

CT012014083
29/09/2014
Direction de la Surveillance
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Dr. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012014083

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

| Nom des participants | Statut | Présent | Absent /excusé |
|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Michel ANDREJAK | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pascale LAINE-CESSAC | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Siamak DAVANI | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Françoise HARAMBURU | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Christian RICHE | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Hélène JANTZEM | Suppléante | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Antoine COQUEREL | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sophie FEDRIZZI | Suppléante | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Alain ESCHALIER | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Marie ZENUT | Suppléante | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Catherine SGRO | Membre/Suppléante du président | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Michel MALLARET | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Jacques CARON | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sophie GAUTIER | Suppléante | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Marie-Laure LAROCHE | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Thierry VIAL | Membre/Président | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Marie-Josèphe JEAN-PASTOR | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dominique HILLAIRE-BUYS | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Véronique PINZANI | Suppléante | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pierre GILLET | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pascale JOLLIET | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Gwenaëlle VEYRAC | Suppléante | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Milou-Daniel DRICI | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Marie-Christine PERAULT-POCHAT | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Thierry TRENQUE | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Eric BELLISSANT | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |

| Nom des participants | Statut | Présent | Absent /excusé |
|----------------------------|------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Elisabeth POLARD | Suppléante | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nathalie GUILLEMANT-MASSY | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Patrick MISMETTI | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Claire GUY | Suppléante | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Martine TEBACHER-ALT | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Jean-Louis MONTASTRUC | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Annie-Pierre JONVILLE-BERA | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Hervé LE LOUET | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Agnès LILLO LE LOUET | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sixtine GINISTY | Suppléante | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Bénédicte LEBRUN-VIGNES | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Michel BIOUS | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Joëlle MICHOT | Suppléante | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Françoise BAVOUX | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Laurence MOACHON | Suppléante | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Irène RIGUET | Interne | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Adel HAMDY | Interne | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Marine DEPPENWEILER | Interne | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ophélie BRENNER | Interne | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| Nom des participants | Statut | Présent | Absent /excusé |
|--|--|-------------------------------------|--------------------------|
| DIRECTION DE LA SURVEILLANCE | | | |
| Patrick MAISON | Directeur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Céline MOUNIER | Directeur adjoint | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Corinne FECHANT | Directeur adjoint | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance | | | |
| Florence CARDONA-GIORDANO | Chef de Pôle | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Christelle DESITTER | Coordonnateur des réseaux de vigilance | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dorothee DURAND | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nathalie GRENE-LEROUGE | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Myriam MALOTAUX | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Bich-Hang PHAM | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Emilie VITTAZ | Coordonnateur des réseaux de vigilance | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Rym YODARENE | Interne | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux | | | |
| Irène BIDAULT | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Carole FOSSET-MARTINETTI | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Annabelle LECOMPTE-PAGE | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sylvie LERBOURS | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Véronique PIZZOGLIO | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Julia PORTEBOIS | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE | | | |
| Produits en Hématologie, Immunologie, Néphrologie | | | |
| Emilie BRETON | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Céline CHARTIER | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Produits en Oncologie, Radiopharmaceutique | | | |
| Samantha AKAKPO | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Tessy BENSABAT | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE | | | |
| Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme | | | |
| Lofti BOUDALI | Chef d'équipe Produits | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Camille SCHURTZ | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Françoise GOEBEL | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Yasmine MOKRANE | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie | | | |
| Isabelle YOLDJIAN | Chef d'équipe Produits | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| Nom des participants | Statut | Présent | Absent /excusé |
|---|------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| Muriel ECHEMANN | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Elise TOURNIEUX | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS | | | |
| Florent PERIN-DUREAU | Directeur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie | | | |
| Laura ANDREOLI | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Marie PAREL | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie | | | |
| Sylvain GUEHO | Chef d'équipe Produits | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Souad FAIDI | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Marie-Caroline PESQUIDOUS | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES | | | |
| Alban DHANANI | Directeur Adjoint | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Produits en Maladies Infectieuses | | | |
| Ingrid CHAU | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Isabelle PELLANNE | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares | | | |
| Dina SANCTUSSY | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Elodie SOLE | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Violaine VERMILLARD | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DIRECTION DES THERAPIES INNOVANTES, DES PRODUITS ISSUS DU CORPS HUMAIN ET DES VACCINS | | | |
| Vaccins, Médicaments dérivés du sang | | | |
| Alexis JACQUET | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Gestion des conflits d'intérêt

