                                                                 |
| <b>II</b>          | <b>IgG</b>                    | Cytotoxicité                                | Cytopénie, néphrites                                                                                                                            | 5 à 15 jours après début de traitement                                                                                                 |
| <b>III</b>         | <b>IgG, IgM et complément</b> | Dépôt d'immuns complexes                    | Maladie sérique<br>Urticaire<br>Vascularite, Lupus induit                                                                                       | 7-8 jours maladie sérique<br>7-21 jours vascularites                                                                                   |
| <b>IV</b>          | <b>LT</b>                     | Groupe complexe                             | De l'eczéma jusqu'au gravissime Sd de Lyell, DRESS, pustulose exanthématique aiguë généralisée PEAG                                             | Variable selon les formes cliniques (48h eczéma),<br>7 à 21 jours Lyell et Stevens-Johnson<br>2 à 6 semaines DRESS, PEAG 48h à 5 jours |

# Relation temporelle (DoTS)

Les EI indépendant du temps peuvent survenir à tout moment du traitement et sont donc indépendants de la durée de prise du médicament.

Il peuvent être dus à :

- Un changement de concentration au niveau du site d'action
  - changement de dose
  - fonction rénale
  - interaction médicamenteuse (PK)
  - ...
- Une réponse pharmacologique modifiée
  - comorbidité
  - âge
  - interaction médicamenteuse (PD)



# Relation temporelle

- El temps-dépendant

1. **Réaction rapide quand le médicament est administré trop rapidement**

- “Red man syndrome” avec la vancomycine → administrer lentement

2. **Réaction à la première dose.** En particulier à la première dose mais pas nécessairement par la suite

- Hypotension avec les IEC, les alpha-1-bloquants  
→ précautions pour la 1ere dose

3. Réaction allergique de type I

- ne pas réadministrer



# Relation temporelle

## El temps-dépendant

### 4. précoces

- Au début du traitement mais disparition après une adaptation (phénomène de tolérance)
- Exemple: maux de tête avec les dérivés nitrés
  - prévisible, surveillance, rassurer le patient

**5 .El intermédiaires.** Le risque de survenue augmente en début de traitement (jours à mois) et diminue par la suite

- réactions d'hypersensibilité de type 2 à 4
- risque thrombotique des antipsychotiques
  - surveillance en début de traitement, arrêt si symptômes, éviter si facteur de risque



# Relation temporelle

## El temps-dépendant

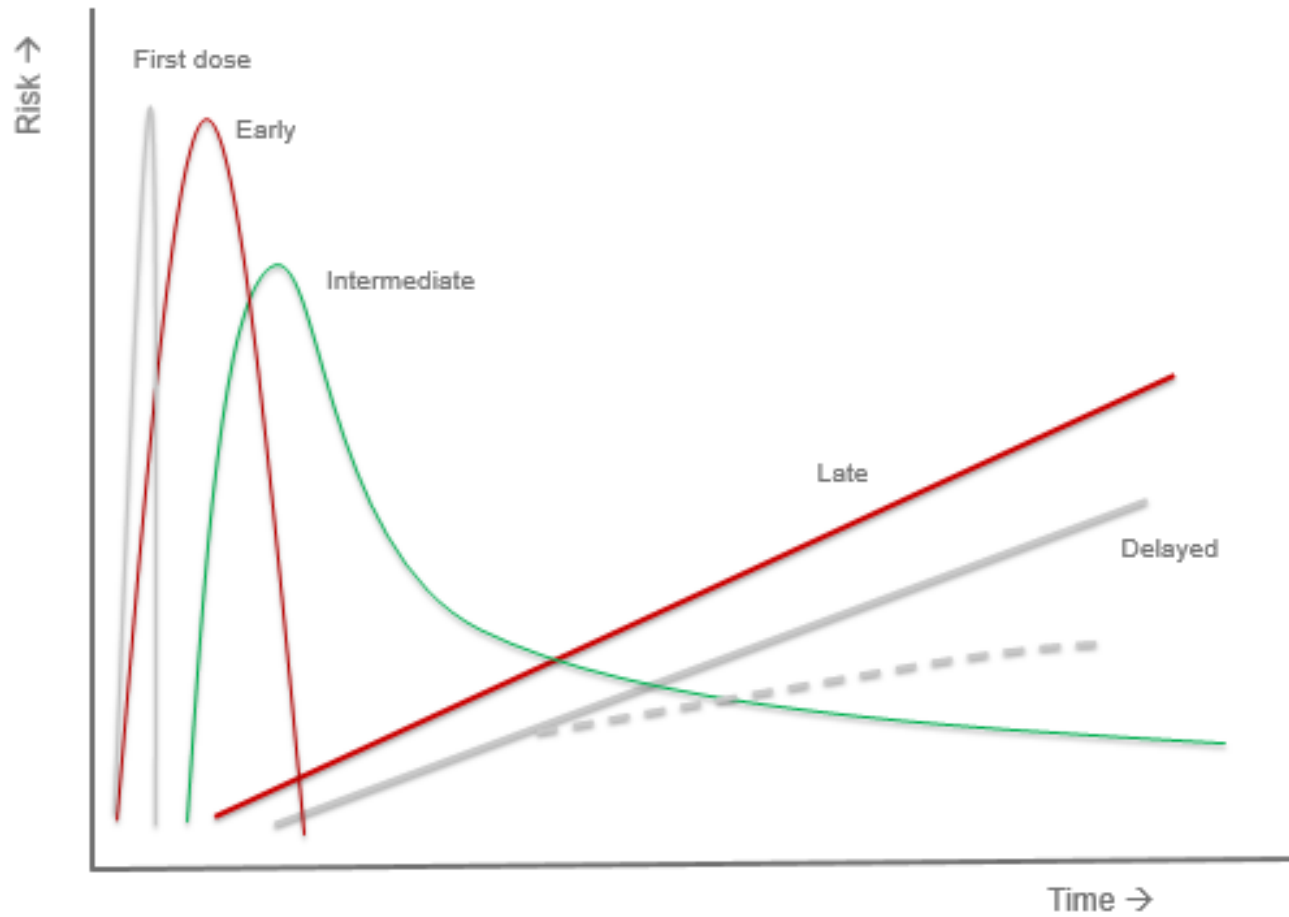
**6. El survenant au long cours.** Le risque de survenue de l'El augmente avec le temps

- Ostéoporose avec les corticostéroïdes
- Dyskinésie tardive avec les antagonistes dopaminergiques

**7.El retardés.** Particulièrement si exposition prolongée ou expositions répétées dans le temps et même si début des symptômes après arrêt du médicament.

- Cancer du sein avec le traitement oestrogénique de la ménopause





# Facteurs favorisant les EI (DoTS)

## 1- Facteurs liés aux patients

- Âge
- Sexe
- Facteurs sociaux
- Antécédents
- Comorbidité / pathologies associées
- Situations particulières (femme enceinte, allaitement)
- Automédication
- Observance
- Polymorphisme génétique

# Facteurs favorisant des EI

## 2- Facteurs liés aux médicaments

- Nombre de médicaments → interactions +++  
Fréquence EI augmente avec le nombre de médicaments : 10% (1), 20% (2 à 4), 29% (5 à 9), 35%(>10)
- Classes thérapeutiques à risques :  
psychotropes, cardiovasculaires, antibiotiques, anti-inflammatoires, antidiabétiques, anticoagulants
- Marge thérapeutique étroite

# Facteurs favorisant des EI

## 3- Facteurs liés aux professionnels de santé

- indications...
- non respect des CI, précautions d' emploi
- associations/ interactions
- dosages inadaptés
- **défaut d'information, d'explication**
- Mésusage
- **Erreurs**

**Table 1** Sources of altered susceptibility to adverse drug reactions

| Source of susceptibility | Examples                                                                                 | Implications                                                      |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Genetic                  | Porphyria                                                                                | Screen for abnormalities; avoid specific drugs                    |
|                          | Succinylcholine sensitivity                                                              |                                                                   |
|                          | Malignant hyperthermia                                                                   |                                                                   |
|                          | CYP isozyme polymorphisms                                                                |                                                                   |
| Age                      | Neonates (chloramphenicol <sup>15</sup> )                                                | Adjust doses according to age                                     |
|                          | Elderly people (hypnotics <sup>16</sup> )                                                |                                                                   |
| Sex                      | Alcohol intoxication                                                                     | Use different doses in men and women                              |
|                          | Mefloquine, neuropsychiatric effects <sup>17</sup>                                       |                                                                   |
|                          | Angiotensin converting enzyme inhibitors, cough                                          |                                                                   |
|                          | Lupus-like syndrome <sup>18</sup>                                                        |                                                                   |
| Physiology altered       | Phenytoin in pregnancy <sup>19</sup>                                                     | Alter dose or avoid                                               |
| Exogenous factors        | Drug interactions                                                                        | Alter dose or avoid co-administration                             |
|                          | Interactions with food (eg grapefruit juice with drugs cleared by CYP3A4 <sup>20</sup> ) |                                                                   |
| Disease                  | Renal insufficiency (eg lithium <sup>21</sup> )                                          | Screen for abnormalities; avoid specific drugs; use reduced doses |
|                          | Hepatic cirrhosis (eg morphine <sup>22</sup> )                                           |                                                                   |

From: Aronson 2003



WHO Collaborating Centre for  
Pharmacovigilance in Education  
and Patient Reporting

netherlands  
pharmacovigilance  
centrelareb

# Exemple DoTS

|    | Ostéoporose et<br>corticostéroïdes | Anaphylaxie et<br>amoxicilline | Hépatotoxicité et<br>isoniazide |
|----|------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Do |                                    |                                |                                 |
| T  |                                    |                                |                                 |
| S  |                                    |                                |                                 |



# Exemple DoTS

|           | Ostéoporose et corticostéroïdes | Anaphylaxie et amoxicilline | Hépatotoxicité et isoniazide |
|-----------|---------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| <b>Do</b> | Dose thérapeutique              |                             |                              |
| <b>T</b>  | Au long cours                   |                             |                              |
| <b>S</b>  | Age, sexe                       |                             |                              |

# Exemple DoTS

|           | Ostéoporose et corticostéroïdes | Anaphylaxie et amoxicilline                            | Hépatotoxicité et isoniazide |
|-----------|---------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Do</b> | Dose thérapeutique              | Dose subthérapeutique                                  |                              |
| <b>T</b>  | Au long cours                   | Précoce                                                |                              |
| <b>S</b>  | Age, sexe                       | Non connu<br>Nécessite une sensibilisation (IgE médié) |                              |



# Exemple DoTS

|           | Ostéoporose et corticostéroïdes | Anaphylaxie et amoxicilline                            | Hépatotoxicité et isoniazide                         |
|-----------|---------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>Do</b> | Dose thérapeutique              | Dose subthérapeutique                                  | Dose thérapeutique                                   |
| <b>T</b>  | Au long cours                   | Précoce                                                | Intermédiaire                                        |
| <b>S</b>  | Age, sexe                       | Non connu<br>Nécessite une sensibilisation (IgE médié) | Génétique (métabolisation)<br>Alcool<br>Malnutrition |



# Cas pratique : Comment détecter un effet indésirable ?



# Cas clinique

Femme de 84 ans avec comme antécédents un infarctus du myocarde , bronchopneumopathie chronique obstructive, hypercholestérolémie, cataracte, varices, appendicectomie.

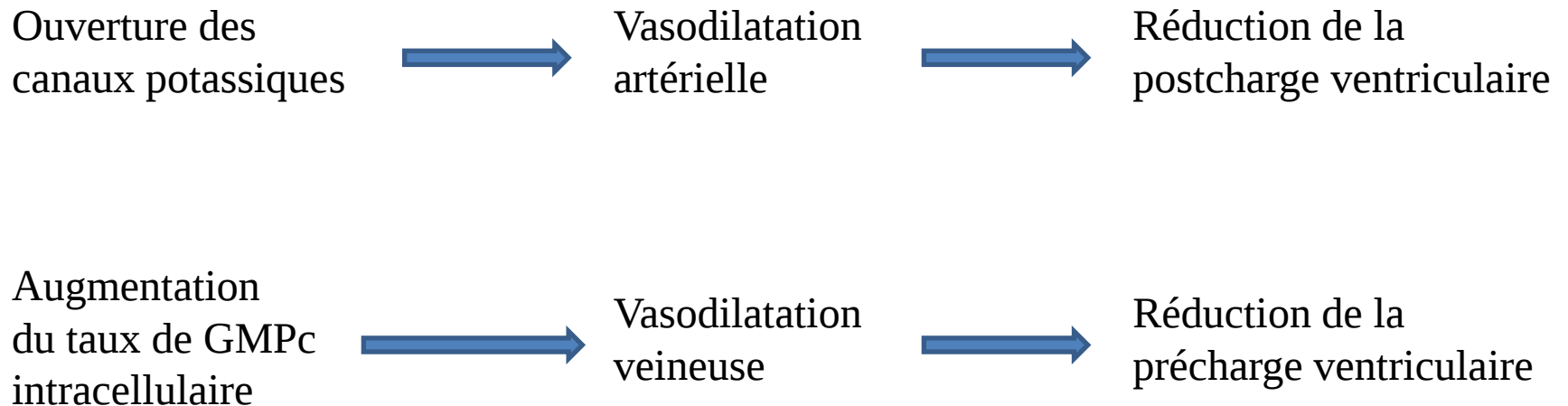
Elle vient vous voir pour des ulcérations buccales invalidantes et douloureuses, résistantes à toutes thérapeutiques, en dépit de plusieurs semaines de soins dentaires et stomatologiques

# Le nicorandil

- Mise sur le marché en France : 1994
  - Ikorel®, Adancor®
  - Génériques en 2011
- Traitement prophylactique de la crise d'angor d'effort, en monothérapie ou en association à d'autres antiangineux
- Voie orale : de 20 à 40 mg par jour (instauration progressive)

# Le nicorandil

- Vasodilatateur à double mécanisme d'action



Notre cas clinique Femme de 84 ans

Nicorandil ,IKOREL, à la dose de 40 mg/j depuis 6 ans. Aphtose buccale sévère apparait; arrêt IKOREL et évolution rapidement favorable en moins de 1 mois.

Puis reprise IKOREL suite à une détérioration de la fonction cardiaque et apparition de problèmes vaginaux sans récurrence des aphtes. Diagnostic après 6 mois de fistule sigmoïdo-utérine entraînant une colostomie de décharge; Puis, 6 mois plus tard, troubles urinaires et diagnostic de fistule vésico-vaginale; Puis ulcérations de la stomie et arrêt IKOREL.

Evolution plus de deux ans après la reprise : amélioration et finalement cicatrisation des ulcérations de la stomie. Consultation urologue pour la fistule vésico-vaginale.



Ulcération péri-anale  
Avant arrêt

3 semaines après l'arrêt



Antoine Claeys. Les ulcérations cutanéomuqueuses induites par le nicorandil: à propos de deux cas revue de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2007. ffhah-01731743f

# Cas cliniques

- Patient de 71 ans :
  - 20 mg par jour de nicorandil
  - 8 mois après début du traitement : apparition d'une stomatite aphteuse



Délai entre 1<sup>ers</sup> signes et  
arrêt nicorandil : 1 mois



Evolution favorable à  
l'arrêt du traitement

# Cas cliniques

- Patiente de 87 ans :
  - 40mg par jour de nicorandil
  - 6 mois après début du traitement :
    - Douleur pharyngée, gêne à l'alimentation
    - Perte de 16kgs

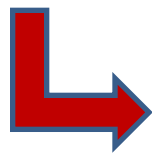


Mise en évidence d'une ulcération pharyngée postérieure  
avec fistule

- Délais entre 1<sup>ers</sup> signes et arrêt nicorandil : 12 mois
- Amélioration en 2 mois après l'arrêt du traitement

# Cas cliniques

- Patient de 82 ans :
  - 40mg par jour de nicorandil
- Traitement débuté en juillet 2005
  - Août 2007 : abcès pariétal → drainage chirurgical (2 interventions)
  - Avril 2008 : aphtes
  - Mai 2008 : ulcération puis fistule anale → intervention chirurgicale
  - Novembre 2008 : aphtes et purpura des membres inférieurs



Décembre 2008 : arrêt nicorandil



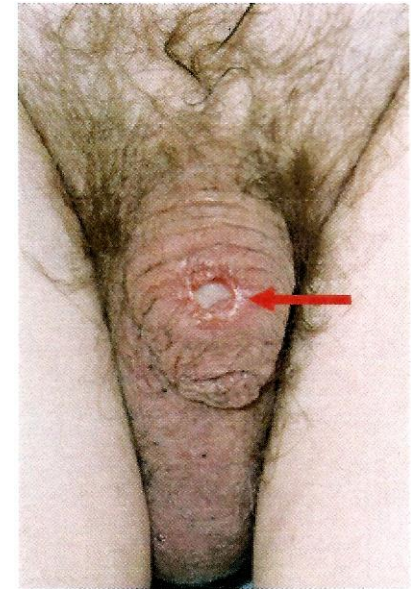
Délais entre 1<sup>ers</sup> signes et arrêt nicorandil : 17 mois



Evolution favorable à l'arrêt du traitement

# Cas cliniques

- Patient de 88 ans :
  - 40mg par jour de nicorandil
- 12 mois après début du traitement :
  - Perforation du prépuce
  - Ulcération balanopréputiale



(1)

- ➡ Délais entre 1<sup>ers</sup> signes et arrêt nicorandil : 3 mois
- ➡ Circoncision

# Nicorandil et ulcérations

- RCP du nicorandil : effets indésirables
  - 1997 : 1<sup>er</sup> cas d'ulcérations buccales → mise à jour du RCP
  - 2005 : ulcérations anales ajoutées au RCP
- Cas d'ulcération génitale grave signalé au CTPV du 28/06/2011 → CRPV Saint-Etienne : mise au point présenté au CT le 07/10/2011
- Puis enquête nationale → CT du 10/01/2012



En France, seules les ulcérations  
buccales et anales étaient  
signalées dans le RCP en 2011.

# Nicorandil et ulcérations

- Depuis 1997, important élargissement de la liste des systèmes organes touchés
- Localisations cutanéomuqueuses très variées :
  - cavité buccale
  - pharynx
  - muqueuse nasale
  - intestin grêle, colon, sigmoïde, rectum
  - anus
  - vulve, vagin
  - pénis, prépuce
  - peau
  - cornée
  - zone péristomiale



- ➡ Peuvent être très douloureuses (peau, cavité buccale, anale et génitale ++)
- ➡ Complications possibles : altération de l'état général, abcès, fistules, hémorragies, perforations (➔ interventions chirurgicales)

# Nicorandil et ulcérations

- Le **délai de survenue** peut être long (d'un mois à plusieurs années)
- **Doses journalières** variables, mais majoritairement supérieures à 20mg par jour
- Importance du **délai de diagnostic** (de quelques semaines à plusieurs années = aggravation)
- **Seul l'arrêt du nicorandil** peut permettre une guérison
- **Cicatrisation** : de quelques semaines à plusieurs mois, fonction du type et de la gravité (séquelles possibles)

# Nicorandil et ulcérations

- Mécanisme des ulcérations :
  - Toxicité directe locale?
    - du nicorandil
    - de ses métabolites
  - Phénomène de vol vasculaire?
    - ➔ ischémie ➔ ulcération
  - Accumulation et distribution anormale des métabolites ?(2)
    - traitement à haute dose
    - augmentation de la dose

2. Trechot P, Claeys A, Petitpain N, Javot L, Schmutz JL, Barbaud A. Nicorandil and ulcerations : The Trojan horse? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Jul 18.

# Nicorandil et ulcérations

- Facteurs de risque :
  - Patient âgé (âge moyen : 80,3 ans)
  - Dose : > à 20mg/jour ++
    - N'existe pas d'adaptation en fonction de l'âge
  - Durée du traitement
    - Longue
    - À augmentation de dose
  - Facteurs déclenchant :
    - Augmentation récente de dose
    - Traumatisme
    - Lésion préalable
    - Acte chirurgical
  - Retard de diagnostic ➔ aggravation des tableaux cliniques

# Conclusion

- DMI (Demande de Modification de l'Information) en cours d'évaluation = nouvelle proposition de RCP :
  - **4.4. Mises en garde et précautions d'emploi**
    - [...] Des ulcérations gastro-intestinales, des ulcérations muqueuses et cutanées ont été rapportées avec le nicorandil (voir rubrique 4.8). Elles ne répondent à aucun traitement et pour la plupart d'entre elles, seul un arrêt de nicorandil entraînera une guérison. La survenue de ces ulcérations doit conduire à l'arrêt du nicorandil.
    - Des perforations ont été rapportées avec le nicorandil. Dans certains cas, les patients étaient traités avec des corticoïdes. Si cette association est envisagée, elle doit se faire avec prudence.

## – 4.8 **Effets indésirables**

- [...] Affections gastro-intestinales :

Rare : Des cas d'ulcération du tube digestif telles que aphtes, ulcérations buccales, ulcérations de la langue, ulcérations intestinales et anales ont été rapportés.

Ces ulcérations surviennent parfois tardivement et plus fréquemment aux doses thérapeutiques élevées.

Ces ulcérations digestives, si elles progressent, peuvent évoluer vers des abcès, des perforations ou des fistules.

Après arrêt du nicorandil, l'évolution est le plus souvent favorable en quelques semaines à quelques mois.

- [...] Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Très rare : ulcérations de la peau et des muqueuses ; ulcérations péri-anales, génitales (vulve, vagin, pénis, prépuce), péristomiales, cornéennes ; angio-œdème.

# Conclusion

- Informer les professionnels de santé
- Réévaluer le rapport bénéfice/risque du nicorandil  
➔ le proposer en traitement de 2<sup>ème</sup> intention

Patient sous nicorandil présentant des ulcérations :

⇒ Déclaration à la Pharmacovigilance

# Prévenir les effets indésirables

- Prescription raisonnée
- Adapter le traitement médicamenteux au patient en prenant en compte les facteurs de risque (âge, comorbidité, génétique, interaction médicamenteuse et alimentaire,...)
- S'informer sur la sécurité des médicaments (RCP, ANSM, Pharmaciens cliniciens, Pharmacologues,...)
- Impliquer le patient

# Prendre en charge les effets indésirables

- Cela impose une surveillance du patient
- La survenue d'un EI peut influencer la compliance du patient
- Différentes options (**discussion pluridisciplinaire**)
  - Arrêt du médicament
  - Diminution de la posologie
  - Traitement symptomatique
  - Alternative thérapeutique
- Communiquer aux autres professionnels et vers le patient
- Notifier l'EI aux autorités compétentes



# **Les troubles d'origine médicamenteuse**

Liste non exhaustive, sachant que les EI peuvent  
mimer toutes les pathologies existantes

# Où trouver les informations sur les EI ?

- Rubrique 4.8 du RCP

*(<http://base-donnees publique.medicaments.gouv.fr>)*

- Fréquence (*très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); très rare ( $< 1/10,000$ ); indéterminée*)
- Classification SOC du dictionnaire MedDRA (*Affections du système nerveux, Affections cardiaques,...*)



# Troubles cardiovasculaires

- **Signes cliniques** : hypotension, hypertension, troubles du rythme, insuffisance cardiaque, valvulopathies, HTAP, accidents thrombo-emboliques, hémorragies...
- **Facteurs de risques** : âge du patient, antécédents de maladies cardiovasculaires, anomalies métaboliques (hypokaliémie et risque de torsades de pointe)

## *Exemples :*

- *dompéridone (MOTILIUM®) et risque allongement QT*
- *risque d'effets indésirables cardiovasculaires (de type infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) pour l'ensemble des AINS non sélectifs. Risque cardiovasculaire plus élevé avec le diclofénac (VOLTARENE®)*

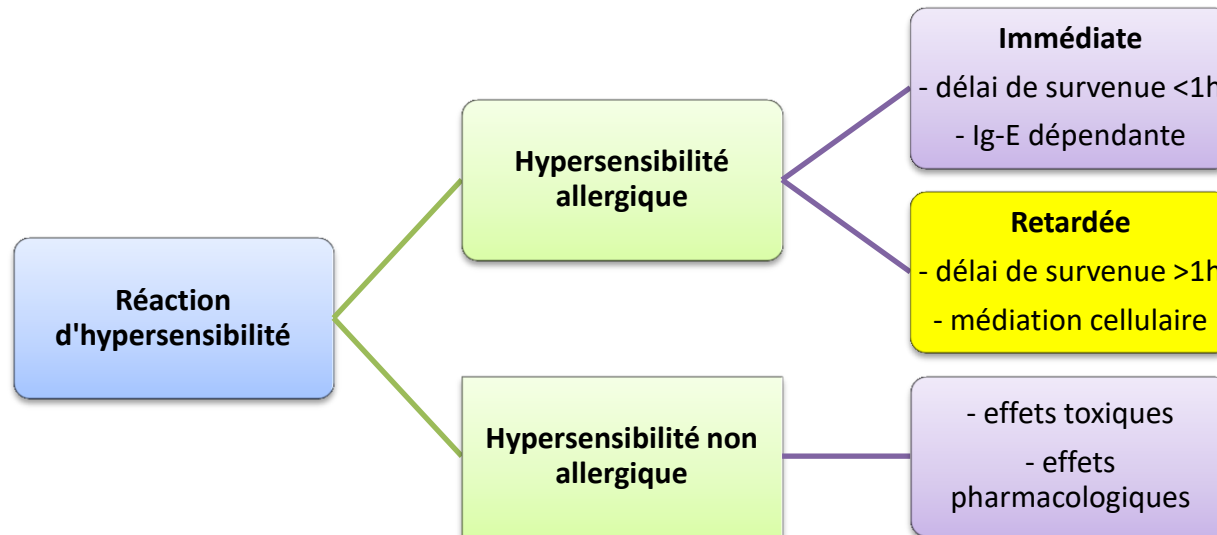


# Troubles cutanés

- **Signes cliniques** : acné, photosensibilisation, toxidermies, retard de cicatrisation, réactions au point d'injection, ...
- Savoir distinguer un mécanisme immuno-allergique (sujet déjà exposé préalablement) d'un mécanisme toxique ou pharmacologique. (e.g angio-œdème sous IEC)
- Intérêt des tests allergologiques +++

## *Exemples :*

- *Kétoprofène et photosensibilisation*
- *Tétrazepam toxidermies sévères (retrait du marché)*



Classification des réactions d'hypersensibilité selon l'*Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique (EAACI)* (1).

- Les réactions immunoallergiques (=hypersensibilité allergique) nécessitent une **sensibilisation** ou bien surviennent lors d'une nième prise. Elles peuvent être immédiates ou retardées
- 4 sous-types de réaction **d'hypersensibilité retardée**: le type IVa avec l'eczéma de contact, le type IVb avec le DRESS syndrome, le type IVc avec les toxidermies graves (érythème pigmenté fixe, Lyell, Steven-Johnson,...) et le type IVd avec la pustulose exanthématique aiguë généralisée.

# Allergie aux PCI

Effet indésirable après utilisation d'un produit de contraste iodé pur un examen

Rappel : atome d'iode permet l'absorption des rayons X en raison de sa masse atomique élevée dans les PCI

Pratiques courantes : Un traitement symptomatique

Dosages histamines tryptases non faits

Test cutanés non réalisés

Médicaments iodés, aliments iodés : contre-indication

Prescription d'une prémédication : fausse sécurité

Patient étiqueté « *allergique à l'iode* »

***Mais l'allergie à l'iode n'existe pas !***

# Hypersensibilité allergique retardée

Description plus récente

exanthèmes, urticaire, eczéma, plus rarement EPF, syndrome de Lyell..

1 heure à plusieurs jours après l'injection de PCI, en moyenne 4 à 7 jours, inf à 24 h si manifestation antérieure avec réadministration

Réaction immunitaire cellulaire médiée par les lymphocytes T

Positivité retardée des IDR et des patch tests cutanés

# Épitope impliqué et mécanisme de sensibilisation avec les PCI

L'épitope ou déterminant antigénique est une séquence peptidique située à la surface d'une molécule d'antigène capable de se lier à la partie de l'anticorps correspondant ou paratope.

L'épitope ne correspond pas à l'atome d'iode

L'épitope pour les PCI n'a pas été identifié mais il ne correspond pas à la molécule d'iode

# Conseils utiles

Bilan cutané : connaître impérativement le nom du PCI

Prick-test, IDR

Recherche d'une sensibilisation croisée

Les tests permettent : identification du PCI, éviction avec carte d'allergique, sensibilisation croisée et PCI autorisés pour un éventuel examen ultérieur.

Prémédication systématique devrait être abandonnée

**Conclusion : l'allergie à l'iode n'existe pas**

l'allergie aux produits de contraste iodés existe

Aucun bilan prédictif ne doit être réalisé

Seule une réaction de grade I à IV doit conduire à demander une exploration allergologique

# Patients allergiques aux produits de la mer

Une allergie aux produits de la mer ne contre-indique pas la prise d'un médicament iodé.

Les allergènes des poissons appartiennent à la famille des parvalbulmines qui sont des protéines musculaires.

L'allergène majeur des crustacés et des mollusques est la tropomyosine

Il existe des allergies croisées entre crustacés et mollusque mais pas avec les poissons

Il est nécessaire de pratiquer une enquête allergologique avant de noter dans le dossier « allergique à tel poisson ou fruit de mer »

Même si 40% des médecins contre-indiquent un PCI chez un patient présentant une allergie documentée à un produit de la mer, elle n'est pas fondée car il n'y a aucune communauté antigénique entre les produits de la mer et les PCI

# Allergie aux antiseptiques iodés, pas une allergie à l'iode

Cette classe est largement utilisée

Principal produit : polyvinylpyrrolidone iodée ou polyvidone iodée (Bétadine®, Povidone iodée Mylan)

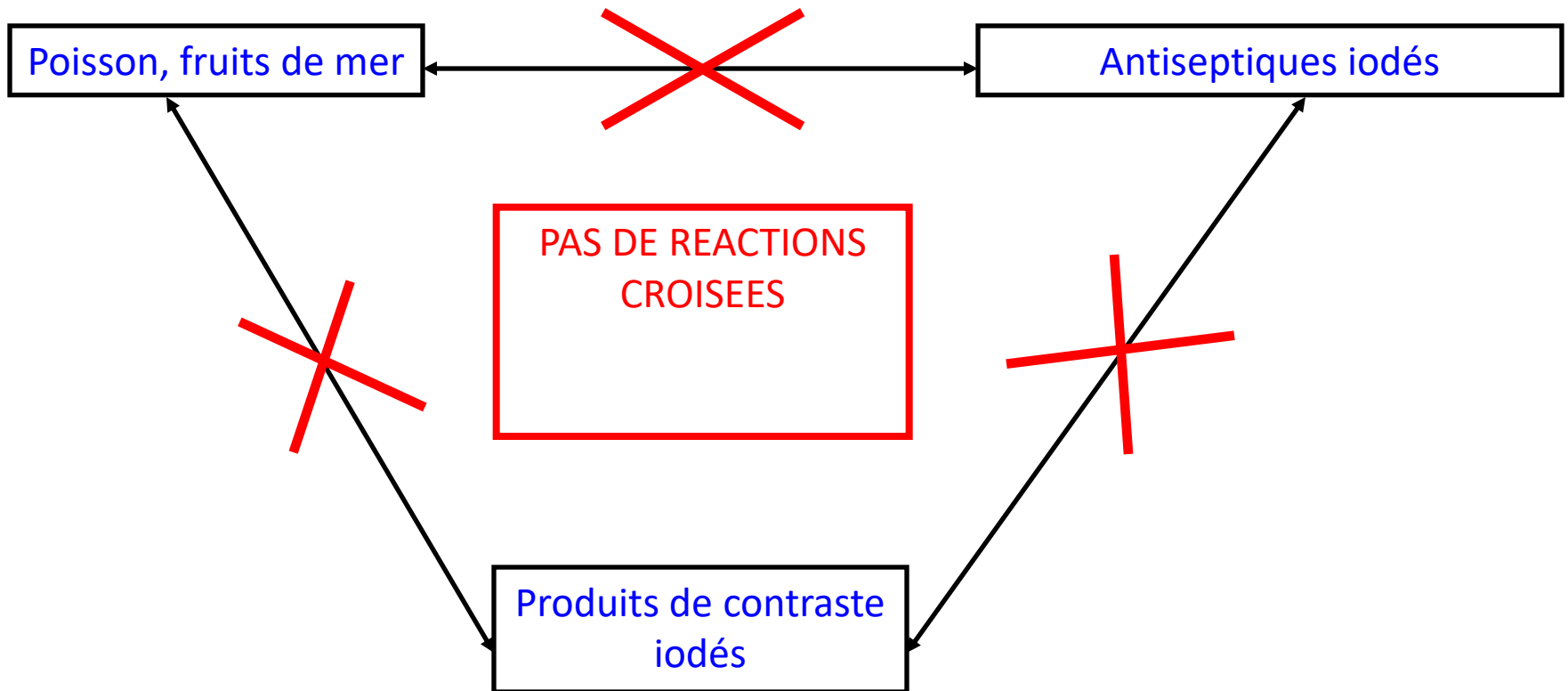
L'iode est retenu à 99% par un complexe, polyvidone (PVP), polymère de haut poids moléculaire.

La PVP-I entraîne différents types d'effets cutanés : dermites d'irritation, eczémas de contact, urticaires de contact

Ils sont attribués aux nonoxynols (conservateur) ou à la povidone

Epitope semble être la povidone

# PAS DE REACTIONS CROISEES !!



L'iode est un élément indispensable à la vie : poissons, crevettes, brocoli  
L'iode est un oligoélément que nous consommons quotidiennement dans le sel.  
L'iode est indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes.  
On doit en absorber au moins 150 µg par jour

Cet halogène est présent en très grande quantité dans certains additifs alimentaires provenant des algues marines utilisés comme épaississants et gélifiants.

La plupart des malades qui ont présenté un accident de type « allergique » à un PCI ont ultérieurement absorbé de l'iode à leur insu : en mangeant une crème glacée, non contre-indiquée chez ces patients !

Il n'y a pas de cas publiés d'anaphylaxie à l'iode 131 ou au lugol pour les explorations de thyroïde ni de cas décrits d'urticaire aéroportée en bords de mer, réputées pour leur atmosphère iodée.

Médecine : PCI, antiseptiques iodés, amiodarone, solution de lugol, iode radioactif en cas de catastrophes nucléaires

# Conclusion

## *En pratique*

Allergie à l'iode ➔ non-sens médical

Impact potentiel sur la prise en charge du patient avec perte de chance, prises de décisions médicales arbitraires et inappropriées

Analyser toute déclaration d'allergie faite par le patient

Ne pas globaliser : pas d'allergie aux PCI mais à un produit précis

Préciser la nature allergique par enquête, si prouvée, donner une carte et produits de substitutions à tests négatifs à déterminer

En cas d'accident nucléaire : pas d'allergie à l'iode

# L'allergie à l'iode n'existe pas !

Vous avez fait une réaction allergique à un produit de contraste radiologique : cette allergie n'est pas due à l'iode mais à une molécule chimique.



Plusieurs produits contenant de l'iode peuvent induire une allergie. Pour autant, cette allergie n'est pas due à l'iode.

Une allergie est une réaction particulière due à une substance précise : seul un bilan allergologique peut la confirmer.

Vous avez fait une réaction allergique à un antiseptique iodé : Cette allergie n'est pas due à l'iode mais à une molécule appelée povidone.



Vous avez fait une réaction allergique à des poissons ou des fruits de mer : Cette allergie n'est pas due à l'iode mais aux protéines de ces animaux.

Nous mangeons du sel iodé tous les jours et nous n'avons aucune réaction allergique.

M. Vigan, C Biver Dalle Dermato - Allergologie, cellule communication CHRU Besançon

# Les principaux types de toxidermies

Quelques minutes à quelques heures



24 heures à 10 jours

4 à 28 jours

2 semaines à 3 mois

1 à 4 jours

48 heures



## Erythème purpurique

- Toujours d'origine médicamenteuse
- Lésions bien circonscrites
- En cas de récidive, suspicion de maladie systémique



## Urticaire, angioedème, anaphylaxie

- Manifestations d'hypersensibilité immédiate

## Exanthème maculopapuleux

- Toxidermie la plus fréquente
- Éruption bénigne

## Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)

- Syndrome associant une atteinte cutanée et systémique
- Délai d'apparition et de régression longs
- Hypersensibilité retardée (rôle viral?)





# Troubles digestifs

- **Signes cliniques** : nausées, vomissements, constipation, diarrhées, colites pseudomembraneuses , atteintes hépatiques, pancréatites, ulcérations œsophagiennes, hoquets, hémorragies digestives ...
- Les atteintes hépatiques sont fréquentes : biologiques, cytolytiques, cholestatiques, formes fulminantes.
  - Toxicité directe (médicament ou métabolite)
  - Mécanisme immuno-allergique

## *Exemple :*

- *Hépatotoxicité du paracétamol*
- *AINS et hémorragie digestive*



# Troubles hématologiques

- Les troubles hématologiques touchent **les 3 lignées** :
  - Lignée rouge : anémie (+/- hémolytique)
  - Les granulocytes : neutropénie (agranulocytose) et risque infectieux +++
  - Les plaquettes : thrombocytopénie et risque hémorragique +++
- Mécanisme toxique ou immuno-allergique

*Exemples :*

*Thrombopénie et héparine*

*Neuroleptiques et neutropénie*

*Les anticancéreux cytotoxiques (mécanisme myélotoxique dose-dépendant et limitant)*



# Troubles neuropsychiques

- **Signes cliniques** : anxiété, cauchemars, convulsions, états dépressifs, suicide, somnolence, tremblements, troubles psychotiques, hallucinations, troubles extrapyramidaux,...

*Exemples :*

*Troubles psychiatriques et isotrétinoïne*

*Troubles neurologiques et métoclopramide (troubles extrapyramidaux, dyskinésies tardives)*

*Morphine et somnolence (surveillance +++)*

# Troubles métaboliques

- **Signes cliniques** : désordres de l'équilibre hydro-électrolytique (hypo/hyper natrémie, kaliémie,...), hyperlipidémie, hyperuricémie, hypo/hyper glycémie,....
- Surveillance biologique pour certains médicaments +++

*Exemples :*

*Diurétiques, IEC et kaliémie*

*Antidépresseurs, neuroleptiques et natrémie (SIADH)*

*Bétabloquants (cas particulier) : masquent les signes d'hypoglycémie. (Attention aux formes collyres)*



# Troubles buccodentaires

- **Signes cliniques** : aphtes, colorations des dents, troubles du goût, sécheresse buccale, ostéonécroses de la mâchoire,...

*Exemples :*

*Cyclines et coloration des dents*

*Quinolones et troubles du goût*

*Biphosphonates et ostéonécroses de la mâchoire*

*Nicorandil et ulcérations buccales !!!*

*Linezolid (Zyvoxid) coloration anormale de la langue*



# Troubles oculaires

- **Signes cliniques** : cataracte, atteinte de la cornée, troubles de la vision des couleurs, glaucomes,...

*Exemples :*

*Corticoïdes (toutes formes d'administration) et cataracte*

*Atropiniques et glaucome*

*Ethambutol et troubles oculaires à type de névrite optique axiale plus souvent que périaxiale, avec baisse de l'acuité visuelle, scotome central et dyschromatopsie pour le vert et le rouge*



# Troubles respiratoires

- **Signes cliniques** : dépression respiratoire, bronchospasmes, pneumopathie interstitielle...

*Exemples :*

*Codéine et dépression respiratoire*

*Bétabloquants chez les asthmatiques*

*Amiodarone et pneumopathie interstitielle*

# Exemple : la Codéine/dépression respiratoire

Garçon de 2 ans, 13kg, avec une apnée du sommeil.

Subit une amygdalectomie : chirurgie simple et ressort 6 heures après avec des instructions pour l'administration orale de 10 à 12,5 mg de codéine et 120 mg de paracétamol toutes les 4 à 6 heures si nécessaire.

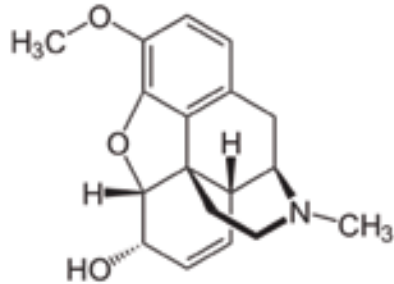
Le deuxième soir après la chirurgie, l'enfant présente de la fièvre et une respiration sifflante.

À 9 heures le lendemain, les signes vitaux de l'enfant sont absents et les efforts de réanimation ont échoué.

A l'autopsie : preuves de bronchopneumonie, détection dans le sang de codéine et de morphine et génotypage du cytochrome P-450 2D6 (CYP2D6) compatible avec un métaboliseur ultrarapide

*Racoosin JA et al. New evidence about an old drug—risk with codeine after adenotonsillectomy. N Engl J Med. 2013 ; 368 (23) : 2155-7.*

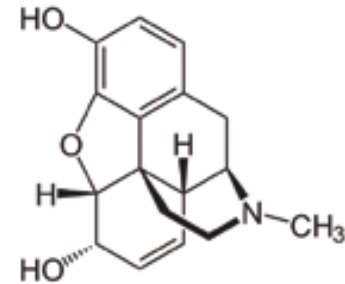
Codéine



CYP2D6

10% de la dose administrée

Morphine



La métabolisation de la codéine en morphine est variable selon les individus et les groupes ethniques car le CYP2D6 est soumis au phénomène de polymorphisme génétique : chez les métaboliseurs rapides et ultra rapides, la codéine est alors transformée en morphine en grande quantité et rapidement.

→ Ces sujets sont exposés à un surdosage potentiellement dangereux et parfois fatal. Ce polymorphisme concerne 1 à 7% de la population et jusqu'à 29% pour les Africains éthiopiens.



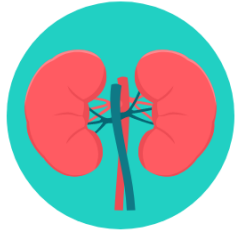
# Troubles musculaires et osseux

- **Signes cliniques** : crampes, ostéoporose, crises de goutte, rhabdomyolyse...

*Exemples :*

*Statines et rhabdomyolyse*

*Corticoïdes au long cours et ostéoporose*



# Troubles urinaires et rénaux

- **Signes cliniques** : coloration des urines, incontinence, insuffisance rénale, lithiases urinaires,...
- Mécanisme toxique ou immuno-allergique
- Toxicité aiguë ou chronique
- Les principaux médicaments à l'origine d'une néphrotoxicité sont les **AINS**, les **IEC**, les **antibiotiques** et les **diurétiques** (*Jouanny et al. 1994*).
- Attention aux facteurs de risque : âge, déshydratation

# Sevrage médicamenteux

## → Effet de privation

- délai d'apparition /récupération dépend de la cinétique

*Ex : angor et arrêt des  $\beta$ -bloquants ; convulsion et arrêt des BZD ; Insuffisance surrénalienne et arrêt des glucocorticoïdes*



# Tératogenèse et foetotoxicité

→ Effet malformatif ou foetotoxiques des traitements maternels/paternels

- connaissance chez l'Animal, de quelques cas exposés....jamais d'études
- bénéfice/risque chez toute femme en âge de procréer!

*Ex : distilbène, thalidomide, rétinoïdes(acné), antiépileptiques (valproate)*

→ Penser aussi à l'allaitement



# Tératogenèse et foetotoxicité

- **Les effets tératogènes** (malformatifs) : malformations chez l'embryon lors de son développement *in utero*. La période à risque correspond au premier trimestre de la grossesse.
- **Les effets foetotoxiques** : retentissement foetal ou néonatal à type d'atteinte de la croissance, ou de la maturation histologique ou la fonction des organes en place. La période à risque débute au deuxième trimestre de la grossesse.
- Depuis 2017, **pictogramme « femmes enceintes »** sur la boîte des médicaments.





# Interactions médicamenteuses



# Interactions médicamenteuses (IM) : pourquoi s'y intéresser ?

- **3 situations (prévalence?)**

exceptionnelles avec répercussions

fréquentes sans conséquences

**assez fréquentes avec complications**

- **Des circonstances favorisantes**

- Poly(auto)médication
- Pathologies associées
- M index thérapeutique étroit
- Prescription

**« Plus un patient prend de médicaments,  
plus la probabilité qu'une réaction indésirable  
se produise est grande »**

*Stockley IH. Drug Interaction.  
Pharmaceutical Press 1999;1-14*

**→ bonne connaissance des mécanismes PK-PD  
et de leurs évolutions**

De manière générale, les modèles pharmacocinétiques décrivent la façon dont l'organisme réagit à un médicament en termes d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion. Les modèles pharmacodynamiques décrivent la façon dont un médicament agit sur l'organisme en associant la concentration de médicament à une métrique d'efficacité (ou de sécurité).

# IM : contexte

- **Intérêt +++ : de la PK-PD aux conséquences cliniques (iatrogénie)**
  - diminution effet thérapeutique
  - exagération effets indésirables
- **Accidents médicamenteux → problématique de santé publique**
  - hospitalisations
  - retraits de certains médicaments
  - aspects légaux

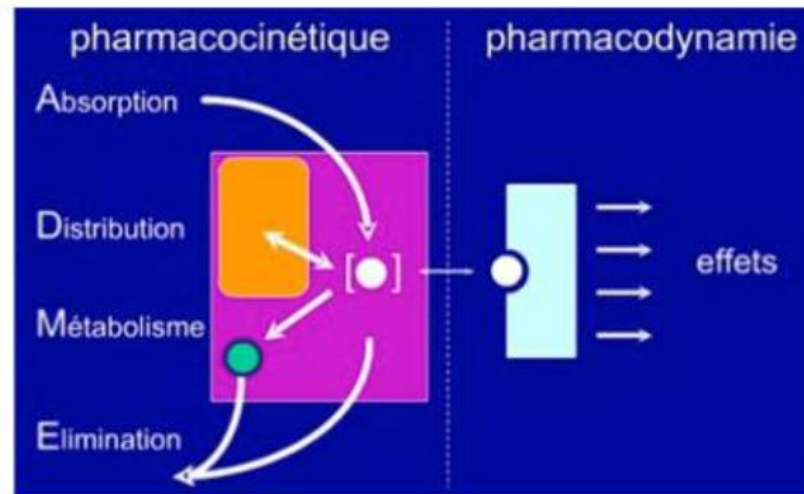
**→ de la PK-PD à la santé publique...**

# Mécanisme d'action des IM : 2 types

**Pharmacocinétiques (PK)**

**Pharmacodynamiques (PD)**

Absorption  
Distribution  
Métabolisme  
Élimination



Mode d'action  
additivité  
potentialisation  
antagonisme



## IV – Les erreurs médicamenteuses



# Epidémiologie

## En France :

- Le médicament = 3<sup>ème</sup> cause d'EIG
- 50% de ces EIG sont évitables
- Entre 10 000 et 30 000 décès attribuables chaque année en France à un accident médicamenteux





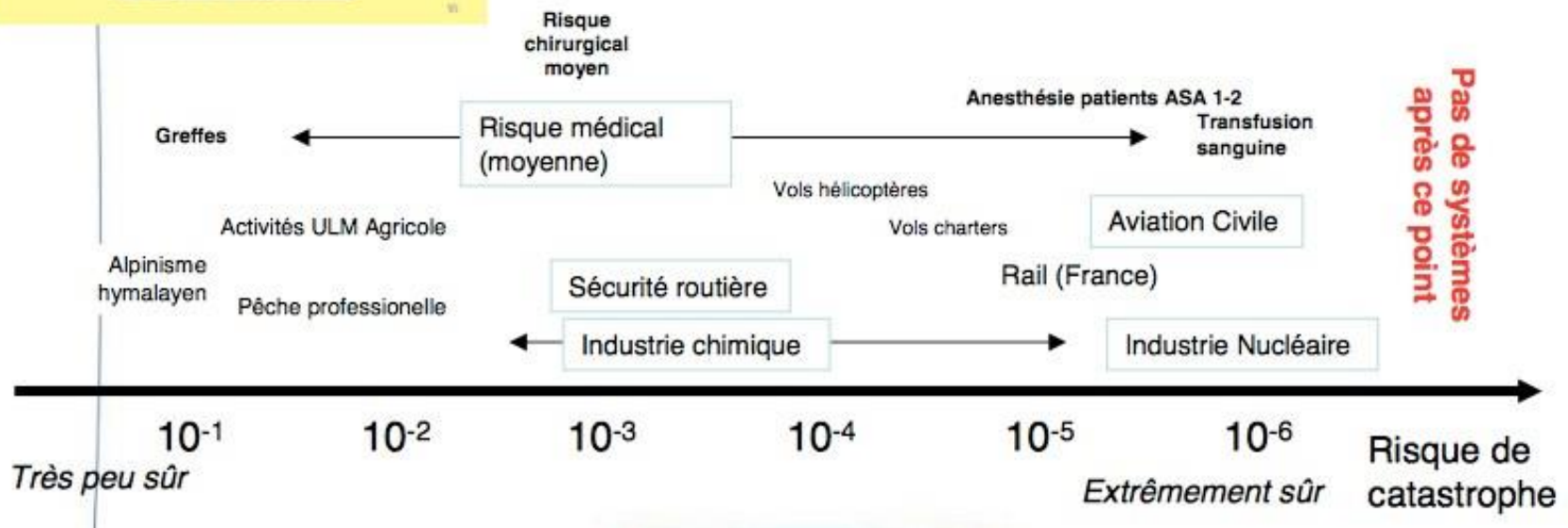
*To err is human, IOM, 1999*

- ❑ 98 000 décès suite à une erreur médicale dans le hôpitaux aux USA
- ❑ 8ème cause de mortalité aux USA (devant décès dus au cancer du sein, aux accidents de la route ou au VIH)



## Des chiffres comparables dans les pays occidentaux :

- 1 événement indésirable pour 10 entrées à l'hôpital
- 40% évitable



Amalberti, R. Auroy, Y. Berwick, D., Barach, P. Ann Intern Med. 2005

# Tout le monde commet des erreurs





Jeudi 25 Décembre 2008

## Tragique méprise à l'hôpital

Par M.P

leJDD.fr

### Une erreur dans l'administration d'un médicament a coûté la vie à un enfant de trois

**ans**, mercredi soir, admis à l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul à Paris (14e) pour une simple angine. La garde à vue prolongée de l'infirmière alimente la polémique. Des syndicats des personnels de santé s'insurgent contre cette mesure et demandent la démission de Roselyne Bachelot. La ministre dénonce la "récupération d'un drame"..

