

Quelle Pharmacovigilance pour les produits de contraste ?

Dr Agnès Lillo-Le Louët

*Centre Régional de Pharmacovigilance
Paris-HEGP*

Module Produits de contraste 26/02/2016

« Poids » des effets indésirables des médicaments (EIM)

- 5% des Hospitalisations sont dues à un EIM,
- 5% des patients hospitalisés présentent un EIM,
- Les EIM sont la 5^{ème} cause de décès hospitaliers,
- Le coût des EIM à l'échelle de l'Union Européenne est de 79 billions/an.

Idées reçues sur la pharmacovigilance

« Pourquoi déclarer les effets indésirables des médicaments ? Il y a la monographie Vidal.... C'est compliqué et ne sert à rien.... C'est obligatoire ? »

Pourtant, les « utilisateurs » du médicament sont les acteurs majeurs du système : la connaissance sur le médicament évolue !

- Les cas transmis au système constituent l'alerte ascendante
- En réponse = Alerte descendante = information transmise aux professionnels de santé, soit par le centre de pharmacovigilance ou le laboratoire, soit par les autorités

Réponse = alerte descendante



Pourquoi déclarer ? = alerte ascendante

Pharmacovigilance (1)

- Vigilance sanitaire centrée sur le médicament,
- Basée sur les déclarations des professionnels de santé et des **patients**,
- En France, réseau de centres régionaux, coordonnés par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM),
- Connexion avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et les systèmes nationaux ; coordination par deux comités (PRAC et CHMP),
- AMM européennes majoritaires.

Pharmacovigilance (2)

- Effets indésirables médicamenteux survenant aux posologies normalement utilisées chez l'Homme, lors de mésusage ;
 - Evènements indésirables, erreurs médicamenteuses, surdosages, abus ;
 - Bon Usage du médicament, Conseil thérapeutique...
- ➔ Discipline clinique, centrée sur le médicament,
Analyse d'évènements cliniques.

Un effet indésirable médicamenteux c'est ...

- Simple comme un coup de téléphone, un mail,..
- Un patient, un effet, un médicament, un déclarant = quelques minutes suffisent !!
- Le cas est déclaré dans la base nationale de Pharmacovigilance et vous recevez un courrier de réponse.. (délai et modalités variables)

Définition de l'effet indésirable



étendue

Réactions nocives et non voulues résultant de l'utilisation autorisée aux posologies normales mais aussi celles résultant des **erreurs médicamenteuses** et d'une **utilisation non conforme à l'AMM (mésusage, abus)**

La **suspicion d'effet indésirable** = lien de causalité entre médicament et effet indésirable est une possibilité raisonnable, **suffit à justifier une notification.**

Déclaration patient



Nouveauté

Les patients sont aussi bien placés pour signaler les effets indésirables présumés des médicaments.

Il faut donc :

- encourager à signaler les effets indésirables présumés aux autorités nationales compétentes
- mettre à leur disposition des méthodes de notification, (télé déclaration)

le patient et les associations
= acteurs du système de pharmacovigilance

Qui déclare en Pharmacovigilance ?

**Acteurs du système national de pharmacovigilance
(Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012, Art
R.5121-153):**

L'ANSM

LES CRPV

*LES **PROFESSIONNELS DE SANTE***

LES ENTREPRISES PHARMACEUTIQUES

LES PATIENTS ET ASSOCIATIONS DE PATIENTS

Comment déclarer ?

Document officiel : Fiche CERFA

Compte-rendu d'hospitalisation ou de consultation

Courrier

Téléphone avec validation écrite *a posteriori*

e-mail

... *Visite / Déplacement sur site*

Données minimales :

= 1 patient, 1 EI, 1 médicament, 1 notificateur

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

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veille à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

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

Saisir le numéro du département (ex : 01)

Description de l'événement indésirable et de son évolution

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

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

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

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

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

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

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

* Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'événement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit événement.

* Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

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



Hôpital européen Georges-Pompidou

Plateforme télématique pour la pharmacovigilance d'Ile de France.

<https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/>

[Glossaire](#) [Agenda](#) [Contact](#) [FAQ](#)



Pharmacovigilance
d'Ile de France

[Signalons](#) [Échangeons](#) [Communiquons](#)



Grand Public



Professionnels de santé

> Accéder à votre espace de dialogue

Identifiant

Mot de passe

OK

[Inscription](#)

[Mot de passe oublié](#)

[Qui sommes-nous ?](#)

[Effets indésirables médicamenteux](#)

[Informations sur le médicament](#)

[Liens utiles](#)



Professionnels de santé

- > **Créez votre compte**
et bénéficiez d'un espace de dialogue privilégié avec Le CRPV
- > **Déclarez un effet indésirable**
- > **Posez une question**



Grand Public

- > **Informez vous**
- > **Déclarez un effet indésirable**
- > **Posez une question**

Alertes



Modification du dosage de l'oseltamivir (TAMIFLU®) suspension buvable

12/11/12



Praxinor, comprimé pelliculé - Merck Serono - Retrait de lot

06/11/12



Surveillance biologique de la fonction hépatique et traitement antidépresseur par Valdoxan®

12/10/12



Règles de prescriptions et de délivrances du chlorhydrate de méthylphénidate

18/09/12



Le bon usage de Soriatane® (acitrétine) chez la femme

12/06/12



Restriction de prescription de la minocycline

12/06/12

[Voir toutes les alertes](#)

Brèves de Pharmacovigilance



Les anticoagulants en France en 2012 (1)

Publié le 04/01/13

Les anticoagulants sont des médicaments indispensables dans la prise en charge de pathologies thrombotiques (fibrilla...

[Lire la suite](#)



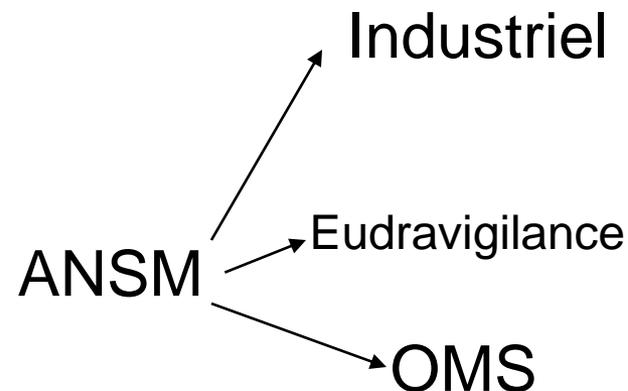
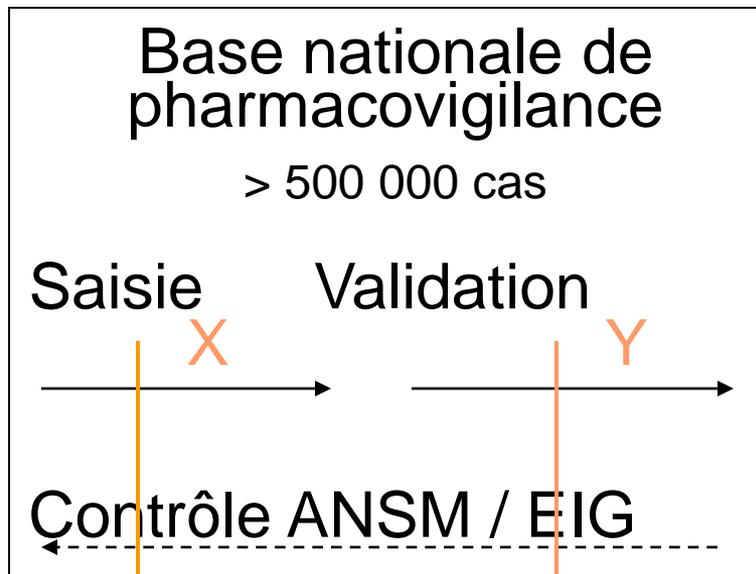
Contraceptifs oraux combinés et risque de thrombose veineuse. La prescription des contraceptifs de 2ème génération est recommandée

Publié le 03/01/13

D'après une revue de la littérature², le risque de thrombose veineuse est 2 fois plus élevé chez les femm...