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance du comité technique de pharmacovigilance du 23 septembre 2014.

| Points | Sujets abordés | Action : | Avis EU nécessaire avant publication |
|-----------|--|---------------|--------------------------------------|
| 1. | Introduction Intervention de Dominique Martin, Directeur général de l'ANSM Adoption du compte-rendu du 8 juillet 2014 - CT012014073 | Pour adoption | |
| 2. | Dossiers Produits – Substances (National) 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®) | Pour avis | Non |
| 3. | Dossier Thématique Minimisation du risque d'erreurs médicamenteuses lors de l'administration ou l'utilisation de petits conditionnements unidoses en matière plastique | Pour avis | |
| 4. | Tour de Table | | |

Déroulement de la séance

Intervention de Dominique Martin, Directeur général de l'ANSM

La séance du comité technique de pharmacovigilance du 23 septembre 2014 a été ouverte en présence de Dominique Martin, Directeur Général de l'ANSM depuis le 1^{er} septembre 2014.

Dominique Martin a fait part de ses souhaits auprès des représentants des Centres Régionaux de Pharmacovigilance de garder un lien fort entre l'ANSM et les CRPV. Le réseau régional de pharmacovigilance représente une structure historique, une originalité française sur laquelle il est indispensable de s'appuyer. Bien conscient des incertitudes causées par la future loi de santé, la réforme territoriale et les diminutions budgétaires, le directeur général de l'ANSM souhaite un fonctionnement équilibré, utile et soutenir le réseau au sein de son environnement dans les CHU.

Dominique Martin a annoncé qu'une journée sera organisée le 24 novembre 2014 autour des CRPV et de l'ANSM (Direction Générale, Direction de la Surveillance, Directions Produits) permettant des échanges et des débats.

Les membres du comité technique de pharmacovigilance remercient le Directeur Général de sa venue.

| | |
|---|--|
| Nom du dossier | Minimisation du risque d'erreurs médicamenteuses lors de l'administration ou l'utilisation de petits conditionnements unidoses en matière plastique |
| Dossier thématique | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (National) | <input type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (Europe) | <input type="checkbox"/> |
| Direction en charge du dossier | Direction de la Surveillance |
| Références documentaires | |
| Présentation de l'ANSM | |
| Minimisation du risque d'erreurs médicamenteuses lors de l'administration ou l'utilisation de petits conditionnements unidoses en matière plastique | |
| <u>Identification des produits :</u> | |
| <p>Une unidose est un récipient qui contient une quantité de préparation destinée à être utilisée en une seule occasion en totalité ou partiellement (selon la Pharmacopée Européenne). Selon la solution contenue et les propriétés revendiquées par celle-ci, les produits conditionnés en unidoses peuvent avoir différents statuts, médicament, dispositif médical, cosmétique ou biocide.</p> | |
| <u>I. Description de la problématique :</u> | |
| <p>En 2008, l'Afssaps a engagé une réflexion sur les conditionnements unidoses en polyéthylène ou polypropylène en raison de nombreux signalements mettant en avant des confusions entre les dosettes de sérum physiologique ou toute autre solution et donc l'importance de réfléchir aux mesures de minimisation de ces risques d'erreur. La difficulté de cette problématique réside dans le fait qu'elle concerne non seulement des médicaments, mais également des dispositifs médicaux, des produits cosmétiques ou encore des produits biocides ou phytosanitaires, pour lesquels il existe des dispositions réglementaires différentes, notamment en matière d'étiquetage.</p> <p>Dans ce contexte, l'Afssaps a sollicité en 2009 une évaluation des cas rapportés aux Centres Antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV). Cette dernière a été conduite afin de mieux identifier les risques (notamment dans le cas d'erreurs survenant en milieu familial), les produits en causes, qualifier les causes d'erreurs (analyse de risque) et en évaluer la gravité.</p> <p>En septembre 2010, une confusion a été rapportée entre une unidose de chlorhexidine et une unidose de sérum physiologique chez un nourrisson de 2 mois à l'occasion d'un lavage de nez au domicile du patient, entraînant une hospitalisation pour crise convulsive d'évolution favorable. A la suite de ce signalement, ont été diffusés, un communiqué de presse en septembre 2010 et une lettre aux professionnels de santé (services maternité, pharmaciens d'officine, pharmaciens hospitaliers, PMI et crèches) en Novembre 2010.</p> <p>Depuis 2012, les erreurs lors de l'administration ou l'utilisation de petits conditionnements unidoses notamment à la maternité ou en pédiatrie constituent un «never event» pour les établissements de santé.</p> | |
| <u>II. Méthode et résultats :</u> | |
| <p>Une synthèse des résultats de l'étude menée à partir des données des CAPTV a été présentée (rapport de l'étude finalisée en septembre 2011). Cette étude prospective des cas d'erreur thérapeutique impliquant une spécialité conditionnée en récipients unidoses a été mise en place en 2009 et 2010, sur deux périodes de un mois, l'une printanière, l'autre automnale, à partir de données collectées par les CAPTV sur un questionnaire spécifique.</p> <p>Cette étude a permis de recueillir, au cours de deux mois, 169 cas d'erreurs impliquant des produits unidoses.</p> <p>La plupart des cas sont restés sans conséquence (62%) ou avec des conséquences de gravité faible (37%). Cependant deux cas ont eu des conséquences de gravité moyenne selon le score de l'échelle du</p> | |

