



VIGILANCE-NEWS

ÉDITION ANNIVERSAIRE No. 10 – DÉCEMBRE 2012

Dans cette édition:

- Clozapine..... 4
- Méthotrexate..... 6
- Isotrétinoïne..... 7
- Atteintes hépatiques médicamenteuses..... 9

Annonce d'effets indésirables suspectés d'un médicament (EI) :

Le formulaire d'EI peut être rempli électroniquement :

[MU101_20_001f_FO Annonce d'effets indésirables suspectés d'un médicament \(EI\)](#)

Contact :

Veuillez s. v. p. adresser vos commentaires, questions ou suggestions à l'adresse suivante :

eva.eyal@swissmedic.ch
et/ou
helena.bill@swissmedic.ch

Contenu

Editorial.....	1
Flash : Signaux de sécurité des médicaments issus de la banque de données suisses au sein de l'unité Vigilance.....	4
Nouveau chez Swissmedic dès décembre 2012.....	14
Portail E2B	
Focus	15
Pharmacovigilance 10 ans après la mise en vigueur de la LPTh	
Conférence	21
Swissmedic International Regulatory Symposium	
Quiz anniversaire.....	23
Informations concernant la sécurité des médicaments publiées sur le site web de Swissmedic.....	26

EDITORIAL

10^{ème} édition de Vigilance-News – passé et futur

Chère lectrice, cher lecteur

La parution de cette dixième édition de Vigilance-News a été l'occasion de fouiller dans les archives et de se rappeler certains faits nouveaux qui ont marqué cette période. Nous vous invitons vous aussi à tester vos connaissances en matière de vigilance en jouant à notre quiz.

Dès la première publication de Vigilance-News (qui s'intitulait alors PV-News), en juin 2008, nous nous sommes focalisés sur certains signaux de pharmacovigilance. Ces informations regroupées sous la rubrique « Flash » visaient à présenter un signal et ses conséquences dans leur contexte. Aujourd'hui, nous rece-

Attention :

Les diagrammes et les tableaux ont été repris de l'article original, et n'ont pas été traduits pour des raisons d'uniformité.

vons non seulement des signaux de pharmacovigilance issus d'annonces spontanées mais aussi la description de situations à risque et l'évaluation de rapports bénéfice-risque. C'est ainsi que nous avons choisi de développer dans cette édition deux principes actifs, la clozapine et le méthotrexate.

Comme les données concernant les médicaments se modifient en permanence et rendent nécessaire une réévaluation régulière de la sécurité d'emploi de certaines préparations, nous publions des mises à jour régulières comme c'est le cas par exemple depuis 2008 pour l'isotrétinoïne par voie orale.

Nous présentons généralement nos statistiques annuelles dans notre édition estivale. Si au début cette rétrospective se limitait aux EI de médicaments à usage humain (pharmacovigilance), elle inclut maintenant des parties spécifiquement consacrées aux médicaments à usage vétérinaire, à la vaccinovigilance et à l'hémovigilance.

Des articles concernant l'importation illégale de médicaments ou sur la vigilance dans le cadre d'essais cliniques ainsi que des comptes-rendus de congrès témoignent quant à eux de l'élargissement constant des thèmes traités. Nous espérons en outre que la parution en trois langues (allemand, français et anglais) et la nouvelle maquette amèneront un maximum de personnes intéressées par la vigilance à lire ces pages.

Vigilance-News n'est pas seule à fêter ses dix ans, puisque Swissmedic souffle aussi ses dix bougies. Vous trouverez ainsi dans ce numéro un article sur les faits marquants du « Swissmedic International Regulatory Symposium », qui s'est déroulé les 20 et 21 septembre 2012, à Interlaken, et où a été abordé la nouvelle législation européenne sur la pharmacovigilance et ses implications pour la Suisse.

C'est ainsi que les « Periodic Safety Update Reports (PSUR) » sont remplacés par des « Periodic Benefit-Risk Evaluation Reports (PBRER) » se focalisant sur l'évaluation du profil de sécurité et du rapport bénéfice-risque :

<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00688/index.html?lang=fr&lan=&lan=>

Un système d'échange électronique des « Individual Case Safety Reports (ICSR) » entre Swissmedic et l'industrie pharmaceutique a été mis en place et dès 2013, le cercle des firmes profitant du système va pouvoir s'élargir. Pour de plus amples informations à ce sujet, nous vous renvoyons à l'article « Echange électronique d'annonces d'effets indésirables entre Swissmedic et des entreprises pharmaceutiques par Portail E2B ».

Par ailleurs, dès le 1^{er} janvier 2013, Swissmedic va mettre à disposition du grand public sa nouvelle plate-forme de publication des informations sur le médicament. Une fonction de recherche élargie et un système de téléchargement gratuit seront également proposés, de même qu'un renvoi aux « Health Professional

Communications (HPC) ». Ce système de publication que les titulaires d'autorisations de mise sur le marché seront obligés d'utiliser permettra d'accéder à l'information actuelle du produit comme aux données de sécurité importantes pour une préparation donnée :

<http://www.swissmedic.ch/aktuell/00003/01840/index.html?lang=f>
[r](#)

Enfin, nous rappelons que toute suggestion et commentaire sur cette lettre d'information sont toujours les bienvenus. Alors, n'hésitez pas à en faire part à l'adresse suivante :

vigilance@swissmedic.ch.

Le regard tourné vers un avenir qui s'annonce riche en perspectives, nous vous souhaitons, chères lectrices, chers lecteurs, de Joyeuses fêtes de fin d'année et une Bonne année 2013.

La rédaction

La rédaction :

Eva Eyal, Thomas Munz, Helena Bill

Nous remercions toutes et tous les collègues, qui ont contribué à l'élaboration de cette édition de Vigilance-News.

FLASH : SIGNAUX DE SÉCURITÉ DES MÉDICAMENTS ISSUS DE LA BANQUE DE DONNÉES SUISSES AU SEIN DE L'UNITÉ VIGILANCE

Clozapine¹: mise en perspective de l'agranulocytose et de la myocardite

Introduction

Selon l'Organisation mondiale de la Santé, la schizophrénie est une forme sévère de maladie mentale qui touche environ 7 pour mille de la population adulte. Elle se déclare principalement entre 15 et 35 ans et peut se traiter.

La clozapine, un dérivé tricyclique de la dibenzodiazépine, est habituellement classée parmi les antipsychotiques atypiques. C'est l'une des options thérapeutiques à visée antipsychotique qui peut être retenue dans certaines conditions cliniques bien définies.

Indications

En Suisse, la clozapine¹ est autorisée dans les indications suivantes :

- Schizophrénie résistante à la thérapie
- Réduction (à long terme) du risque de comportement suicidaire récurrent lors de schizophrénie ou en cas de trouble schizoaffectif
- Psychose au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson

Effets indésirables

La clozapine peut entraîner plusieurs effets indésirables qui, dans certains cas, peuvent être sévères, voire mettre la vie du patient en danger. Lors de l'introduction de la clozapine en Suisse dans les années 1970, l'inquiétude concernant sa sécurité portait essentiellement sur l'agranulocytose, mais ces dernières années, c'est la cardiotoxicité de cette substance, et plus précisément la myocardite, qui était au cœur des préoccupations.

• Agranulocytose

Il convient de mentionner l'un des effets secondaires potentiellement graves de la clozapine, à savoir l'agranulocytose, dont l'incidence est estimée à 0,7 %, et qui peut avoir une issue fatale. Cependant, l'incidence et la létalité de l'agranulocytose ont fortement diminué depuis l'introduction de la surveillance de la numération des leucocytes et des granulocytes.

Aussi est-il important de rappeler que l'utilisation de la clozapine doit être limitée aux indications approuvées et aux patients dont les valeurs leucocytaires sont normales avant l'instauration du traitement [nombre de leucocytes $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$), et nombre absolu des granulocytes neutrophiles $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)], et chez qui il est possible d'effectuer des numérations des leucocytes et de compter le nombre absolu de granulocytes neutrophiles de manière hebdomadaire pendant les 18 premières semaines de traitement, puis au moins une fois par mois pendant toute la durée du traitement, et encore pendant un mois après l'arrêt complet de la prise de clozapine.

• Myocardite

La clozapine peut être associée à la survenue d'une myocardite, dont l'issue peut parfois être fatale. L'incidence de cet effet indésirable chez les patients sous clozapine varie entre 0,7 et 1,2 % et on ignore encore les mécanismes qui conduisent à sa survenue. De plus, aucun test ne permet à l'heure actuelle d'identifier les patients à risque.

La myocardite doit être envisagée chez les patients qui présentent une tachycardie de repos persistante, en particulier au cours des deux premiers mois de traitement, et/ou des palpitations, arythmies, douleurs thoraciques et autres signes et symptômes d'insuffisance cardiaque (p. ex. fatigue inexplicquée, dyspnée, tachycardie) ou des symptômes pouvant ressembler à ceux d'un infarctus du myocarde. Lors de

l'instauration du traitement par clozapine, une surveillance rigoureuse des patients par rapport à une éventuelle myocardite s'impose surtout mais pas seulement pendant les 4 premières semaines du traitement. Si les numérations des éosinophiles sont considérées comme un outil diagnostique médiocre, des élévations du taux de protéine C réactive (CRP²) et l'apparition d'une fièvre peuvent en revanche être des indicateurs précoces de myocardite. D'un point de vue diagnostique, il peut être utile d'effectuer un ECG et un dosage de la troponine quotidiennement en présence de fièvre ou si le taux de CRP² a dépassé 50 mg/l. Plus la détection d'une myocardite induite par clozapine est précoce, plus les chances d'avoir une meilleure issue clinique sont grandes. En cas de suspicion de myocardite, le traitement par clozapine doit être immédiatement interrompu et le patient doit être adressé au plus vite à un cardiologue. Tout patient ayant présenté une myocardite induite par clozapine ne devrait pas être réexposé à clozapine.

