



# Vigilance-News

Édition 32 – Mai 2024

## Impressum

### Rédaction

Thomas Stammschulte, Eva Eyal,  
Tugce Akyüz, Helena Bill

### Auteurs de Swissmedic

Tugce Akyüz, Katrin Bürk, Eva Eyal,  
Christoph Küng, Nadja Rickenbacher,  
Frédérique Rodieux, Irene Scholz,  
Thomas Stammschulte, Stephanie Storre,  
Valeriu Toma

### Auteurs des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)

**Pour le CRPV Lausanne :** Haithem Chtioui,  
Bianca Giacomuzzi Moore, Anna Durigova,  
Faiza Lamine, Emanuela Salati

**Pour le CRPV Tessin :** Alessandro Casarella,  
Raffaella Bertoli, Elena Bianchi Papina,  
Francesca Bedussi, Alessandro Ceschi

**Pour le CRPV Zurich :** Ivanka Curkovic,  
Ana Curavić, Cynthia J. Huppermans

### Mise en page et composition

Swissmedic, division Communication

Nous remercions toutes et tous nos collègues qui ont contribué à l'élaboration de cette édition des Swissmedic Vigilance-News, et tout particulièrement Sylvie Aubert et Irene Scholz, qui nous ont prêté main-forte pour les traductions.

## Contact

Merci d'adresser vos suggestions et commentaires sur cette édition à l'adresse suivante :  
[news.vigilance@swissmedic.ch](mailto:news.vigilance@swissmedic.ch).

## Disclaimer

Malgré l'attention portée à la justesse des informations publiées, Swissmedic décline toute responsabilité quant à leur véracité, leur précision, leur actualité, leur fiabilité et leur exhaustivité.

Les Vigilance-News présentent des articles informatifs sur des questions relatives à la surveillance des événements indésirables et à l'évaluation des signaux de sécurité ; ce ne sont ni des prises de position de Swissmedic juridiquement contraignantes, ni des descriptions de positions officielles. En l'occurrence, seules les publications officielles font foi, à savoir les parutions du Journal Swissmedic, qui est l'organe officiel de publication de l'institut ([Journal Swissmedic](#)).

Les auteurs invités des Vigilance-News sont seuls responsables des contenus qu'ils rédigent et assument entièrement leurs propos. Leurs points de vue ne correspondent pas nécessairement à la position officielle de Swissmedic.

## Dans cette édition

<b>Éditorial</b>	<b>4</b>	<b>Regulatory</b>	<b>36</b>
<b>Sécurité des médicaments et case reports</b>	<b>5</b>	Lancement d'une consultation publique sur la ligne directrice ICH E2D(R1) en Suisse	36
Œdème maculaire cystoïde sous paclitaxel – mieux vaut prendre garde aux troubles visuels lors d'un traitement par un taxane	5	<b>Informations sur le site web de Swissmedic</b>	<b>37</b>
Hypertriglycéridémie sévère associée à la chimiothérapie avec rechallenge positif	10	Déclarations d'effets indésirables de médicaments – Vidéo explicative à l'attention des professionnels de santé	37
Réactions cutanées en forme de toile d'araignée (spider-like) à la suite de l'administration de bortézomib (Velcade®)	15	Gros plan sur la pharmacovigilance	38
Augmentation du risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux (TND) chez les enfants nés de pères traités par valproate dans les trois mois précédant et/ou au moment de la conception	22	Healthcare Professional Communication	39
Une acidocétose est-elle aussi possible chez des patients sous inhibiteurs du SGLT-2 qui ne sont pas atteints de diabète sucré ?	31	Communications	40
DRESS : Une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse sévère	33		

## Éditorial

Chère lectrice, cher lecteur,

En pharmacovigilance, on entend par « signal » une information concernant un effet indésirable potentiel d'un médicament. La détection et l'évaluation des signaux sont des composantes essentielles de l'activité relative à la sécurité des médicaments. L'identification des signaux et la prise de mesures de réduction des risques correspondantes permettent de mieux comprendre le profil de sécurité d'un médicament.

Il arrive qu'un signal concerne aussi d'autres médicaments avec un principe actif présentant un profil identique ou comparable – on parle alors d'« effet de classe » – ou au contraire qu'il ne concerne que certains groupes de patients. À titre d'exemple, une acidocétose a été signalée avec les inhibiteurs du SGLT-2 chez les personnes diabétiques. Cet effet peut-il également survenir dans une population non diabétique ? Un article se penche sur la question.

L'évaluation des risques potentiels des médicaments accorde une place importante aux répercussions sur la grossesse, l'allaitement et la fertilité. Le profil bénéfice/risque des médicaments tératogènes doit être contrôlé de manière précise et régulière afin d'éviter d'éventuels dommages pour la mère et l'enfant. À cet égard, les professionnels de la santé sont tenus d'expliquer en détail les risques pour la grossesse et/ou la procréation aux patientes et patients. Récemment, les textes d'information sur le médicament (information professionnelle et information destinée aux patients) ainsi que le matériel de formation concernant les médicaments à base de valproate ont été mis à jour en conséquence. Vous trouverez de plus amples informations dans l'article « Augmentation du risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux (TND) chez les enfants nés de pères traités par valproate dans les trois mois précédant et/ou au moment de la conception ».

Dans un autre article, nous décrivons plus précisément un EI qui peut poser problème lors du diagnostic : le « DRESS » (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) est une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse sévère qui peut survenir avec divers médicaments, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les réactions cutanées ne se produisent pas uniquement en cas de DRESS, mais aussi en cas d'érythème *spider-like*. Le CRPV du Tessin présente dans un article cette réaction cutanée particulière survenue après l'injection sous-cutanée de bortézomib chez un patient atteint de myélome multiple.

Un autre article fait état d'un cas d'hypertriglycéridémie sévère associée à la chimiothérapie avec rechallenge positif après un traitement par FOLFOX (acide folinique, 5-FU et oxaliplatine). Les effets indésirables des médicaments anticancéreux sont souvent au cœur des rapports de cas, comme dans l'article sur l'œdème maculaire cystoïde sous paclitaxel (médicament appartenant au groupe des taxanes).

Afin d'optimiser la qualité des informations sur les ISCR (*individual case safety reports*), l'ICH (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) a révisé sa ligne directrice E2D(R1) *Post-approval safety data: definitions and standards for management and reporting of individual case safety reports*. Les données concernant la consultation publique en Suisse sont publiées dans ce numéro des Vigilance-News.

Swissmedic vous invite une nouvelle fois à déclarer les EI et AEFI (*adverse events after immunization*). Vous trouverez toutes les informations relatives à la saisie des déclarations à l'adresse [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

Bonne lecture !

**Eva Eyal,**  
rédactrice des Swissmedic Vigilance-News  
Division Sécurité des médicaments, Swissmedic  
Berne, Suisse

## Sécurité des médicaments et case reports

### Œdème maculaire cystoïde sous paclitaxel – mieux vaut prendre garde aux troubles visuels lors d'un traitement par un taxane

Ivanka Curkovic, Ana Curavić, Cynthia J. Huppermans

Centre régional de pharmacovigilance de Zurich, clinique de pharmacologie et toxicologie cliniques,  
Universitätsspital Zürich, Suisse

#### Résumé

Un traitement par des taxanes peut avoir des effets indésirables oculaires peu connus, parmi lesquels l'œdème maculaire cystoïde. Le présent rapport de cas concerne un patient âgé d'environ 70 ans atteint d'un angiosarcome qui a développé, une dizaine de semaines après avoir entamé un traitement par le paclitaxel, un œdème maculaire cystoïde avec des pertes d'acuité visuelle qui s'est amélioré trois semaines après l'arrêt du traitement par le paclitaxel pour finalement totalement disparaître environ quatre mois plus tard. En raison du caractère certes rare mais notoire de cet effet indésirable, de sa régression totale qui a concordé dans le temps avec l'arrêt du traitement et de l'absence d'autres causes plausibles, le lien de causalité entre l'administration de paclitaxel et l'apparition de l'œdème maculaire cystoïde a été considéré comme probable. Le présent rapport de cas souligne toute l'importance de recenser les troubles visuels sous taxanes, car l'arrêt du traitement peut permettre une régression de l'œdème maculaire cystoïde et une récupération de l'acuité visuelle.

#### Introduction

Les effets indésirables (EI) possibles les plus fréquents sous paclitaxel (PTX), qui appartient au groupe des taxanes, sont notamment une toxicité sur la moelle osseuse impliquant des cytopénies, une alopécie, des troubles de la conduction cardiaque (bradycardie en particulier), des neuropathies périphériques, des réactions légères d'hypersensibilité, des nausées et vomissements, des myalgies et des arthralgies (1). Les taxanes entraînent plus rarement des EI oculaires. Parmi ces derniers, on retrouve notamment l'épiphora (larmolement

constant), la neuropathie optique et l'œdème maculaire cystoïde (OMC) (2, 3). Autorisé pour la première fois en Suisse en 1993, le PTX est un agent de chimiothérapie qui était initialement obtenu à partir d'écorce d'if du Pacifique (*Taxus brevifolia*). Il est autorisé pour le traitement des cancers du sein et de l'ovaire ainsi que du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). Depuis 2014, on dispose également en Suisse de nab-PTX, qui est du paclitaxel lié à des nanoparticules d'albumine. Les autres taxanes autorisés en Suisse sont le docétaxel (DTX), qui est autorisé depuis 1996, et le cabazitaxel, qui est autorisé depuis 2011. Les taxanes exercent des effets antinéoplasiques en se liant à la sous-unité des microtubules appelée tubuline  $\beta$ . Cela favorise la stabilisation des microtubules et empêche la dépolymérisation, ce qui inhibe la mitose.

Les œdèmes maculaires correspondent à une accumulation de liquide et à un gonflement au niveau de la macula, partie centrale de la rétine. Lors d'un œdème maculaire cystoïde, des cavités (logettes) cystoïdes se forment dans la couche plexiforme externe et dans la couche granuleuse interne de la macula (4). Le tableau clinique se caractérise généralement avant tout par une perte considérable de vision, car la macula est la zone assurant la vision la plus précise. L'individu peut également souffrir d'une micropsie, c'est-à-dire une déformation de la perception des objets et des écritures qui les fait paraître plus petits, d'une métamorphopsie (trouble en présence duquel des lignes droites paraissent inclinées ou ondulées) et/ou de troubles de la perception des couleurs. Les œdèmes maculaires légers peuvent aussi être asymptomatiques. L'OMC est généralement diagnostiqué par tomographie en cohérence optique

(*optical coherence tomography* ou OCT, en anglais), qui permet d'obtenir des images précises de la partie centrale de la rétine en coupe.

Depuis 1992, 122 cas d'OMC sous PTX ont été recensés dans le système international de déclaration spontanée (5). Le cas rapporté ci-après constitue le deuxième cas signalé en Suisse. Le premier avait été déclaré en 2012 (5). Il convient de noter qu'en raison de la nature du système de déclaration spontanée, les rapports de cas enregistrés dans la base de données de l'OMS n'impliquent pas forcément une relation causale effective avec la prise de médicaments.

## Rapport de cas

En 2023, le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Zurich a reçu une déclaration concernant un cas d'OMC sous PTX.

À la suite du diagnostic d'un angiosarcome de la joue gauche avec métastases dans la glande parotidienne et les ganglions lymphatiques cervicaux en avril 2023, le patient, âgé d'environ 70 ans, a commencé en juin 2023 une chimiothérapie à base de PTX (90 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 8, 15 et 22 d'un cycle de 28 jours). Le patient a par ailleurs reçu une radiothérapie de début août à fin septembre 2023. Début août, le patient a indiqué pour la première fois voir moins bien de l'œil droit. En dépit d'un gonflement de la paupière inférieure, il n'avait pas constaté de dégradation de la vision au niveau de l'œil gauche, qui présentait une amblyopie strabique et une ésoptropie connues depuis l'enfance. L'examen du fond d'œil en mydriase réalisé par un ophtalmologue en août a révélé un OMC bilatéral, plus marqué à droite qu'à gauche. La présence d'un OMC dans les deux yeux a été confirmée par OCT. Pour les deux yeux, l'examen du fond d'œil a montré que la papille présentait des bords nets, une excavation physiologique et une bonne vitalité et qu'il n'y avait aucune anomalie vasculaire ni aucune autre anomalie au niveau des zones rétinienne adjacentes. Un début de cataracte, cohérent avec l'âge du patient, a été détecté au niveau de la conjonctive, de la cornée et de la chambre antérieure de l'œil, et la pression intraoculaire était normale des deux côtés. Lors

de la mesure de l'acuité visuelle avec réfraction subjective/approximative, la vision de loin était de 0,3 pour l'œil droit (OD) et de 0,25 pour l'œil gauche (OG). En mai, c'est-à-dire avant le début de la chimiothérapie, une vision de loin de 0,6 pour l'OD et de 0,25 pour l'OG (sans correction) avait été documentée, sans aucun signe d'œdème maculaire détecté lors de l'examen du fond d'œil et de l'examen par OCT.

Les ophtalmologues ont estimé qu'il y avait un danger grave pour l'œil droit et ont supposé que l'OMC était lié au PTX, si bien que le traitement a été arrêté en août. Le gonflement de la paupière inférieure a été imputé à l'angiosarcome. Trois semaines après l'interruption du traitement, l'OCT a révélé une légère régression bilatérale de l'OMC. Fin septembre, l'OMC continuait à régresser à droite pour finalement disparaître complètement fin décembre. S'agissant de l'œil gauche, l'œdème palpébral et une conjonctivite bactérienne développée en décembre ont compliqué les conditions d'examen. Pour autant qu'on puisse en juger, la macula semblait toutefois sèche. Début janvier 2024, plus aucun signe d'OMC ni aucune anomalie maculaire n'étaient détectés lors de l'examen des deux yeux par OCT. La vision de loin s'est améliorée à mesure que l'OMC a évolué, atteignant 0,4 fin septembre et 0,5 fin décembre 2023 pour l'OD (valeurs mesurées avec un autoréfractomètre et par skiascopie). Selon les examens du fond d'œil, le réseau vasculaire et le reste de la rétine sont par ailleurs restés normaux pendant l'évolution.

En plus d'une humidification des yeux par des substituts lacrymaux, l'OMC a été traité localement par un corticostéroïde (prednisolone à raison de 10 mg/ml) de la mi-septembre 2023 jusqu'à fin janvier 2024 et par un anti-inflammatoire non-stéroïdien (népafénac à raison de 1 mg/ml) jusqu'à fin décembre 2023.

Parmi les antécédents médicaux connus du patient figuraient une hypertension artérielle pour laquelle il prenait du bisoprolol et de l'amlodipine au moment de l'apparition de l'OMC. Une tension artérielle normale avait été documentée sous ce traitement dans les semaines avant la survenue de l'OMC.

Le patient présentait en outre une insuffisance rénale chronique de stade G3b, un eczéma variqueux sur les deux jambes, une anémie normocytaire normochrome, une migraine, de légers troubles du comportement et une dysphagie ayant nécessité une gastrostomie endoscopique percutanée. Il avait également subi précédemment une exérèse de carcinome spinocellulaire hautement différencié à la jambe gauche. La suspicion de diabète sucré établie en avril 2023 en présence d'un taux de HbA1c de 6,2 % ne s'est pas confirmée avec certitude au cours des mois suivants en raison de l'obtention répétée de valeurs comprises entre 5 et 9 mmol/l lors de mesures aléatoires de la glycémie. Cela suggère donc plutôt une altération de la tolérance au glucose.

## Discussion

L'information suisse sur le médicament (celle d'Abraxane®, par exemple) mentionne que les patients sous PTX peuvent occasionnellement (dans  $\geq 0,1$  % à  $< 1$  % des cas) développer un œdème maculaire cystoïde (1). Des rapports de cas faisant état d'un OMC dans le contexte d'un emploi de taxanes ont été publiés non seulement concernant le PTX (6–9), mais aussi à propos du nab-PTX (10, 11) et du DTX (12, 13). S'agissant du cabazitaxel, un seul et unique cas a été évoqué, sans plus de précisions, dans le cadre d'une étude de l'efficacité et de la sécurité du cabazitaxel lors de cancer de la prostate (14). La fréquence des EI oculaires sous traitement par des taxanes n'a néanmoins été que peu étudiée à ce jour. Lors d'une analyse rétrospective de cohorte, la fréquence des EI oculaires sous PTX et sous DTX a été évaluée à environ 1,1 % (2). Selon cette analyse, un OMC a été constaté chez 0,3 % des patients sous PTX/nab-PTX (4/1533). Une autre analyse rétrospective de cohorte a révélé que l'incidence des OMC sous PTX et DTX était de 34,8 pour 10 000 personnes-années, pour un total de 13 événements enregistrés chez 1909 utilisatrices de PTX et de DTX (3).

On ne connaît pas précisément la pathogenèse de l'OMC. Il est supposé que cet EI est dû à une perturbation de la barrière hémato-rétinienne. L'angiographie à la fluorescéine révèle un tableau clinique typique :

l'OMC se caractérise au début par de petites fuites focales qui progressent ensuite en termes de taille et d'intensité, puis entraînent une accumulation caractéristique dite en « pétales de fleur », avec ou sans fuite autour du nerf optique (15). S'agissant des OMC induits par des médicaments, en particulier par des taxanes ou la niacine, plusieurs publications font état d'une absence de diffusion de la fluorescéine lors de l'angiographie (« taches muettes ») (16, 17). C'est pourquoi le mécanisme des OMC induits par des médicaments pourrait être différent de celui des OMC associés à une obstruction microvasculaire ou à une maladie inflammatoire. L'hypothèse d'un effet toxique sur les cellules de Müller qui entraînerait une accumulation de liquide intracellulaire (8) et d'un dysfonctionnement de l'épithélium pigmentaire rétinien dû aux effets des taxanes sur les fonctions des microtubules (16) est notamment avancée. Les OMC induits par des médicaments se caractérisent par une apparition souvent bilatérale, l'absence typique de diffusion de l'agent de contraste lors de l'angiographie à la fluorescéine, la mise en évidence par OCT d'un espace kystique tendant à être plus étendu dans la couche externe que dans la couche interne de la rétine ainsi qu'une régression et une amélioration de l'acuité visuelle spontanées lors de l'arrêt de l'agent présumé responsable (15). Stopper l'administration du médicament en question est donc considéré comme le traitement de choix. En parallèle, on envisage d'abord des mesures thérapeutiques conservatrices telles qu'un traitement local par des anti-inflammatoires non stéroïdiens, un traitement local ou systémique par des corticostéroïdes ou un traitement par le dorzolamide ou l'acétazolamide, qui sont des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (18). S'agissant du patient évoqué ici, notons qu'une régression rapide a été obtenue avec l'arrêt du traitement par le PTX, ce qui concorde avec un OMC associé à un taxane. À cette mesure est venue s'ajouter l'instauration d'un traitement local par un corticostéroïde et un anti-inflammatoire non stéroïdien alors même qu'une régression était déjà constatée. Un OMC peut se développer à la suite de différentes maladies de l'œil, y compris d'anomalies héréditaires (rétinite pigmentaire, rétinopathie juvénile liée à l'X), de maladies inflammatoires comme les uvéites chroniques