Poisoning Severity Score (PSS).

80 % des erreurs concernaient des enfants de moins de 5 ans et survenaient en grande majorité au domicile (96 %). Dans 79 % des cas, il s'agissait d'une instillation nasale et dans 14 % des cas d'une administration oculaire. Les produits administrés par erreur étaient dans la plupart des cas (88 %) des antiseptiques à visée cutanée ou oculaire. Dans 80 % des cas, le produit qui aurait dû être administré était le sérum physiologique.

Une synthèse des données actualisées à l'aide d'une requête effectuée dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) ainsi que dans la base erreur médicamenteuse a été réalisée. Cette requête porte sur la période du 01/01/1985 au 31/12/2013 pour les cas d'erreurs déclarés en lien avec une confusion d'unidoses, ayant entraîné ou non des effets indésirables.

Depuis 1985, 604 signalements (dont 5 signalements de risque d'erreur médicamenteuse) ont été reçus dont environ la moitié depuis le 01/04/2011. Dans 63% des cas d'erreur avérée, la confusion a entraîné un effet indésirable, considéré comme non grave dans 83% des cas et grave dans 17% des cas dont un décès (ayant eu lieu au bloc opératoire lié à l'utilisation de cupules).

Les victimes de l'erreur sont les nourrissons dans 42% des cas, les nouveaux nés dans 4% des cas et les enfants dans 20% des cas.

Dans 88% des cas, l'erreur a eu lieu au domicile par l'entourage du patient ou le patient lui-même. 6% des erreurs sont réalisées par un professionnel de santé.

En ce qui concerne la typologie des confusions il s'agit dans 64% des cas de confusions entre une solution pour application cutanée (telle que chlorhexidine ou eau oxygénée) et une solution pour lavage nasal ou oculaire. Dans 21% des cas il s'agit de confusions entre des solutions de lavage nasal ou oculaire (tel que l'acide borique) et du sérum physiologique, dans 6% une confusion entre du savon liquide et une solution pour lavage nasal ou oculaire. Les substances majoritairement impliquées sont à 38% du sérum physiologique, 19% de la chlorhexidine, 17% de l'acide borique et 13% de l'eau oxygénée.