Données de pharmacovigilance en provenance de Suisse concernant l'agranulocytose et la myocardite

Depuis 1990, année du lancement du programme de pharmacovigilance par l'Autorité suisse de contrôle, et jusqu'en octobre 2012, ce sont au total 520 annonces d'effets indésirables qui ont été adressées à Swissmedic, dans lesquelles la clozapine était considérée comme le médicament suspecté.

37 de ces 520 annonces (7,1 %) faisaient état d'une agranulocytose. Parmi ces 37 cas, on a dénombré 3 décès par rapport auxquels un lien de causalité a pu être établi au vu d'éléments chronologiques et cliniques. Dans 28 autres de ces 37 cas (75,6 %), il y a eu résolution de la symptomatologie.

11 des 520 annonces précitées (2,1 %) enregistrées dans la base de données de Swissmedic signalaient des cas de myocardite. Sur ces 11 cas, un lien de causalité a été envisagé pour 1 décès, eu égard aux éléments cliniques disponibles. Enfin, il y a eu résolution de la symptomatologie dans 7 de ces 11 cas (63,6 %).

D'une manière générale, le système d'annonce spontanée ne permet ni de déterminer l'incidence des effets indésirables à partir de données cumulatives, ni d'établir de lien de causalité clair et définitif entre la symptomatologie et un traitement, quel qu'il soit.

Conclusion

La clozapine peut induire une agranulocytose potentiellement létale, qui rend obligatoire une surveillance hématologique hebdomadaire pendant les 18 premières semaines de traitement, puis mensuelle. Quant à la myocardite, ses manifestations sont hétérogènes et non spécifiques. Aussi est-il difficile de détecter cliniquement l'apparition d'une myocardite induite par la clozapine.

Il est donc essentiel que les médecins prescripteurs placent leurs patients sous une surveillance aussi étroite que rigoureuse afin de détecter le plus tôt possible tout signe d'agranulocytose ou de myocardite.

Parmi les autres effets indésirables importants et fréquents, citons la sédation, la tachycardie, l'hypertension, l'hypotension orthostatique, la syncope, l'élévation des enzymes hépatiques, l'incontinence urinaire, l'hyperthermie bénigne, les convulsions, la constipation et la prise de poids.

Pour de plus amples détails sur les mises en garde, précautions et effets indésirables, nous vous renvoyons aux informations professionnelles sur les médicaments à base de clozapine³.

Références

- 1 *Les produits suivants à base de clozapine sont actuellement autorisés en Suisse : Clopin® eco 25/100 et Leponex®*
- 2 *Protéine C réactive*
- 3 <http://www.compendium.ch/home/fr>

Surdosage accidentel de méthotrexate

Julia Abegglen, Olga Frank, Marc-Anton Hochreutener, Rudolf Stoller

En raison des cas d'intoxication grave ayant eu pour partie une issue fatale survenus suite à l'administration/prise quotidienne de la dose hebdomadaire de méthotrexate, il est demandé aux professionnels de santé de veiller à fournir aux patients une information exhaustive lors de la mise en place d'un nouveau traitement. Dès l'apparition de signes d'un possible surdosage, tels une inflammation muqueuse/stomatite, anémie, leucopénie, thrombocytopénie ou insuffisance rénale sévère, il est nécessaire de vérifier la fréquence de la prise du médicament.

Autorisé depuis 1964, le méthotrexate est un cytostatique de la famille des dérivés de l'acide folique, qui inhibent la dihydrofolate réductase et, partant, la division cellulaire. Il est souvent utilisé sous forme de comprimés pour traiter la polyarthrite rhumatoïde ou le psoriasis. Dans cette indication, le méthotrexate ne doit être pris qu'une fois par semaine.

Mais des cas de surdosage accidentel avec intoxication très grave ayant pour certains eu une issue fatale ont été régulièrement rapportés en Suisse et au plan international.

Il est important de rappeler que des intoxications peuvent se produire même si la posologie est correcte, et notamment en cas de détérioration de la fonction rénale secondaire, par exemple, à une déshydratation (diarrhée intercurrente) ou à la prise d'AINS. Le risque est particulièrement important pour les patients dont la fonction rénale était amoindrie avant le début du traitement (p. ex. personnes âgées).

Au cours des dix dernières années, 13 cas de surdosage accidentel ont été annoncés en Suisse (cas isolés d'administration aussi par voie parentérale ; nombre total d'annonces relatives au méthotrexate : 466), dans lesquels le méthotrexate a été par erreur prescrit, administré au patient ou pris par le patient lui-même une fois par jour au lieu d'une fois par semaine. Ceux-ci étaient répartis de manière régulière sur ces

années, si bien qu'ils n'étaient pas très fréquents. En revanche, leurs conséquences étaient graves et 3 des 13 patients sont décédés très probablement en raison du surdosage. Aussi est-il d'autant plus important que les spécialistes soient conscients du problème du surdosage accidentel et qu'ils informent et surveillent dûment leurs patients. Dès l'apparition de signes d'un possible surdosage, tels qu'une inflammation muqueuse/stomatite, anémie, leucopénie, thrombocytopénie ou insuffisance rénale aiguë, il est impératif de vérifier la fréquence de la prise du médicament. Certes, les informations professionnelles des préparations à base de méthotrexate¹ et celles destinées aux patients mettent en garde contre le risque de décès en cas de prise quotidienne de la dose hebdomadaire, mais tous les patients ne lisent pas les notices de médicament.

La Fondation pour la Sécurité des Patients a rédigé en collaboration avec plusieurs experts et sociétés savantes et publié une « Quick Alert » (alerte rapide) intitulée « Intoxication au méthotrexate → Eviter les surdosages par voie orale », qui a pour but de sensibiliser les professionnels de santé et de leur donner des recommandations pratiques pour éviter les intoxications par voie orale.

Ces recommandations portent sur les étapes qui se situent en amont du traitement (p. ex. commande/livraison, prescription) et pendant celui-ci. Ainsi, il est conseillé d'utiliser des listes de contrôle pour la prescription de méthotrexate, de tenir compte des facteurs de risque tels que l'insuffisance rénale, la détérioration de la fonction hépatique, les troubles de la fonction pulmonaire, etc. et de s'assurer de l'absence d'interaction avec une co-médication préexistante. Quant aux patients, ils doivent eux-mêmes impérativement être informés des particularités de la prise hebdomadaire et recevoir des documents d'information rédigés à leur intention sur les risques et les signes d'intoxication et sur la manière dont il leur faut le cas échéant réagir. Ces recommandations tiennent également compte de la problématique lors des transitions, par exemple lors du passage d'un traitement stationnaire à un traitement ambulatoire. Afin de garantir la continuité du traitement à ce moment précis, il est essentiel d'assurer une gestion complète de la sortie, ce qui inclut notamment

un plan de médication clair et actuel, la mention obligatoire de l'indication pour le traitement de base par de faibles doses de méthotrexate, de la dose à prendre, de l'intervalle entre deux prises et du jour de la semaine où le médicament doit être pris. Par ailleurs, pour éviter toute confusion sur le jour ou sur le moment de la journée où il faut prendre le médicament, il est interdit d'utiliser des abréviations (« ma. » pourrait être interprété comme « matin » au lieu de « mardi », par exemple).

Vous trouverez les recommandations détaillées dans la Quick Alert n° 28 de la Fondation pour la Sécurité des Patients, qui a été mise en ligne sur le site (www.patientensicherheit.ch) où elle peut être lue et téléchargée.

Annonces d'effets indésirables suspects d'un médicament

Nous vous prions d'adresser le formulaire d'annonce d'effets indésirables à un centre régional de pharmacovigilance. Ce formulaire peut être téléchargé sur le site web de Swissmedic (www.swissmedic.ch → Accès direct à → Annonces d'effets indésirables → Pharmacovigilance), commandé auprès de Swissmedic (tél. 031 322 02 23) où être détaché du Compendium Suisse des Médicaments, où il est inséré en dernière page.

¹ Vous trouverez les préparations autorisées en Suisse à cette adresse : <http://www.compendium.ch>.

Effets indésirables (EI) liés à la prise d'isotrétinoïne per os – Mise à jour du nombre de cas

Swissmedic publie ici une vue d'ensemble actualisée des annonces d'EI secondaires à l'administration per os d'isotrétinoïne, enregistrées dans la banque de données nationale du 1^{er} octobre 2011 au 30 septembre 2012. On s'intéressera particulièrement aux réactions hépatiques et cutanées sévères ainsi qu'aux troubles psychiatriques et à l'exposition pendant la grossesse (cf. aussi

Vigilance-News de décembre 2010 et de décembre 2011). Seuls les points importants seront rapportés, la situation générale restant inchangée.

Les préparations orales d'isotrétinoïne sont autorisées en Suisse pour le traitement de formes sévères d'acné (p. ex. acné nodulaire, acné conglobata ou acné risquant de laisser des cicatrices définitives), résistantes à des cycles thérapeutiques standard d'antibiothérapie générale et un traitement topique, c'est-à-dire uniquement en « dernière ligne ».

Mais eu égard à leur fort potentiel tératogène, ces préparations ne doivent être administrées aux femmes en âge de procréer que si les mesures de précaution spécifiques décrites dans l'information professionnelle sont respectées.

Leur bonne efficacité est contrebalancée par un risque sérieux d'effets secondaires. C'est pourquoi les autres mesures de précaution mentionnées dans l'information professionnelle doivent être strictement respectées.

La pharmacovigilance va se concentrer sur les effets indésirables graves affectant le comportement, la peau et le foie ainsi que sur les expositions pendant la grossesse.

Le profil général et la répartition entre les différentes classes d'organes des EI imputables à l'isotrétinoïne annoncés en Suisse n'ont pas changé de manière significative depuis la dernière édition de Vigilance-News en décembre 2011. 21 nouvelles annonces d'EI ont été transmises à Swissmedic entre le 1^{er} octobre 2011 et le 30 septembre 2012.