Devenir d'une notification d'EI

Déclaration
d'EI au CRPV



décret

MDS

EIG

EING

24 heures

15 jours

< 90 jours

Procédures HEGP

24 heures

24h MDS et ≤ 1 semaine

+ courrier de retour au notificateur documenté par bibliographie



Hôpital européen Georges-Pompidou

SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Fiche N° : PB20120844 (0)

N° Local :

Centre de : PARIS HEGP

Dossier :

Type : Effet indésirable

Date de notification : 29/10/2012

Date dernière information : 06/11/2012

PATIENT

Age : 41 ans

Sexe :

Taille :

Poids :

Antécédent(s) :

Cause(s) de décès :

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Gravité : NG

Date de survenue	Code	Libellé (MedDRA LLT)	Evolution
31/07/2012	10015150	Erythème	Guérison sans séquelle
31/07/2012	10067723	Plaques cutanées	Guérison sans séquelle

MEDICAMENT(S)

IOMERON 400 (400 mg d'Iode/mL), solution injectable

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	IV	40 ml	1 Prise unique	31/07/2012	31/07/2012	1 j		Inc.	3	3	1	3	3	Suspect

Indication(s)

COMMENTAIRES

Description du cas:

Patient né le 01/01/1971 (sexe non précisé) qui reçoit 40 ml de Iomeron 400 le 31/07/2012 suivi de l'apparition de rougeur et de petites plaques au niveau de la tête et du cou. Atténuation avec injection IV d'un antihistaminique.

Commentaires du notificateur :

Antécédent du patient :



20 - 40 Rue Leblanc
75906 Paris Cedex 15

DEPARTEMENT DE
PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE

CENTRE REGIONAL
DE PHARMACOVIGILANCE

Dr Agnès LILLO-LE LOUET
agnes.lillo-lelouet@egp.aphp.fr
Tél. : 01 56 09 39 60

Dr Christine LE BELLER
christine.lebeller@egp.aphp.fr
Tél. : 01 56 09 56 31

Attachés
Dr Sadika HESSAINE
sadika.hessaine@egp.aphp.fr
Dr Virginie FULDA
virginie.fulda@egp.aphp.fr
Dr Roya NILI
Dr Marion LOTTMANN
marion.lottmann@egp.aphp.fr
Dr Agnès ROUZES
agnes.rouzes@egp.aphp.fr

Tél. : 01 56 09 39 88

Recherche Clinique
Isabelle GAUTIER

Télécopie directe : 01 56 09 56 67

Secrétariat
Laurence CHRETIEN
Tél. : 01 56 09 39 91
Télécopie : 01 56 09 39 92

e.mail : crpv.hegp@egp.aphp.fr



Paris, le 20/11/2012,

Chère Amie,

Nous te remercions de nous avoir déclaré des effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament. Il s'agit de Monsieur ou Madame MES... F., né(e) le 01/01/1971, qui a présenté un érythème au niveau de la tête et du cou après injection de 40 mL de Ioméron® 400 le 31/07/2012. L'évolution a été favorable après injection d'antihistaminique.

Cette observation a été prise en compte de manière anonyme dans la base de données nationale de pharmacovigilance et transmise à l'ANSM sous le numéro PB20120844. Tu trouveras ci-joint la fiche informatisée correspondante.