III. Conclusions et propositions de l'ANSM :

L'analyse des signalements d'erreurs médicamenteuses met en évidence deux problématiques différentes lors de l'utilisation des unidoses :

- celles ayant lieu au bloc opératoire en établissement de santé et ce notamment du fait de l'utilisation de cupules.

Il existe à ce sujet un document réalisé par la HAS : « POINTS CLÉS et SOLUTIONS SÉCURITÉ DU PATIENT : Comment éviter la confusion entre antiseptique et anesthésique injectable ? ». Ce document recommande notamment d'utiliser des récipients de taille et de forme différentes pour distinguer les produits, de réaliser un double contrôle, de retirer du champ opératoire les produits rapidement après utilisation.

- celles ayant lieu au domicile par les parents, l'entourage ou le patient lui-même.

Le tableau ci-dessous reprend les différentes pistes de réflexion abordées et leurs limites. Certaines sont toujours en cours d'investigation.

| Modification | Objectif | Propositions | Limites |
|----------------------------------|---|---|---|
| Etiquetage | 1- Améliorer la lisibilité des mentions 2- Favoriser l'identification du produit | 1- élaborer des recommandations d'étiquetage 2- étiquettes de couleur différente - pictogrammes, mentions plus explicites sur la voie d'administration | 1- pour les DM et biocides : dispositions réglementaires existantes – problème de marché/circulation au niveau de l'Europe 2- distinction par la couleur pas efficace - mentions « usage externe », « voie locale » pas toujours compréhensibles |
| Conditionnement | Améliorer la discrimination et l'identification des produits | 1- coloration/opacification de la dosette 2- forme de la dosette | 1- opacification : pose des difficultés lors de la production (contrôle des niveaux, détection des fuites). - tri sélectif 2- moules limités ; quel choix ? |
| Solution | Diminuer les confusions entre les solutions de sérum physiologique et de chlorhexidine | Colorer les solutions de chlorhexidine | Innocuité du colorant? Allergies ? Nécessité de disposer également de solutions de chlorhexidine non colorées |
| Information communication | - Sensibiliser les utilisateurs, les parents+++ - Sensibiliser les professionnels de santé | - Affiches dans les salles d'attente, les officines... - Recommandations auprès des maternités sur les produits de sortie (soins de cordon/ flacons plutôt que dosettes) | Impact limité dans le temps, nécessité de renouveler la communication. |

Cette problématique a été présentée lors du Groupe de Travail Erreurs Médicamenteuses du 1er Avril 2014. Les membres du Groupe de Travail Erreurs Médicamenteuses ont été favorables à la mise en œuvre d'une communication auprès du grand public par une affichette. Les messages clés de cette communication ont été établis avec les experts du GT Erreurs Médicamenteuses, ces derniers ont également estimé nécessaire de mesurer l'impact de cette communication avant d'envisager la mise en place de nouvelles mesures.

L'affichette finalisée sera mise à disposition en amont de la semaine sécurité des patients ayant lieu à la fin du mois de Novembre 2014.

Le projet d'affiche a été présenté en séance.

La diffusion de cette dernière pourrait être réalisée par le biais :

- d'un communiqué de presse ou d'un point d'information sur le site de l'ANSM,
- d'une communication auprès des professionnels de santé pour un relai de l'affichette : pharmaciens d'officine, pharmacien hospitaliers (pour une transmission notamment auprès des services de maternité), médecins (Médecin généraliste, pédiatrie, ORL, ophtalmologie), sages-femmes, infirmières-puéricultrices, PMI.

IV. Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance :

Les membres du Comité Technique ont été favorables à la communication proposée, avec les

commentaires suivants :

- le remplacement du terme unidose par dosette, terme davantage compréhensible par le grand public,
- l'ajout d'une mention sur le fait que l'administration d'un produit différent de celui souhaité mais également une mauvaise voie d'administration peut entraîner des effets indésirables.

Les membres du Comité Technique ont jugé nécessaire de faire tester la compréhension de ces messages, à des associations de patients.

Les membres du Comité Technique ont également souhaité que l'ensemble des infirmières soient incluses dans la cible de diffusion.