Troubles psychiatriques

30 % du nombre total d'annonces concernent des symptômes psychiatriques.

Du 1^{er} octobre 2011 au 30 septembre 2012, 3 annonces ont été reçues, attribuées à cette classe d'organes, mais aucune d'entre elles ne rapportait de suicide ou de tentative de suicide. Le nombre total d'annonces reste donc inchangé à 11 pour les tentatives de suicide et 21 pour les suicides.

Un cas de dépression survenue chez un adolescent a été rapporté, en lien temporel étroit avec

la prise du médicament et une amélioration des symptômes après l'arrêt de la prise d'isotrétinoïne par voie orale. Un cas insuffisamment documenté fait état de la survenue de crises de panique et d'un syndrome de trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH), mais dans un rapport temporel flou et longtemps après l'arrêt du traitement. Enfin, un cas de psychose avec troubles cognitifs et de la mémoire chez un adolescent a été annoncé, survenant au cours d'une hospitalisation due à une infection sévère. Des facteurs non médicamenteux, ainsi que l'isotrétinoïne et quatre autres médicaments ont été envisagés comme causes possibles.

Les nombreuses annonces spontanées reçues au fil des ans faisant état de symptômes psychiatriques justifient toujours et encore la prise des mesures de précaution recommandées, bien que le lien de causalité avec le traitement par isotrétinoïne ne soit pas démontré de manière définitive. Il est donc important de rappeler aux patients, à leurs proches et aux médecins traitants qu'il leur faut signaler immédiatement toute modification de l'état psychique et réagir en conséquence (cf. ci-après).

Rares réactions cutanées graves

Un cas grave concerne un adolescent atteint de purpura rhumatoïde de Schönlein-Henoch avec lésions hémorragiques et bulleuses, le premier de ce type en Suisse. Un lien temporel plausible a pu être établi, sans signe patent d'autres causes. Le terme générique « vascularite », qui apparaît dans l'information sur le médicament, est qualifié d'effet indésirable très rare.

A également été enregistré un nouveau cas d'érythème noueux malheureusement trop peu documenté pour pouvoir être correctement évalué, ce qui fait désormais un total de trois.

Mais aucune nouvelle annonce n'a concerné cette classe d'organes.

Effets indésirables hépatiques

Aucune nouvelle annonce ne concerne cette catégorie d'effets indésirables pendant la période considérée.

Exposition pendant la grossesse

Bien que l'isotrétinoïne ne puisse être remise pour une période supérieure à un mois, qu'il faille apporter la preuve d'un test de grossesse négatif remontant à 7 jours au plus et que la prescription d'une contraception fiable soit impérative, des cas d'exposition pendant la grossesse sont signalés tous les ans.

Notre base de données recense ainsi à ce jour 4 annonces concernant des nouveau-nés dont les mères avaient été traitées par isotrétinoïne : ces enfants sont nés avec des malformations typiques de l'isotrétinoïne, qui touchent le cœur, l'ouïe et le visage.

Cinq nouveaux cas d'exposition ont été annoncés. Dans un cas, la grossesse a été interrompue et dans les 4 autres cas, on ne sait pas ce qu'il est advenu. Toutefois, dans un cas, la grossesse était incertaine et n'a pu être confirmée même en posant des questions complémentaires. Dans deux cas, l'exposition était antérieure à la grossesse, dont une fois avec trois mois de décalage. Dans un cas, l'homme étant supposé être stérile, les mesures de contraception normalement impératives n'avaient pas été prises.

Enfin, aucune nouvelle annonce concernant des bébés nés avec des malformations n'a été reçue.

Remarque concernant un autre rétinol administré par voie orale dans une autre indication

Vendu sous le nom commercial Toctino®, le principe actif (alitrétinoïne) est « indiqué dans l'eczéma chronique sévère des mains, réfractaire au traitement, chez **l'adulte** qui a reçu un traitement local poussé pendant 4 semaines et qui n'y a pas répondu. Le prétraitement implique d'éviter tout contact avec les agents nocifs incriminés, d'appliquer une protection cutanée et d'utiliser de puissants corticostéroïdes topiques. »

Il s'agit donc de la dernière option pour une indication bien plus rare que l'acné sévère.

Les contre-indications, mesures de précaution et mises en garde qui doivent impérativement être

respectées concernent les mêmes éléments principaux, en particulier le risque de malformation en cas de grossesse. Ainsi, les rubriques ayant trait à la sécurité sont quasiment identiques à celles de l'isotrétinoïne.

Sur les 14 annonces que nous avons reçues à ce jour, et à l'exception de l'une d'entre elle qui fait état d'une dépression, aucune ne concerne les EI cités précédemment et considérés comme particulièrement importants.

En raison de l'importance du sujet, on rappellera la conclusion identique à celle des années précédentes :

Les préparations à base d'isotrétinoïne administrées par voie orale ne doivent être prescrites que par des médecins expérimentés dans l'utilisation des rétinoïdes systémiques pour le traitement de l'acné sévère, ayant des connaissances approfondies des risques liés à ce traitement et procédant aux contrôles nécessaires.

Il est également essentiel d'avertir les patients eux-mêmes, tout comme leurs proches, de la possible survenue de changements d'humeur pouvant aller jusqu'à la dépression et de la nécessité de les signaler immédiatement aux professionnels traitants. De leur côté, les médecins prescripteurs doivent aussi être particulièrement attentifs à tout signe éventuel de dépression et/ou de symptômes similaires, afin de pouvoir les dépister de façon précoce, notamment chez les patients ayant déjà souffert de troubles psychiatriques. Il est possible que l'arrêt de la prise d'isotrétinoïne ne suffise pas à lui seul à atténuer les symptômes et que des mesures psychiatriques ou psychologiques s'avèrent nécessaires. Elles doivent alors être engagées immédiatement.

Eu égard au fort potentiel tératogène de l'isotrétinoïne, les mesures de précaution doivent être strictement respectées chez les femmes en âge de procréer.

Des informations détaillées sur les mises en garde et précautions (tératogénicité) ainsi que sur les effets indésirables sont énoncées dans l'information professionnelle des préparations à base d'isotrétinoïne administrées par voie orale (www.compendium.ch). Les préparations de ce

type actuellement autorisées en Suisse sont les suivantes : Roaccutan®, Curakne®, Trétinac®, Isotretinoïn-Teva® et Isotrétinoïne Mepha®.

Evaluation et déclaration des atteintes hépatiques médicamenteuses

Stefan Russmann et Gerd A. Kullak-Ublick

*Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie und
Regionales Pharmacovigilance-Zentrum
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zürich*

Introduction

Les atteintes hépatiques médicamenteuses (*drug-induced liver injury; DILI*) font partie des effets indésirables de médicaments les plus intéressants et les plus complexes d'un point de vue physiopathologique et clinique [1] et sont une thématique difficile à appréhender d'un point de vue réglementaire, d'où leur importance particulière pour la sécurité des médicaments. En effet, les atteintes hépatiques médicamenteuses sont devenues la première cause d'insuffisance hépatique aiguë dans les pays occidentaux et l'un des motifs les plus fréquents de retrait du marché ou de modifications des informations professionnelles de médicaments déjà autorisés [2, 3]. Comme l'hépatotoxicité idiosyncrasique survient à une fréquence inférieure à 1:10'000 patients exposés et que les études épidémiologiques de qualité et d'ampleur suffisantes pour une quantification fiable des risques sont rares [4], les cas enregistrés grâce aux systèmes de pharmacovigilance jouent souvent un rôle central pour la prise de décisions réglementaires rapides concernant les atteintes hépatiques médicamenteuses [5]. Le présent article vise donc à faciliter l'évaluation et la déclaration des atteintes hépatiques iatrogènes dans la pratique quotidienne de la pharmacovigilance. C'est dans ce but que nous présentons dans **l'illustration 1** un algorithme diagnostique pratique en cas de suspicion d'atteintes hépatiques.

Diagnostic

Comme avec d'autres effets indésirables des médicaments (EI), le fait d'envisager dès le départ l'éventualité d'une cause médicamenteuse constitue le premier pas important d'un diagnostic juste et rapide. Il est indispensable pour arrêter le cas échéant immédiatement l'utilisation du médicament suspecté et ainsi éviter une aggravation qui peut aller dans le pire des cas jusqu'à une insuffisance hépatique aiguë. Une anamnèse médicamenteuse approfondie, active, répétée au besoin est donc essentielle. Elle doit être notamment minutieuse par rapport à la durée de la prise de médicaments et inclure les phytomédicaments, compléments alimentaires et toxines environnementales qui peuvent être à l'origine d'une part non négligeable des cas d'insuffisance hépatique dite idiopathique [6]. Les temps de latence usuels, qui sont en l'occurrence de quelques jours à six semaines, sont généralement plus courts dans les cas de type cytolytique que dans ceux de type cholestatique.

Il convient également de bien garder à l'esprit que les atteintes hépatiques médicamenteuses peuvent imiter d'un point de vue clinique et histologique toutes les autres pathologies hépatiques. Il existe néanmoins des manifestations relativement typiques pour certains médicaments (« *signature patterns* »). Ainsi, les symptômes cliniques possibles des atteintes hépatiques médicamenteuses sont les douleurs abdominales, la fatigue, les nausées et vomissements, l'ictère et des urines foncées. De la fièvre et des réactions cutanées peuvent apparaître en cas d'hépatotoxicité d'origine immunologique. Les principaux paramètres de laboratoire pour le diagnostic et l'évaluation de l'évolution sont l'alanine amino transférase (ALAT) et la phosphatase alcaline (PA) qui sont également utilisées pour déterminer s'il s'agit d'atteintes hépatiques médicamenteuses cytolytiques ou cholestatiques (Box 1). A cette fin, le premier dosage des valeurs hépatiques après le diagnostic suspecté est déterminant, d'autant plus que le profil biologique peut se modifier en cours d'évolution. Les taux de bilirubine sont également importants d'un point de vue pronostique. En règle générale, une biopsie hépatique n'est pas indiquée en cas de suspicion d'atteintes hépatiques médi-

camenteuses, même si elle peut dans de très rares cas être nécessaire pour établir un diagnostic différentiel. Par ailleurs, un test de transformation lymphocytaire, bien qu'il soit très coûteux et qu'il ne puisse être réalisé que dans des centres spécialisés (p. ex. Berne), peut dans certains cas s'avérer utile [7]. L'identification et la validation de nouveaux marqueurs biologiques d'hépatotoxicité est activement poursuivie et permet d'espérer le développement de tests diagnostiques avec une sensibilité et une spécificité accrues.