L'Ioméron® est un monomère tri-iodé non ionique de basse osmolalité. Les produits de contraste iodés (PCI) injectés par voie intraveineuse sont très largement utilisés en imagerie diagnostique [Tramer MR et al. *Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review. BMJ 2006*] et peuvent être fréquemment à l'origine d'effets indésirables. Les manifestations d'hypersensibilité les plus communes sont immédiates, apparaissant dans l'heure suivant l'injection et ont conduit à développer des prémédications prophylactiques. Cependant, des réactions plus tardives survenant une heure à une semaine après l'administration sont aussi décrites [Christiansen C. *Delayed allergy-like reactions to X-ray contrast media: mechanistic considerations. Eur Radiol 2000*]. La fréquence de survenue est plus élevée avec les dérivés ioniques de forte osmolalité par rapport aux non ioniques de faible osmolalité. Les manifestations cliniques de ces réactions retardées sont majoritairement cutanées à type de prurit, éruption maculopapuleuse, urticaire, angioedème. Ces atteintes restent modérées et souvent transitoires ou d'évolution spontanément favorable ou sous traitement par antihistaminiques ou corticoïdes. L'évolution est favorable en 1 à 7 jours après l'apparition. Des atteintes cutanées plus sévères peuvent cependant être observées : érythème polymorphe, érythème pigmenté fixe, vasculite cutanée... Beaucoup plus rarement d'autres symptômes à type d'éternuements, dyspnée, œdème laryngé, vertiges, tachycardie et hypotension, nausées ont été rapportés isolés ou en association à l'atteinte cutanée. Le principal facteur de risque de survenue de ces réactions retardées étant un antécédent d'intolérance à un produit de contraste iodé ou un terrain allergique.

L'intolérance aux produits de contraste iodés n'est pas dépitabile par la pratique des tests à l'iode. Cependant afin de confirmer une allergie le dosage d'histamine, de tryptase et d'IgE spécifique au décolor immédiat de la réaction médicamenteuse est utile quand les conditions cliniques le permettent. De plus à distance de l'épisode soit environ 6 semaines ; des tests cutanés avec un panel de produits de contrastes iodés peuvent être réalisés dans un but diagnostique et d'alternative thérapeutique [Anaphylaxis to iodinated contrast material : nonallergic hypersensitivity or IgE-mediated allergy ? Trcka J and Al. *American journal of roentgenology, 2008* -

Hypersensitivity to iodinated radiographic contrast agents: Diagnostic work up. C. Mouton-Faivre. Revue française d'allergologie et d'immunologie Clinique, 2007].

En ce qui concerne le diagnostic, la réalisation de tests cutanés par un allergologue pourrait être pertinente chez ce patient, en permettant de confirmer le rôle du PCI et d'identifier les alternatives possibles. Dans l'attente de ces résultats et en cas de nécessité de réadministration d'un PCI, il veut mieux changer de produit de contraste iodé tout en conservant un PCI de basse osmolalité avec une structure différente, tel le Visipaque®, qui est un dimère non-ionique hexa-iodé. Une prémédication par les corticoïdes pourrait être envisagée avant l'injection de PCI.

Merci de transmettre une copie du présent courrier ainsi que la fiche dense à la personne qui a déclaré cet effet indésirable, à savoir Monsieur [redacted] et de nous transmettre le sexe du patient.

Nous restons à ta disposition pour toute information complémentaire.