L'avis du comité technique de pharmacovigilance a été rendu à l'unanimité.

| | |
|---|---|
| Nom du dossier | 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®) |
| Dossiers Produits – Substances (National) | |
| Direction en charge du dossier | Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastrologie, en dermatologie, et des maladies métaboliques rares |
| CRPV en charge du dossier | CRPV de Brest |

Références documentaires

Rapport et présentation du CRPV de Brest

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®)

| | |
|--|--|
| Nom commercial | FURADANTINE®, FURADOINE®, MICRODOINE® |
| DCI | nitrofurantoïne |
| Forme pharmaceutique et dosage | 50 mg, comprimé ou gélule |
| Procédure d'enregistrement | Procédure nationale |
| Titulaire d'AMM / Exploitant | Merck Serono, Laboratoire du Goménol |
| Date d'obtention de l'AMM | 1ere autorisation pour FURADOINE® le 6/04/1970, FURADANTINE® le 21/07/1975, MICRODOINE le 25/11/1977 |
| Date de commercialisation en France | FURADANTINE seul commercialisé actuellement Date de déclaration de commercialisation: FURADOINE® 19/04/1954 FURADANTINE® 19/12/1971 MICRODOINE®: 19/01/1980 |

1 – Introduction

La nitrofurantoïne est un antibactérien urinaire de la famille des nitrofuranes. Trois spécialités sont actuellement autorisées en France : FURADANTINE® et FURADOINE® du laboratoire Merck Serono, et MICRODOINE® du laboratoire du Goménol, la FURADANTINE® étant la seule spécialité commercialisée à ce jour.

La nitrofurantoïne a fait l'objet d'une enquête nationale de pharmacovigilance en 2005 qui a révélé une utilisation non conforme au RCP dans 70% des cas notifiés et un risque de survenue d'effets pulmonaires et hépatiques graves, particulièrement lors de traitement de longue durée. Une lettre aux professionnels de santé a été diffusée en mars 2006 informant du risque d'atteintes pulmonaires aiguës ou chroniques (pneumopathies interstitielles, fibrose) et du risque d'atteintes hépatiques (cholestase, nécrose, hépatite chronique active), de survenue parfois insidieuse, en particulier chez les patients traités au long cours.

L'enquête officielle a été réactivée en juillet 2010 à la suite de la notification de nouveaux cas d'atteintes hépatiques ou pulmonaires graves. Les résultats de cette enquête montrent que les principaux effets indésirables rapportés avec la nitrofurantoïne concernent des symptômes ou entités cliniques en rapport avec un mécanisme immuno-allergique ou idiosyncrasique, majoritairement des atteintes pulmonaires et hépatiques. Par ailleurs, l'analyse révèle que le profil d'effets indésirables varie selon les modalités de traitement, notamment la durée d'administration, avec des réactions habituellement moins sévères et moins fréquentes pour les traitements courts, et des réactions plus graves (fibrose, cirrhose) et fréquentes, voire très fréquentes, pour les durées plus longues (> 1 mois). L'analyse des observations a conduit le Comité Technique de Pharmacovigilance du 9 novembre 2010 à discuter des mesures à prendre, et à soumettre ses propositions au Groupe de Travail des médicaments anti-infectieux (GTA du 3 janvier 2011). Une lettre aux professionnels de santé a de nouveau été diffusée en mars 2011 pour sensibiliser sur le risque de survenue d'effets indésirables

hépatiques et pulmonaires graves lors de traitement prolongés.

Après réévaluation du rapport bénéfice/risque, des modifications importantes ont été apportées en mars 2012 aux conditions d'utilisation de la nitrofurantoïne. Les informations concernant la sécurité d'emploi, les mises en garde et les effets indésirables ont été renforcées. L'indication a été restreinte au traitement curatif, sous réserve d'une documentation microbiologique et lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice/risque ne peut être utilisé par voie orale. La nitrofurantoïne ne doit plus être prescrite dans le traitement prophylactique des infections urinaires récidivantes (traitements continus ou intermittents). Son utilisation peut être envisagée en traitement probabiliste dans certaines conditions, en cas d'urgence à instaurer un traitement et/ou selon l'existence d'antécédents connus de cystites récidivantes dues à des bactéries multi-résistantes. L'issue de cette réévaluation du rapport bénéfice/risque a été communiquée en mars 2012 par le biais d'une lettre aux professionnels de santé.

En janvier 2014, la Commission de Transparence a donné un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'AMM. Toutefois, une persistance d'une utilisation hors AMM et de durées de prescription supérieures à celles autorisées a été soulignée. Dans ce contexte, l'ANSM a diffusé en mars 2014 une nouvelle lettre aux professionnels de santé rappelant le bon usage de la nitrofurantoïne, en particulier concernant l'indication et la durée du traitement (5 à 7 jours). Elle a demandé en mai 2014 au CRPV Rapporteur d'actualiser l'enquête relative aux effets hépatiques et pulmonaires, et d'analyser le profil de sécurité lors d'expositions aux doses et durées de traitement recommandées par l'AMM.

2 – Méthode

La méthodologie est similaire à celle choisie lors la précédente enquête de Pharmacovigilance de 2010 : Le CRPV Rapporteur a analysé l'ensemble des cas d'atteintes hépatiques et pulmonaires notifiées en France, aux CRPV et aux laboratoires, depuis la dernière enquête, soit du 1er juillet 2010 au 31 mai 2014. Seuls les cas où la nitrofurantoïne était seul médicament suspect ont été retenus.

Les données IMS de délivrance et de prescription sur la période concernée ont été fournies par l'ANSM. Pour rappel, l'enquête permanente des prescriptions médicales (EPPM) est un échantillon représentatif d'un panel tournant de plus de 835 médecins dont 400 généralistes et 13 spécialités médicales. Les données sont extrapolées à l'ensemble de la population médicale française. La base Suivi des Dispensation de Médicaments (SDM) est un panel représentatif de plus de 14 000 pharmacies et recouvre plus de 60% des ventes de médicaments en France. Les données sont extrapolées aux 22 500 pharmacies françaises.

En complément, une analyse du profil de risque lors d'expositions aux doses et durées de traitement actuellement recommandées par l'AMM, a porté sur l'ensemble des cas d'atteintes hépatiques et pulmonaires depuis 1985 jusqu'au 31 mai 2014 avec la nitrofurantoïne comme seul médicament suspect.

3 – Résultats et Discussion

Atteintes hépatiques et pulmonaires sur la période du 1er juillet 2010 au 31 mai 2014:

L'analyse a porté sur 19 cas d'atteintes hépatiques et 49 cas d'atteintes pulmonaires. Les cas d'atteintes hépatiques et pulmonaires à type de pneumopathies interstitielles et fibroses pulmonaires sont principalement rapportés chez la femme âgée en moyenne respectivement de 75 et 72 ans (médiane 76 et 78 ans), tandis que l'âge moyen de survenue est de 54 ans en moyenne (médiane 52 ans) dans les atteintes pulmonaires « autres ».

Parmi les atteintes hépatiques, on relève 16 cas d'atteintes de type cytolytique/cholestatique, un cas de cirrhose et 2 atteintes mixtes (foie/poumon).

Parmi les atteintes pulmonaires, 16 cas correspondent à des atteintes de type pneumopathie interstitielle, 12 à une fibrose pulmonaire et 21 à d'autres symptômes souvent évocateurs d'une hypersensibilité.

Trois évolutions fatales sont retrouvées :

- un décès lié à une hépatite aigüe fulminante chez une femme traitée par nitrofurantoïne pour des infections urinaires à répétition.
- un décès chez un homme présentant à 8 jours de l'introduction de la nitrofurantoïne une éruption cutanée avec gêne respiratoire conduisant au diagnostic de pneumopathie interstitielle réticulaire d'origine médicamenteuse probable.
- un décès de cause inconnue chez un homme traité par nitrofurantoïne en prophylaxie des infections urinaires, avec dyspnée d'effort d'aggravation progressive quelques jours après l'introduction.