Dans le diagnostic différentiel, l'exclusion d'autres causes (Box 2) commence notamment par la recherche d'hépatites virales et de maladies obstructives des voies biliaires, ainsi que d'ischémies et de septicémie pouvant expliquer les valeurs hépatiques élevées. Il est ensuite souhaitable de recourir à l'avis d'un hépatologue.

Vient encore la prise en compte de la « preuve extrinsèque ». Outre les impératives recherches bibliographiques actuelles, la deuxième édition de l'ouvrage de Kaplowitz et DeLeve est une source d'informations complète, bien structurée et très recommandée [8].

Evaluation de la causalité

L'évaluation de la causalité se fait, dans la pratique quotidienne de la pharmacovigilance, selon les critères généraux du CIOMS et se fonde donc en particulier sur le lien chronologique avec la prise du médicament suspecté et l'exclusion d'autres causes possibles. Ajoutons qu'il existe des directives et échelles d'évaluation spécifiques pour les atteintes hépatiques médicamenteuses [9, 10], notamment l'échelle CIOMS/RUCAM, très appréciée par les agences réglementaires [11]. Même si leur utilisation n'est pas obligatoire pour examiner les annonces du système suisse de pharmacovigilance, il est toujours très utile de s'assurer que tous les principaux critères d'évaluation sont pris en considération et documentés de manière systématique. Une version adaptée à un usage quotidien peut d'ailleurs être demandée aux auteurs du présent article et est mise à disposition sur l'application iOS gratuite « iLiver ».

Attitude

En cas d'hépatotoxicité cytolytique avec élévation rapide et massive (>10x) du taux d'ALAT ainsi que dans les « Hy's cases » (ALAT ≥3x la valeur supérieure de la norme et bilirubine totale >2x la valeur supérieure de la norme et PA initiale <2x la valeur supérieure de la norme), l'arrêt immédiat de la prise des médicaments suspectés s'impose, car ces constellations sont associées à un risque accru d'insuffisance hépatique aiguë. En cas d'élévation lente et modérée des valeurs hépatiques, un arrêt progressif est envisageable en fonction d'une gradation de la causalité établie individuellement pour chaque patient, ce qui permet de déterminer plus précisément la causalité en cas de « dechallenge positif ». En l'absence d'alternative thérapeutique ou d'indication majeure à un traitement (p. ex. tuberculose traitée par antibiotiques) et sous réserve d'une surveillance étroite des valeurs hépatiques, une poursuite du traitement peut être justifiée, pour autant que lesdites valeurs restent stables (généralement ALAT <5x la valeur supérieure de la norme) et qu'aucun signe clinique d'hépatopathie n'apparaisse.

Pharmacogénétique de l'hépatotoxicité

La pharmacogénétique des atteintes hépatiques médicamenteuses, qui doivent cependant toujours être envisagées comme multifactorielles, est d'une grande complexité et ne devrait pas permettre, du moins dans un avenir proche, d'établir des pronostics fiables pour chaque patient [1]. Cependant, l'identification de mécanismes et de facteurs de risque induits par des facteurs génétiques est capitale, tant du point de vue clinique que préclinique, pour la compréhension et la prévention des atteintes hépatiques médicamenteuses. Une vaste étude internationale prospective sur les facteurs de risque génétiques est actuellement coordonnée à Zurich, où il est d'ailleurs possible d'annoncer des cas pertinents en vue de leur inclusion dans l'étude (pour de plus amples informations à ce sujet, veuillez prendre contact avec les auteurs du présent article).

Références

- 1 Russmann S, Jetter A, Kullak-Ublick GA (2010) Pharmacogenetics of drug-induced liver injury. *Hepatology* 52 (2): 748-761 DOI 10.1002/hep.23720
- 2 Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, McCashland TM, Shakil AO, Hay JE, Hynan L, Crippin JS, Blei AT, Samuel G, Reisch J, Lee WM (2002) Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Annals of internal medicine* 137 (12): 947-954
- 3 Kaplowitz N (2001) Drug-induced liver disorders: implications for drug development and regulation. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience* 24 (7): 483-490
- 4 Russmann S, Kaye JA, Jick SS, Jick H (2005) Risk of cholestatic liver disease associated with flucloxacillin and flucloxacillin prescribing habits in the UK: cohort study using data from the UK General Practice Research Database. *British journal of clinical pharmacology* 60 (1): 76-82 DOI 10.1111/j.1365-2125.2005.02370.x
- 5 Stickel F, Baumuller HM, Seitz K, Vasilakis D, Seitz G, Seitz HK, Schuppan D (2003) Hepatitis induced by Kava (*Piper methysticum* rhizoma). *Journal of hepatology* 39 (1): 62-67
- 6 Stickel F, Kessebohm K, Weimann R, Seitz HK (2011) Review of liver injury associated with dietary supplements. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 31 (5): 595-605 DOI 10.1111/j.1478-3231.2010.02439.x
- 7 Russmann S, Lauterburg BH, Helbling A (2001) Kava hepatotoxicity. *Annals of internal medicine* 135 (1): 68-69
- 8 Kaplowitz N, Deleve LD (2007) Drug-induced liver disease. *Informa Healthcare*.
- 9 Kaplowitz N (2001) Causality assessment versus guilt-by-association in drug hepatotoxicity. *Hepatology* 33 (1): 308-310
- 10 Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, Hunt CM, Wilke RA, Avigan M, Kaplowitz N, Bjornsson E, Daly AK (2011) Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clinical pharmacology and therapeutics* 89 (6): 806-815 DOI 10.1038/clpt.2011.58
- 11 Danan G, Benichou C (1993) Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *Journal of clinical epidemiology* 46 (11): 1323-1330

Boxes et illustrations

Box 1: Enzymatic classification of drug-induced liver injury

$$R = \frac{\text{ALT value} / \text{ALT ULN}}{\text{AP value} / \text{AP ULN}}$$

ALT = alanine aminotransferase
 AP = alkaline phosphatase
 ULN = upper limit of normal

Interpretation:

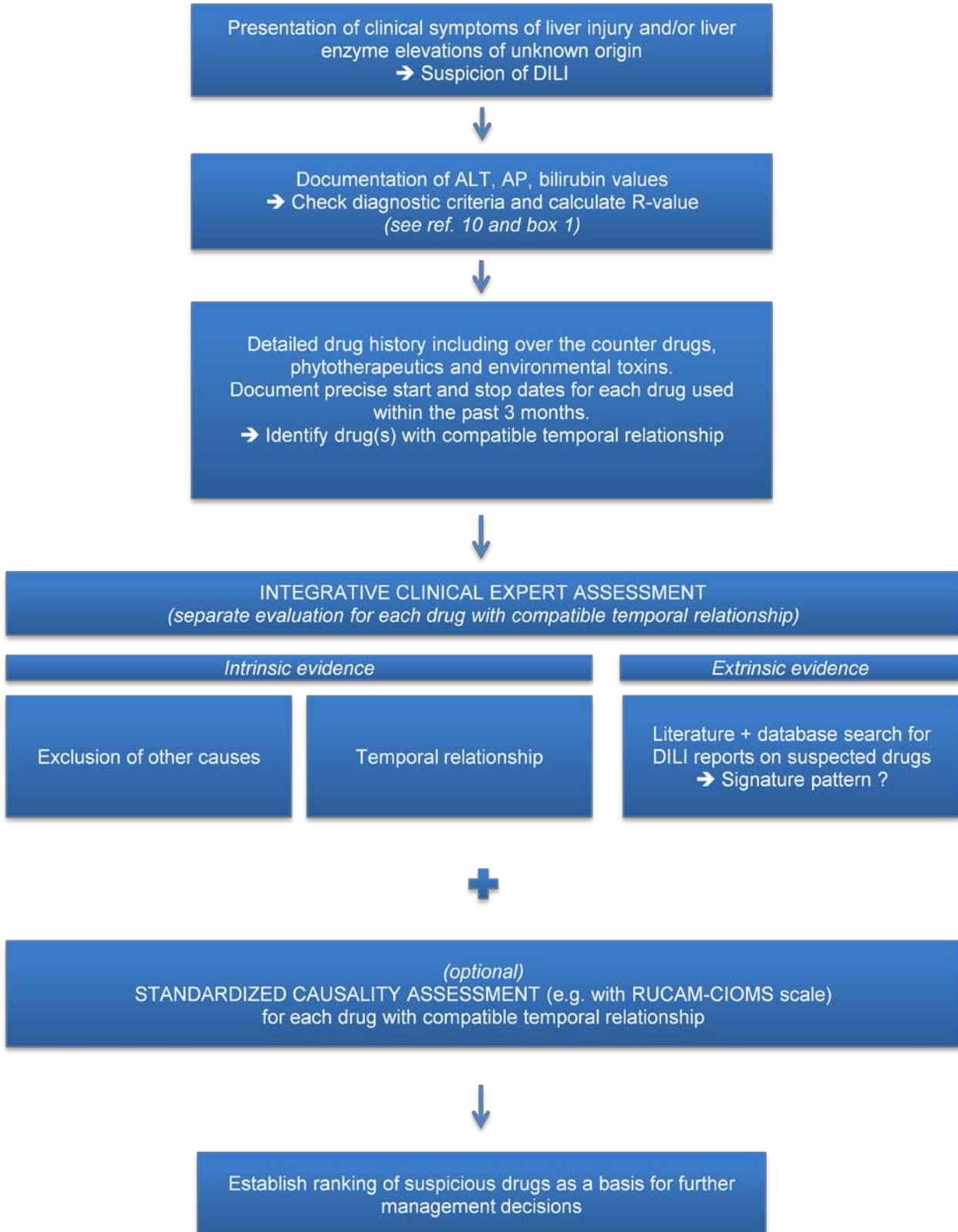
R ≥ 5 = Hepatocellular pattern of DILI;
 R > 2 and < 5 = Mixed pattern of DILI;
 R ≤ 2 = Cholestatic pattern of DILI.