Amicalement,

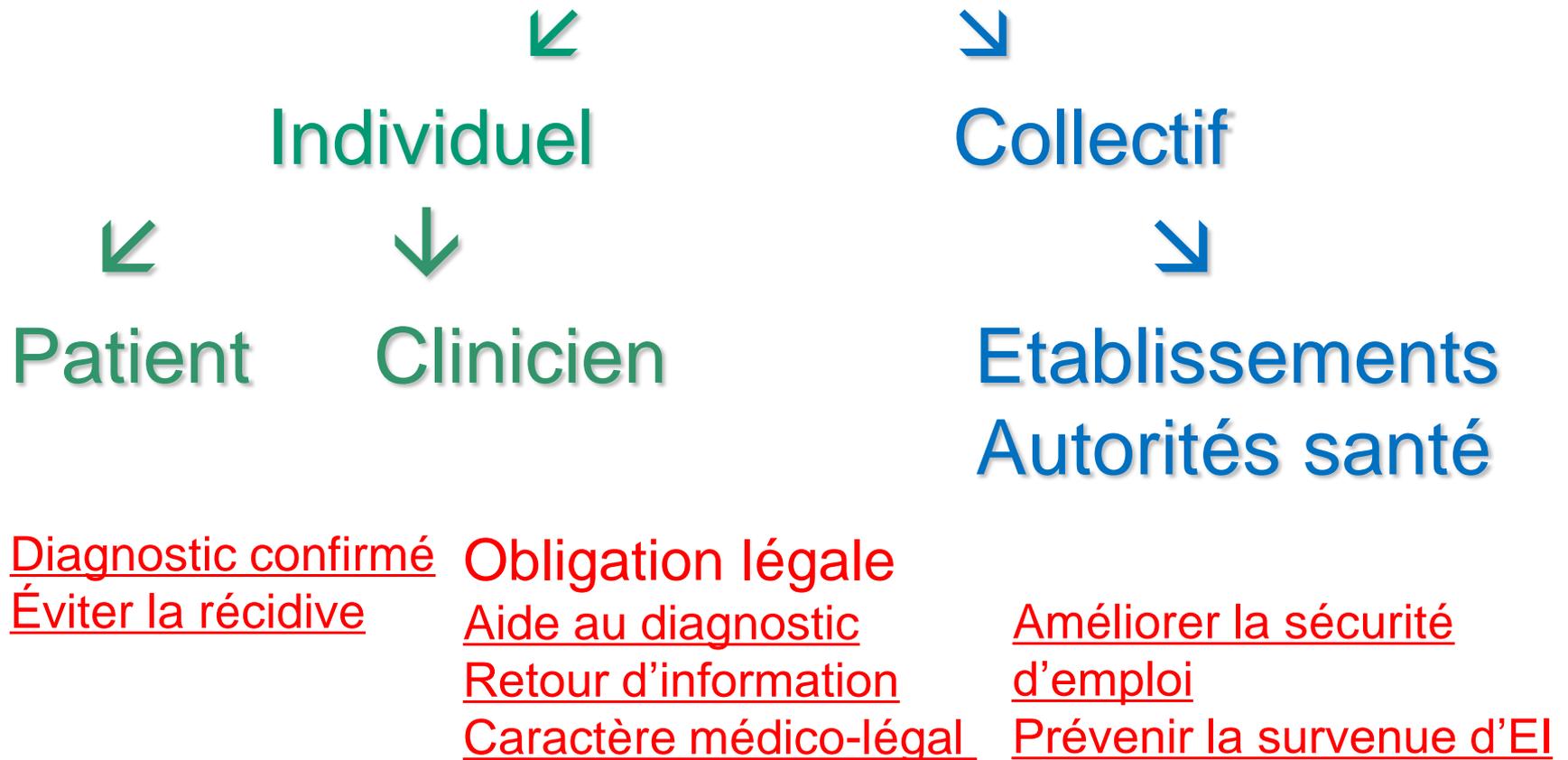
Dr S. Hessaïne

Dr C. Le Beller

Déclarations impliquant un PCI au CRPV : bilan 2015.

- 1302 déclarations en 2015 ; 1016 (78%) ont un critère de gravité, dont 59 décès.
- Les PCI représentent 23 dossiers/1303 soit environ 2% du total des cas transmis.
- Un décès (ACR sur probable choc anaphylactique) ; un avortement (mère exposée à 2 injection de Dotarem et ITG pour malformation)
- Des réactions immédiates, dont deux chocs ; Une réaction retardée ;
- Un cas de phlébite - Un cas d'extravasation - Des vomissements.