d'origine infectieuse (toxoplasmose ou infection à cytomégalovirus, par exemple) ou non-infectieuse (maladie de Behçet), mais aussi en présence de tumeurs oculaires, d'une rétinopathie diabétique, de maladies vasculaires avec athérosclérose, de lésions vasculaires liées à une rétinopathie radique et d'occlusions veineuses telles qu'une occlusion de la veine centrale. Un OMC peut aussi survenir à la suite d'interventions ophtalmiques, en particulier après une opération de la cataracte (syndrome d'Irvine Gass) (18, 19). Parmi les médicaments déclencheurs connus, on compte non seulement les taxanes, mais aussi, entre autres, la niacine (phénomène dose-dépendant), le tamoxifène, le fingolimod et les interférons (4). Soulignons qu'au moment de l'apparition de l'OMC, le patient ne prenait aucun autre médicament associé à ce type d'œdème maculaire. Les informations suisses sur les médicaments à base de bisoprolol et d'amlodipine ne mentionnent pas l'œdème maculaire. Ces principes actifs n'ont pas non plus été associés à un OMC dans la littérature scientifique. De plus, le patient ne présentait aucun antécédent d'opération de la cataracte ou d'autres interventions chirurgicales des yeux. Il n'y avait pas non plus d'antécédents familiaux de rétinopathies héréditaires. Les examens ophtalmologiques successifs n'ont mis en évidence aucun signe d'hémorragie rétinienne, d'exsudats durs, de micro-anévrysmes ou d'anomalies vasculaires, ou d'infection chronique du segment antérieur ou postérieur de l'œil, et aucune rétinopathie diabétique ou hypertensive n'a été suspectée. Un diabète sucré peut aussi entraîner un œdème maculaire du sous-type cystoïde. Le risque d'œdème maculaire diabétique augmente avec la durée de la maladie (prévalence de 3,2 % dans les 10 ans qui suivent le diagnostic du diabète de type 2 et de 20 % au bout de 20 ans (20)) et est majoré en présence de facteurs de risque supplémentaires comme un mauvais contrôle de la glycémie, une hypertension et une néphropathie. À notre connaissance, aucun lien direct ne peut en revanche être établi entre un prédiabète, comme dans le cas présent, et le développement d'un œdème maculaire.

Au total, 57 rapports de cas relatant l'apparition d'un œdème maculaire dans le contexte d'un traitement par

un taxane ont été analysés dans le cadre d'une revue de la littérature (21). Le taxane le plus souvent associé à cet EI était le PTX (52,6 %). Le délai moyen entre le début du traitement et l'apparition de symptômes était de 4,25 mois, ce laps de temps variant de 1 mois à plus de 9 ans. Lors de l'examen initial, plus de 90 % des patients présentaient des œdèmes bilatéraux et la vision moyenne était de 0,4. Le traitement par des taxanes a été interrompu dans 90,6 % des cas. L'évolution a été favorable dans 96,2 % des cas, avec au moins une amélioration de l'OMC. Une autre publication passant en revue 10 rapports de cas d'OMC associés à des taxanes et incluant aussi un nouveau rapport de cas indiquait qu'il avait fallu 3 à 16 semaines pour obtenir un rétablissement complet de l'OMC après l'arrêt du traitement (15). Dans un seul cas, un rétablissement, qui n'était que partiel, a été constaté seulement 11 mois après l'arrêt du traitement. L'apparition bilatérale, mais aussi l'évolution de l'état du patient dans le temps concordent avec un OMC induit par des taxanes.

## Conclusion

L'OMC est un effet indésirable peu connu des taxanes comme le PTX qui peut entraîner une perte considérable d'acuité visuelle. Lors d'une chimiothérapie à base de taxanes, il convient de prendre garde aux modifications de la vision et d'orienter rapidement le patient vers un ophtalmologue en présence de troubles visuels. Un OMC associé à un traitement par un taxane est généralement réversible. Il disparaît alors en quelques semaines à quelques mois après l'arrêt du médicament en question, avec une amélioration de l'acuité visuelle, ce qui peut améliorer la qualité de vie des patients concernés.

## Références

- 1**  
Information suisse sur le médicament  
([www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch) ; accès le 07.03.2024)
- 2**  
Fortes BH, Liou H, Dalvin LA. Ophthalmic adverse effects of taxanes: The Mayo Clinic experience. *Eur J Ophthalmol* 2022; 32(1):602-611.
- 3**  
Sodhi M, Yeung SN, Maberley D, Mikelberg F, Etminan M. Risk of Ocular Adverse Events With Taxane-Based Chemotherapy. *JAMA Ophthalmol* 2022; 140(9):880-884.
- 4**  
Makri OE, Georgalas I, Georgakopoulos CD. Drug-induced macular edema. *Drugs*. 2013; 73(8):789-802.
- 5**  
Centre, U.M. WHO Programme for International Drug Monitoring. 22.02.2024; Available from: <https://vigilyze.who-umc.org/>.
- 6**  
Chang SY, Tsai SH, Chen LJ, Chan WC. Paclitaxel-induced cystoid macular oedema. *Acta Ophthalmol* 2018; 96(5):e649-e650.
- 7**  
Shih CH, Lee YC. Impaired retinal pigment epithelium in paclitaxel-induced macular edema: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(26):e11229.
- 8**  
Georgakopoulos CD, Makri OE, Vasilakis P, Exarchou A. Angiographically silent cystoid macular oedema secondary to paclitaxel therapy. *Clin Exp Optom* 2012; 95(2):233-6.
- 9**  
Modi D, Dubovy SR. Non-leaking Cystoid Maculopathy Secondary to Systemic Paclitaxel. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*; 44(2):183-6.
- 10**  
Di Pippo M, Di Staso F, De Ponte C, Fragiotta S, Abdolrahimzadeh S. Nab-Paclitaxel related cystoid macular edema. *Clin Ter* 2022; 173(4): 377-383.
- 11**  
Alves Pereira S, Vale C, Moreira J, Sampaio F. Macular Cystoid Edema Induced by Nab-Paclitaxel. *Acta Med Port* 2022; 35(4):294-297.
- 12**  
Teitelbaum BA, Tresley DJ. Cystic maculopathy with normal capillary permeability secondary to docetaxel. *Optom Vis Sci* 2003; 80(4):277-9.
- 13**  
Telander DG, Sarraf D. Cystoid macular edema with docetaxel chemotherapy and the fluid retention syndrome. *Semin Ophthalmol* 2007; 22(3):151-3.
- 14**  
Shiota M, Nakamura M, Yokomizo A, Tomoda T, Sakamoto N, Seki N, Hasegawa S, Yunoki T, Harano M, Kuroiwa K, Eto M. Efficacy and safety of cabazitaxel for castration-resistant prostate cancer in patients with > 10 cycles of docetaxel chemotherapy: a multi-institutional study. *Med Oncol* 2019; 36(4):32. doi: 10.1007/s12032-019-1257-1. PMID: 30815799.
- 15**  
Yokoe T, Fukada I, Kobayashi K, Shibayama T, Miyagi Y, Yoshida A, Iwase T, Ohno S, Ito Y. Cystoid Macular Edema during Treatment with Paclitaxel and Bevacizumab in a Patient with Metastatic Breast Cancer: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Oncol* 2017; 10(2):605-612.
- 16**  
Kuznetcova TI, Cech P, Herbot CP. The mystery of angiographically silent macular oedema due to taxanes. *Int Ophthalmol* 2012; 32(3):299-304.
- 17**  
Joshi MM, Garretson BR. Paclitaxel maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2007; 125(5):709-10.  
(18) Rotsos TG, Moschos MM. Cystoid macular edema. *Clin Ophthalmol* 2008; 2(4):919-30.
- 19**  
Bringmann A, Reichenbach A, Wiedemann P. Pathomechanisms of cystoid macular edema. *Ophthalmic Res* 2004; 36(5):241-9.
- 20**  
Bahrami B, Zhu M, Hong T, Chang A. Diabetic macular oedema: pathophysiology, management challenges and treatment resistance. *Diabetologia* 2016; 59(8):1594-608. -016-3974-8. Epub 2016 May 14. PMID: 27179659.
- 21**  
Álvarez-Fernández D, Cubillas-Martín M, Álvarez-Suárez ML, Viescas-Fernández MJ, Medina-Mejías MR, Rodríguez-Balsera C. Macular oedema associated with taxanes: A case report and literature review. *Arch Soc Esp Ophthalmol (Engl Ed)*. 2020; 95(10):485-495. English, Spanish.

# Hypertriglycémie sévère associée à la chimiothérapie avec rechasse positif

**Haithem Chtioui<sup>1</sup>, Bianca Giacomuzzi Moore<sup>2,3</sup>, Anna Durigova<sup>2</sup>, Faiza Lamine<sup>4,5</sup>, Emanuela Salati<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Centre régional de pharmacovigilance, Service de pharmacologie clinique – Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) – Lausanne, Suisse

<sup>2</sup> Service d'oncologie, Hôpital Riviera-Chablais – Rennaz, Suisse

<sup>3</sup> Service d'oncologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) – Lausanne, Suisse

<sup>4</sup> Unité d'endocrinologie et diabétologie, Service de médecine interne, Hôpital Riviera-Chablais – Rennaz, Suisse

<sup>5</sup> Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) – Lausanne, Suisse

L'article présenté ci-dessous est une version abrégée de l'article original publié par Giacomuzzi et al. 2023 (1).