Box 2: Differential diagnosis in cases of suspected drug-induced liver injury

- Viral hepatitis (HAV, HBV, HCV, HEV, EBV, CMV, HSV)
- Benign obstructive hepatobiliary disease
- Autoimmune hepatitis
- Wilson's disease, hemochromatosis, alpha 1-antitrypsin deficiency
- Alcoholic liver disease
- Bacterial or fungal sepsis
- Congestive heart failure, ischemic liver disease
- Primary or metastatic malignancy of the liver or biliary tract
- Primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis
- Non-alcoholic fatty liver disease and non alcoholic steatohepatitis

Illustration 1: Algorithme diagnostique en cas de suspicion d'atteinte hépatique médicamenteuse

WORK-UP ALGORITHM FOR DRUG-INDUCED LIVER INJURY



NOUVEAU CHEZ SWISSMEDIC DÈS LE MOIS DE DÉCEMBRE 2012

ECHANGE ÉLECTRONIQUE D'ANNONCES D'EFFETS INDÉSIRA- BLES ENTRE SWISSMEDIC ET DES ENTREPRISES PHARMACEUTIQUES PAR PORTAIL E2B

Swissmedic voit dans l'introduction de l'échange électronique des données concernant les effets indésirables des médicaments une avancée majeure pour la gestion efficace des données de pharmacovigilance indispensable pour assurer la sécurité des patients.

Dès le mois de décembre 2012, après une phase pilote de travail intensif, Swissmedic et cinq entreprises pharmaceutiques partenaires vont échanger en bidirectionnel et grandeur réelle les annonces d'effets indésirables. Ce mode de transmission offre des avantages notables tant pour Swissmedic que pour les entreprises :

- Absence de perte de temps lors de la transmission
- Disparition de la double saisie des données et donc plus grande cohérence
- Utilisation plus efficace des ressources
- Classement automatique des rapports de suivi
- Identification automatique de possibles doublons avec vérification des différents numéros de référence pré-attribués
- Adossement aux standards internationaux

En raison des avantages présentés par ce nouveau système, Swissmedic va privilégier ce mode de transmission et entend en faire à terme le principal canal d'information. Par ailleurs, à compter du deuxième trimestre 2013, après la mise en place de l'infrastructure technique adéquate et d'un système d'assistance, Swissmedic va étendre l'échange de données via ce portail à d'autres entreprises intéressées. Et afin de leur donner l'occasion de se faire une idée globale des conditions techniques et organisationnelles ainsi que des procédures liées à l'échange électronique d'annonces d'EI, l'institut va organiser le 5 décembre 2012 un séminaire de lancement auquel seront invités les représentants des entreprises ayant participé à la phase pilote, de l'exploitant du portail ainsi que de Swissmedic :

<http://www.swissmedic.ch/aktuell/00051/02058/index.html?lang=fr>

FOCUS
PHARMACOVIGILANCE ET ANNONCES SPONTANÉES D'EFFETS INDÉSIRABLES : 10 ANS APRÈS LA MISE EN VIGUEUR DE LA LOI SUR LES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES

L'objectif de la pharmacovigilance [1] est d'améliorer les connaissances concernant les événements indésirables (EI) connus et d'en identifier, plus rarement, de nouveaux afin de partager ces informations avec la communauté médicale et les patients. Un bon exemple de risque connu est la difficulté du diagnostic d'embolie pulmonaire chez les jeunes femmes sous contraceptifs hormonaux combinés. L'exemple d'un risque nouveau est la fibrose systémique néphrogénique chez les patients insuffisants rénaux après administration de produits de contraste à base de gadolinium. Ceci implique que les annonces transmises à Swissmedic, rédigées ou non par un professionnel de santé, documentent particulièrement bien les aspects inattendus et le caractère remarquable des EI. Les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance en définissent par ailleurs les critères de qualité. Cet article vise ainsi à faire le point de la situation en 2012 et rappelle l'obligation de déclaration et les conditions qui permettraient à Swissmedic d'améliorer la sécurité des médicaments.

I. Historique
1. Généralités

Si la notion d'effet indésirables (EI) des médicaments remonte à l'Antiquité, c'est seulement au milieu du 19^{ème} siècle que des complications graves survenant après administration de certains médicaments attirèrent l'attention du corps médical: chloroforme et fibrillation ventri-

culaire suivie du décès du patient en cours d'induction anesthésique (le produit est abandonné pour cette raison au début du 20^{ème} siècle), arsenic et cytolysse hépatique (1922), thalidomide prescrite pendant la grossesse (1957-1961) et malformations fœtales (phocomélie/micromélie).

En raison du caractère universel de la distribution des médicaments, l'OMS et les Sociétés professionnelles nationales ont rapidement mis leurs efforts en commun pour créer différentes plateformes de travail et des bases de données. Ainsi :

- Le « WHO Pilot Research Project for International Drug Monitoring » lancé en 1968 ;
- Le « Uppsala Monitoring Center (UMC) » assurant depuis 1978 la coordination entre le « WHO Programme for International Drug Monitoring » et ses plus de 130 pays membres, à savoir une banque de données (Vigi-Base) de plus de 7,5 millions d'annonces ;
- L' « International Society of Pharmacoepidemiology » fondée en 1989 ;
- L' « International Conference on Harmonisation » créée en 1990;
- L' « European (International) Society of Pharmacovigilance » créée en 1992.

A l'aide de ces institutions, on a pu mettre en évidence et élucider de nombreux risques liés à des médicaments qui ont mené à la prise de mesures de précaution et plus rarement, au retrait du marché de médicaments dont l'administration était suivie d'EI sévères.

La pharmacovigilance est une spécialité dynamique mais reste encore marginale pour le corps médical, à preuve le nombre limité de publications qui s'y rapporte, aussi bien en Suisse (6 publications par an en moyenne depuis 10 ans dans le Journal des médecins suisses et 19 au total depuis 2001 dans le Forum médical) qu'à l'étranger (93 documents dans la base de données PubMed sous la rubrique « Signal de-detection Pharmacovigilance »).

Il nous semble donc utile, à l'occasion de ce jubilé, de rappeler les conditions d'exercice d'une bonne pharmacovigilance et ses conséquences en matière de santé publique.

2. La pharmacovigilance en Suisse

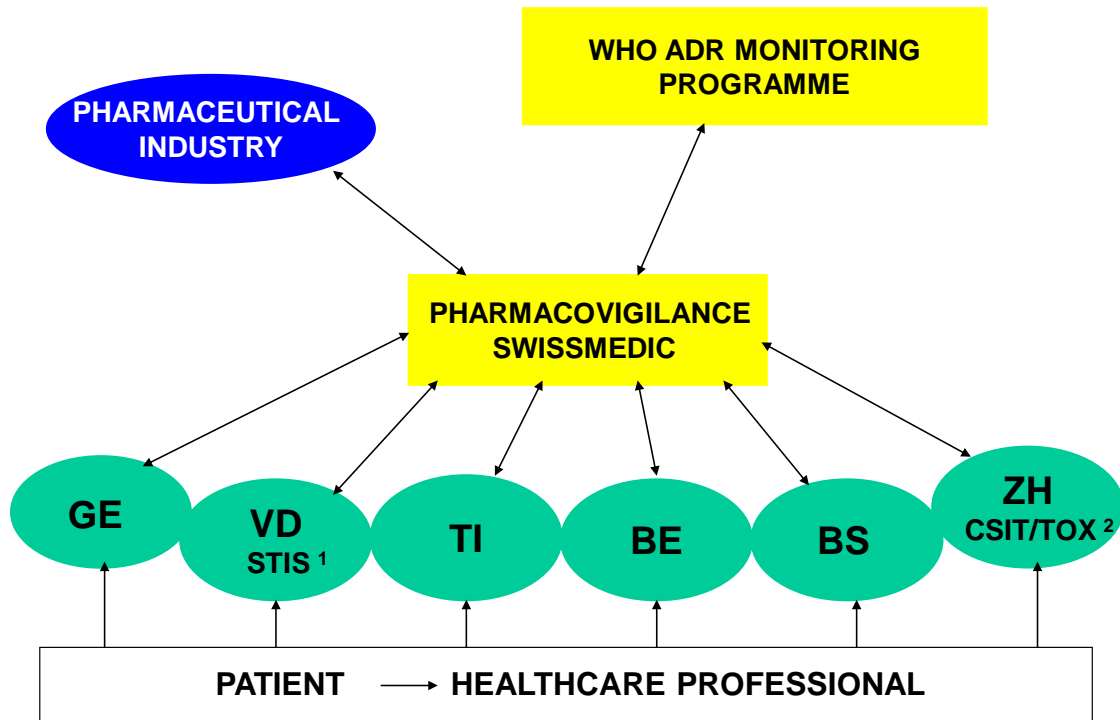
L'efficacité et la sécurité d'emploi d'une nouvelle molécule est d'abord étudiée, dans le cadre d'études de phase 2 ou 3, sur des groupes limités à quelques milliers de patients sélectionnés selon des critères bien définis. Seuls les EI les plus fréquents (fréquence > 1 à 2 %) sont alors identifiés. Ce n'est qu'ultérieurement, après la mise sur le marché, le médicament étant alors administré à une population beaucoup plus large, que l'on peut mettre en évidence des EI plus rares, conduisant à la mise à jour du profil de sécurité et éventuellement l'adaptation du rapport risque/bénéfice.