Intérêts de la pharmacovigilance



Pharmacovigilance des Produits de contraste (PC) - 1

- Très bonne tolérance.
- La plupart des effets indésirables observés sont non graves et gérés par le service de radiologie,
- Les effets graves sont exceptionnels (0,004%)^{1,2}
- Recommandations :
 - Minimiser le risque = identifier les patients à risque,
 - Etre prêt à traiter l'effet,
 - Procédures et matériels à jour...

^{1,2} Katayama H et al, Radiology 1990 –
Hunt CH et al, AJR Am J Roentgenol 2009

Points à connaître/ discuter

- Réactions allergiques / Réactions pseudo-allergiques,
 - Réactions immédiates / retardées,
 - Effets sur la fonction rénale,
 - Comparaison des différents produits,
 - Réactions croisées,
 - Extravasation,
 - Erreurs médicamenteuses,
 - Exposition pendant la grossesse.
-
- Mais autres effets inconnus ?
 - Changement de fréquence, de gravité des EI ?

Allergie et PC

- Faire le diagnostic ++
- Tracer l'information dans le dossier médical (produit, effet)
- Informer le patient
- Suivre les résultats des examens complémentaires
- Prévenir = connaître la réaction initiale
- Abandon de la notion d'allergie à l'iode !!

- *Intérêt de la déclaration de PV*

Néphropathie et PC

- Guidelines régulièrement mises à jour
- Des facteurs de risque identifiés, certains plus ou moins documentés
- **Sous-estimation et sous-notification, voire banalisation par les cliniciens**
- Traçabilité dans le dossier médical (produit et effet)
- Prévenir : définir la CAT avant l'examen.

- *Intérêt de la déclaration de PV*

Erreurs médicamenteuses liés aux PC-1

Enquête américaine entre 2000 et 2004

2,032 cas d'erreurs médicamenteuses recensés, émanant de 315 hôpitaux et cliniques en rapport avec des produits utilisés en radiologie.

81% des erreurs ont concerné le patient et 12% ont été à l'origine d'un effet indésirable.

Santell JP, Hicks RW, Cousins DD.
MEDMARX Data Report:
A Chartbook of 2000-2004
Findings from Intensive Care Units and Radiological services.
Rockville, Md: 2005.

Erreurs médicamenteuses liées aux PC-2

- Analyse de toutes les erreurs d'administration intraveineuse rapportées à un centre antipoison en Allemagne entre 01/2000 et 06/2010
78 cas analysés, **9 cas liés PC (11 cas, 5%)**, puis fer (7 cas, 9%) et phénytoïne (4 cas, 5,1%),
Effets observés : réactions locales.

Bloch-Tetelbaum et al,
Medication wrong route administration: a poison center-based study.
Exp Opin Drug Saf 2013

Contrast Media Controversies in 2015:

- Constatation d'une différence d'appréciation du risque lié à l'utilisation des PCI en cas d'I. Rénale ;
- Le risque est faible, et les patients à risque sont ceux ayant un DFG < 30 ml/min ;
- Réduction significative du risque de NSF en 2015 ;
- Utilisation des corticoïdes en prophylaxie systématique ?
Mesure controversée..

Davenport MS
AJR 2015

Quelle Pharmacovigilance ?

- Nul ne peut ignorer le système : intérêts de la déclaration, simplicité de la déclaration.
- Concernant les PC : pas de pharmacovigilance spécifique mais nécessité de cibler les effets graves.
- Importance de la traçabilité de l'information, en particulier pour le patient.

Nouveaux textes

Loi **HPST** n° 2009-879 du 21 juillet 2009

Arrêté du 10 juin 2011 : modalités de **signalement des effets indésirables par les patients** et les associations agréées de patients

Directive européenne 22/09/2010: pharmacovigilance , modifications de la directive 2001/83/CE

Arrêté du 06/04/2011 : management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé (dit **RETEX**)

Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (UE, février 2012)

Loi du 29/12/2011 relative à la modernisation du système des produits de santé

Décret du 08/11/2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance