



Déclaration des effets secondaires des antibiotiques où en sommes-nous ?

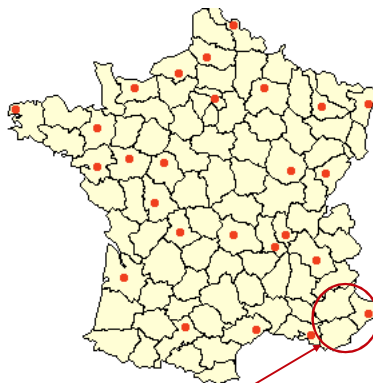
Dr Delphine Viard
 Centre Régional de Pharmacovigilance de NICE - Alpes - Côte d'Azur
 29 Mars 2019



La pharmacovigilance en France

31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)

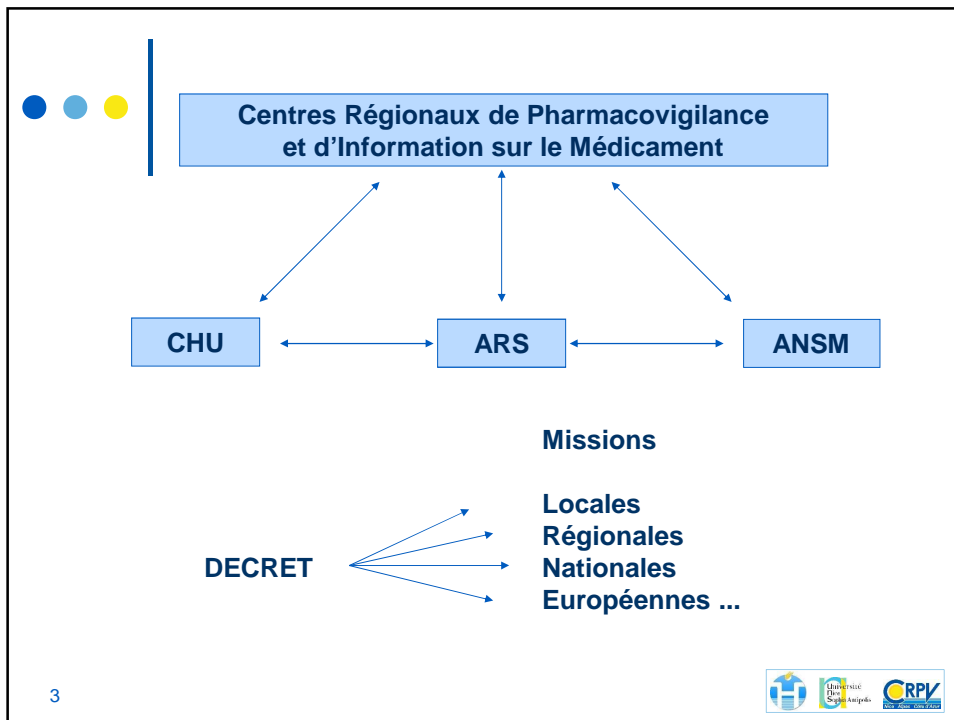
CRPV de Nice (1983)
 ≈ 2,3 millions d'habitants
 Alpes Maritimes
 Var
 Hautes Alpes



- | | | | | | | | |
|------------------|-----------|-------------|---------------|------------|-------------|-------|----------|
| AMIENS | ANGERS | BESANCON | BORDEAUX | BREST | CAEN | | |
| CLERMONT-FERRAND | CRETEIL | DIJON | GRENOBLE | LILLE | LIMOGES | | |
| LYON | MARSEILLE | MONTPELLIER | NANCY | NANTES | NICE | PARIS | POITIERS |
| REIMS | RENNES | ROUEN | SAINT-ETIENNE | STRASBOURG | TOULOUSE | TOURS | |

2






● ● ● | Pourquoi la pharmacovigilance ?