La méthode privilégiée de détection des EI est la notification spontanée : une petite série de cas correctement documentée peut effectivement suffire à lancer une alerte et justifier des décisions rapides de protection des patients.

Swissmedic, l'Institut suisse des Produits thérapeutiques, a été fondé en 2002 de la fusion de l'OICM et de l'unité Produits thérapeutiques de l'OFSP. En vertu de la Loi sur les produits thérapeutiques (LPTh, art. 58 & 59) entrée en vigueur la même année, il assume la responsabilité « de surveiller la sécurité des produits thérapeutiques », de collecter les annonces, de les évaluer et de prendre « les mesures administratives nécessaires ». Ces mesures peuvent consister en la mise à jour de l'Information professionnelle (art. 67, al. 1) ou la suspension d'une autorisation de mise sur le marché (art. 66, al. 2, let. b).

Les professionnels de santé (art. 59, al. 3) ou quiconque fabricant, administrant ou remettant à titre professionnel des produits thérapeutiques a l'obligation d'annoncer la survenue d'un EI. Les consommateurs ou les patients (art. 59, al. 4) ont eux la possibilité de le faire.

Les annonces doivent être adressées aux Centres régionaux de pharmacovigilance (conformément au graphique ci-dessous) :



1 STIS = Swiss Teratogen Information Service
Risks concerning medications during pregnancy

2 CSIT = Centre suisse d'information toxicologique /TOX -Zentrum

II. La loi sur les produits thérapeutiques: obligation légale de déclaration par les professionnels de santé de la suspicion d'effets indésirables des médicaments

1. Définition d'un effet indésirable médicamenteux (EI)

On doit considérer comme EI au sens strict de la définition de l'OMS tout effet défavorable survenant fortuitement au cours de la prise d'un médicament aux doses habituelles. Les cas d'abus (prise prolongée injustifiée, dose excessive ou absence d'indication médicale), la dépendance et la toxicomanie, conformément à la définition des conditions de tolérance du médicament, doivent être déclarés. Il en est de même des complications observées avec des médicaments non enregistrés ou illégaux.

2. L'annonce

Les conditions-cadre de l'annonce – que faut-il annoncer, qui doit le faire, comment annoncer, à qui envoyer l'annonce – sont détaillées sur notre site internet sous :

<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/0091/00136/00137/index.html?lang=fr>

3. Que devient ensuite la déclaration ?

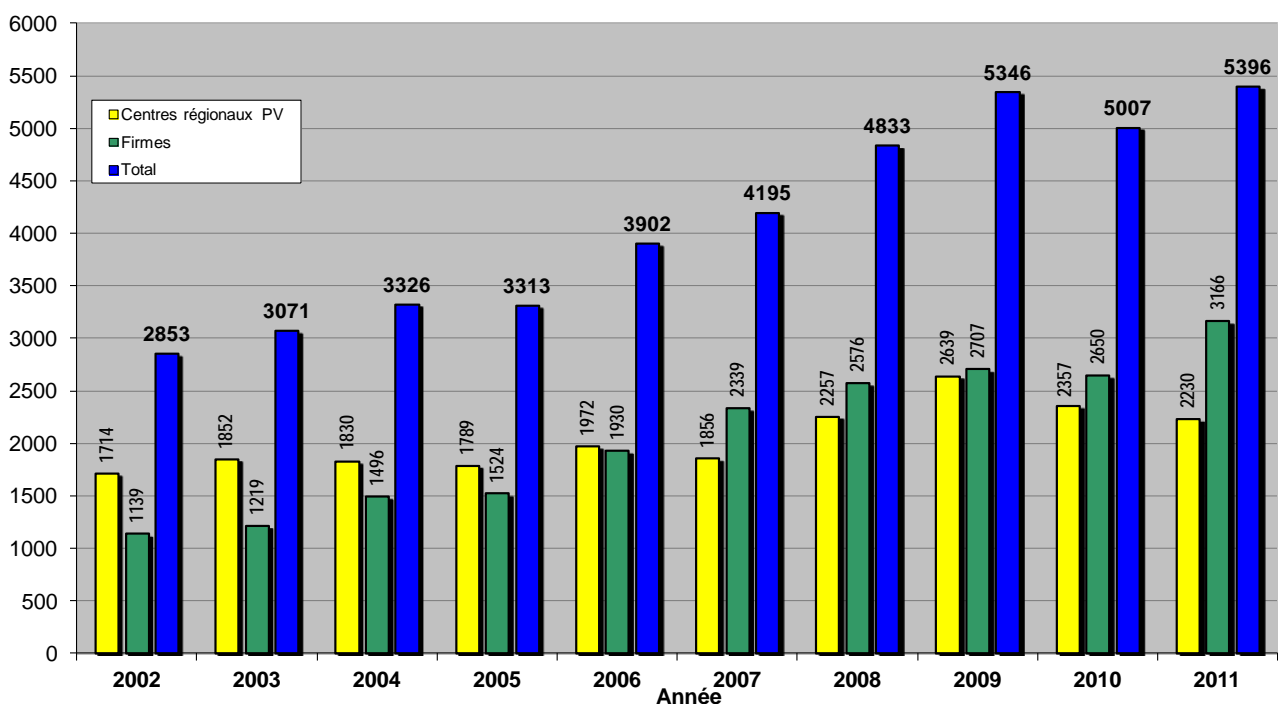
Dès réception, le centre régional de pharmacovigilance envoie au déclarant un accusé de réception contenant le numéro de référence du cas ainsi qu'un commentaire. Il va analyser les données reçues et faire suivre le rapport (après complète anonymisation) au centre national de pharmacovigilance (Swissmedic) à Berne. Ce dernier transmet tous les cas graves ou nouveaux aux fabricants et distributeurs concernés. Les fabricants ont aussi accès, sur demande, à toutes les données concernant un de leurs produits. Enfin, le centre national transmet les an-

nonces à la banque de données internationale de l'OMS à Uppsala (Suède). Celle-ci abrite à ce jour près de 8 millions de déclarations qui sont également à la disposition du centre national pour des recherches personnalisées.

Ci-dessous, l'évolution du nombre d'annonces au cours de ces 10 dernières années : augmentation progressive jusqu'en 2009 suivie d'une

stabilisation qui masque la poursuite de l'augmentation du nombre d'annonces faites par l'industrie. Mais qui dit nombre ne dit pas nécessairement qualité.

Swissmedic Centre de Pharmacovigilance: Fréquence d'annonces



III. La qualité de l'annonce est une condition fondamentale

Le travail quotidien de la Pharmacovigilance consiste essentiellement à améliorer les connaissances concernant les EI connus. Un bon exemple est représenté par les embolies pulmonaires survenant chez les jeunes femmes sous contraceptifs hormonaux combinés. Les annonces concernant ce risque bien connu depuis des décennies ont montré les difficultés à poser un diagnostic de suspicion dans une telle population et à évaluer la signification des facteurs de risque ainsi que l'importance d'informer

les utilisatrices. Par ailleurs les derniers rapports d'agranulocytose sous métamizole montrent que la sensibilisation à ce risque faiblit.

Le dépistage de risques nouveaux (Fibrose systémique néphrogénique après injection de gadolinium chez les insuffisants rénaux, ostéonécrose maxillaire et fracture atypique sous bisphosphonate) est également important, mais ne représente pas à lui seul la « raison d'être » de la pharmacovigilance.

Pour atteindre ses objectifs, c.-à.-d. pouvoir valider et exploiter ultérieurement les données d'une annonce, la pharmacovigilance doit donc

répondre aux exigences de qualité minimales: se conformer aux Bonnes pratiques de Pharmacovigilance et comporter obligatoirement certaines informations importantes / critiques.

- Les Bonnes pratiques de Pharmacovigilance concernent les modalités de collecte, de gestion, de recherche et d'évaluation des EI transmis par les professionnels de santé et les patients avec pour objectif de prévenir tout dommage chez les patients.
- Les informations critiques concernent :
 - La raison spécifique qui incite à rapporter cet EI : ce qui m'a frappé, quelle est l'information que je voudrais transmettre et échanger avec toutes les personnes concernées ;
 - La source de l'annonce (impliquant des différences de qualité s'il s'agit d'un professionnel de santé ou d'un patient) ;
 - L'âge et le sexe du patient ainsi que les facteurs de risque potentiel (permettant d'éviter les doublons) ;
 - La description (symptômes principaux) et la chronologie de l'EI (date de survenue et évolution, amélioration après arrêt du traitement) ;
 - Les médicaments administrés (liste avec date de début et d'arrêt, dose, voie d'administration, indication thérapeutique) ;
 - Les facteurs de risque prédisposant / maladie concomitante (allergie, atteinte rénale, hépatique, pulmonaire, alcool, etc.) ;
 - Le diagnostic différentiel : mention des causes non-médicamenteuses possibles (p. ex. atteinte hépatique, anamnèse de terrain éthylique, obstruction biliaire, sérologies virales).

IV. Possibilités et limites du système

Les annonces spontanées représentent une base de données à partir de laquelle les principaux signaux de sécurité sont identifiés. Mais, au cours de ces dernières années, ce sont les études de suivi de patients traités (études observationnelles), les analyses d'essais cliniques (méta-analyses) et les études épidémiologiques qui ont eu une influence de plus en plus importante et permis d'identifier le rôle déclenchant de

certains médicaments dans la genèse de plusieurs maladies ou d'EI fréquents et d'évaluer leur incidence [2, 3].