Article publié le 25/03/2010 Source : Le Figaro

Source : ANSM

En février 2011, un nouveau cas grave d'erreur médicamenteuse survenu dans un établissement de santé, après l'administration d'une ampoule de chlorure de potassium par voie intraveineuse directe, **par injection trop rapide et sans dilution** a conduit au décès d'une patiente

### Un enfant meurt après une erreur médicale de l'hôpital

**Extrait** : Hospitalisé à la Timone à Marseille, un garçon âgé de six ans a été victime d'une surdose de chimiothérapie le 3 février dernier. Un médicament très puissant, le Navelbine, lui a été administré «à des taux nettement supérieurs» à ce qu'ils auraient dû être. Il est évoqué «des fautes cumulées» : «une erreur possible de virgule» dans la rédaction ou la lecture de l'ordonnance et la délivrance d'une quantité excessive de produit par la pharmacie de l'hôpital.

## ➡ Coût Humain

Aux US par an : 1,5 millions le nombre de patients confrontés à une erreur médicamenteuse et à 7000 le nombre de patients qui en décèdent

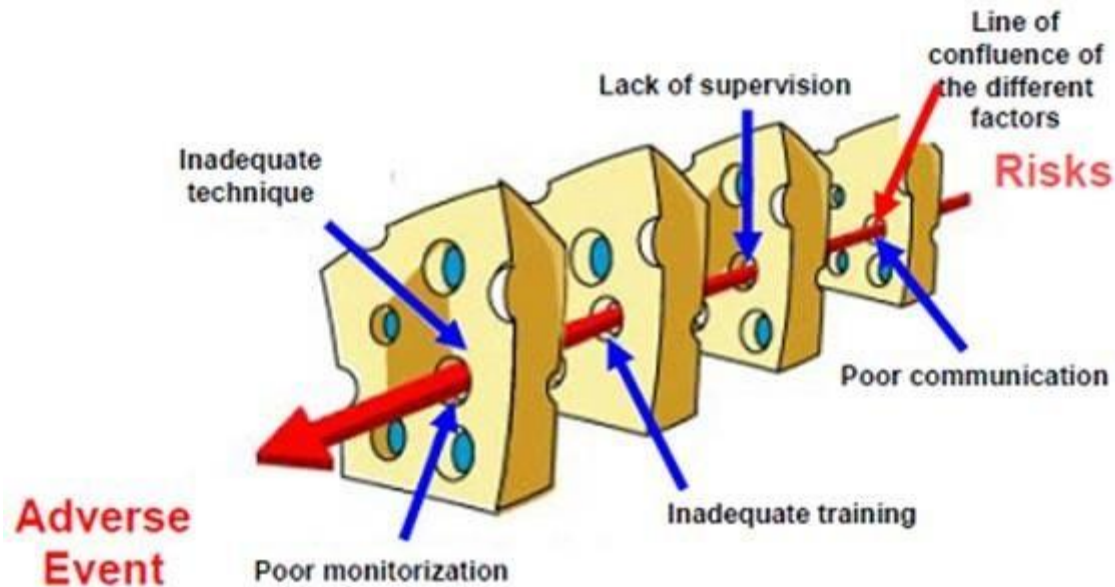
En Europe, les erreurs médicamenteuses représenteraient 18,7 à 56% de tous les effets indésirables des médicaments en établissement de santé

## ➡ Coût Financier

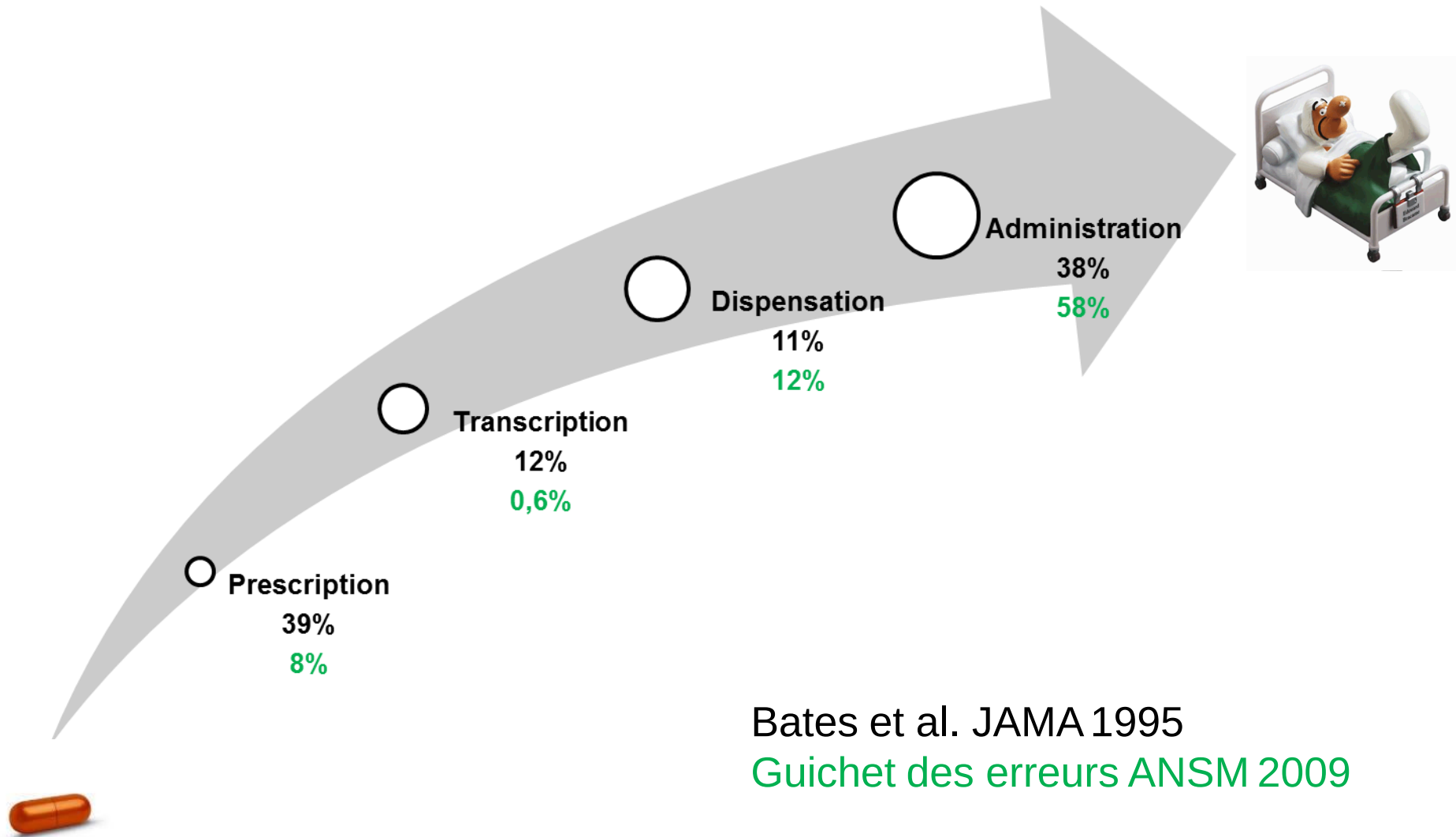
Coûts annuels pour les systèmes de santé européens entre 4,5 et 21,8 milliards €

- Avant 1990, l'approche culturelle en gestion des risques était orientée vers la recherche de responsabilités des auteurs d'erreurs.
- A partir de 1990, J.Reason développe une nouvelle approche du risque en considérant que l'erreur humaine est inévitable.

**« Bien que nous ne puissions changer la condition humaine, nous pouvons modifier les conditions dans lesquelles les humains travaillent. »**



# Quelles Etapes du circuit du médicament ?



Bates et al. JAMA 1995

Guichet des erreurs ANSM 2009

# Caractérisation de l'erreur médicamenteuse (EM)

## 1 - Degré de réalisation

Erreurs avérées, potentielles ou latentes (risques d'erreur)

## 2- Niveau de réalisation

Etape du circuit du médicament à laquelle s'est produite l'erreur

## 3 - Type d'erreur

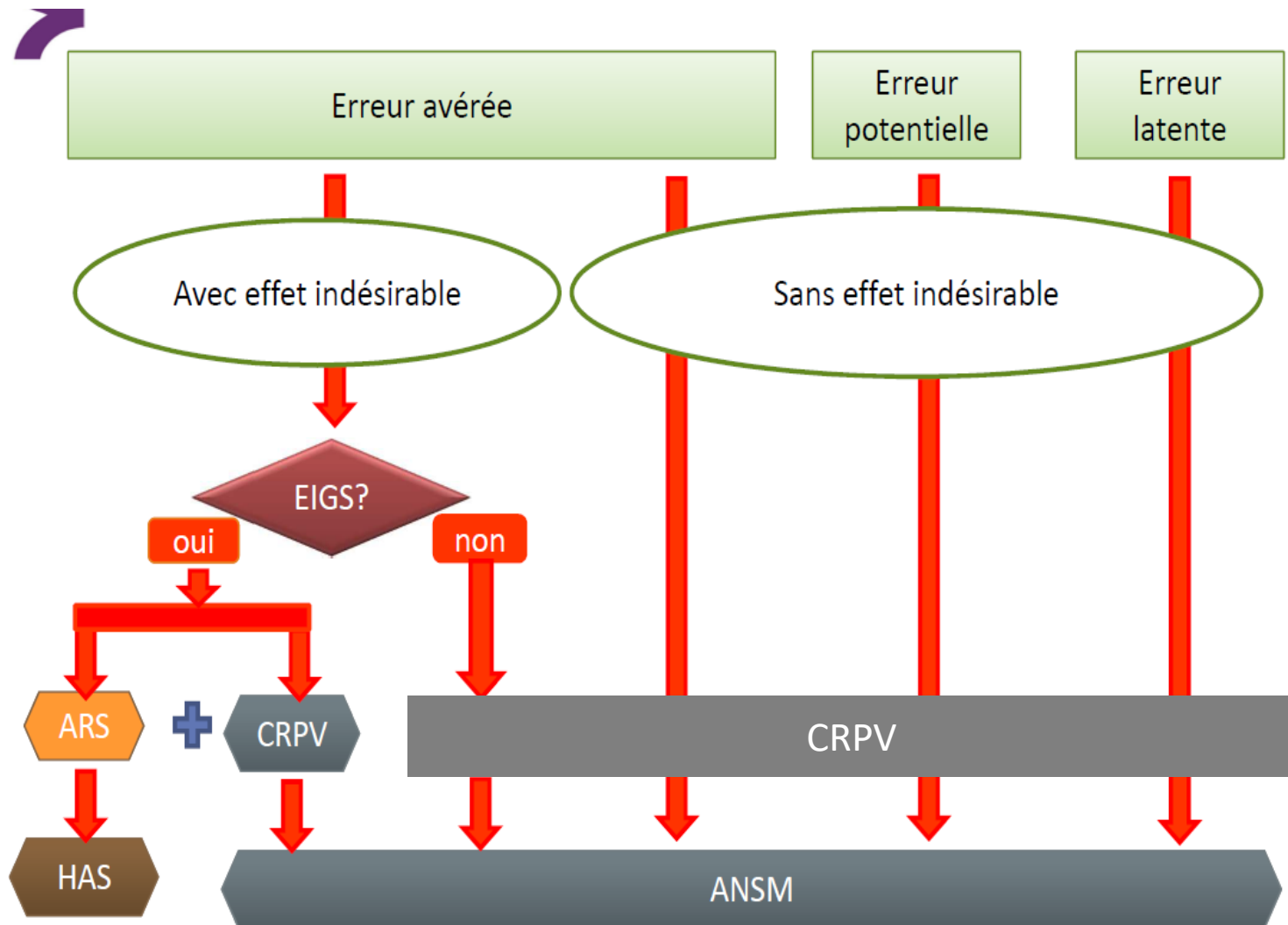
Caractéristique principale d'erreur médicamenteuse employée dans les études sur les erreurs médicamenteuses.

## 4- Cause(s) de l'erreur

Facteur ( situation, événement) antérieur à l'erreur médicamenteuse et qui peut être reconnu comme étant à l'origine de la survenue d'une erreur médicamenteuse.

Entre 2008 et 2019 : guichet des erreurs médicamenteuses de l'ANSM pour les EM sans effets indésirables.

Depuis 2019, CRPV en charge de la réception, analyse et enregistrement de toutes les EM



# Exemple d'actions

- Sexe : féminin
- Prise en charge médicale et rééducation
- Prescription d'entrée avec potassium *per os*
- Passage à l'injectable le jour J
- Prescription : KCl 10% 10mL (1g) INJ : 1 ampoule matin et soir par voie injectable
- Plan d'administration infirmier : prescription de KCl sous l'item "injectable" à distance proche de perfusion de NaCl

- Administration du produit par voie IV directe sur 5 min, sans dilution
- Conséquences :
  - Troubles du rythme cardiaque immédiats
  - Décès de la patiente 1 heure plus tard



## Harmonisation d'étiquetage (1<sup>ère</sup> vague)

1<sup>ère</sup> vague d'harmonisation en octobre 2007 et a concerné 4 substances (adrénaline, atropine, chlorure de potassium et éphédrine)

Couleur noire des caractères pour toutes les ampoules de solution injectables de médicaments sauf :

Chlorure de POTASSIUM (KCl) Adrénaline (ADREnaline)

## Harmonisation d'étiquetage (2<sup>ème</sup> vague)

En 2009, étiquetages harmonisés pour une quarantaine de substances actives, dont des électrolytes, des anesthésiques et quelques molécules considérées comme prioritaires.



**avant**



**après**



## Chlorure de Potassium injectable à diluer

### Attention aux erreurs : risque de décès

#### PRESCRIPTION : DES RÈGLES À RESPECTER

- ◆ Privilégier la voie orale (hypoK légère à modérée)
- ◆ Voie IV uniquement pour les hypoK sévères ( $K^+ < 3$  mmol/L) et patients ne pouvant pas avaler
- ◆ Préférer des poches pré-diluées
- ◆ Vérifier l'apport total en KCl et les médicaments hyperkaliémiants

#### MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LA PRESCRIPTION

- ◆ Posologie en quantité : adultes en gramme, enfants en mmol/kg/j
- ◆ Volume total de diluant : NaCl 0,9% ou glucose 5%
- ◆ Débit de perfusion : ne jamais dépasser 1 g/heure de KCl ou 13,4 mmol/h
- ◆ Perfusion par voie IV lente

#### PRÉPARATION : SOLUTIONS À DILUER

1. Lire **toutes** les mentions de l'étiquetage
2. Préparer sans interruption de tâche et si possible **double contrôle**
3. **Diluer** la solution ou utiliser une poche pré-diluée
4. **Étiqueter** la préparation: dose et volume total

#### ADMINISTRATION : PERFUSION IV LENTE

- ◆ Concentration max finale : 4 g/L de KCl ou 53,6 mmol/L de  $K^+$
- ◆ Après dilution, à perfuser lentement : 1 g/h
- ◆ Surveiller régulièrement les paramètres cliniques et biologiques

#### STOCKAGE DÉDIÉ

- Différencier le stock par des moyens adaptés :
- ◆ Étiquetage d'alerte
  - ◆ Ranger à distance des autres électrolytes
  - ◆ Restreindre les stocks selon les besoins des services

## Communication sur les règles de bon usage des ampoules de KCl

#### AIDE À LA PRÉPARATION ET À L'ADMINISTRATION

#### MÉMO

| Quantité de KCl | Quantité de potassium ( $K^+$ ) | Volume minimal après dilution dans NaCl 0,9% ou GS 5% | Durée minimale de perfusion |
|-----------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 1 g             | 13,4 mmol                       | 250 mL                                                | 1 h                         |
| 2 g             | 26,8 mmol                       | 500 mL                                                | 2 h                         |
| 3 g             | 40,2 mmol                       | 1 000 mL                                              | 3 h                         |
| 4 g             | 53,6 mmol                       | 1 000 mL                                              | 4 h                         |

Attention : à adapter aux enfants, aux patients en réanimation, en restriction hydrique, en insuffisance rénale.

Comment prévenir les erreurs  
médicamenteuses ?

# Obligations réglementaires

- Loi du 21 juillet 2009 (HPST) —> Priorité pour la Qualité et Sécurité des soins
- Décret du 12 novembre 2010 —> Lutte contre les évènements indésirables associés aux soins
- Certification HAS
- Contrat de Bon Usage du Médicament (CBUM)
- Référentiel de management de la qualité et la sécurité de la prise en charge médicamenteuse (arrêté du 6 avril 2011)

# Never-events

- Erreur lors de la prise en charge des patients traités avec des médicaments anticoagulants
- Erreur lors de l'administration du chlorure de potassium injectable
- Erreur de préparation de spécialités injectables pour lesquelles le mode de préparation est à risque
- Erreur d'administration par injection intrathécale au lieu de la voie intraveineuse
- Erreur d'administration par injection parentérale au lieu de la voie orale ou entérale
- Surdosage en anticancéreux notamment en pédiatrie
- Erreur de rythme d'administration du méthotrexate par voie orale (hors cancérologie)
- Erreur d'administration d'insuline
- Erreur d'administration de spécialités utilisées en anesthésie réanimation au bloc opératoire
- Erreur d'administration de gaz à usage médical
- Erreur de programmation des dispositifs d'administration (pompes à perfusion, seringues électriques...)
- Erreur lors de l'administration ou l'utilisation de petits conditionnements unidoses en matière plastique (ex : unidose de sérum physiologique, solution antiseptique...) notamment à la maternité ou en pédiatrie

# 4 nouveaux never-events en 2024

- [Surdosage en lidocaïne](#) par voie **intraveineuse** (notamment du fait de la confusion entre concentration et quantité totale de lidocaïne) ;
- **Erreur d'utilisation de la colchicine** : non-respect des schémas posologiques et/ou des contre-indications, notamment en cas d'interactions médicamenteuses et d'insuffisance rénale ou hépatique ;
- **Erreur d'utilisation de la méthadone** : non prise en compte des contre-indications, des interactions médicamenteuses et surdosages (notamment pendant la période d'initiation du traitement, de l'augmentation de dose ou de la reprise du traitement après une période d'arrêt) ;
- **Mauvais usages de fluoropyrimidine (5-FU)** : administration en l'absence de recherche pourtant obligatoire de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD).

# Informatisation du système



Distribution globale automatisée



Distribution nominative avec scann



Prescription informatisée

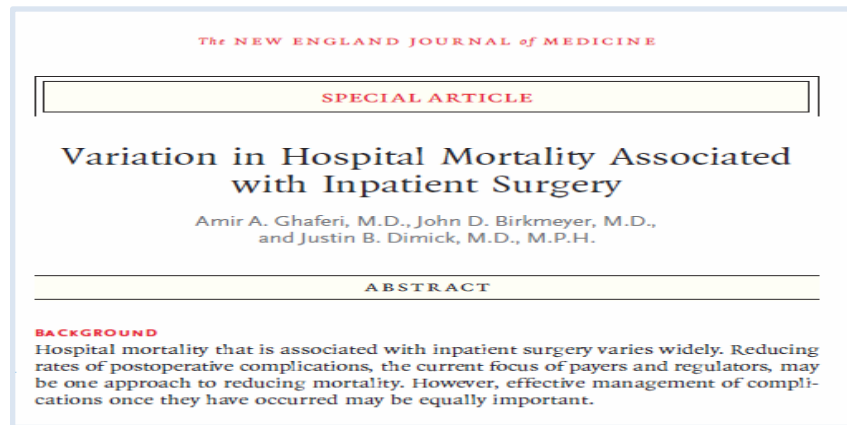


Scanning au lit du patient



Armoire à pharmacie automatisée

# Déclaration et analyse systématique



Les établissements de santé présentant le plus grand risque pour le patient ne sont pas ceux qui ont le taux le plus élevé de complications et d'erreurs, mais ceux qui traitent leurs complications de façon non optimale

—> Culture positive de l'erreur

# Au cours du développement du médicament

**Analyse des causes *a priori*** pour considérer les risques potentiels du médicaments.

Ex :

- Les plaquettes thermoformées peuvent être difficiles à ouvrir pour les patients présentant des problèmes de dextérité.
- Un certain nombre de médicaments à visée respiratoire sont présentés sous forme de capsules (inhalation avec un dispositif) et peuvent par inadvertance être avalés par les patients.
- Pour les formes parentérales : problème de reconstitution, erreur de calcul,...

# Bien penser le nom du médicament

Risque de confusion entre deux spécialités

**Ex**

ABILIFY et ALIBI

PREVISCAN et PERMIXON

NICORANDIL et NICARDIPINE

VALDOXAN et VALSARTAN



# Bien penser la forme et le conditionnement du médicament

Description correcte du médicament permettant :

- la sélection et l'identification du produit,
- un respect des consignes de stockage,
- la sécurisation de la préparation, la distribution et l'administration, la surveillance ainsi que la traçabilité du produit.

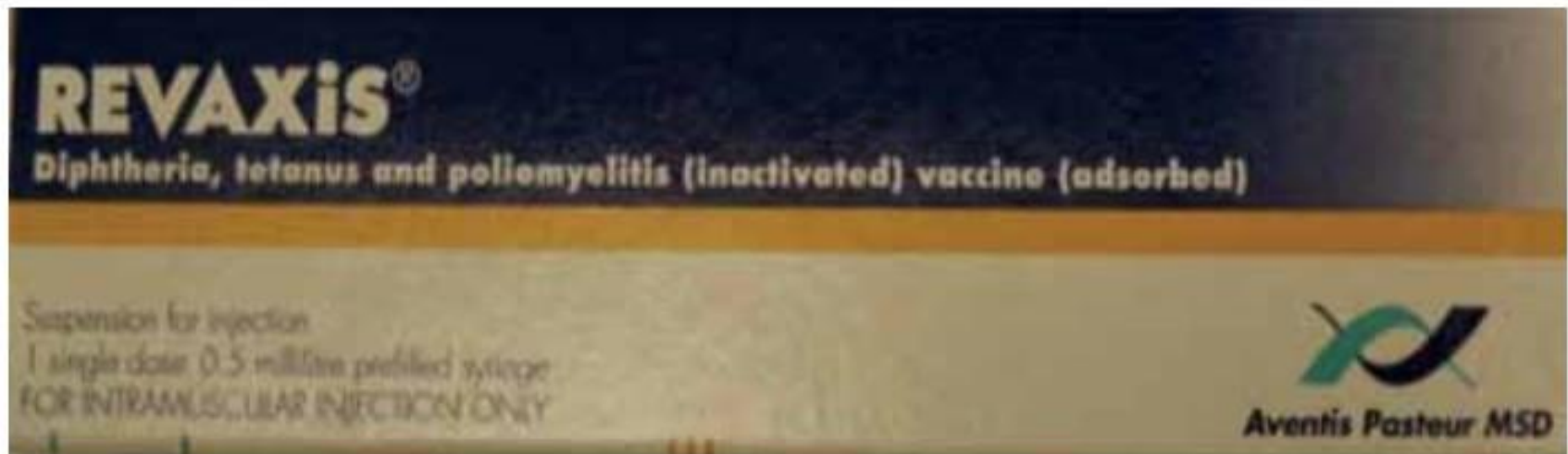
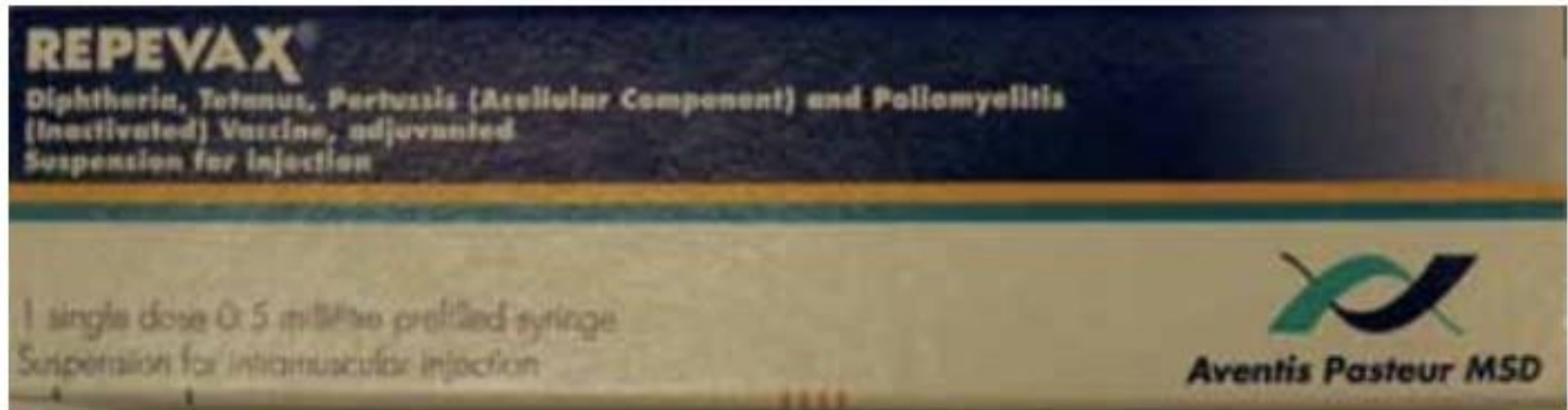
Attention aux déficiences visuelles ! La déficience pour la couleur rouge-vert affecte jusqu'à 1 homme sur 12 et 1 femme sur 200.

**Figure 8. Unsafe and safer designs of oral medicine packs (National Patient Safety Agency, 2006).** Reproduced with permission.



## Figure 11. Look-alike medicine products: Repevax® and Revaxis®

Reproduced with permission.





**PREVISCAN®**



**LISINOPRIL®**



# Bilan erreurs médicamenteuses 2023

- **3 075** signalements ont été rapportés à l'ANSM, dont 2 990 erreurs avérées, 32 erreurs potentielles et 53 risques d'erreurs médicamenteuses (ou erreurs latentes)
- **2 210** des signalements d'erreurs avérées sont associés à un effet indésirable (dont 744 considérés comme graves au regard des critères de la pharmacovigilance)
- **780** des signalements d'erreurs avérées n'étaient pas associés à un effet indésirable

## Évolution des signalements d'erreurs médicamenteuses

| 2019  | 2020  | 2021  | 2022  | 2023                |
|-------|-------|-------|-------|---------------------|
| 2 180 | 2 365 | 1 815 | 1 926 | 3 075 <sup>25</sup> |

25 : Un nouveau processus de transmission de signalements reçus par les centres antipoison a été mis en place en 2023, ce qui a induit cette augmentation. D

# Exemple



- **Patient** : Enfant de 16 mois
- Le patient présente une hémophilie A et doit subir une intervention chirurgicale.
- Dans ce contexte, le patient reçoit de l'ADVATE® dans un protocole de traitement substitutif lors de l'opération et un traitement par EXACYL® est prévu à 100 mg 3 fois par jour et poursuivi pendant 10 jours.
- Lors de l'opération, l'EXACYL® buvable (1g/100mL) est injecté par erreur à la place d'EXACYL® injectable (0,5 g/5mL).
- La reconstitution par une infirmière comporte une dilution au 1/10<sup>e</sup> pour les enfants, cette dilution n'a pas été réalisée. Le médecin s'en rend compte et n'injecte que 3 mL au lieu des 10 mL prévus. L'enfant reçoit donc 300 mg en une fois.
- Aucun effet indésirable n'est rapporté lors de son hospitalisation.

# Exemple



- **Patient** : Homme de 64 ans
- Prescription médicale d'ALIBI® (pastilles contre l'halitose) : 1 pastille/j pendant 5 jours.
- ➔ Dispensation d'une boîte d'ABILIFY® (aripiprazole) en ambulatoire
- Hospitalisation pour un syndrome confusionnel aigu fluctuant + hallucinations visuelles et sensitives brèves et transitoires.
- Pas d'explication retrouvée au TDM pour la confusion
- Evolution favorable.

# Exemple MEOPA 2023

- MEOPA (Actynox, Antasol, Entonox, Kalinox, Oxynox, Placynox) : modification de l'étiquetage pour réduire le risque de confusion avec les bouteilles d'oxygène Des administrations par erreur de MEOPA (mélange équimolaire composé d'oxygène et de protoxyde d'azote) ont été signalées résultant de la confusion entre les bouteilles de MEOPA et les bouteilles d'oxygène. Dans les cas les plus graves, en cas d'administration de MEOPA à la place de l'oxygène, une telle erreur peut entraîner une détresse respiratoire par désaturation. Pour réduire ce risque, l'ANSM a demandé aux laboratoires qui commercialisent du MEOPA de modifier leurs étiquettes pour mieux les distinguer de l'oxygène médical. Ce nouvel étiquetage est déployé de manière progressive depuis début novembre 2023 : ? Le nom commercial de chacune des spécialités a été agrandi afin de couvrir une plus grande surface de la bouteille ; ? La présentation de la dénomination commune internationale (DCI) sur les bouteilles de MEOPA a été harmonisée et se présente dorénavant comme suit : protoxyde d'azote/oxygène – 50 % / 50 %. Un document destiné aux services de soins a été mis à disposition, il présente les éléments distinctifs permettant de bien identifier les bouteilles.



# V – La pharmacovigilance



# La pharmacovigilance

Pourquoi déclarer ?

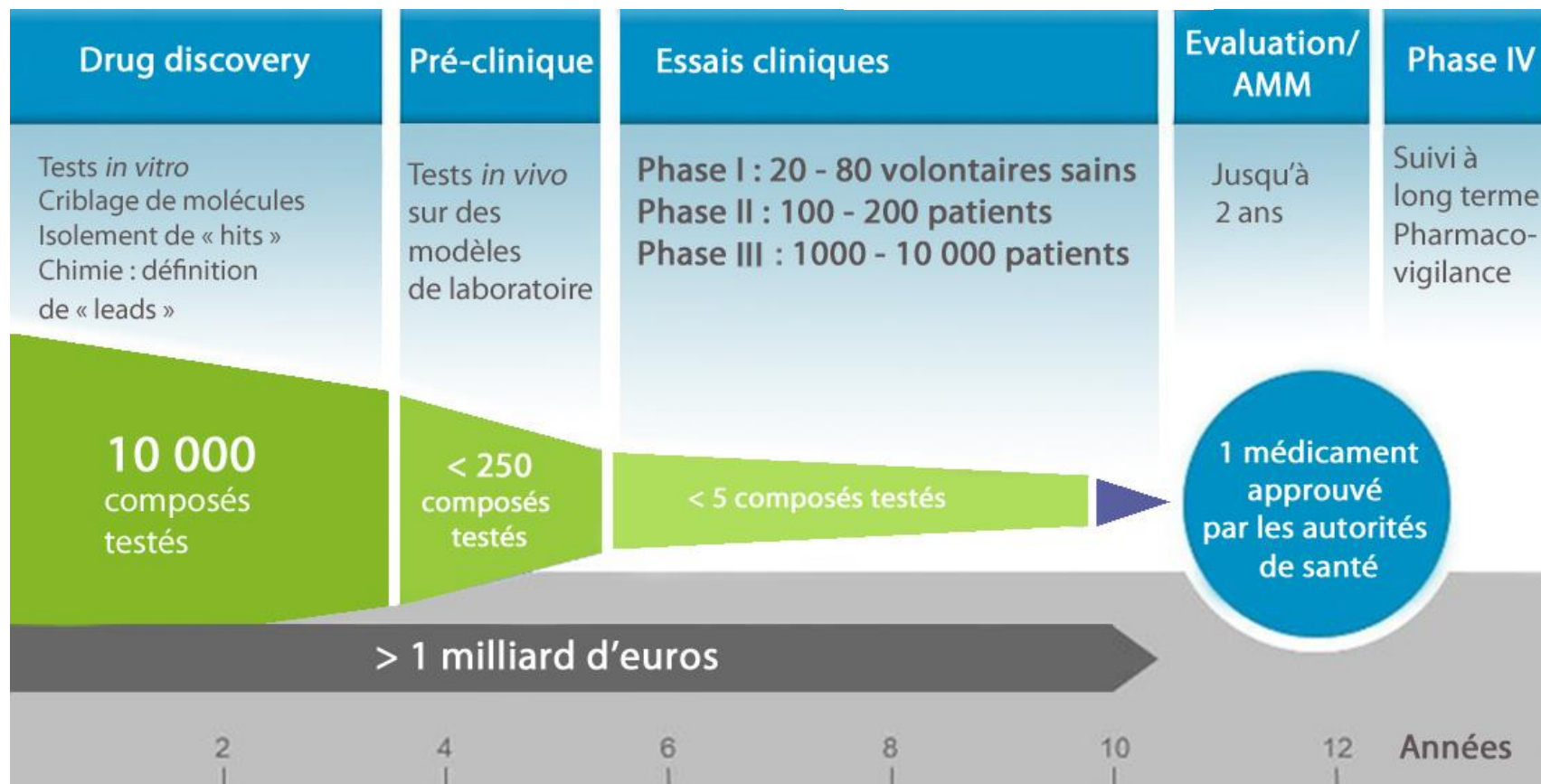
# Médicament (mise sur le marché)

**ansm**

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH



# Estimation du risque médicamenteux avant sa mise sur le marché

## - Etudes cliniques

- Déclaration de tous les EI survenus au cours des études
- Limites qualitatives
  - ➔ Représentativité vis-à-vis de la population future des utilisateurs du médicaments ?
- Limites quantitatives
  - ➔ Les risques encourus suite à une utilisation à une plus large échelle ne peuvent être entièrement connus.