Bien que les durées des périodes soient différentes, une comparaison du type d'atteintes notifiées lors des deux enquêtes successives montre que les atteintes pulmonaires graves sont encore très nombreuses, tandis que les atteintes hépatiques chroniques sont devenues rares (un seul cas sur la

période récente).

| | 1982 au 30/06/2010 | 01/07/2010 au 31/05/2014 |
|---|---------------------------|---------------------------------|
| foie | 40 | 19 |
| Atteintes cytolitiques / cholestatiques | 21 | 16 |
| Atteintes chroniques | 14 | 1 |
| Atteintes mixtes | 5 | 2 |
| poumon | 111 | 49 |
| Pneumopathies interstitielle / Fibroses | 49 | 28 |
| Autres atteintes | 62 | 21 |
| total | 151 | 68 |

Mésusage

Les schémas d'administration non conformes, en particulier des traitements prolongés continus ou séquentiels, sont très fréquemment retrouvés. De plus, il est observé une utilisation hors AMM dans la prophylaxie des infections urinaires et plus rarement chez l'homme. Il est toutefois difficile de déterminer si l'utilisation reste dans le cadre de l'indication, car soit l'antibiogramme, soit les antécédents d'infection urinaire ne sont pas documentés. Sur les 47 cas d'atteintes hépatiques, pneumopathies interstitielles et fibroses pulmonaires rapportées, un mésusage est globalement identifié dans environ 80% des observations :

- 5 prescriptions chez l'homme,
- 11 traitements itératifs/intermittents,
- 25 traitements supérieurs aux durées de traitement recommandées (> 7 jours) dont 2 traitements à petites doses toutes les semaines.

Le mésusage est aussi observé à travers les données de la base EPPM, qui montrent une durée de prescription moyenne de 12 jours, ce qui reste supérieur à la durée recommandée de 5 à 7 jours. Enfin, bien que l'indication majoritaire soit la cystite chez la femme, la nitrofurantoïne est également prescrite chez l'homme.

Evolution des prescriptions et de la notification

Une diminution des prescriptions de nitrofurantoïne ainsi qu'une diminution des délivrances en officine sont globalement observées ces dernières années.

D'après les données de délivrances en officine (données SDM), le nombre d'unités vendues diminue de 19% entre les périodes 1/03/2011- 29/02/2012 et 1/03/2013-28/02/2014. D'après les données EPPM, le nombre de prescriptions diminue de 35% entre les périodes 2010-2011 et 2013-2014, et la durée moyenne de prescription diminue de 16 à 12 jours dans l'indication « cystite de la femme ». Néanmoins, il doit être souligné que ces données moyennes sont biaisées par les durées de traitements continus parfois longues, et ne permettent pas d'estimer les éventuelles prescriptions itératives ou séquentielles chez un même patient.

Si l'on compare la période du 1er juin 2010 au 28 février 2012 à celle du 1er mars 2012 au 31 mai 2014, le taux de notification augmente de 5,2 cas à 7,8 cas notifiés pour 100 000 prescriptions. Cette augmentation pourrait s'expliquer par un biais de notoriété en lien avec la lettre aux professionnels de santé envoyée en mars 2012.

Profil de sécurité d'emploi lors d'exposition de courte durée:

L'analyse cumulative des notifications (1982-31 mai 2014) correspondant lors d'exposition de courte durée, conformément à l'AMM (5-7 jours), met en évidence 13 cas d'atteinte hépatique de type cytolitique/cholestatique, 2 cas d'atteinte hépatique chronique pour lesquelles la notion de traitement antérieur n'était pas renseignée, 4 cas de pneumopathie interstitielle potentiellement d'origine immuno-allergique et 49 cas d'atteinte pulmonaire « autre » avec des signes souvent évocateurs de symptômes d'hypersensibilité qui régressent rapidement lorsque le traitement est arrêté. Parmi ces 49 cas analysés, une réintroduction positive est identifiée dans 12 cas.