Ainsi on a pu mettre en évidence les rapports entre :

- traitement hormonal substitutif et cancer du sein ;
- AINS et maladies cardio-vasculaires ;
- inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) et risque suicidaire chez l'enfant ;
- neuroleptiques chez des sujets âgés ou déments et accidents vasculaires cérébraux ;
- anticholinergiques inhalés et infarctus ;
- antidiabétiques (glitazones) et infarctus ou fracture ;
- bisphosphonates et fibrillation auriculaire ou fractures à basse énergie ;
- oméprazole et autres inhibiteurs de la pompe de protons et fracture.

Chaque année dans le monde des milliers de cas d'hémorragies gastro-intestinales potentiellement fatales sont provoquées par des AINS, des anticoagulants ou des antiagrégants plaquettaires.

Or ces pathologies sont si fréquentes qu'elles ne font paradoxalement souvent pas l'objet d'annonces spontanées. Ce sont les événements rares et nouveaux qui attirent le plus souvent l'attention des médecins et font de préférence l'objet d'une annonce. Tout comme d'autres EI qui éveillent l'intérêt des médias. En conséquence, les retraits du marché au cours de ces dernières années ont été le plus souvent motivés par la découverte d'EI correspondant à des maladies peu fréquentes.

L'une des limites du système actuel est donc la sous-notification, puisque la rédaction des annonces repose sur la motivation de l'observateur (médecin, autre professionnel de santé, patient). Une difficulté supplémentaire est liée au fait que l'incidence des effets indésirables ne peut être calculée à partir des données de pharmacovigilance, le nombre de patients présentant un effet indésirable lié à un médicament et le nombre de patients utilisant ce médicament pendant une période donnée n'étant pas connus.

Ainsi, la connaissance et la prévention des EI passent par le renforcement de l'organisation existante mais aussi par le développement d'une pharmacovigilance plus proactive.

V. Avantages pour les patients et les personnels spécialisés

Les EI des médicaments sont la cause de 3 à 7 % des hospitalisations [4] et représentent la 4ème cause de décès dans les pays industrialisés [OMS – Aide-mémoire].

La pharmacovigilance peut et doit donc jouer un rôle capital en termes de santé publique, car elle permet :

- aux personnels de santé un emploi rationnel des médicaments en fonction de leurs propriétés pharmacologiques et des risques d'EI ;
- aux patients de savoir reconnaître l'origine de symptômes plus ou moins gênants (troubles du goût, perte de cheveux, somnolence, etc.), ou le risque de véritables maladies (accident cardiovasculaire, diabète, cancer, etc.).

VI. Conclusion

En 10 ans, beaucoup a été accompli mais beaucoup reste encore à améliorer :

- poursuivre et renforcer la formation continue en matière de pharmacovigilance ainsi que la compréhension des professionnels de santé et des responsables de la pharmacovigilance des firmes pharmaceutiques. Il s'agit là d'un point central qui seul va permettre d'améliorer la qualité des annonces et par là l'efficacité du système ;
- renforcer la collaboration avec les centres universitaires.

Depuis plusieurs années Swissmedic publie les données de pharmacovigilance sur son site web d'une part et d'autre part dans les journaux professionnels en commun avec les centres régionaux de pharmacovigilance. Améliorer les informations concernant les médicaments, renforcer les processus décisionnels ainsi que leur transparence sont des obligations éthiques envers les patients et sont indispensables pour garder la confiance de la population.

Références

- 1 *Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines – in WHO Policy Perspectives on Medicines – WHO/EDM/2004.9*
- 2 *Laporte JR. Connaissance des effets indésirables des médicaments: pour une pharmacovigilance plus ambitieuse in Prescrire 2010*
- 3 *An agenda for UK clinical pharmacology. Pharmacovigilance by Edwards J.E in Br. J. Clin. Pharmacol. 73; 979-982; 2012*
- 4 *Egger SS., Raymond G., Schlienger G., Krähenbühl S. Vorgehen bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Schweiz. Med Forum 5;292-296; 2005*

CONFÉRENCE

LE SWISSMEDIC INTERNATIONAL REGULATORY SYMPOSIUM – UN SUCCÈS ÉCLATANT !

A l'occasion de son dixième anniversaire, Swissmedic a organisé à Interlaken les 20 et 21 septembre 2012 un symposium scientifique au cours duquel d'éminents experts suisses et étrangers ont débattu de sujets d'actualité et des évolutions récentes dans le domaine du contrôle des produits thérapeutiques.

Le Conseiller fédéral Alain Berset, la Présidente du Conseil de l'institut, Christine Beerli et le Directeur de Swissmedic, Jürg H. Schnetzer, ont ouvert le symposium. Plus de 300 participants, parmi lesquels des spécialistes du secteur de la santé, des membres d'associations d'entreprises, des représentants d'associations de patients et de consommateurs, du monde politique et des autorités officielles ainsi que des collaborateurs de Swissmedic ont assisté aux allocutions et aux discussions plénières.

Swissmedic s'est en outre réjoui des mots très élogieux prononcés à son égard par le Conseiller fédéral Alain Berset, qui a su trouver une formule aussi pertinente que percutante en disant que Swissmedic est passé ces dernières années du statut d'« enfant à problème » à celui de « premier de classe », qui peut aujourd'hui continuer à se développer sur des bases saines.

La première journée avait pour thème l'activité d'une autorité de contrôle des produits thérapeutiques dans le contexte de la politique de santé. Swissmedic a par ailleurs lui-même présenté les premiers résultats d'une étude commandée par le Conseil de l'institut au Centre for Innovation in Regulatory Science (CIRS), sis à Londres, qui confirment sa compétitivité. Quant aux allocutions ainsi qu'à la discussion plénière animée par le présentateur du « Tagesschau » Franz Fischlin, elles ont mis en lumière les mêmes

défis : complexité croissante et exigences toujours plus élevées liées à l'autorisation de mise sur le marché, absence de nouveaux produits dans les pipelines, contexte économique difficile ou encore « écart efficacité-efficience ».

La deuxième journée du symposium était consacrée à la sécurité des produits thérapeutiques, avec pour point de départ la question suivante : « Pas de produit thérapeutique sans risque : quelles implications pour les patients ? ». Le Prof. D^r Franco Cavalli, de « l'Istituto Oncologico della Svizzera Italiana », dont l'allocution avait pour thème le niveau de risque acceptable pour les patients ainsi que la gestion des risques, a expliqué combien il est difficile d'évaluer les risques, ce qui exige de prendre en compte et de mettre en balance les intérêts du chercheur (excessivement) optimiste, les attentes des patients et le cadre légal. Il a également souligné que l'information des patients est déterminante, en particulier dans les essais cliniques, et que l'autonomie du patient dans le processus thérapeutique doit être activement encouragée.

Le D^r Tatsuya Kondo, Directeur de l'autorité japonaise de contrôle des médicaments (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA), a quant à lui traité du « rapport bénéfices-risques d'un médicament tout au long de son cycle de vie » et a expliqué quelles ont été les étapes qui ont abouti à la mise en place dans son institution d'un nouveau concept de gestion des risques qui vise à détecter les risques à la fois au cours de la procédure d'autorisation et après la délivrance de celle-ci, grâce aux activités de surveillance du marché.

Dans son allocution intitulée « Sensibilisation aux risques – quelle est la meilleure méthode pour faire connaître les risques à la population ? », le D^r Frederic Boudier, de l'Université de Maastricht, a souligné l'importance pour les autorités et pour l'industrie d'une planification active de la communication relative aux risques liés aux produits thérapeutiques. Et d'insister sur le

fait que les « scandales » entraînent une perte de confiance et brouillent la communication. Selon Frederic Boudier, la communication avec le grand public et les parties prenantes au sujet des risques se doit d'être plus interactive et plus scientifiquement étayée. Il juge également souhaitable la mise en place d'une formation régulière en communication du risque et la constitution de comités consultatifs indépendants spécialisés sur le même thème. Enfin, il a cité comme autres facteurs-clés la prévention et la transparence de l'action des autorités, concernant en particulier la présentation de leurs stratégies et la cohérence de leurs décisions.

Le Prof. Dr Pierre Dayer, des Hôpitaux Universitaires de Genève et membre du Swissmedic Medicines Expert Committee (SMEC), a comparé le système suisse de pharmacovigilance à celui de l'UE.

Enfin, le Dr Axel Thiele, du « Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) » allemand, a fait le point sur la nouvelle législation adoptée dans l'UE dans le but de renforcer la pharmacovigilance. Les nouvelles dispositions ont pour but d'éviter les chevauchements au niveau des travaux effectués par les autorités, de diminuer la charge qui pèse sur l'industrie, d'instaurer un niveau de sécurité uniforme et d'associer davantage les patients aux efforts déployés pour renforcer la sécurité.

Les principales modifications sont les suivantes :

- Nouvelle définition de la notion d'« effet indésirable » (réaction néfaste et non voulue à un médicament) : suppression de la mention faisant référence au « dosage habituel » ;
- Simplification de l'annonce électronique des effets indésirables (EI) des médicaments via le réseau d'information et le système de gestion Eudravigilance ;
- Participation des patients au système d'annonce des EI : L'idée selon laquelle les patients constituent une catégorie de personnes pouvant également annoncer des effets indésirables suspectés a fait son chemin, si bien qu'une remarque à ce sujet figurera dans la notice d'emballage. En Suisse des annonces de patients concernant des effets indésirables sont déjà collectées depuis la

mise en vigueur de la Loi sur les Produits thérapeutiques en 2002 ;

- Aménagement des règles concernant le PSUR (Periodic Safety Update Report, rapports périodiques de sécurité prenant en compte les besoins) ;
- Mise en place au niveau européen d'un nouveau comité chargé de l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC).

Le symposium s'est terminé sur une deuxième discussion plénière animée par Daniel Lüthi, porte-parole de Swissmedic, qui avait pour thème « Quel est le niveau de risque acceptable? ». Elle a permis de mettre en lumière l'importance fondamentale de la qualité du contrôle des demandes d'autorisation de mise sur le marché et de la surveillance du marché, la responsabilité des professionnels de la santé ainsi que la responsabilité individuelle des patients.