# Surveillance du médicament après sa mise sur le marché

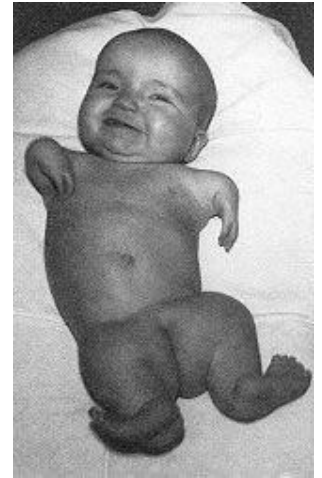
- Le médicament doit faire l'objet d'une surveillance permanente après avoir obtenu une AMM, afin d'optimiser son bon usage.
  - La PV dure toute la vie du médicament et concerne une large population dans la «vraie vie».
  - But : amélioration du rapport B/R des médicaments
    - Echelon individuel : choisir le meilleur médicament pour un patient donné
    - Echelon populationnel : maintenir ou non un médicament sur le marché ou informer les médecins du risque potentiel
- ➔ Recueil et Analyse des Effets Indésirables après commercialisation indispensable**

# La pharmacovigilance

## Historique

# Historique

- 1961 : thalidomide et tératogénèse



# Historique

- Années 1970 :  
diéthylstilboestrol Distilbène®

**"Really?"**

Yes...  
**desPLEX®**  
to prevent ABORTION, MISCARRIAGE and  
PREMATURE LABOR

*recommended for routine prophylaxis  
in ALL pregnancies...*

96 per cent live delivery with desPLEX  
in one series of 1200 patients\*—  
— bigger and stronger babies, too.\*<sup>1</sup>

No gastric or other side effects with desPLEX  
— in either high or low dosage<sup>2,4,5</sup>

(Each desPLEX tablet starts with 25 mg. of diethylstilbestrol, U.S.P., which is then ultramicrotonized to smooth and accelerate absorption and activity. A portion of this ultramicrotonized diethylstilbestrol is even included in the tablet coating to assure prompt help in emergencies. desPLEX tablets also contain vitamin C and certain members of the vitamin B complex to aid detoxification in pregnancy and the effectuation of estrogen.)

For further data and a generous trial supply of desPLEX, write to:  
Medical Director

REFERENCES

1. Canalis, E. M., et al.: Am. J. Obst. & Gynec. 65:1298, 1953.
2. Gilman, L., and Kaplowitz, A.: N. Y. St. J. Med. 50:2823, 1950.
3. Karmali, K. J.: South. M. J. 45:1166, 1952.
4. Peña, E. P.: Med. Times 85:921, 1954; Am. J. Surg. 87:95, 1954.
5. Ross, J. W.: J. Nat. M. A. 43:20, 1951; 45:222, 1953.

**GRANT CHEMICAL COMPANY, INC., Brooklyn 26, N.Y.**

Page 14 June 1957

Am. J. Obst. & Gynec.

# Historique

- 1961 : thalidomide et tératogénèse
- Années 1970 : diéthylstilboestrol Distilbène®
- 1968 : 1<sup>er</sup> centre OMS de PV aux EU
- 1971 : 1<sup>er</sup> centre OMS européen de PV à Genève
- 1973 : Création d'un centre national de PV
- 1976-1982 : CRPV (implantation dans les CHU)

# Pharmacovigilance

**Structure officielle** missionnée pour identifier, analyser les effets indésirables et proposer des actions pour minimiser le risque et ainsi optimiser la prise en charge du patient

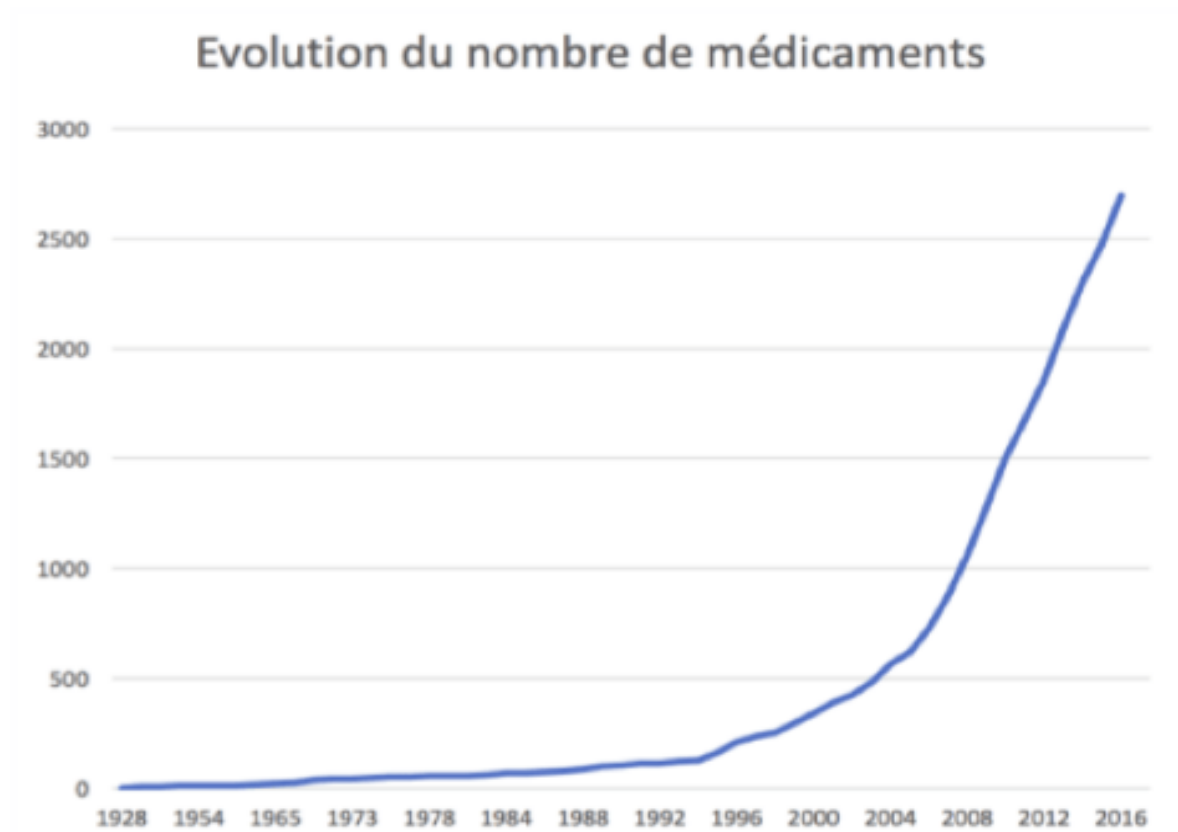
→ Permet de pallier aux insuffisances des essais cliniques concernant l'évaluation de la sécurité des médicaments

Comporte le signalement des effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de **surdosage**, de **mésusage**, d'**abus** et **d'erreur médicamenteuse**, ainsi que la surveillance des effets indésirables liés à une **exposition professionnelle**.

*Décret du 8/11/12*

- Au moment de la mise sur le marché, on a :
  - **Résultats des études expérimentales chez l'Animal et des tests in vitro : « pré-clinique »**
  - **Des études cliniques portant sur un nombre limité de patients sélectionnés**
  - **Des études cliniques sur des périodes courtes dans le temps**
  - **Des études souvent versus placebo et pas spécialité de référence (apporte amélioration ou pas ?)**

**La pharmacovigilance mène des actions en réponse à l'insuffisance de l'évaluation du risque lors de l'AMM**

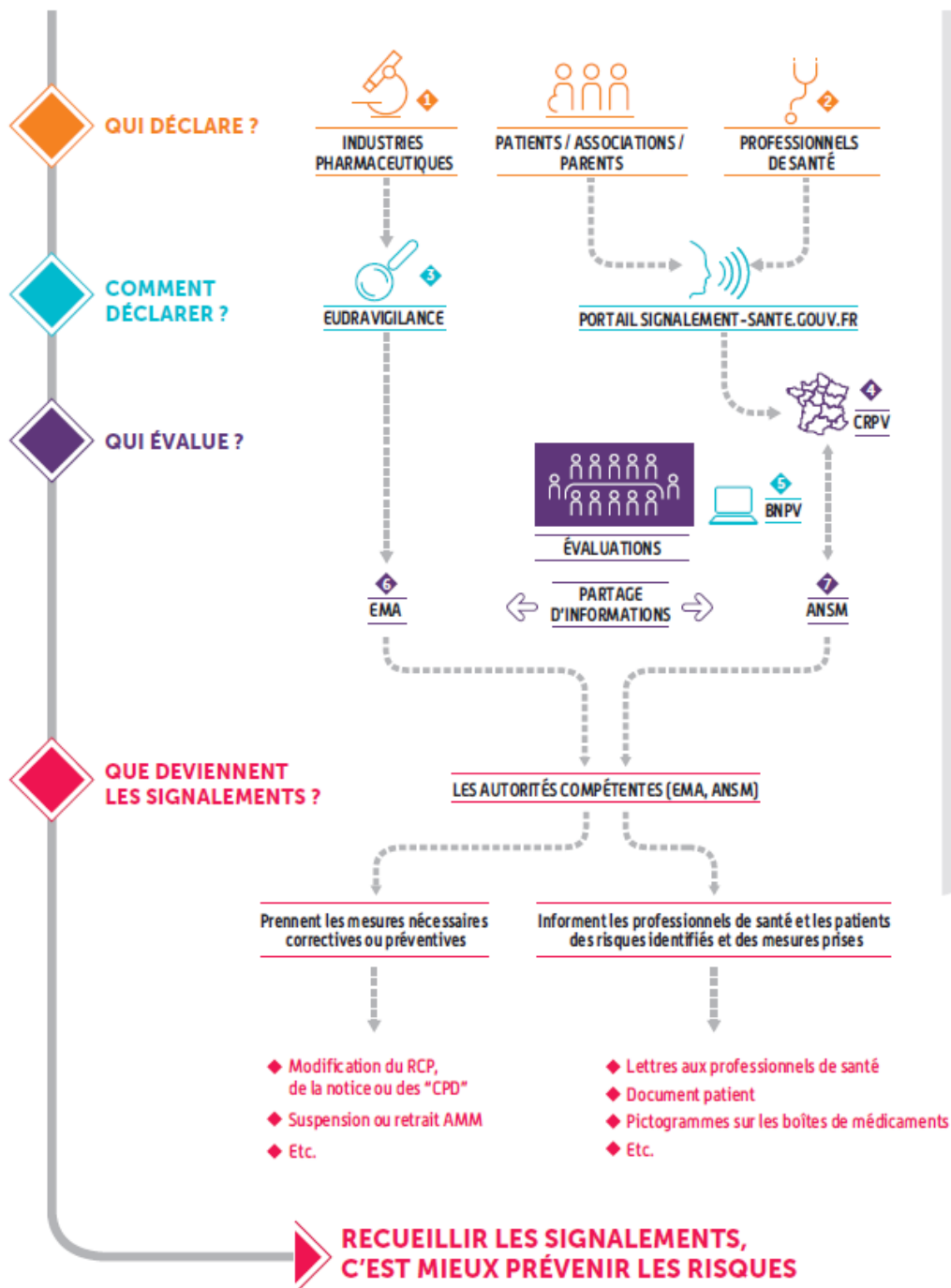


# Surveillance indispensable des produits de santé pour :

- ❑ **détecter** le risque médicamenteux,
  - ❑ **quantifier** ce risque (prévalence et incidence),
  - ❑ **comparer** au sein d'une même classe médicamenteuse,
  - ❑ **prévenir** (identification des facteurs de risque),
  - ❑ **informer** les professionnels de santé.
- **Promouvoir le bon usage des médicaments en contribuant à l'évaluation bénéfice/risque = rôle de la Pharmacovigilance**

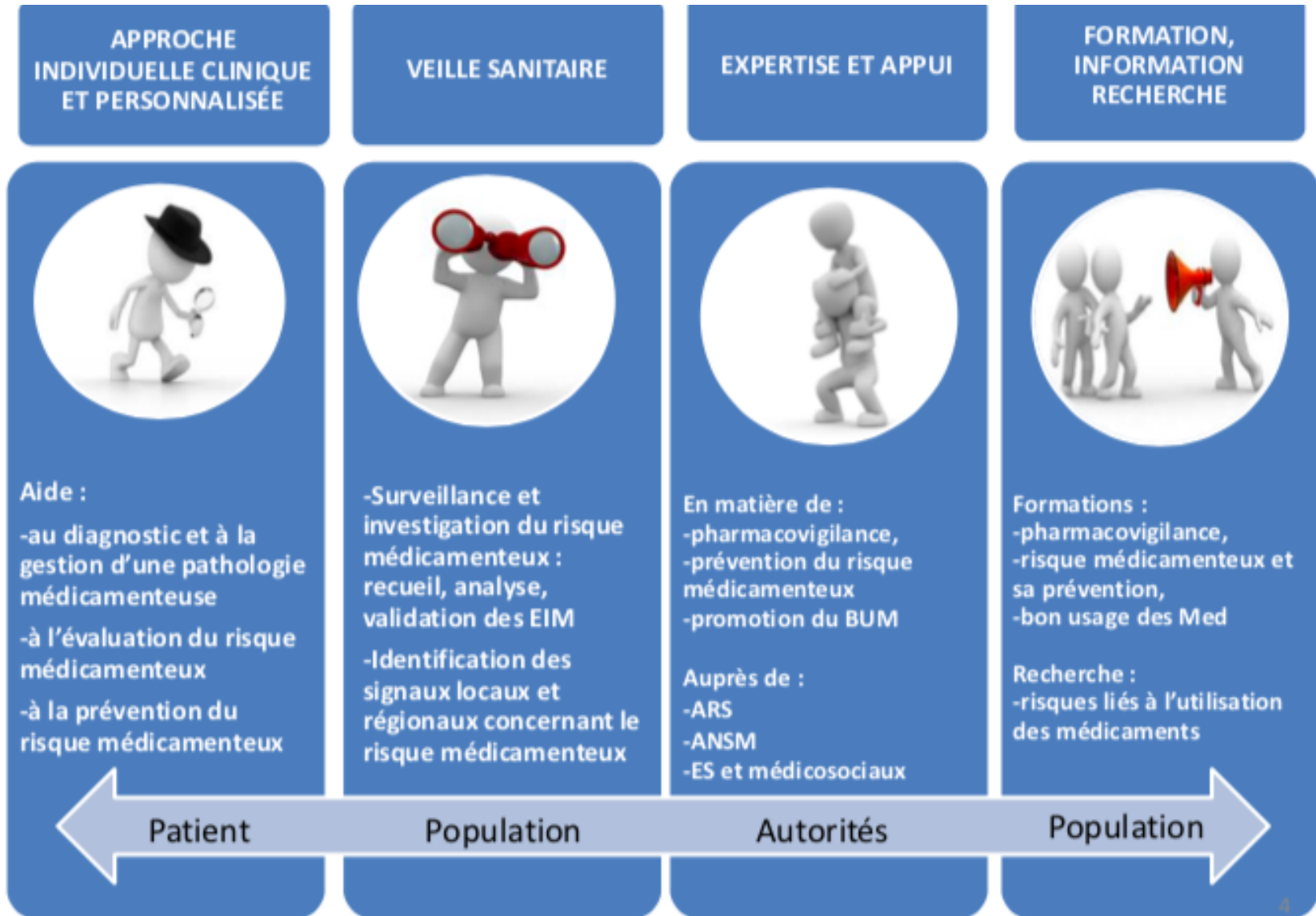
# La pharmacovigilance

## Organisation

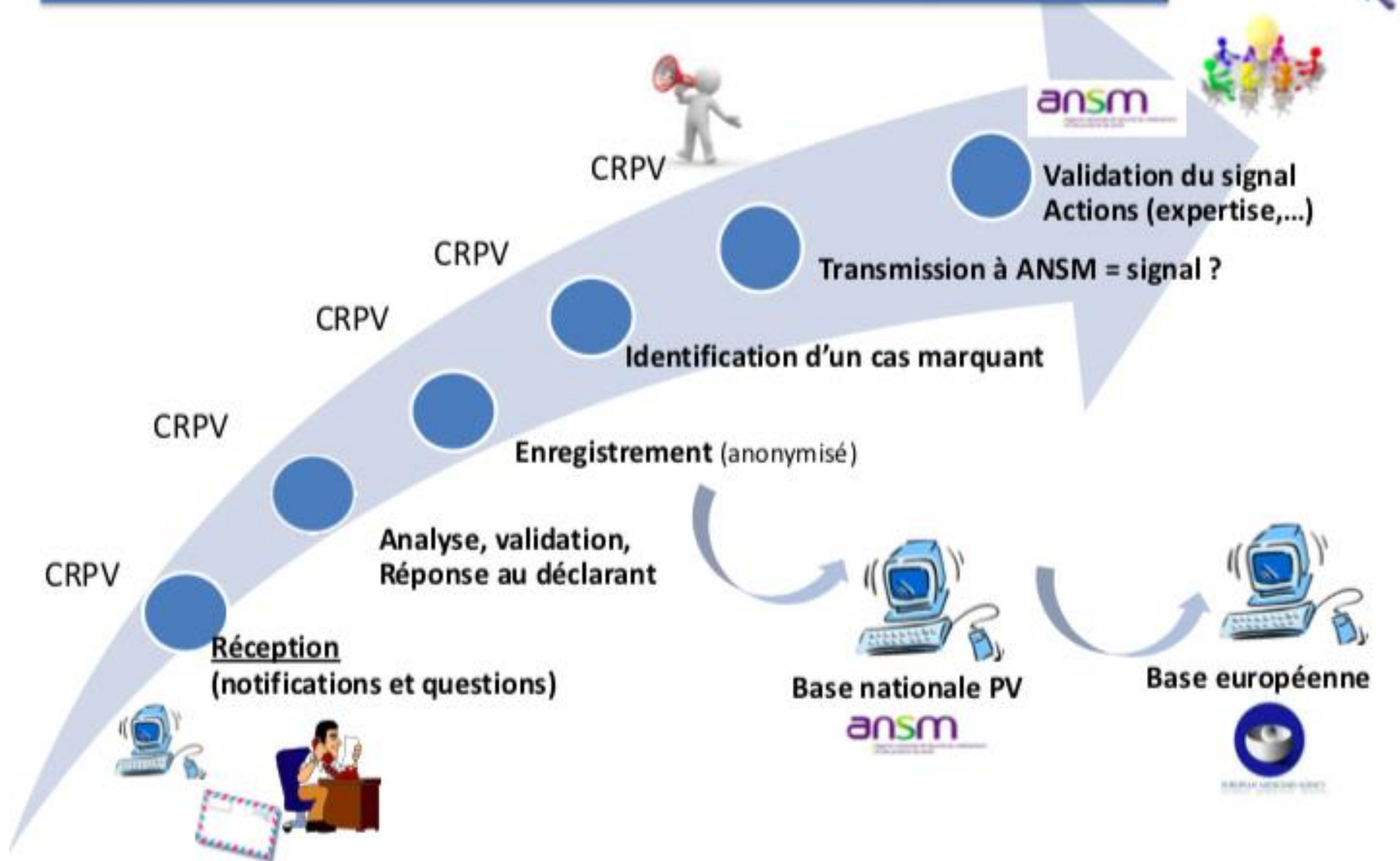


- 1 INDUSTRIES PHARMACEUTIQUES**  
Déclaration obligatoire pour tous les effets indésirables graves.
- 2 PROFESSIONNELS DE SANTÉ**  
Déclaration obligatoire par les médecins, chirurgiens-dentistes, pharmaciens et sages femmes. Déclaration fortement conseillée par les autres professionnels de santé.
- 3 EUDRAVIGILANCE**  
Base européenne de pharmacovigilance.
- 4 CRPV**  
Centres régionaux de pharmacovigilance.
- 5 BNPV**  
Base nationale de pharmacovigilance.
- 6 EMA**  
Organise et coordonne le système de pharmacovigilance européen.
- 7 ANSM**  
Autorité compétente en France en matière de pharmacovigilance.