4 – Conclusions et propositions du rapporteur

L'historique des prescriptions est généralement inconnu et l'antibiogramme non documenté dans les narratifs des cas notifiés, ce qui rend difficile l'appréciation de la part d'utilisation en dehors des indications recommandées. Toutefois, dans les cas rapportés d'atteintes hépatiques, de pneumopathies interstitielles et de fibroses pulmonaires, une forte part d'utilisation hors AMM est observée, avec des prescriptions en prophylaxie, des traitements prolongés ou intermittents et des prescriptions chez l'homme.

Le profil de sécurité se caractérise, lors d'expositions courtes à la nitrofurantoïne, par de rares cas de pneumopathie interstitielle d'origine immuno-allergique probable, des cas de perturbations hépatiques de type cytolytique/cholestatique et de nombreux symptômes traduisant une hypersensibilité, qui régressent rapidement lorsque le traitement est arrêté. Par conséquent, le respect d'un traitement de 5-7 jours n'exclut pas ce type de manifestation, notamment dans la mesure où les cures peuvent être répétées et qu'un traitement antérieur peut être ignoré.

Le CRPV Rapporteur propose que:

- le mésusage soit réévalué à distance des lettres aux professionnels de santé de mars 2012 et mars 2014 : il semble en effet trop tôt pour mesurer l'impact des actions menées et conclure à une diminution du taux de notifications.
- la recommandation de la Haute Autorité de Santé concernant le conditionnement (mise à disposition de boîtes de 15 et 30 gélules, la boîte actuelle contenant 21 gélules) soit discutée dans la perspective de diminuer le mésusage lié à l'utilisation répétée.
- le RCP soit modifié notamment en rubrique 4.4, au regard de nombreux cas de réintroduction positive après des expositions de courte durée ayant déjà entraîné une première réaction.
- l'information que la nitrofurantoïne n'est pas indiquée en traitement « prophylactique » soit plus clairement mentionnée dans l'AMM.
- la place dans le RCP de la mention sur le traitement non adapté chez l'homme soit revue afin d'améliorer la lisibilité pour le prescripteur.

5 – Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

L'ANSM a rappelé la place de la nitrofurantoïne dans les nouvelles recommandations nationales émises fin mai 2014 par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française sur la prise en charge des infections urinaires, ainsi que les recommandations européennes et internationales, en soulignant notamment son intérêt microbiologique vis-à-vis des entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) dont l'émergence représente une préoccupation de santé publique en termes de difficulté de prise en charge.

Bien que le nombre de boîtes vendues et de prescriptions aient diminué, le CTPV constate que la diffusion successive des lettres aux professionnels de santé (en mars 2006, mars 2011, mars 2012 puis mars 2014) informant sur le risque grave potentiellement fatal d'atteintes hépatiques et pulmonaires ainsi que les restrictions d'indication du RCP conclues en mars 2012, n'ont pas fait diminuer le mésusage, avec une persistance des traitements prophylactiques prolongés continus ou intermittents. Une mesure limitée à une nouvelle communication ne serait donc sûrement pas suffisante pour corriger ce mésusage. Le CTPV suggère que l'ANSM se rapproche de l'Assurance Maladie afin, par exemple, d'envisager des actions individuelles auprès des prescripteurs : courrier, ou déremboursement lorsque les durées excèdent 7 jours de traitement. L'analyse du type de prescripteurs et des prescriptions notamment en termes de durée et de fréquence pour un même patient serait intéressante afin de mieux approcher le mésusage.

Le CTPV approuve la proposition du rapporteur de mentionner plus clairement dans l'AMM que la nitrofurantoïne n'est pas indiquée en traitement prophylactique, et qu'il ne faut pas traiter en curatif pour une période prolongée supérieure à 7 jours. Concernant les réintroductions, le CTPV demande que soit ajoutée dans l'AMM la notion d'arrêt définitif du traitement lors de la survenue de toute atteinte hépatique ou pulmonaire potentiellement liée à la prise de nitrofurantoïne.

L'ajout de contre-indications sur certains points a été discuté en séance.

Les conclusions du CTPV seront présentées lors d'un prochain groupe de travail Maladies infectieuses de l'ANSM.

L'avis du comité technique de pharmacovigilance a été rendu à l'unanimité.