## Introduction

Les hypertriglycémies (HTG) sévères (> 10 mmol/l) représentent un groupe hétérogène de dyslipidémies généralement considérées comme rares. Elles exposent à des complications potentiellement sévères et en particulier un risque accru de pancréatite aiguë (2). La constatation d'une telle HTG s'accompagne aussi d'une perturbation du reste du bilan lipidique et ouvre généralement un large diagnostic différentiel incluant des causes génétiques, etc. Parfois, le caractère aigu et transitoire de telles HTG permet d'orienter vers des étiologies multifactorielles et l'implication de facteurs favorisants, notamment des médicaments. Les substances classiquement associées à la survenue d'une HTG sont essentiellement les corticostéroïdes, les œstrogènes (et modulateurs du récepteur aux œstrogènes), les inhibiteurs de protéases, les rétinoïdes, certains immunosuppresseurs, certains psychotropes ainsi que des molécules de chimiothérapie (2). Nous rapportons ici un cas d'HTG sévère associée à l'administration d'une chimiothérapie de 5-fluorouracile (5-FU), oxaliplatine et acide folinique avec récurrence de la perturbation du bilan lipidique lors de la réadministration du traitement de chimiothérapie.

## Rapport de cas

Il s'agit d'un patient âgé d'environ 40 ans sans antécédents pathologiques notables avant un diagnostic d'adénocarcinome du colon gauche opéré, puis traité par une chimiothérapie adjuvante par FOLFOX (acide folinique, 5-FU et oxaliplatine) initialement prévue pour 12 cycles. Environ 4 mois plus tard et après avoir reçu 9 cycles de chimiothérapie, il présente une thrombose de la veine axillaire droite pour laquelle une anticoagulation par nadroparine est débutée.

Environ 3 semaines plus tard, lors du contrôle biologique précédant le 10<sup>e</sup> cycle de chimiothérapie, le prélèvement sanguin apparaît très lipémique et un contrôle du bilan lipidique met en évidence une HTG sévère à 37,13 mmol/l, un cholestérol total à 13,3 mmol/l, LDL-cholestérol à 1,9 mmol/l et HDL-cholestérol à 0,54 mmol/l.

Le patient est hospitalisé, mis sous régime adapté (hypolipidique, pauvre en saccharose/fructose, ...) et l'administration du cycle de chimiothérapie est différée. Un traitement de fénofibrate 200 mg/j est introduit. Le bilan étiologique a permis d'exclure les causes les plus fréquentes (pas de consommation éthylique à risque, diabète, hypothyroïdie, insuffisance rénale/syndrome néphrotique). L'évolution favorable du bilan lipidique (voir illustration 1) avec une rapide diminution du taux de triglycérides (TG) a autorisé le retour à domicile après 48 heures d'hospitalisation.

Étant donné l'absence d'arguments pour une anamnèse familiale de dyslipidémie et au vu des chiffres de TG à la limite supérieure de la norme (2,15 mmol/l) environ 4–5 mois plus tôt, soit avant le début du traitement oncologique, une implication de la chimiothérapie et en particulier du 5-FU a alors été suspectée.

Après avoir été différé au total de 10 jours et au vu de l'amélioration du bilan lipidique (TG : 12,4 mmol/l), le 10<sup>e</sup> cycle de chimiothérapie est administré. Les contrôles 5 et 13 jours plus tard mettent en évidence une nouvelle augmentation des TG à 15,8 mmol/l puis à 20,8 mmol/l, malgré la poursuite du traitement de fénofibrate. Par la suite, l'évolution, toujours sous régime et traitement de fénofibrate, est favorable avec une diminution des TG à 8,71 mmol/l après une semaine.

Il est alors décidé d'administrer un 11<sup>e</sup> cycle de chimiothérapie le jour même. Là encore, l'évolution est maquée par une nouvelle ascension des chiffres de TG mesurés à 18,2 mmol/l après 8 jours et à 17,6 mmol/l après 3 semaines d'administration.

Il est alors décidé de ne plus réadministrer de chimiothérapie. Le contrôle effectué à 8 semaines de l'administration du 11<sup>e</sup> cycle a montré que les TG ont retrouvé leur niveau antérieur à la chimiothérapie (2,14 mmol/l). Ces chiffres sont restés stables (2,0 mmol/l) lors du contrôle environ 3–4 mois plus tard et alors que le patient n'était plus sous fénofibrate, ni nadroparine.

## Discussion

Ce patient a donc présenté une élévation très significative du taux de TG à partir du 9<sup>e</sup> cycle de chimiothérapie qui expose à un risque substantiel de pancréatite aiguë (2). La corrélation étroite entre la cinétique des valeurs de TG et les réexpositions à la chimiothérapie est en faveur de son rôle dans la survenue de l'HTG (voir illustration 1). L'implication de la chimiothérapie était d'autant plus probable que les principales autres étiologies d'HTG ont été exclues. Une élévation des TG ou une perturbation du bilan lipidique ne font pas partie des effets indésirables rapportés par le fabricant du

5-FU. En revanche, la capécitabine (promédicament du 5-FU) est associée à une élévation des TG. Nous retrouvons dans la littérature de nombreuses descriptions de cas d'HTG survenant chez des patients traités par capécitabine. Elles sont plus rares pour le 5-FU. Nous ne retrouvons pas d'association classiquement documentée par le fabricant de l'oxaliplatine ou de l'acide folinique avec une telle perturbation. Le 5-FU est donc la principale molécule suspectée dans le cas que nous rapportons.

En effet, l'HTG cliniquement pertinente est un effet secondaire bien connu de la capécitabine avec une prévalence d'environ 3,4 % (3–8), alors que le 5-FU lui-même n'est classiquement pas connu comme un pourvoyeur d'HTG. Dans la littérature, nous avons cependant relevé un rapport de cas qui décrit la survenue d'une HTG modérée lors de l'administration intraveineuse de 5-FU chez un patient qui avait présenté auparavant une HTG attribuée à la capécitabine, avant l'exposition au 5-FU (9). Ce même effet indésirable a également été rapporté en corrélation avec S-1, un anticancéreux oral contenant du tégaful, une prodrogue du 5-FU (10).

La situation que nous présentons ici soulève la problématique d'une possible sous-estimation des cas d'HTG chez les patients oncologiques traités par 5-FU, puisque le monitoring du bilan lipidique ne fait généralement pas partie du bilan de suivi habituel recommandé lors des protocoles de chimiothérapie incluant le 5-FU.

Malgré sa large prescription, les données de littérature concernant l'impact du 5-FU sur le profil lipidique chez les patients oncologiques sont limitées. Le 5-FU peut interférer avec le métabolisme des lipides (11). Une analyse rétrospective des données d'une cohorte de patients avec cancer colo-rectal a montré une augmentation des taux de cholestérol total, TG, HDLc et ApoA1 dans le groupe de patients traités par une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (12). Un rapport de cas a décrit la survenue d'une HTG modérée après le 13<sup>e</sup> cycle de 5-FU, pour lequel un traitement de bézafibrate a été instauré, avec la poursuite de douze

cycles supplémentaires de 5-FU avec normalisation du taux de TG. Dans ce cas, le patient avait été auparavant exposé à un traitement de capécitabine et oxaliplatine qui avait également induit une HTG modérée et réversible à l'arrêt du traitement (9).

Malgré ces descriptions de cas dans la littérature, le mécanisme pathophysiologique de l'HTG associée au 5-FU est encore mal élucidé. La majorité des données disponibles proviennent d'études qui ont investigué l'impact du 5-FU sur le foie et en particulier la stéato-hépatite associée au 5-FU chez des patients avec cancer colo-rectal métastatique. Ainsi, l'incubation de cellules HepG2 et d'hépatocytes humains en contact du 5-FU induit l'accumulation d'acides gras libres et de TG, possiblement via une dysrégulation de la fonction mitochondriale (13). Le mécanisme de l'HTG pour la capécitabine reste aussi mal compris. Compte tenu de la différence d'incidence observée avec le 5-FU, certains auteurs ont émis l'hypothèse que des processus enzymatiques ou des métabolites intermédiaires de la capécitabine pouvaient être impliqués. Les observations d'HTG survenue avec un autre précurseur du 5-FU, le tegafur, pourraient également appuyer cette hypothèse (14, 15).

Des facteurs de prédisposition individuelle pourraient également favoriser un tel impact du 5-FU sur le profil des TG. L'implication d'autres gènes régulateurs du métabolisme lipidique est à évoquer. Le *Peroxisome Proliferator-activated receptor alpha* (PPAR- $\alpha$ ), connu pour avoir un rôle clef dans la régulation des cellules cancéreuses (16), est un récepteur nucléaire qui augmente l'expression de la Lipoprotéine Lipase (LPL), l'ApoA1 et l'expression d'autres gènes impliqués dans le métabolisme des lipides. PPAR- $\alpha$  représente aussi la cible thérapeutique des traitements de fibrates. Il a été démontré que la doxorubicine provoque une sous-régulation du PPAR-gamma et de son co-facteur Liver X Receptor  $\alpha$  (LXR $\alpha$ ), d'où une augmentation de la LPL et une baisse du HDLc chez les patients avec cancer du sein (12). À notre connaissance, nous ne retrouvons pas de données concernant de potentiels effets d'une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine sur l'expression du gène PPAR- $\alpha$ .

Les héparines à bas poids moléculaire sont susceptibles d'interagir avec le métabolisme lipidique et de moduler l'activité de la LPL. Dans ce contexte, un éventuel rôle contributif de la nadroparine reste difficile à apprécier (17–20).

Dans le cas de notre patient, l'attitude proposée avait été de reporter la cure de chimiothérapie avec un rechallenge différé, parallèlement au traitement de l'HTG majeure, sans pancréatite aiguë, par les mesures hygiéno-diététiques et le fénofibrate. Une étude prospective dont l'objectif était d'évaluer l'incidence de l'HTG sévère durant le traitement par capécitabine a démontré l'efficacité et l'innocuité de la poursuite de la chimiothérapie après l'introduction du fénofibrate et de la diète (7).

## Conclusion

Ainsi la situation que nous rapportons vient renforcer les données de la littérature concernant la survenue d'HTG attribuée au 5-FU. La cinétique des taux de TG lors des réexpositions itératives à la chimiothérapie renforce l'imputabilité. Il s'agit d'un effet indésirable possiblement sévère mais qui pourrait être actuellement sous-diagnostiqué. Du point de vue de la pratique clinique, un dépistage ciblé du profil lipidique avant de commencer un traitement par 5-FU ou par un précurseur du 5-FU chez les patients à haut risque d'hypertriglycémie devrait être considéré.

## Références

- 1**  
Giacomuzzi Moore B, Durigova A, Lamine F, Chtioui H, Salati E. 5-Fluorouracil-associated severe hypertriglyceridaemia with positive rechallenge. *BMJ Case Rep.* 2023 Dec 19;16(12):e254871.
- 2**  
Sandesara PB, Virani SS, Fazio S, Shapiro MD. The Forgotten Lipids: Triglycerides, Remnant Cholesterol, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Endocr Rev.* 2019 Apr 1;40(2):537-557.
- 3**  
Bar-Sela G, Haim N. Uncontrolled hypertriglyceridemia induced by capecitabine: case report and review of the literature. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009;63(5):779-82.
- 4**  
Kurt M, Babaoglu MO, Yasar U, Shorbagi A, Guler N. Capecitabine-induced severe hypertriglyceridemia: report of two cases. *Ann Pharmacother.* 2006;40(2):328-31.
- 5**  
Koutras AK, Habeos IG, Vagenakis AG, Kalofonos HP. Capecitabine-induced hypertriglyceridemia: a report of two cases. *Anticancer Res.* 2006;26(3b):2249-51.
- 6**  
Han GH, Huang JX. Hypertriglyceridemia and hyperglycemia induced by capecitabine: a report of two cases and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract.* 2015;21(5):380-3.
- 7**  
Michie CO, Sakala M, Rivans I, Strachan MW, Clive S. The frequency and severity of capecitabine-induced hypertriglyceridaemia in routine clinical practice: a prospective study. *Br J Cancer.* 2010;103(5):617-21.
- 8**  
Uche A, Vankina R, Gong J, Cho M, Yeh JJ, Kim P, et al. Capecitabine-induced hypertriglyceridemia: a rare but clinically relevant treatment-related adverse event. *J Gastrointest Oncol.* 2018;9(6):1213-9.
- 9**  
Saito Y, Takekuma Y, Yuki S, Komatsu Y, Sugawara M. Hypertriglyceridemia Induced by Fluorouracil: A Novel Case Report. *Case Rep Oncol.* 2021;14(1):207-11.
- 10**  
Saito Y, Takekuma Y, Komatsu Y, Sugawara M. Hypertriglyceridemia induced by S-1: A novel case report and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract.* 2021;27(4):1020-5.
- 11**  
Stathopoulos GP, Stergiou GS, Perrea-Kostarelis DN, Dontas IA, Karamanos BG, Karayiannacos PE. Influence of 5-fluorouracil on serum lipids. *Acta Oncol.* 1995;34(2):253-6.
- 12**  
Wang Y, Wang ZQ, Wang FH, Lei XF, Yan SM, Wang DS, et al. Predictive value of chemotherapy-related high-density lipoprotein cholesterol (HDL) elevation in patients with colorectal cancer receiving adjuvant chemotherapy: an exploratory analysis of 851 cases. *Oncotarget.* 2016;7(35):57290-300.
- 13**  
Sommer J, Mahli A, Freese K, Schiergens TS, Kuecuekoktay FS, Teufel A, et al. Analysis of molecular mechanisms of 5-fluorouracil-induced steatosis and inflammation in vitro and in mice. *Oncotarget.* 2017;8(8):13059-72.
- 14**  
Yildiz B, Kavgaci H, Fidan E, Gungor E, Ersoz HO, Ozdemir F, et al. Oral fluoropyrimidine-induced severe hyperlipidemia. *Asian Biomedicine.* 2010;4(4):627-30.
- 15**  
Mitsuboshi S, Niimura T, Yoshino M, Sakamoto Y, Zamami Y, Ishizawa K. Fluoropyrimidine use and hypertriglyceridemia among Japanese patients: analysis of adverse event database. *International Journal of Clinical Pharmacy.* 2022;44(1):260-3.
- 16**  
Gou Q, Gong X, Jin J, Shi J, Hou Y. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) are potential drug targets for cancer therapy. *Oncotarget.* 2017;8(36):60704-9.
- 17**  
Twilli JD, Mancell J. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis treated with insulin and heparin. *Am J Health Syst Pharm.* 2012;69(3):213-6.
- 18**  
Henzen C, Röck M, Schnieper C, Heer K. [Heparin and insulin in the treatment of acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1999;129(35):1242-8.
- 19**  
Tornvall P, Olivecrona G, Karpe F, Hamsten A, Olivecrona T. Lipoprotein lipase mass and activity in plasma and their increase after heparin are separate parameters with different relations to plasma lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15(8):1086-93.
- 20**  
Weintraub M, Rassin T, Eisenberg S, Ringel Y, Grosskopf I, Iaina A, et al. Continuous intravenous heparin administration in humans causes a decrease in serum lipolytic activity and accumulation of chylomicrons in circulation. *J Lipid Res.* 1994;35(2):229-38.

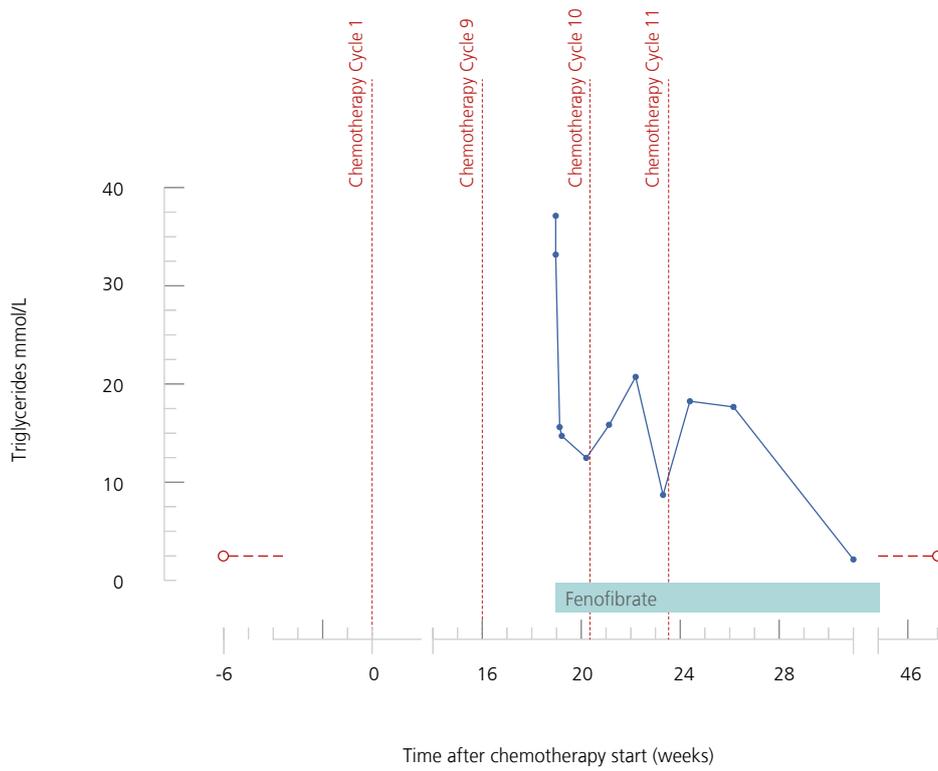


Illustration 1 : Évolution des taux de triglycérides

## Réactions cutanées en forme de toile d'araignée (spider-like) à la suite de l'administration de bortézomib (Velcade®)

Alessandro Casarella<sup>1</sup>, Raffaella Bertoli<sup>1</sup>, Elena Bianchi Papina<sup>2</sup>, Francesca Bedussi<sup>1</sup>, Alessandro Ceschi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinique de pharmacologie et toxicologie cliniques, Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana (ISFSI), Ente Ospedaliero Cantonale, Lugano, Suisse

<sup>2</sup> Clinique d'hématologie, Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI), Ente Ospedaliero Cantonale, Bellinzona, Suisse

### Introduction

Le bortézomib (Velcade®) est le premier inhibiteur du protéasome autorisé pour le traitement du myélome multiple et du lymphome à cellules du manteau. Son mécanisme d'action repose principalement sur l'inhibition du protéasome 26S, qui entraîne une accumulation de protéines à l'intérieur de la cellule, puis une apoptose (1). Bien que le bortézomib soit généralement bien toléré, il a été associé à divers effets indésirables (EI) qui ont limité son emploi chez certains patients (2). En particulier, des effets indésirables cutanés ont été rapportés chez environ 10 à 20 % des patients traités par ce médicament. Ils se manifestent notamment par une éruption cutanée, des nodules sous-cutanés, des plaques ou des érythèmes morbilliformes (2, 3, 4).

Après sa mise sur le marché, le bortézomib a par ailleurs été relié à des cas de vascularite cutanée, d'exanthème de type folliculite (*folliculitis-like*), de dermatose neutrophilique (également connue sous le nom de syndrome de Sweet) et de réactions sévères telles qu'un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique (5, 6, 7). Des réactions cutanées au site d'injection, parmi lesquelles des cas de réaction au site d'injection (RSI) en forme de toile d'araignée (*spider-like injection site reaction*) / d'érythème en forme de toile d'araignée (*spider-like erythema*) et d'éruption réticulée induite par le bortézomib administré par voie sous-cutanée (*subcutaneous bortezomib-induced reticular drug eruption*), ont été décrites après l'administration de bortézomib par voie sous-cutanée. Même si la pathogénèse des EI cutanés n'est pas encore totalement comprise, l'une des hypothèses est qu'elle pourrait impliquer l'amplification d'une réponse inflam-

matoire médiée par les cytokines (2). Généralement, ces EI cutanés surviennent après plusieurs cycles de traitement par le bortézomib et tendent à disparaître rapidement après un traitement par des antihistaminiques systémiques et des corticostéroïdes topiques, ou spontanément dans un délai d'une semaine après l'administration de la dernière dose du médicament (2, 8).