Lien :

« 10 ans Swissmedic » – Allocution du Conseiller fédéral Alain Berset :

<http://www.news.admin.ch/message/index.html?lang=fr&msg-id=46031>

QUIZ ANNIVERSAIRE

La plupart des questions et réponses ont trait à des articles parus dans de précédents numéros de PV-News, devenue aujourd'hui Vigilance-News. Vous trouverez d'ailleurs facilement les réponses dans les éditions indiquées entre parenthèses !

Enfin, il n'y a pour chaque question qu'une réponse correcte parmi celles proposées.

1. **Les annonces d'EI enregistrées par Swissmedic sont « serious » pour environ 60 % d'entre elles, les 40 % restants étant « non serious ».**
Mais quelle était la répartition des annonces « labelled »/« unlabelled » parmi les annonces « serious » ? (juin 2008)
 - (S) 2 : 1
 - (M) 1 : 1
 - (V) 3 : 1
 - (L) 1 : 2

2. **Les préparations à base d'isotrétinoïne (par voie orale) destinées au traitement de l'acné font l'objet d'une surveillance étroite de la part de Swissmedic. Quels sont les effets secondaires qui la justifient ? (novembre 2008)**
 - (O) Méthémoglobinémie mortelle
 - (Y) DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms ; syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse)
 - (W) Symptômes psychiatriques
 - (M) Modifications de l'intervalle QTc
 - (G) Syndrome de Pise

3. **En mai 2010, une DHPC (Direct Healthcare Professional Communication) a été diffusée au sujet du sirolimus (Rapamune®). (juin 2010)**
Le sirolimus est aussi appelé rapamycine en référence à une île, mais laquelle ?
 - (O) Madagascar
 - (E) Îles de Pâques
 - (I) Nouvelle-Calédonie
 - (N) Tasmanie
 - (M) La Réunion

4. **Fibrose systémique néphrogénique (FSN) et produits de contraste :**
Quel groupe de produits de contraste est concerné ? (décembre 2010)
 - (E) PC à base de baryum
 - (A) PC radio-marqués
 - (N) PC à base de gadolinium
 - (H) PC à base d'iode
 - (D) PC échographiques

5. Quelles sont les conditions qui encadrent la prescription du méthylphénidate en Suisse ? Laquelle de ces affirmations est fautive ? (décembre 2010)

- (S) L'indication doit être posée par un médecin ayant l'expérience de ce tableau clinique, selon des critères diagnostiques validés, scientifiquement établis et reconnus.
- (O) La prescription fait partie intégrante d'un programme thérapeutique global comprenant habituellement des mesures thérapeutiques d'ordre psychologique, éducationnel et social.
- (P) Le traitement n'est pas indiqué chez tous les enfants souffrant de TDAH, en particulier chez ceux présentant des symptômes dus à des facteurs environnementaux secondaires et/ou à d'autres troubles psychiatriques.
- (E) Le traitement des états de fatigue normaux.

6. Hémovigilance : Ordre de grandeur de certains risques transfusionnels en Suisse Quel risque est erroné ? (juin 2011)

- (C) Réactions transfusionnelles hémolytiques : 1 : 20 000 transfusions
- (H) Septicémie due à une contamination bactérienne du produit : 1 : 11 000 concentrés plaquettaires
- (A) Virus de l'hépatite B : 1 : 170 000 dons
- (R) Virus de l'hépatite C : 1 : 3,2 millions de dons
- (S) VIH : 1 : 3,4 millions de dons

7. Vaccinovigilance : Combien d'EI ont été annoncés en Suisse après des vaccinations ? (juin 2011)

- (M) 156 565 annonces entre 2001 et 2010
- (F) 1565 annonces par million de vaccinations
- (G) 200 cas de décès entre 2001 et 2010
- (I) 63 000 AEFI (effets indésirables suspectés survenant après une vaccination) en 2009, année de la pandémie
- (N) Aucune de ces réponses n'est correcte.

8. Quelles mesures réglementaires ont été prises par rapport aux EI de la rosiglitazone ? (juin 2011)

- (V) Introduction de mises en garde ou de mesures de précaution concernant les thromboembolies veineuses dans l'information sur le médicament.
- (N) Modification de la posologie initiale et introduction des insuffisances cardiaques de classe III et IV de la NYHA parmi les contre-indications.
- (A) Envoi d'une circulaire aux médecins (HPC) et retrait du marché.
- (M) Les trois réponses sont exactes.

9. En hémovigilance, les quasi-erreurs (« Near Miss ») sont des (juin 2011) :

- (U) Situations dans lesquelles, en raison d'un manque de sang, le volume à transfuser a tout juste pu être mis à disposition.
- (A) Transfusions dans l'entourage immédiat d'une Miss Suisse, d'où un haut potentiel médiatique.
- (L) Déviations détectées et corrigées avant l'administration de la transfusion.
- (E) Aucune de ces réponses n'est exacte.

10. Anti-arythmiques : Laquelle de ces réponses est correcte ? (décembre 2011)

- (I) La dronédarone ne peut plus être considérée comme une alternative à l'amiodarone en cas d'atteinte pulmonaire antérieure au traitement.
- (E) L'amiodarone peut être utilisée comme alternative à la dronédarone en cas d'atteinte thyroïdienne.
- (V) L'ibutilide peut être utilisé même en cas de Torsade de pointes (TdP) dans l'anamnèse.
- (K) Il n'est pas nécessaire de suspendre la prise de propafénone ou de flécaïnide avant un traitement par la dronédarone ou l'amiodarone, car ce sont des anti-arythmiques de classe I c ou III a.

11. Quel est le plus ancien des ouvrages/compendiums à parution annuelle ?

- (G) Le Dictionnaire VIDAL® (France)
- (H) La ROTE LISTE® (Allemagne)
- (I) Le PDR® Physicians' Desk Reference (Etats-Unis)
- (R) Le Compendium suisse des médicaments®

12. Quelle affirmation concernant la leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est fausse ? (décembre 2011)

- (Y) La LEMP est une infection opportuniste du système nerveux central.
- (S) La LEMP entraîne dans la plupart des cas des lésions irréversibles et peut avoir une issue fatale.
- (R) La LEMP survient aujourd'hui comme effet indésirable de nouveaux médicaments immuno-suppresseurs puissants.
- (I) La préparation Gilenya® (fingolimod), autorisée en Suisse pour le traitement de la sclérose en plaques, est un important agent causal.

13. Quels EI sont considérés comme graves (« serious ») selon les critères internationalement reconnus de l'ICH ? (décembre 2011)

- (D) Incidents ayant mis en jeu la vie du patient
- (M) Menaces durables sur la santé
- (V) Invalidité ou incapacité durable
- (P) Aucune de ces réponses n'est exacte

Indiquez dans la case située sous le numéro de la question la lettre associée à la case que vous avez cochée et lisez cette suite de lettres à l'envers pour trouver le mot mystère :

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13

A renvoyer d'ici au 31 janvier 2013 à : vigilance@swissmedic.ch

Lot mis en jeu : Le gagnant remporte un certificat.

(La date de réception par Swissmedic fait foi. Le gagnant sera tiré au sort parmi les réponses correctes).

Conditions de participation : Les collaborateurs de Swissmedic ne sont pas autorisés à participer à ce jeu-concours. Aucune correspondance ne sera échangée. Tout recours juridique est exclu. Le gagnant sera averti personnellement.

INFORMATIONS CONCERNANT LA SÉCURITÉ DES MÉDICAMENTS PUBLIÉES SUR LE SITE WEB DE SWISSMEDIC

Message important concernant Inflexal V
29.11.2012

HPC - Solutions pour perfusion d'hydroxyéthylamidon (HEA)
28.11.2012

DHPC Macugen® (pegaptanib): Risque de forte hausse de la pression intraoculaire en cas d'injection du volume excédentaire de la seringue prête à l'emploi
26.11.2012

Mise à jour concernant la calcitonine et le risque de cancer lors d'une utilisation à long terme
12.11.2012

Publication des textes d'information sur les médicaments par Swissmedic, état d'avancée des travaux
09.11.2012

DHCP - Xarelto® (rivaroxaban)
03.11.2012

DHPC – Prolia (dénozumab): Risque de fractures atypiques – nouvelles précautions
31.10.2012

DHPC – Cosmegen (daktinomycine): révocation de l'autorisation de mise sur le marché pour raisons économiques avec effet au 30 novembre 2012
30.10.2012

DHPC - Gilenya (fingolimod): Nouvelles contre-indications et recommandations relatives à la surveillance lors de l'instauration du traitement en raison de risques cardiaques
09.10.2012

Risk Management (PSURs, PV Planning) / Swissmedic informe de la conversion du format des PSUR (Periodic Safety Update Reports) dans l'UE
08.10.2012

Les autorités suisses saisissent des médicaments
04.10.2012

Le Swissmedic International Regulatory Symposium, un succès éclatant qui couronne les 10 ans de l'institut !
02.10.2012

DHPC – Méprodil (méprobamat): Retrait du marché le 31 octobre 2012 après réévaluation du rapport bénéfices-risques
28.09.2012

DHPC – Tysabri (natalizumab) – STRATIFY JCV répétition du test tous les 6 mois au lieu de 12
25.09.2012

Antibiotiques à usage vétérinaire: les ventes diminuent globalement – les résistances restent préoccupantes
10.09.2012

Toxine botulique de type A : médicaments autorisés et indications, mode d'emploi correct et effets indésirables
07.09.2012

COMMUNIQUE DE PRESSE Traitement de la carence en fer chez la femme enceinte
17.08.2012

La liste complète se trouve au niveau de l'adresse suivante :
<http://www.swissmedic.ch/aktuell/00003/index.html?lang=fr>