- Insuffisance des essais cliniques
 - Conditions d'utilisation cadrées, limitées
- Effets indésirables peu fréquents

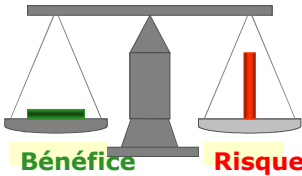
Incidence attendue de l'EI	Nombre de sujets nécessaires	
	1 an	3 mois
1/10 000	30 000	65 000
1/1000	3000	6 500

→ Intérêt de centraliser les cas

5




● ● ● | Pourquoi la pharmacovigilance ?



- Evaluation, amélioration du bénéfice / risque
- Echelon individuel et « populationnel »

6



Notification des effets indésirables (EI)

- **Obligation** réglementaire pour les dentistes, médecins, pharmaciens, sage femmes (art L. 5121-25 et R. 5121-161 CSP)
- Possibilité pour les autres professionnels de santé, patients, association de patients
- Tout EI **suspecté**
- Quelles que soient les conditions d'utilisation (erreurs médicamenteuses, abus, mésusage, surdosage...)
- Notification **spontanée**

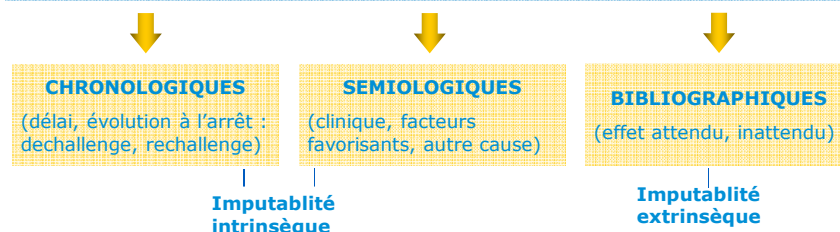
7



Evaluation de l'imputabilité

Evaluation de la relation causale entre une prise médicamenteuse et un effet indésirable rapporté

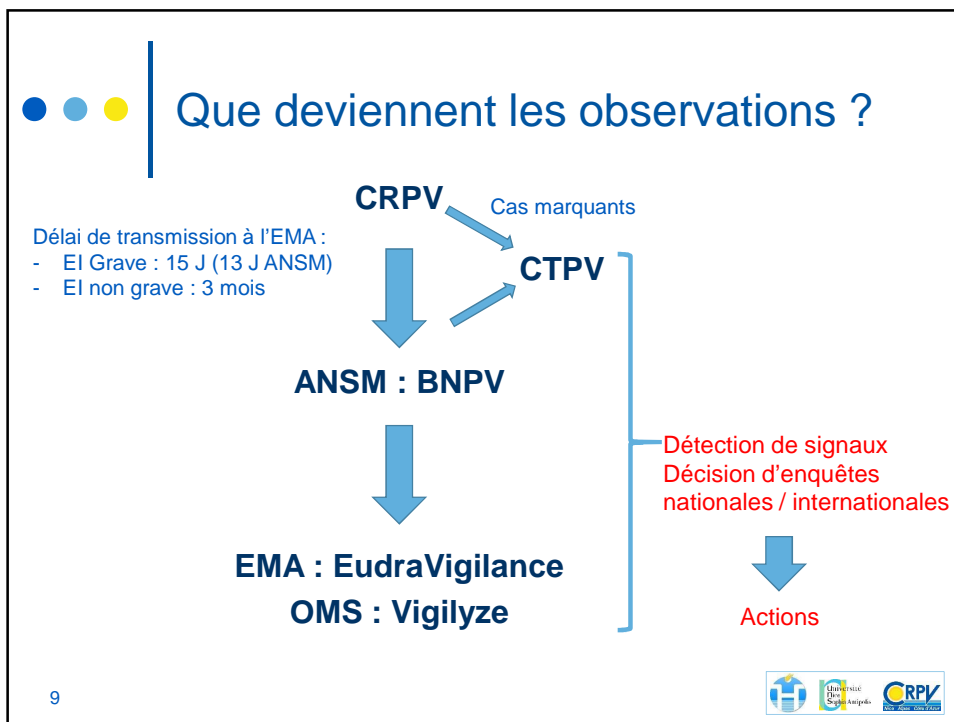
Utilisation par les CRPV et par les Laboratoires pharmaceutiques de la « Méthode d'Imputabilité » française basée sur les critères :



→ Nécessité d'observations détaillées

8







Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012014083

Séance du 23 septembre 2014 de 09h30 à 17h00 en salle 1 & 2

Enquête officielle de Pharmacovigilance relative à l'ensemble des cas d'effets indésirables rapportés avec les spécialités à base de nitrofurantoïne, avec une attention particulière sur les effets hépatiques et les effets pulmonaires (FURADANTINE®)

COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE

« Evaluation du traitement antibiotique des infections urinaires » N° 1

Séance du 19 Janvier 2015 de 13h30 à 18h30 – salle A011

Question posée N°2	Compte tenu de l'actualisation du profil de risque de la nitrofurantoïne suite à un suivi récent d'enquête nationale de pharmacovigilance, précision du niveau actuel du rapport bénéfice-risque de cet antibiotique, discussion sur un renforcement de la minimisation des risques au travers du libellé d'AMM, considérations sur le schéma d'administration actuel
--------------------	---

Nitrofurantoïne : rappel sur le respect des indications et le bon usage - Point d'Information

26/05/2016

L'ANSM a mis en évidence la persistance d'une utilisation hors du cadre restrictif de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la nitrofurantoïne, de l'ordre de 60 % des prescriptions. Elle souhaite donc renforcer l'information concernant le bon usage de cet antibiotique dont les indications avaient déjà été restreintes en 2012 du fait d'effets indésirables pulmonaires et hépatiques graves rapportés. Il est ainsi rappelé que la nitrofurantoïne est réservée au traitement des infections urinaires sous quatre conditions : en traitement curatif et non prophylactique, pour des infections documentées, uniquement chez la femme et non chez l'homme, et pour une durée brève (5-7 jours).

20



CT012017083
18/09/2017
Direction de la Surveillance
M.Patrick Maison



Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012017083
Séance du mardi 12 Septembre 2017 de 09h30 à 13h00 en salles 1&2

Nom du dossier	Enquête de pharmacovigilance : Amoxicilline IV & risque de cristallurie et d'atteinte rénale
Dossier Produit – Substance (Europe)	
Direction en charge du dossier	Direction INFHEP / Pôle Antibio-Vaccins
CRPV en charge du dossier	CRPV de Paris Henri Mondor
Références documentaires	
Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV de Paris Henri Mondor)	
Enquête de pharmacovigilance : Amoxicilline IV & risque de cristallurie et d'atteinte rénale	

Rappel du bon usage de l'amoxicilline injectable pour diminuer le risque de cristalluries - Point d'information

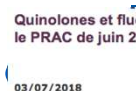
28/02/2018

Le risque de survenue de cristalluries est connu lors d'un traitement par amoxicilline. Il est principalement rapporté avec les formes injectables, avec ou sans acide clavulanique, en curatif ou en antibioprophylaxie.

Depuis 2010, le nombre de cas rapportés au réseau des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) augmente. Une enquête de pharmacovigilance a donc été réalisée pour rechercher notamment les facteurs favorisant la survenue d'une cristallurie chez un patient traité par amoxicilline sodique (injectable).

11





Quinolones et fluoroquinolones : retour d'information sur le PRAC de juin 2018 - Point d'Information

03/07/2018

Lors de sa réunion mensuelle, qui s'est tenue du 11 au 14 juin 2018 à Londres, le Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a poursuivi l'arbitrage concernant les quinolones et fluoroquinolones en organisant une audition publique.

Quinolones et fluoroquinolones et risque d'effets indésirables durables, handicapants et potentiellement irréversibles touchant principalement les muscles, les articulations et le système nerveux – Article 31

Pour les autres fluoroquinolones et quinolones, le PRAC a adopté les recommandations suivantes :


1. Ne pas utiliser les quinolones et les fluoroquinolones :

- pour traiter des infections qui pourraient s'améliorer sans traitement ou qui ne sont pas graves (telles que les infections de la gorge) ;
- en prophylaxie dans la diarrhée du voyageur ou les infections récurrentes des voies urinaires inférieures ;
- pour traiter des patients ayant déjà présenté des effets indésirables graves avec un antibiotique fluoroquinolone ou quinolone ;
- pour traiter les infections légères ou moyennement graves, à moins que d'autres médicaments antibactériens couramment recommandés pour ces infections ne puissent pas être utilisés.

2. Utiliser avec prudence les quinolones et les fluoroquinolones :

- chez les personnes âgées, les patients souffrant de troubles rénaux, les patients ayant subi une transplantation d'organe ou ceux traités par un corticostéroïde systémique, en particulier. Ces patients présentent un risque plus élevé de lésion des tendons causée par les antibiotiques fluoroquinolones et quinolones.

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM




INFORMATIONS
SECURITE PATIENTS


Octobre 2018

Fluoroquinolones par voie systémique ou inhalée : risque de survenue d'anévrisme et de dissection aortique

Lettre aux professionnels de santé



12





CRPV NICE : BILAN 2018

Effets indésirables des antibiotiques

13

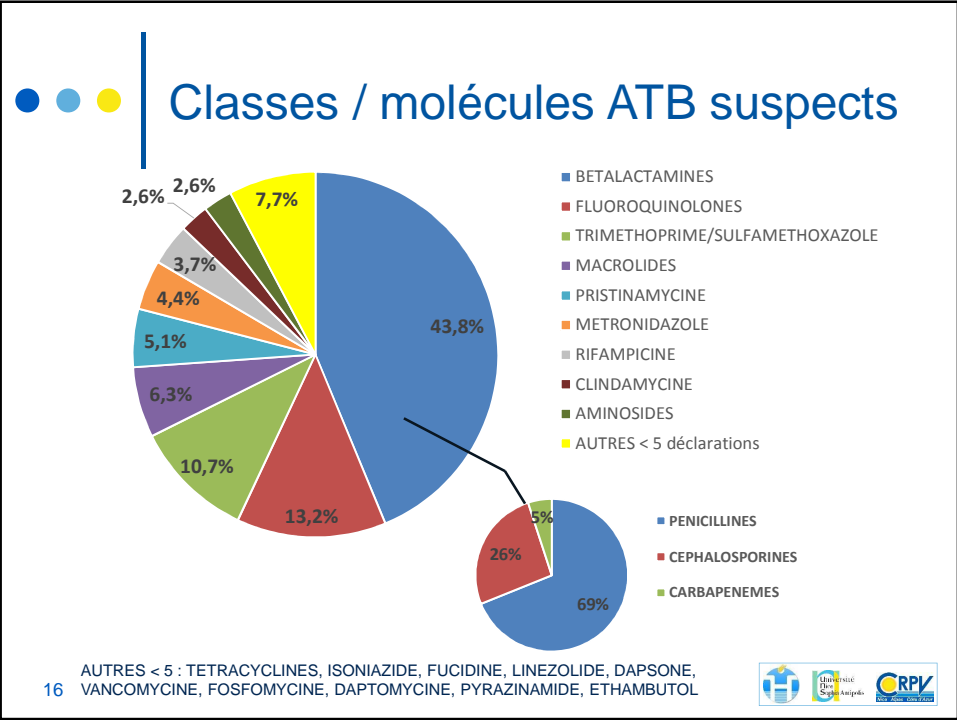
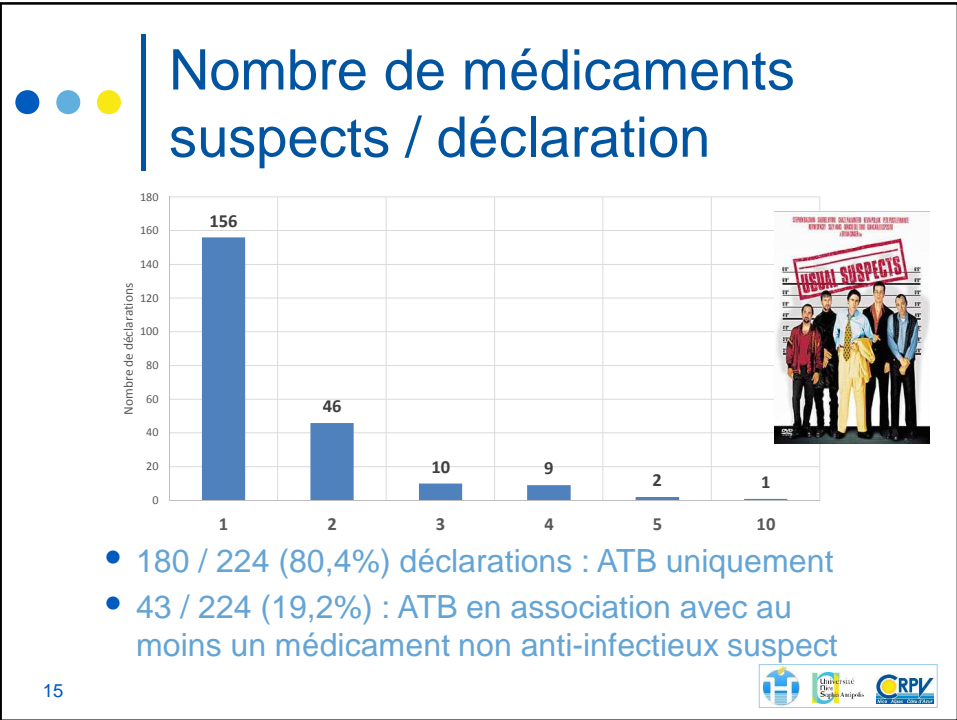


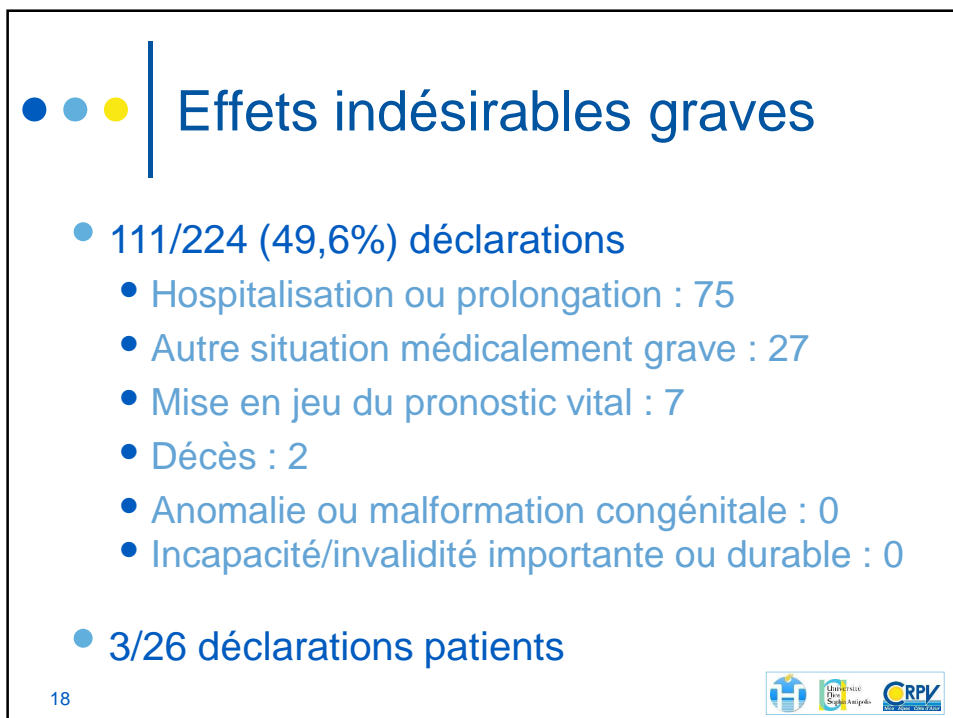
Notifications 2018 relatives aux antibiotiques

- 224 / 1743 (12,9%) déclarations
- Soit 422 effets indésirables
- 2^{ème} classe après les anticoagulants

14







● ● ● | Effets indésirables graves

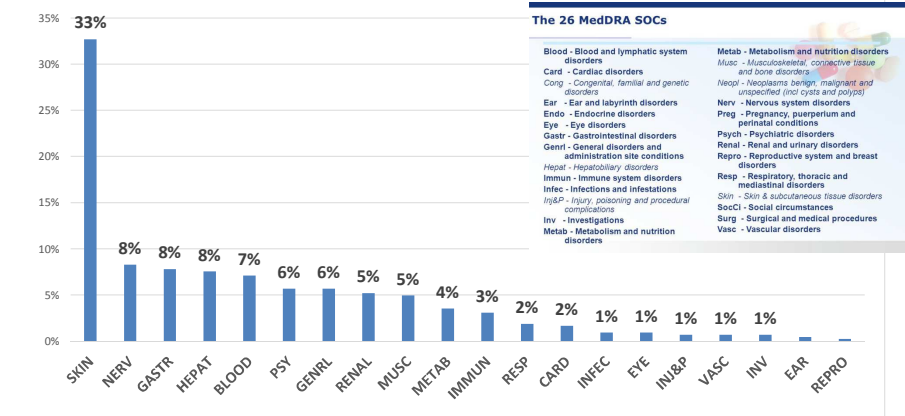
- Mise en jeu du pronostic vital
 - 4 chocs anaphylactiques
 - Amox/ac clav
 - Ceftazidime
 - Cefazoline
 - Piperacilline/tazobactam, amikacine et vancomycine
 - Insuffisance rénale aigue, encéphalopathie et thrombopénie et surdosage en vancomycine, céfépime, rifampicine
 - Agranulocytose sous Thrimethoprime/smtx
 - Hyperkaliémie sous Thrimethoprime/smtx
- Décès
 - Torsade de pointe et ACR sous levofloxacine
 - SDMV et surdosage méropénème (nouveau né)



19

● ● ● | Type d'effets indésirables (N = 422)


SOCs disorders



SOC	Percentage
SKIN	33%
NERV	8%
GASTR	8%
HEPAT	8%
BLOOD	7%
PSY	6%
GENRL	6%
RENAL	5%
MUSC	5%
METAB	4%
IMMUN	3%
RESP	2%
CARD	2%
INFECC	1%
EYE	1%
INJ&P	1%
VASC	1%
INV	1%
EAR	1%
REPRO	1%

The 26 MedDRA SOCs

- Blood - Blood and lymphatic system disorders
- Card - Cardiac disorders
- Cong - Congenital, familial and genetic disorders
- Ear - Ear and labyrinth disorders
- Endo - Endocrine disorders
- Eye - Eye disorders
- Gastr - Gastrointestinal disorders
- Genrl - General disorders and administration site conditions
- Hepat - Hepatobiliary disorders
- Immun - Immune system disorders
- Infc - Infections and infestations
- Inj&P - Injury, poisoning and procedural complications
- Inv - Investigations
- Metab - Metabolism and nutrition disorders
- Metab - Metabolism and nutrition disorders
- Musc - Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders
- Neopl - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
- Nerv - Nervous system disorders
- Preg - Pregnancy, puerperium and perinatal conditions
- Psych - Psychiatric disorders
- Renal - Renal and urinary disorders
- Repro - Reproductive system and breast disorders
- Resp - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
- Skin - Skin & subcutaneous tissue disorders
- SocC - Social circumstances
- Surg - Surgical and medical procedures
- Vasc - Vascular disorders




20

Effets indésirables dermatologiques N = 136

- Eruptions +++
 - 14 urticaires
 - 3 PEAG
 - Metronidazole
 - Ceftriaxone + roxithromycine
 - Piperacilline tazobactam + ranitidine
 - 3 érythèmes polymorphes
 - 2 avec amox acide clav
 - amox + ibuprofène + paracetamol
 - 2 DRESS
 - Cefotaxime
 - Fucidine / pristinamycine + 8 autres non ATB
- 1 purpura vasculaire
 - Bactrim®
- 1 photosensibilisation
 - Ciprofloxacine + ceftazidime


21



Effets indésirables neurologiques N = 35

- Convulsions : 4
 - 3 fluoroquinolones
 - 1 bêta lactamines (céfazoline / pipéracilline)
- Troubles de la conscience : 3
 - 1 macrolide
 - 1 coma avec bêta lactamines (céfazoline / pipéracilline)
 - 1 encéphalopathie céfépime / levofloxacine
- Paresthésies/douleurs neurologiques : 3
 - Dexambuthol®
 - Ofloxacine / amoxicilline
 - Métronidazole

22



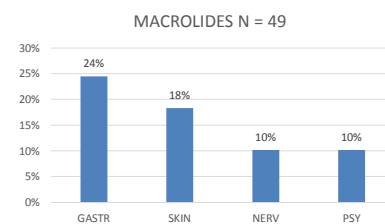
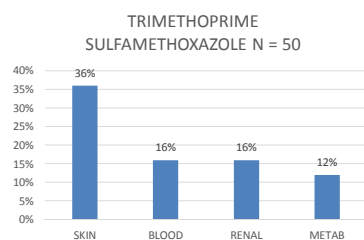
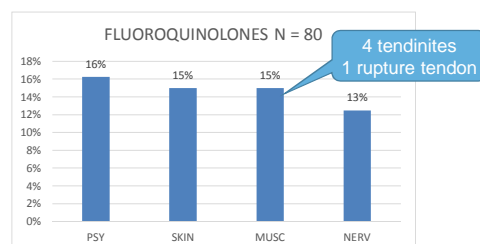
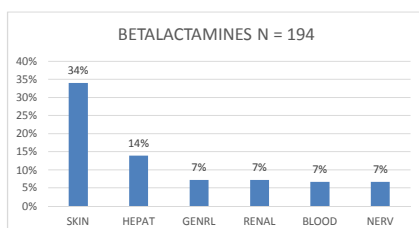
Effets indésirables hématologiques N = 29

- 2 pancytopénies
 - Bactrim® +/- neuroleptiques
- 2 agranulocytoses
 - Bactrim® +/- piperacilline/tazobactam
- 7 neutropénies
- 6 thrombopénies
- 4 anémies
- 4 hyperéosinophilies

23

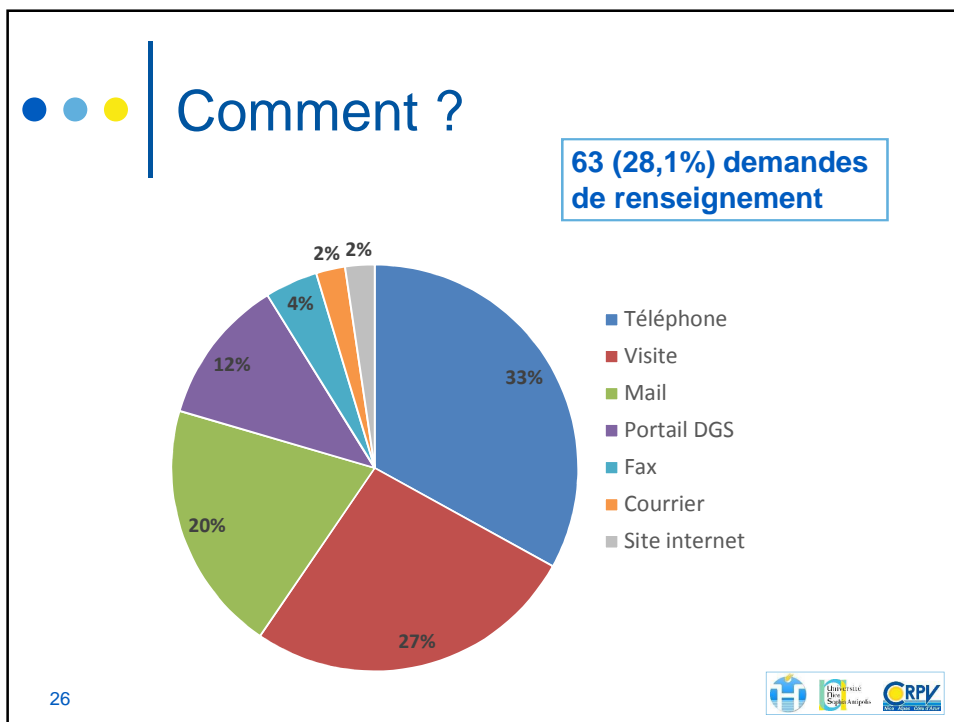
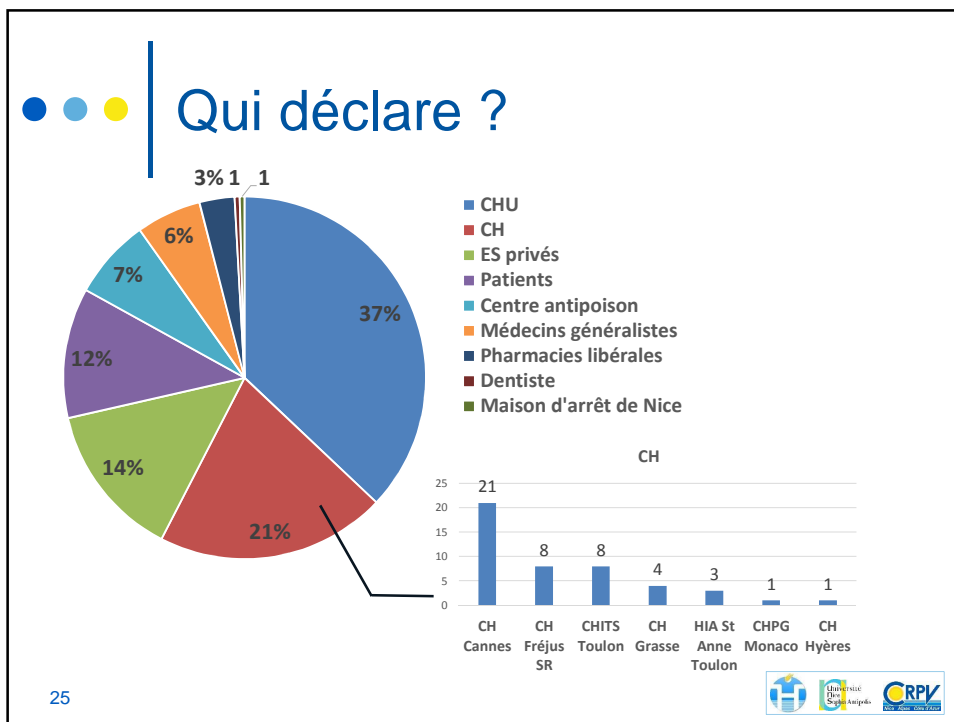


Type d'EI par principales classes/ATB suspects



24





Conclusion

- Sous notification
- Déclarer les effets indésirables
 - Surtout les EI graves et inattendus
 - Une bonne notification = renseignements précis
- Demandes de renseignement / Avis
- Centre d'information
 - Transmission d'alertes
 - Bulletin d'information trimestriel

27



Pharmacovigilance
Provence-Corse-Alpes-Côte d'Azur

CRPVs
Marseille-Provence-Corse
et Nice-Alpes-Côte d'Azur

Bulletin d'information
trimestriel n°26
Avril-mai-juin 2018

- Bulletin électronique gratuit
- Envoi trimestriel par mail
 - Vos observations
 - Points d'informations

VOS OBSERVATIONS AU CRPV

Antibiothérapie et néphrotoxicité

Azathioprine-allopurinol : attention à la pancytopénie

Une erreur de voie d'administration du Vaccin Prévenar 13®

Un choc anaphylactique au bleu patenté

LE POINT SUR

Vaccination antigrippale chez l'enfant : quelques clarifications

NOUS AVONS LU POUR VOUS

Les céphalosporines, des effets indésirables neurologiques mais aussi psychiatriques pouvant être fatals

Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle

28



Contactez-nous :



4, Av Victoria, CHU de Nice - Hôpital de Cimiez

Tel: 04 92 03 47 08

Fax : 04 92 03 47 09

pharmacovigilance@chu-nice.fr

Site internet : www.pharmacovigilance-nice.fr