# Missions des CRPV

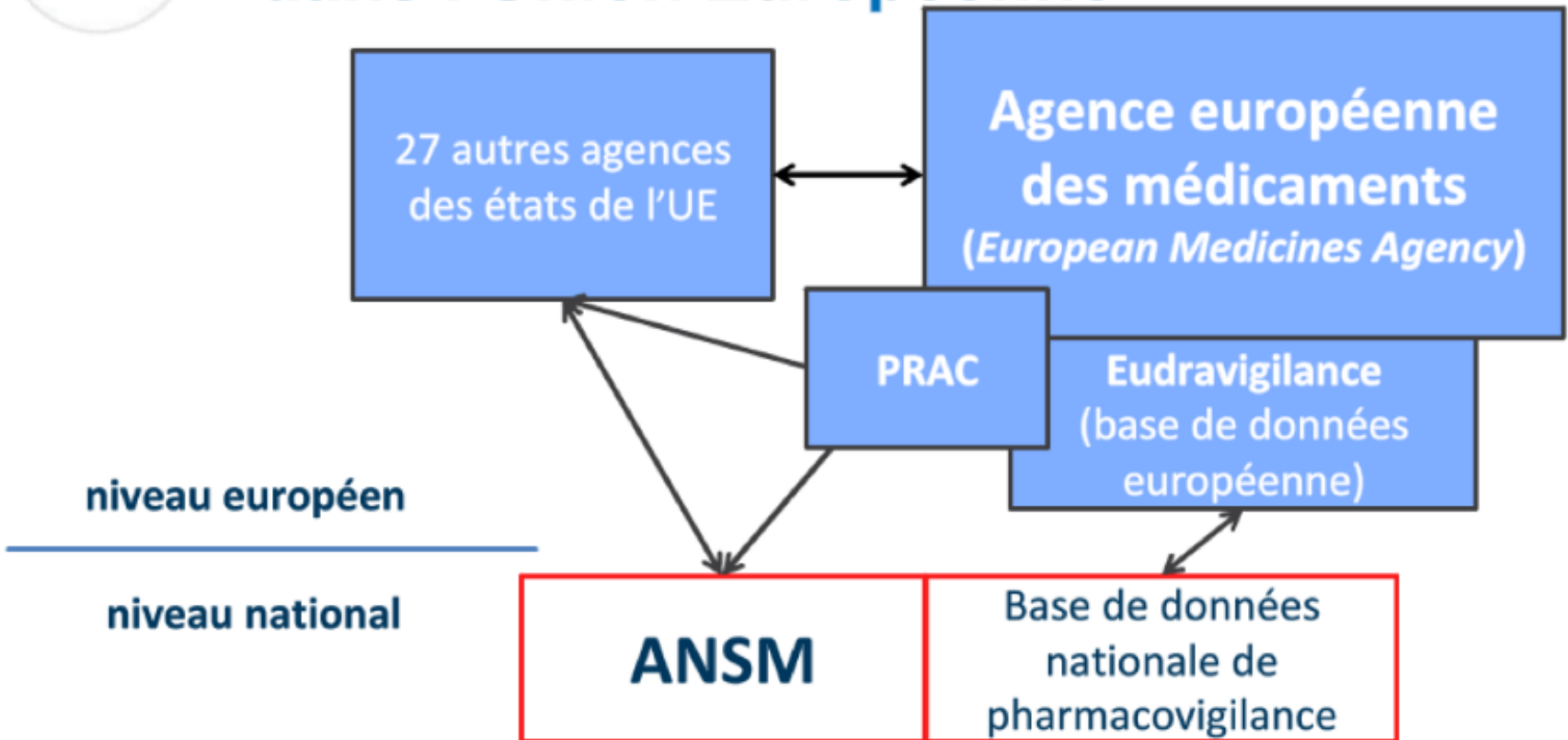


# Les CRPV au cœur du système de déclaration





# Organisation de la pharmacovigilance dans l'Union Européenne



# Articulation au niveau européen



**PRAC** : Comité pour l'évaluation des risques en matière de Pharmacovigilance

**CHMP** : Comité des médicaments à usage humain (AMM centralisée)

**CMDh** : Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée

## Et après

- Points d'information
- Modification des RCP
- Restriction d'indication
- Suspension d'AMM
- Retrait d'AMM

**Actualisation en temps réel de la balance B/R**

# Cas des entreprises pharmaceutiques



Cas non graves et graves



- Enregistrent elles-mêmes les notifications dans Eudravigilance → analyse par l'EMA au moins une fois par mois (certains médicaments 2 fois par semaine)
- Produisent régulièrement des Pbrer (évaluation du rapport bénéfice/risque)

→ **Limites** : dilution des signaux d'alerte, dénaturation des cas (MedDRA), approche qualitative  $\neq$  approche quantitative

# La pharmacovigilance

Comment ça marche ?

# Surveillance du médicament (post AMM)

- Pharmacovigilance (CRPV=centre de pharmacovigilance)
  - Déclarations obligatoires pour médecins, pharmaciens, dentistes, sage-femmes
    - depuis 2011 (post-MEDIATOR®) : tous les EI
  - Volontaire pour les autres professionnels de santé et patients
  
- Caractérisée par
  - Sous notification
  - Environ 5% des EI notifiés, et 20% EI graves
  - Aucun problème tant qu'on voit un échantillon de tout



# Qui déclare ?

- **Obligation légale** de déclaration : médecins, sages-femmes, chirurgiens dentistes et pharmaciens
- **Possibilité** de déclaration :
  - autres professionnels de santé
  - patients et associations de patients

# En pratique, que déclarer ?

**Tout effet indésirable** susceptible d'être dû à un médicament suite à :

- utilisation conforme
- mésusage
- abus
- surdosage
- erreur médicamenteuse
- exposition professionnelle



# Comment déclarer ?

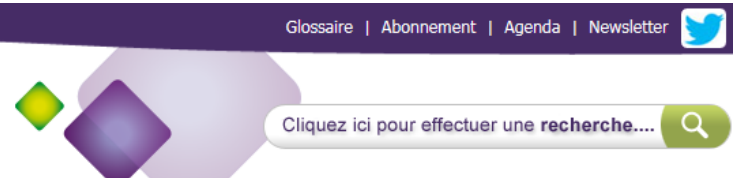
- Au CRPV dont vous dépendez

<https://www.rfcrpv.fr/>



- Site de l'ANSM

<http://ansm.sante.fr/>



- Portail des signalements

<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>



Depuis mars 2017 : portail de signalement des événements indésirables sanitaires ([signalement-sante.gouv.fr](http://signalement-sante.gouv.fr))

The screenshot shows the homepage of the [signalement-sante.gouv.fr](http://signalement-sante.gouv.fr) website. At the top, there is a blue header with the French Republic logo and the text "Ministère des Solidarités et de la Santé". A search bar is located on the right. Below the header is a navigation menu with categories: Actualités, Grands dossiers, Ministère, Métiers et concours, Professionnels, and Études et statistiques. A secondary menu includes Affaires sociales, Prévention en santé, Santé et environnement, Soins et maladies (highlighted), and Système de santé et médico-social. The breadcrumb trail reads: Accueil > Soins et maladies > Signalement-sante.gouv.fr. The main banner features a photo of healthcare workers and the site's logo with the tagline "Agir pour sa santé et celle des autres". Below the banner, the title "Signalement-sante.gouv.fr" is displayed. A large image of a doctor with a stethoscope is shown, with a date stamp "17.03.17". To the right of the image is a sidebar with a blue header "signalement-sante.gouv.fr" and four menu items: "Qu'est-ce qu'un événement sanitaire indésirable ?", "Pourquoi signaler un événement sanitaire indésirable ?", "Quels événements sanitaires indésirables signaler ?", and "Mon signalement en bref". A prominent yellow button with a speaker icon and the text "JE SIGNALE" is circled in red. Below this button is a grey button with a stethoscope icon and the text "PROFESSIONNELS DE SANTE". At the bottom, a dark grey bar contains the text "Qu'est-ce qu'un événement sanitaire indésirable ?".

Ministère des Solidarités et de la Santé

Rechercher

Actualités Grands dossiers Ministère Métiers et concours Professionnels Études et statistiques

Affaires sociales Prévention en santé Santé et environnement Soins et maladies Système de santé et médico-social

Accueil > Soins et maladies > Signalement-sante.gouv.fr

signalement-sante.gouv.fr  
Agir pour sa santé et celle des autres

Signalement-sante.gouv.fr

17.03.17

Qu'est-ce qu'un événement sanitaire indésirable ?

Qu'est-ce qu'un événement sanitaire indésirable ?

Pourquoi signaler un événement sanitaire indésirable ?

Quels événements sanitaires indésirables signaler ?

Mon signalement en bref

**JE SIGNALE**

PROFESSIONNELS DE SANTE

# Au CHU de Nantes : NORMEA

- **Déclaration interne** : Toute personne impliquée directement ou indirectement dans la prise en charge médicamenteuse est tenue de déclarer les ***événements indésirables, erreurs médicamenteuses ou dysfonctionnements liés à la prise en charge médicamenteuse.*** (Retex 06/04/11)
- **Logiciel NORMEA** : Outil permettant le signalement des événements indésirables, des ***vigilances*** (sauf hémovigilance), des dommages, des plaintes, au sein du CHU de Nantes.



# Cas pratique : Comment déclarer un effet indésirable ?



# Notification de qualité



## Au minimum :

- Identification du **notificateur**,
- Un **patient** identifiable (date de naissance, initiales,...)
- le **nom du produit suspecté** et le numéro de lot (indispensable pour la traçabilité du médicament dérivé du sang)
- la nature de **l'effet indésirable**.

## En pratique, toute information utile :

- Sur le patient (sexe, âge, poids, taille, département de résidence, antécédents, etc...)
- Sur les médicaments pris (dénomination, numéro de lot, posologie, voies d'administration, date de début et de fin de traitement, indication etc...)
- Sur l'effet indésirable (description, date d'apparition, etc...)

# Les barrières à la notification

- Manque de temps
- Méconnaissance du circuit
- Peur de se tromper
- N'y pense pas
- Peur des préjudices
- Pas de rémunération
- ....

# Notification basée essentiellement sur la notification spontanée

## Limites :

- Sous-notification
  - 5% des effets indésirables graves sont notifiés (*Begaud et al. 2002*)
  - Aucun problème tant qu'on voit un échantillon de tout
- Données hétérogènes, variabilité de la déclaration
- Données parfois insuffisantes pour permettre une évaluation et une prise de décision
- Pas d'estimation du risque réel

**Mais, méthode de base irremplaçable pour identifier les signaux et les alertes**

# Intérêt des notifications

- **Identification de signaux de sécurité sur la base de cas individuels très probants**
  - Peut conduire à un retrait du marché, actualisation du RCP,...(ex : olmesartan et entéroptahie)
- **Identification de signaux potentiels et mise en enquête PV ou Pharmaco-épidémiologie**
  - Cluster de cas, autre étiologie non méd possible, documentation insuffisante
- **Identification de signaux statistiques**
  - Détection automatisée dans les bases de notifications
  - Surreprésentation statistique pour un couple med/effet

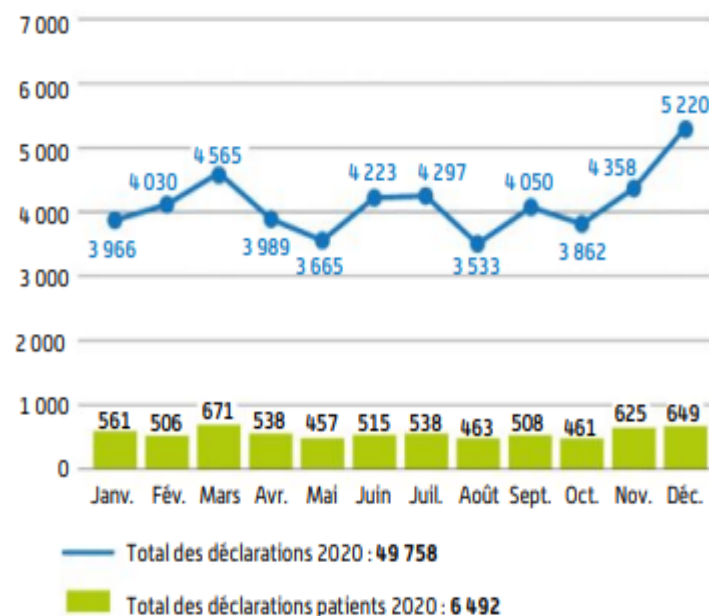
# Bilan pharmacovigilance 2020

PROFIL DES DÉCLARANTS  
DES CAS D'EFFETS INDÉSIRABLES  
ENREGISTRÉS DANS LA BNPV



|         |                              |
|---------|------------------------------|
| 51,93 % | Médecin spécialiste          |
| 25,06 % | Pharmacien                   |
| 13,02 % | Patient                      |
| 5,21 %  | Médecin généraliste          |
| 2,72 %  | Infirmière                   |
| 1,98 %  | Autre professionnel de santé |
| 0,07 %  | Dentiste                     |
| 0,01 %  | Juriste                      |

DÉCLARATIONS DES CAS D'EFFETS  
INDÉSIRABLES AU SYSTÈME NATIONAL  
DE PHARMACOVIGILANCE



# Que retenir ?

- Système coordonné en France par l'ANSM
- Appuyé sur un réseau de centres experts de proximité
- Intégré dans un système de PV Européen
  - Toutes les décisions ne sont pas nationales
- Collaboration avec les professionnels de santé
  - Clinique : notification EI, analyse EI, retour, information sur le méd
  - Recherche : aide bibliographique, collaboration, recherche sur bases de PV

# Cas pratique : L'apport de la Pharmacovigilance



# RCP Colchicine 1979 versus RCP Colchicine 2022

- Où trouver les renseignements sur les effets indésirables ? (description, prévention, prise en charge)
- Trouvez-vous les informations claires ?
- Quelles sont les différences ?
- Qui met à jour ce document ?

## COLARSÉROL

**FORME et PRÉSENTATION :** Oro-nébuliseur sous pression d'azote : Flacon de 40 ml.

**COMPOSITION :** Pour 100 g : Néarsphénamine 1,5 g; Ext. fluide d'Hamamélis 9 g; Citrate de Na 6 g.  
Excipient : eau distillée, ess. de citron, hydrosulfite de sodium, glycérine.

**PROPRIÉTÉS :** Assure un parfait tapissage des muqueuses. Ne provoquant aucun réflexe nauséux, facilite les soins, notamment chez les jeunes enfants.

**INDICATIONS :** Angines de toutes natures, maux de gorge, irritations, enrouements, affections grippales, aphtes, gingivites, pyorrhées, stomatites.

**MODE D'EMPLOI :** 6 à 8 pulvérisations d'1 à 2 secondes par 24 heures.

VISA NL 7.904 — Commercialisé depuis 1972.

**PRIX : 7,85 F** — Remb. Sec. Soc. à 70 %.

**AMIDO S.A.**

65, rue du Dr Jenner — 59 LILLE

(Tel. : (20) 56-83-06)

## COLCHICINE HOUDÉ

**FORME et PRÉSENTATION :**

Comprimés sécables : Flacon de 40.

| COMPOSITION :           | p. comp.       | p. flacon             |
|-------------------------|----------------|-----------------------|
| Colchicine cristallisée | un milligramme | quarante milligrammes |

Excipient q.s.

**SORT DU MÉDICAMENT :**

La colchicine absorbée par voie orale subit un cycle entero-hépatique. Elle se fixe sur tous les tissus, principalement la muqueuse intestinale, le foie, les reins, et la rate, à l'exception du myocarde, des muscles squelettiques et des poumons.

Élimination urinaire et fécale (surtout).

**PROPRIÉTÉS :**

- **Anti goutteux :** par diminution de l'afflux leucocytaire, inhibition de la phagocytose des micro cristaux d'urate, d'où freinage de production d'acide lactique et maintien d'un pH local normal, l'acidité favorisant la précipitation des cristaux d'urate qui est le *primus movens* de la crise de goutte.
- **Anti-inflammatoire non spécifique :** par diminution de l'afflux leucocytaire et inhibition de la phagocytose, donc diminution de la réponse inflammatoire.
- **Action antimitotique :** arrêt ou inhibition des divisions cellulaires au stade de la métaphase et de l'anaphase.
- **Autres actions :**
  - augmentation de la résistance capillaire,
  - stimulation de la cortico-surrénale,
  - effet lympholytique entraînant leucopénie avec polynucléose relative, puis agranulocytose,
  - parasymphaticolytique et sympathicomimétique,
  - antiprurigineux,
  - effet diarrhéique par action directe sur l'intestin et sa motricité,
  - malabsorption de la cyanocobalamine,
  - inhibition de l'agréabilité et l'adhésivité plaquet-taires.

**INDICATIONS :**  
Maladie goutteuse

— Accès aigu de goutte : traitement spécifique et le moins toxique, efficace dans 95 % des cas.

— Prophylaxie de la crise aiguë chez le goutteux chronique, diminue la fréquence ou limite l'intensité des crises; efficacité quasi constante.

— Couverture des traitements hypo-uricémiants (urico-éliminateurs, inhibiteurs de la synthèse urique) en prévention des crises aiguës de goutte lors de la mobilisation de l'acide urique.

— Affections inflammatoires veineuses, O.R.L., stoma-tologiques, rhumatismales, efficacité à 60-70 %.

— La colchicothérapie est proposée dans d'autres indications plus rares avec un fort pourcentage d'efficacité : maladie périodique, sclérodermie généralisée, cirrhose hépatique. Ces résultats ont fait l'objet de plusieurs publications françaises et étrangères.

**CONTRE-INDICATIONS :**

Grossesse.

Insuffisance rénale grave.

Cœur sénile, athérosclérose.

**PRÉCAUTIONS :**

En traitement d'attaque :

- surveillance attentive en cas d'insuffisance rénale ou hépato-biliaire;
- utiliser avec ralentisseurs du transit intestinal ou anti-diarrhéique banaux en cas d'apparition de diarrhée ou de colopathie évolutive.

En traitement au long cours aux doses de un demi à deux milligrammes, les complications sont exceptionnelles. Par prudence, dépistage systématique des effets secondaires.

Pas d'interférence médicamenteuse à la différence de la majorité des anti-inflammatoires.

**ACTIONS INDÉSIRABLES :**

Incidents digestifs (4 à 10 %) : diarrhée, nausées, plus rarement vomissements, facilement corrigés par atropiniques et antidiarrhéiques.

Incidents hématologiques exceptionnels : leucopénie, neutropénie.

Alopecie, aux doses très élevées, transitoire; repousse spontanée des cheveux au bout de 3 mois.

Myopathie : un cas décrit dans la littérature.

Azoospermie : exceptionnelle et réversible à l'arrêt du traitement.

Reactions cutanées d'hypersensibilité (purpura, porphyrie cutanée, dermatite vésiculaire) tout à fait exceptionnelles.

**MODE D'EMPLOI et POSOLOGIE :**

— **Maladie goutteuse :**

Accès aigu de goutte : 3 à 4 comprimés par jour les deux premiers jours; puis 2 à 3 comprimés le 3<sup>e</sup> jour, 1 ou 2 comprimés le 4<sup>e</sup> jour et 1 comprimé par jour les 6 jours suivants.

— **Goutte chronique :**

1/2 à 1 1/2 comprimé par jour pendant plusieurs mois ou années, en général 1 comprimé quotidien.

— **Prévention des accès de goutte à l'occasion de traitements hypo-uricémiants :**

En début de traitement, habituellement 1 comprimé par jour pendant plusieurs mois jusqu'à retour de l'uricémie à la normale; à l'arrêt du traitement 1 comprimé par jour pendant plusieurs mois jusqu'à stabilisation du taux de l'uricémie.

— **Dans les affections inflammatoires aiguës :**

3 à 4 comprimés par jour pendant 3 à 4 jours, puis réduire progressivement à 1 comprimé pendant 10 à 15 jours ou 2 comprimés par jour pendant 10 à 20 jours.

— **Dans les affections inflammatoires chroniques :**

1 à 2 comprimés par jour pendant 2 à 3 mois ou 2 comprimés par jour, 10 jours par mois pendant 3 mois.

— **Autres indications :**

Maladie périodique : habituellement 1 comprimé par jour en permanence.

Sclérodermie généralisée : 1 comprimé par jour au long cours.

Cirrhose : 1 à 2 comprimés par jour.

**SURDOSAGE :**

Intoxication rare, mais gravissime (30 % de mortalité) surtout volontaire.

Dose toxique aux environs de dix milligrammes.

**Clinique :**

Latence : 1 à 8 heures, en moyenne 3 heures.

Troubles digestifs : douleurs abdominales diffuses, vomissements, diarrhée profuse entraînant des troubles circulatoires.

Troubles hématologiques : hyperleucocytose, puis leucopénie et hypoplaquetose par atteinte médullaire.

Polypnée fréquente.

Alopecie le 10<sup>e</sup> jour.

Évolution imprévisible. Mort en général le 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> jour par déséquilibre hydroélectrolytique, choc septique.

**Traitement :** pas d'antidote spécifique de la colchicine.

Surveillances clinique et biologique constantes en milieu hospitalier.

Élimination du toxique par lavage d'estomac, puis par aspiration duodénale.

**Traitement uniquement symptomatique :** rééquilibration hydroélectrolytique, antibiothérapie générale et digestive massive.

**TABLEAU A.**

A.M.M. 302 446 1.

Commercialisé avant 1910.

**PRIX : 5,35 F** + 0,35 S.H.P.

Remb. Sec. Soc. à 70 %.

Société d'applications scientifiques et médicales

**Laboratoires HOUDÉ**

15, rue Olivier-Metra — 75980 PARIS Cedex 20

(Tel. : 797-51 09)

## COLCHIMAX

**FORME et PRÉSENTATION :**

Comprimés dragéifiés sous plaques thermoformées : Boîte de 20.

| COMPOSITION :           | p. comp.            | p. boîte            |
|-------------------------|---------------------|---------------------|
| Colchicine cristallisée | un milligramme      | vingt milligrammes  |
| Iodure de tiémounium    | 50 mg               | 1-g                 |
| Phénobarbital           | 15 mg               | 300 mg              |
| Poudre d'opium          | douze               |                     |
|                         | milligrammes        |                     |
|                         | cinquante centièmes | deux cent cinquante |
|                         | de milligramme      | milligrammes        |

Excipient : amidon de maïs, stéarate de magnésium, gomme arabique, sucre, gomme laque, talc, oxyde de titane, gélatine officinale, bleu ponceau V, cire blanche, blanc de baleine, gomme manille, mastic en larmes, térébenthine du Malais, éthylvanilline.

## **2. Posologie et mode d'administration**

### **Posologie**

#### **Accès aigu de goutte**

La posologie doit être adaptée en fonction de l'efficacité obtenue et de la tolérance.

La colchicine est plus efficace quand elle est donnée précocement (de préférence dans les 12 premières heures et jusqu'à 36 heures après l'accès aigu) et des doses faibles doivent être privilégiées.

La dose maximale de colchicine par prise est de 1 mg. Les prises de COLCHICINE OPOCALCIUM par comprimé ou demi-comprimé doivent être réparties dans la journée.

La posologie de 3 mg, représentent la posologie **A NE JAMAIS DEPASSER** et doit être réservée à la prise en charge tardive d'accès aigus pour le 1<sup>er</sup> jour de traitement uniquement.

Dans tous les cas, réduire la posologie en cas de diarrhée et adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale et de facteur de risque de toxicité.

Patients âgés (en particulier > 75 ans) et patients présentant un facteur de risque de toxicité (voir rubrique 4.4).

Il est fortement déconseillé de dépasser la dose de 2 mg de colchicine (en plusieurs prises) le premier jour. Il est recommandé de surveiller la survenue éventuelle de signes d'intolérance (les diarrhées notamment) et de diminuer la posologie si nécessaire.

Réduire la posologie à 0,5 mg de colchicine (1/2 comprimé) en cas de diarrhée.

#### **Prophylaxie des accès aigus de goutte / autre accès aigus microcristallins / maladie de Behçet**

1 mg de colchicine par jour.

Réduire la posologie à 0,5 mg de colchicine (1/2 comprimé) en cas de diarrhée.

Patients âgés (en particulier > 75 ans) et patients présentant un facteur de risque de toxicité (voir rubrique 4.4).

Il est recommandé de commencer à la dose de 0,5 mg de colchicine (1/2 comprimé) par jour et d'adapter la posologie si nécessaire en fonction de la réponse clinique.

#### **Maladie périodique**

##### **Adulte**

1 mg à 2 mg de colchicine par jour.

Il est recommandé d'augmenter la posologie par palier de 0,5 mg (1/2 comprimé) jusqu'à un maximum de 2 mg de colchicine par jour en fonction de la réponse clinique et biologique.

##### **Enfant**

La posologie doit être adaptée en fonction de l'âge :

· Enfant ≤ 5 ans : 0,5 mg de colchicine / jour (demi-comprimé).

· Enfant de 5 à 10 ans : 1 mg de colchicine par jour (1 comprimé).

· Enfant ≥ 10 ans : 1,5 mg de colchicine par jour (1,5 comprimé).

La posologie de colchicine sera augmentée de façon progressive par palier de 0,5 mg jusqu'à un maximum de 2 mg/jour. Toute augmentation de la posologie doit être associée à une surveillance de la tolérance.

#### **Péricardite aiguë idiopathique (premier épisode ou récurrence)**

La colchicine est prescrite en association aux traitements anti-inflammatoires conventionnels (AINS ou corticoïdes).

##### **Adultes**

La dose doit être ajustée au poids du patient.

Pour un poids corporel inférieur à 70 kg (<70 kg), la dose est de 0,5 mg de colchicine (1/2 comprimé) par jour.

Pour un poids corporel supérieur à 70 kg (≥ 70 kg), la dose est de 0,5 mg de colchicine deux fois par jour (1/2 comprimé deux fois par jour)

La durée du traitement est de 3 mois.

##### **Population pédiatrique**

Il existe peu de données sur l'utilisation de la colchicine chez les enfants présentant une péricardite aiguë idiopathique (premier épisode ou récurrence), l'utilisation de la colchicine dans ce sous-ensemble de la population n'est pas recommandée.

## **4.3. Contre-indications**

· Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

· Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), Insuffisance hépatique sévère.

· Association avec un macrolide (sauf spiramycine).

· Association avec la pristnamycine

· Péricardite aiguë idiopathique (premier épisode ou récurrence) survenant au cours de la grossesse du fait de la nécessité de l'association aux traitements anti-inflammatoires conventionnels. Voir rubrique 4.6

Faits marquants 2023 : Prise en charge par colchicine de la goutte : une nouvelle posologie plus faible et un message d'alerte sur les boîtes pour réduire le risque de surdosage

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/prise-en-charge-par-colchicine-de-la-goutte-une-nouvelle-posologie-plus-faible-et-un-message-d-alerte-sur-les-boites-pour-reduire-le-risque-de-surdosage>

# Pharmaco-épidémiologie

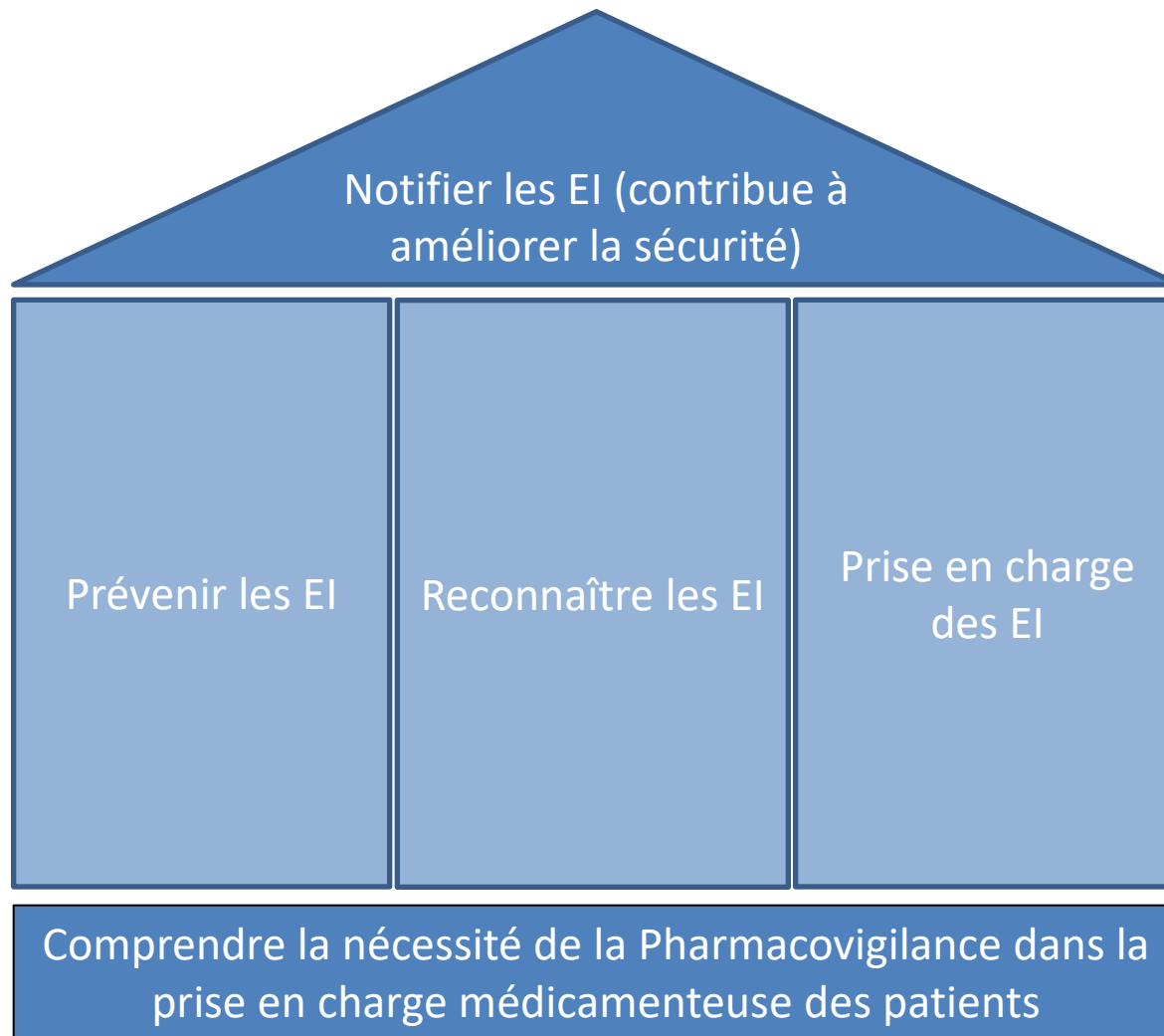
- › Etude de l'**utilisation** des médicaments
- › Etude des **effets bénéfiques** des médicaments
- › Etude des **effets indésirables** des médicaments

**en situation réelle de soins, dans la population**

- › Application des méthodes épidémiologiques
- › **Méthodes de référence** pour l'évaluation post-AMM des médicaments

# Exemples d'applications

- Contraceptifs oraux de 3ème génération et thrombose
- Hormonothérapie de substitution et cancer du sein
- Vaccination contre l'hépatite B et sclérose en plaques
- Surveillance avec signaux potentiels des vaccins anti-Covid



D'après van Eekeren et al. 2018

## Vrai ou faux ?

- En Pharmacovigilance, une petite série de cas correctement décrits suffit souvent à faire émerger des signaux pertinents
- De plus en plus d'autorisations de mise sur le marché sont accordées sur une base insuffisante, avec la promesse d'une évaluation complétée après commercialisation
- On estime que seulement 1 à 10% des effets indésirables graves sont notifiés
- Seuls les médecins ont l'obligation de déclarer au CRPV tout effet indésirable inattendu susceptible d'être lié à un médicament
- Le Vidal constitue une source d'information complète sur les médicaments



[@Reseau CRPV](#)

CRPV NANTES

[pharmacovigilance@chu-nantes.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-nantes.fr)

**02 40 08 40 96**