Dans ce contexte, nous rapportons un cas d'EI cutané réticulé (*spider-like*) au site d'injection chez un patient recevant du bortézomib par voie sous-cutanée.

### Rapport de cas

Le patient est un homme d'environ 60 ans atteint d'un myélome multiple IgG lambda. Au début de la maladie, le patient présentait sur le plan clinique une asthénie, des saignements spontanés et une dyspnée à l'effort, et les résultats des analyses de laboratoire étaient compatibles avec une anémie macrocytaire associée à une insuffisance rénale chronique. Les radiographies du patient ont mis en évidence de multiples lésions ostéolytiques au niveau de la voûte crânienne et des vertèbres D12 et C5, ainsi que des zones d'hétérogénéité au niveau du col du fémur gauche, des deux omoplates, de certaines parties des côtes et du bassin.

Le protocole de traitement du patient impliquait quatre cycles d'induction par l'association Dara-VRD tel que dans l'étude GRIFFIN (9), avec l'administration par voie sous-cutanée (s.c.) de l'anticorps anti-CD38 daratumumab (Darzalex®) à raison de 1800 mg une fois par semaine pendant deux mois, puis toutes les deux semaines pendant les deux mois suivants, l'administration

par voie orale de lénalidomide à raison de 25 mg les jours 1 à 21 du protocole, l'administration s.c. de bortézomib (Velcade®) à raison de 1,3 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 4, 8 et 11, et l'administration de dexaméthasone (Fortecortin®) à raison de 20 mg les jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12. Ensuite, la réponse a été consolidée à l'aide d'une chimiothérapie à haute dose (Melphalan Ideogen®) suivie d'une greffe autologue de moelle. Pendant son hospitalisation, le patient a commencé le traitement de réduction tumorale établi consistant en quatre doses de 40 mg de dexaméthasone administrées par voie intraveineuse (i.v.) au total, suivies de 1 mg/m<sup>2</sup> de bortézomib (Velcade®) administrés par voie s.c. (dose effective de 1,8 mg) et de 20 mg de dexaméthasone administrés par voie i.v. le même jour et le jour suivant. Quelques minutes après l'administration de la première dose de bortézomib, un érythème réticulé ressemblant à une toile d'araignée (d'où l'appellation *spider-like* en anglais) a été observé au site d'injection sur la cuisse. Cette réaction a régressé spontanément en 48 heures, sans nécessiter l'administration de corticostéroïdes topiques ni d'antihistaminiques systémiques. Le patient a ensuite reçu 1,3 mg/m<sup>2</sup> de bortézomib par voie s.c. (dose effective de 2,3 mg) le jour 4 et 20 mg de dexaméthasone par voie i.v. les jours 4 et 5.

On ne dispose d'aucune documentation photographique de l'apparition de l'érythème en forme de toile d'araignée (*spider like*) à la suite de l'administration des premières doses de bortézomib. Le patient a quitté l'hôpital le lendemain de l'administration de la deuxième dose de bortézomib, et la troisième dose de médicament a été administrée en ambulatoire le 8<sup>e</sup> jour du traitement. Le jour suivant, le patient a été une nouvelle fois hospitalisé en raison d'autres complications liées à la maladie. Un érythème réticulé similaire à celui susmentionné a alors été constaté au site d'injection de la troisième dose de bortézomib (ill. 1).

→ **Illustration 2** : Érythème localisé en forme de toile d'araignée au site d'injection sous-cutanée du bortézomib lors de l'administration de la quatrième dose (A) et au bout de 24 heures (B) – cuisse droite.



**Illustration 1** : Érythème localisé en forme de toile d'araignée au site d'injection sous-cutanée du bortézomib environ 24 heures après l'administration de la troisième dose – cuisse gauche.

Comme cela avait déjà été observé précédemment, la réaction est survenue immédiatement après l'administration du médicament, puis a régressé spontanément dans un délai de 48 heures sans nécessiter de traitement spécifique.

Lors de l'administration de la quatrième dose de bortézomib, il a été possible de documenter avec des photographies l'apparition de l'érythème réticulé autour du site d'injection et son évolution pendant les 24 heures suivantes (ill. 2A et 2B).

A



B



La réaction observée à la suite de l'administration de la cinquième dose de bortézomib six jours après la dose précédente s'est révélée moins étendue (ill. 3A). Toutefois, l'injection de la sixième dose, trois jours plus tard, a été suivie d'une réaction plus marquée au site d'injection, avec un érythème en forme de toile d'araignée plus vaste (ill. 3B).



**Illustration 3** : Érythème localisé en forme de toile d'araignée au site d'injection sous-cutanée du bortézomib après l'administration des cinquième (A) et sixième (B) doses – cuisse droite.

Lors de l'administration de la septième dose de bortézomib 30 jours après la sixième, le patient a présenté une réaction similaire à la précédente, mais moins prononcée.

Une huitième dose de bortézomib a été injectée environ 60 jours après la septième. L'évolution a alors été documentée sur les quatre jours suivants (ill. 4).



**Illustration 4** : Érythème localisé en forme de toile d'araignée au site d'injection sous-cutanée du bortézomib 24 et 120 heures après l'administration de la huitième dose – cuisse droite.

Le patient n'a pas fait état d'autres symptômes en rapport avec l'apparition des manifestations cutanées répétées, dont l'évolution a été décrite comme bénigne, avec une amélioration dans un délai de 48 heures et la persistance à long terme (jusqu'à plusieurs mois) d'une zone légèrement décolorée délimitant l'étendue de la lésion.

En l'absence d'indication dermatologique, la biopsie n'a pas été réalisée.

## Discussion

L'information professionnelle suisse de Velcade® mentionne le livedo réticulaire et des réactions au site d'injection. On trouve également dans la littérature des rapports de cas (2, 10, 12, 13) indiquant que des patients ont signalé des réactions similaires, avec l'apparition d'érythèmes réticulés ou en forme de toile d'araignée (*spider like*) au site d'administration, en particulier après une injection sous-cutanée. Au vu du caractère notoire de cette réaction, de l'existence d'un lien temporel, de la localisation au niveau du site d'injection, de la réapparition de la réaction après chaque administration et de l'improbabilité d'autres causes plausibles (même si, en l'absence d'indication dermatologique, la biopsie n'a pas été réalisée), le lien de causalité entre l'administration du médicament et la survenue de cette réaction spécifique est jugé probable.

Une analyse rétrospective a montré que les taux d'incidence de RSI modérées à sévères chez des sujets présentant un myélome multiple diagnostiqué récemment ( $n = 7$ ) ou en situation de récurrence ( $n = 8$ ) étaient plus élevés après l'injection sous-cutanée de bortézomib dans la cuisse que lors d'une telle injection dans l'abdomen (14). Après un total de 158 injections sous-cutanées de bortézomib (dose médiane :  $10,4 \text{ mg/m}^2$  ; fourchette : de 5,2 à 30,6), on a observé des RSI de grade 1 (œdème avec ou sans chaleur, érythème ou prurit) après 40 injections (25,3 %) chez dix sujets et des RSI de grade 2 (douleur, lipodystrophie, œdème ou phlébite) après sept injections (4,4 %) chez cinq sujets. Aucune RSI n'a été observée chez cinq sujets. Parmi les dix sujets touchés par des RSI de grade 1, les réactions sont apparues sur la cuisse et l'abdomen chez neuf sujets, tandis que seul un sujet a développé une RSI uniquement sur l'abdomen. Cinq de ces dix sujets ont également présenté une RSI de grade 2 (une occurrence sur la cuisse [ $n = 2$ ], une occurrence sur l'abdomen [ $n = 1$ ] et deux occurrences sur la cuisse [ $n = 2$ ]). Les RSI de grade 2 ont été constatées après six des 65 injections pratiquées dans la cuisse (9,2 %) et après une des 93 injections réalisées dans l'abdomen (1,1 %). Cela montre que l'incidence des RSI de grade 2 sur la cuisse est significativement supérieure à celle des RSI de grade 2 sur l'abdomen

( $p = 0,014$ ). En revanche, aucune différence significative n'a été observée entre l'abdomen et la cuisse pour les RSI de grade 1. Il n'existait pas non plus de corrélation entre la sévérité de la RSI et l'indice de masse corporelle (IMC) des sujets de l'étude. Aucun traitement n'a été nécessaire pour cinq des sujets touchés par une RSI de grade 2, et l'érythème et la phlébite ont disparu dans un délai médian de sept jours (fourchette : de 3 à 23) (14). Dans le cas spécifiquement exposé ici, le patient a présenté, dès le début du traitement, des épisodes répétés d'érythème en forme de toile d'araignée (*spider like*) sur les deux cuisses dans lesquelles le bortézomib avait été administré par voie sous-cutanée. Notons qu'il n'a pas reçu d'injections dans l'abdomen.

Les réactions cutanées au bortézomib surviennent généralement après plusieurs cycles de traitement et peuvent disparaître rapidement après un traitement par des antihistaminiques par voie orale et des corticostéroïdes topiques ou spontanément dans un délai d'une semaine après l'administration de la dernière dose du médicament (2, 8). Notre patient n'a pas signalé d'autres symptômes en rapport avec l'apparition des manifestations cutanées répétées, dont l'évolution a été décrite comme bénigne, avec une amélioration dans un délai de 48 heures et la persistance à long terme (jusqu'à plusieurs mois) d'une zone légèrement décolorée délimitant l'étendue de la lésion.

Un rapport de cas (2) décrit le cas clinique d'un homme de 62 ans atteint d'un myélome multiple IgG kappa qui a reçu le traitement suivant :  $1,3 \text{ mg/m}^2$  de bortézomib les jours 1, 8 et 15 du cycle, 25 mg de lénalidomide par jour et 40 mg de dexaméthasone une fois par semaine. Le traitement prescrit consistait en des cycles de trois semaines avec une semaine de pause entre chaque cycle. Après l'administration de la première dose de bortézomib au cours du troisième cycle de traitement, le patient a présenté une réaction érythémateuse réticulée avec une distribution vasculaire et prurigineuse au site d'injection sur le flanc gauche de l'abdomen. Remarquons toutefois qu'au cours des deux premiers cycles de traitement, le patient avait été atteint de réactions localisées dont l'aspect n'était pas réticulé et qui avaient

disparu spontanément en quelques jours. Dans ce cas particulier, la nature spécifique de la réaction au site d'injection a été documentée avec une analyse histologique qui a révélé une dermatite périvasculaire superficielle à prédominance lymphocytaire avec de rares éosinophiles. Une hyperpigmentation post-inflammatoire, similaire à celle constatée dans notre cas clinique, subsistait après sept semaines. Face à de tels résultats histologiques, les diagnostics différentiels incluent une dermatite de contact, une dermatite allergique chronique, une dermatite atopique, la gale et un effet indésirable d'un médicament. Une étude de cas portant sur l'administration de bortézomib (n = 3) ou d'azacitidine (n = 2) par voie sous-cutanée chez différents patients avec des antécédents de myélome multiple ou de syndrome myélodysplasique fournit d'autres éléments probants pertinents (10). Tous les patients de cette étude ont présenté une éruption érythémateuse étoilée ou en forme de toile d'araignée (*spider like*) au site d'injection du médicament considéré, sans aucun autre symptôme rapporté. Dans tous les cas, la réaction a régressé en quelques jours, sans aucune séquelle et sans qu'il faille interrompre le traitement. Dans cette étude aussi, une biopsie cutanée réalisée chez un patient atteint d'un myélome multiple a révélé la présence d'une dermatite d'interface vacuolaire sans infiltration d'éosinophiles ni nécrose kératinocytaire. Différentes hypothèses ont été formulées quant au potentiel mécanisme sous-jacent à cette lésion et à l'apparition de l'érythème. Dans le cas de notre patient et des autres cas évoqués, cette réaction pourrait résulter de la pénétration involontaire du médicament dans la circulation veineuse superficielle puisque le bortézomib a été administré par voie sous-cutanée.

Nous supposons que le dessin pourrait être le résultat de la diffusion dans les capillaires lymphatiques ou sanguins pendant le traitement, qui peut être due à différents facteurs dont la profondeur mais aussi l'angle de pénétration de l'aiguille dans la peau et la vitesse d'injection. Dans ce contexte, certains auteurs ont émis l'hypothèse que la technique d'administration pourrait jouer un rôle dans la survenue de réactions au site d'injection du bortézomib et insistent donc sur l'importance

de toujours adopter une pratique d'injection définie, sûre et conforme aux directives (12). Pour réduire autant que possible le risque de réaction locale au site d'injection, il convient non seulement de demander au patient d'éviter les facteurs favorisants comme la friction, mais aussi de prendre en considération d'autres facteurs comme la thrombocytopenie, l'utilisation d'anticoagulants et la co-administration d'autres médicaments par injection. Lors du choix du site d'injection, il faut exclure une zone d'un rayon de 2 cm autour de l'ombilic et, comme dans le cas présenté ici, alterner entre les différents sites d'injection en veillant à conserver une distance d'au moins 1 cm entre chacun d'entre eux (12). Notons toutefois que l'érythème réticulé est réapparu chez notre patient et dans d'autres cas (10) malgré la révision de la technique d'injection.

Des modifications cutanées qualifiées d'« éruption supaveineuse persistante », dont l'apparence était similaire à celles rapportées chez notre patient, ont aussi été signalées après l'administration de bortézomib par voie intraveineuse. Les auteurs d'un rapport de cas ont décrit une lésion prenant la forme d'un érythème maculaire réticulé rouge-brun suivant le parcours du plexus veineux superficiel du bras et partant du site d'administration. Le mécanisme suggéré est similaire à l'hypothèse formulée face aux érythèmes en forme de toile d'araignée (*spider like*) : il impliquerait une cytotoxicité directe de l'agent chimiothérapeutique sur l'endothélium vasculaire, avec une perméabilité vasculaire accrue, une fuite du médicament hors des vaisseaux et une toxicité directe sur l'épiderme (13). Conformément à ces hypothèses, certains auteurs estiment que toutes les observations macroscopiques et microscopiques faites dans le contexte d'un érythème réticulé induit par le bortézomib rappellent certains types de réactions cutanées associées à l'administration de différents agents chimiothérapeutiques par voie intraveineuse et l'extravasation secondaire à une lésion endothéliale. Parmi ces agents, on compte le 5-fluorouracile, le docétaxel, la vinorelbine, l'hydroxychloroquine, la fotémustine, la minocycline, la bromodésoxyuridine, la dacarbazine, l'actinomycine et la vincristine (10, 11, 13). Enfin, il a été supposé, entre autres mécanismes, que le bortézomib

pourrait avoir un effet toxique local sur l'accumulation cutanée de chaînes légères. Néanmoins, les données présentées dans la littérature laissent penser que de telles hypothèses sont purement spéculatives (10). Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour clarifier de manière définitive le mécanisme physiopathologique exact à la base des érythèmes en forme de toile d'araignée associés à l'administration de bortézomib. S'agissant de possibles similarités avec différents autres inhibiteurs du protéasome, il n'existe, à notre connaissance, aucun élément probant dans la littérature qui confirmerait l'existence d'un lien de causalité entre les réactions érythémateuses en forme de toile d'araignée (*spider like*) et l'administration de carfilzomib par voie intraveineuse. L'ixazomib est, quant à lui, administré par voie orale.

Le pronostic est bon et l'arrêt du traitement n'est généralement pas nécessaire. Pour prendre en charge cet événement, certains auteurs proposent un traitement par des corticostéroïdes topiques qui pourra être complété par la prise d'antihistaminiques par voie orale en cas de démangeaisons intenses. Certains rapports de cas indiquent que la prise en charge a consisté en l'administration de corticostéroïdes topiques et d'antihistaminiques, alors qu'il n'a pas été jugé nécessaire d'administrer à notre patient un quelconque médicament ou de modifier son protocole de chimiothérapie, que ce soit concernant les agents administrés ou les voies d'administration.

## Conclusion

Chez un patient atteint d'un myélome multiple, nous avons signalé un cas d'érythème en forme de toile d'araignée (*spider like*) que nous avons considéré comme une réaction spécifique au site d'injection liée au bortézomib. Bien que de telles réactions ne soient pas décrites dans l'information sur le médicament, des rapports de cas concordants figurent dans la littérature. Chez notre patient, l'apparition de l'érythème en forme de toile d'araignée (*spider like*) n'a pas eu d'impact sur le déroulement du traitement et n'a pas nécessité de traitement spécifique. Des rapports de cas révèlent toutefois que de telles réactions ont imposé l'administration de corticostéroïdes topiques et d'antihistaminiques oraux chez certains patients. Des études supplémentaires restent nécessaires pour déterminer le mécanisme physiopathologique exact à la base de cet effet indésirable. En présence d'une telle réaction, il n'est pas indiqué de stopper ou de modifier le schéma thérapeutique standard, car la réaction est généralement bénigne et spontanément résolutive.

## Références

- 1**  
Tan, C., Abdul-Majeed, S., Cael, B., & Barta, S. (2019). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bortezomib. *Clinical Pharmacokinetics*, 58, 157-168.
- 2**  
Han, J., Owji, S.; Agarwal, A.; Kamat, S.; Luu, Y.; Mubasher, A.; Niedt, G.; Ray, C.; Cho, H.J.; Gulati, N.; et al. Bortezomib-Induced Reticular Eruption in Patient with Multiple Myeloma. *Dermatopathology* 2023, 10, 226-230.
- 3**  
B. Villarrubia, I. Betlloch, J. Mataix, A. Lucas, C. Botella, Bortezomib-associated rash: a new recognizable and avoidable side-effect, *British Journal of Dermatology*, Volume 156, Issue 4, 1 April 2007, Pages 784–785,
- 4**  
Wu KL, Heule F, Lam K, Sonneveld P. Pleomorphic presentation of cutaneous lesions associated with the proteasome inhibitor bortezomib in patients with multiple myeloma. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Nov;55(5):897-900.
- 5**  
X. Garcia-Navarro, L. Puig, M.T. Fernández-Figueras, J. Dalmau, E. Roe, A. Alomar, Bortezomib-associated cutaneous vasculitis, *British Journal of Dermatology*, Volume 157, Issue 4, 1 October 2007, Pages 799–801.
- 6**  
Thomas M, Cavelier Balloy B, Andreoli A, Briere J, Petit A. [Bortezomib-induced neutrophilic dermatosis with CD30+ lymphocytic infiltration]. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2009 May;136(5):438-442.
- 7**  
Information professionnelle de Velcade® (bortézomib). Titulaire de l'autorisation : Janssen-Cilag SA, Gubelstrasse 34, 6300 Zoug (ZG). Source : [swissmedicinfo.ch](http://swissmedicinfo.ch)
- 8**  
Patrizi A, Venturi M, Dika E, Maibach H, Tacchetti P, Brandi G. Cutaneous adverse reactions linked to targeted anticancer therapies bortezomib and lenalidomide for multiple myeloma: new drugs, old side effects. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014 Mar;33(1):1-6.
- 9**  
Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, Chari A, Silbermann R, Costa LJ, Anderson LD Jr, Nathwani N, Shah N, Efebera YA, Holstein SA, Costello C, Jakubowiak A, Wildes TM, Orlowski RZ, Shain KH, Cowan AJ, Murphy S, Lutska Y, Pei H, Ukropec J, Vermeulen J, de Boer C, Hoehn D, Lin TS, Richardson PG. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020 Aug 20;136(8):936-945.
- 10**  
Plume MA, Sibaud V, Bobin A, Hainaut E, Frouin E, Masson Regnault M. Spider-like injection site reaction after subcutaneous administration of haematological treatments. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Mar;34(3):e142-e144.
- 11**  
Akyurek FT, Sari N, Ugurluoglu C, Kurtipek GS. Serpentine supravenuous hyperpigmentation related to carboplatin and vinorelbine chemotherapy: A case report. *Dermatol Ther*. 2019 Jul;32(4):e12981.
- 12**  
Kurtin S, Knop CS, Milliron T. Subcutaneous administration of bortezomib: strategies to reduce injection site reactions. *J Adv Pract Oncol* 2012; 3: 406–410.
- 13**  
Mataix J, Betlloch I, Palmero F, Romero A. Persistent supravenuous eruption induced by intravenous bortezomib therapy. *Br J Dermatol* 2008; 158: 863–864.
- 14**  
Kamimura T, Miyamoto T, Yokota N, Shuichiro T, Yong C, Yoshikiyo I, Koichi A. Higher incidence of injection site reactions after subcutaneous bortezomib administration on the thigh compared with the abdomen. *Eur J Haematol*. 2013 Feb;90(2):157-61.

# Augmentation du risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux (TND) chez les enfants nés de pères traités par valproate dans les trois mois précédant et/ou au moment de la conception

Nouvelles mesures de réduction des risques et communication à ce sujet par Swissmedic

Frédérique Rodieux<sup>1</sup>, Eva Eyal<sup>1</sup>, Katrin Bürk<sup>2</sup>, Nadja Rickenbacher<sup>3</sup>, Christoph Küng<sup>1</sup>, Stephanie Storre<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Division Sécurité des médicaments, Swissmedic, Berne, Suisse

<sup>2</sup> Division Clinical Assessment, Swissmedic, Berne, Suisse

<sup>3</sup> Division Regulatory Assessment, Swissmedic, Berne, Suisse

## Messages-clés

1. Le valproate est un traitement efficace pour l'épilepsie généralisée primaire et certaines autres épilepsies, en association, ainsi que pour le traitement des épisodes maniaques associés aux troubles bipolaires ; pour certains patients, il s'agit de la seule option thérapeutique.
2. Le valproate est reconnu pour son potentiel tératogène et embryo-fœtotoxique. Sa prescription est contre-indiquée chez les jeunes filles et les femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies. De même, sa prescription est contre-indiquée pendant la grossesse, à l'unique exception des femmes traitées pour une épilepsie si aucune alternative thérapeutique n'est envisageable et après information détaillée de la patiente sur les risques encourus.
3. Les résultats récents d'une étude observationnelle rétrospective indiquent un possible risque accru de troubles neurodéveloppementaux (TND) chez les enfants nés de pères traités par valproate dans les trois mois précédant et/ou au moment de la conception par rapport aux enfants nés de pères traités par lamotrigine ou lévétiracétam.
4. Cette même étude n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de malformations congénitales chez les enfants nés de pères traités par valproate dans les trois mois précédant et/ou au moment de la conception par rapport aux enfants nés de pères traités par lamotrigine ou lévétiracétam ni par rapport au taux global de malformations dans la population générale.
5. Swissmedic, comme d'autres autorités nationales compétentes, a pris des mesures de précaution pour réduire les risques : modification de l'information professionnelle et de l'information destinée aux patients (y c. insertion d'un *Boxed Warning*) + mise à jour du matériel éducatif ; ceci pour tous les médicaments contenant du valproate afin de sensibiliser les publics cibles aux risques et leur faire comprendre les précautions nécessaires.

## Introduction

Le valproate, également connu sous le nom d'acide valproïque, est une molécule connue depuis plus d'un siècle, synthétisée à partir de l'acide valérique, un composant de la valériane *Valeriana officinalis* L. Initialement utilisé comme solvant lipophile dans l'industrie pharmaceutique, ses propriétés anti-convulsivantes sont découvertes au début des années 60 (1) conduisant à sa commercialisation en tant que traitement antiépileptique en 1967. En raison de son rapport bénéfice/risque favorable par rapport aux traitements existants, il se positionne rapidement comme un traitement de première intention de l'épilepsie idiopathique généralisée, mais également d'autres formes d'épilepsie tant chez l'enfant que chez l'adulte. Ses effets sur l'humeur sont identifiés plus tardivement, dans les années 70, l'amenant à être utilisé pour le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire. Son utilisation s'est étendue à l'échelle mondiale dans les années 80. Plus récemment, certaines études lui attribuent également un potentiel effet antimigraineux (2).

## Mécanisme d'action

Le valproate ne possède pas un mécanisme unique mais une combinaison complexe d'effets. Il agit principalement en potentialisant l'action inhibitrice de l'acide gamma-amino-butyrique (GABA) par une action sur la synthèse ou le métabolisme du GABA. Il agit également sur l'excitation neuronale médiée par le sous-type N-méthyl-D-aspartate (NMDA) des récepteurs du glutamate et en supprimant le déclenchement répétitif des neurones par l'inhibition des canaux sodiques voltage-dépendants (3).

## Indications

Le valproate est approuvé en Suisse depuis 1972 pour le traitement de l'épilepsie (principalement dans les épilepsies généralisées primaires) et pour le traitement des épisodes maniaques associés aux troubles bipolaires en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium chez les patients adultes et la prévention des rechutes chez les patients adultes souffrant de troubles bipolaires dont les épisodes maniaques ont répondu au traitement par le valproate.

## Caractéristiques pharmacocinétiques

Les caractéristiques pharmacocinétiques du valproate comprennent une biodisponibilité orale proche de 100 %, une demi-vie d'environ 10,6 heures (entre 5 et 20 heures), justifiant un rythme d'administration de deux prises par jour, et un état d'équilibre atteint en deux jours (concentration stable). Le valproate présente une forte liaison aux protéines plasmatiques (90–95 %), mais cette liaison devient saturée à fortes concentrations, entraînant une augmentation disproportionnée de la fraction non liée. Cette liaison protéique concentration-dépendante se traduit par une pharmacocinétique non linéaire du valproate. En présence d'hypoalbuminémie, les concentrations de valproate non liées, mieux corrélées avec la toxicité et la survenue d'effets indésirables, peuvent être élevées malgré des concentrations totales de valproate normales ou faibles. Le métabolisme du valproate est essentiellement hépatique (par glucuroconjugaison et la  $\beta$ -oxydation) et contrairement à la plupart des autres antiépileptiques, il n'induit pas son propre métabolisme, ni celui d'autres substances. L'excrétion du valproate est essentiellement rénale en grande partie sous forme de métabolites (4, 5).

## Sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents du traitement par valproate sont, en début de traitement, les vomissements, les gastralgies et les nausées. Parmi les autres effets secondaires, on peut notamment citer une prise de poids par effet orexigène, des tremblements dose-dépendant, une alopecie partielle et réversible, une sédation, des céphalées ainsi que des aménorrhées et des irrégularités menstruelles (5).

Néanmoins, les préoccupations principales limitant son utilisation sont son effet hautement tératogène et son embryofœtotoxicité.

Le valproate traverse librement la barrière placentaire de manière dose-dépendante. Les concentrations chez le nouveau-né peuvent être équivalentes ou supérieures aux concentrations maternelles (6). Dans le courant des années 1980 à 1990, les publications scientifiques ont

commencé à documenter de plus en plus précisément les malformations congénitales attribuables aux anti-épileptiques et en particulier au valproate. Plus récemment, à compter des années 2000, les observations de retards de développement et de troubles autistiques et du spectre de l'autisme (TSA), touchant certains enfants exposés *in utero* au valproate, ont motivé des études prospectives qui ont confirmé le risque augmenté de troubles neurodéveloppementaux (TND) associé à l'exposition prénatale au valproate.

Comme indiqué dans l'information professionnelle actuelle du valproate, une méta-analyse (incluant des registres et des études de cohorte) a montré qu'environ 11 % des enfants de femmes épileptiques exposées au valproate en monothérapie pendant la grossesse présentent des malformations congénitales majeures (7, 8, 9). Ce risque est plus élevé que celui observé avec les autres traitements antiépileptiques ou thymorégulateurs et que celui de la population générale (environ 3–5 % des naissances) (10). Le risque malformatif est proportionnel à la dose, et existe même à faible posologie. Les malformations congénitales incluent notamment des malformations cardiaques, des anomalies du tube neural et des anomalies faciales.

Concernant les TND, des études menées sur des enfants exposés *in utero* au valproate montrent que 30–40 % d'entre eux présentent des troubles dans les domaines cognitifs, comportementaux et/ou moteurs, tels que des retards dans l'acquisition de la parole et/ou de la marche, des capacités intellectuelles moindres (baisse du QI), de faibles compétences linguistiques (expression et compréhension) ainsi que des problèmes de mémoire et d'attention (11, 12, 13). Les TSA sont également 5 à 6 fois plus fréquents, les troubles déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) multipliés par 1,5 (14). La fréquence et la gravité de ces troubles sont proportionnelles à la posologie de valproate et, alors que le risque de malformations structurales est plus élevé au cours du premier trimestre, le risque de TND est considéré comme présent tout au long de la grossesse.

Les mécanismes exacts de la tératogénicité et de l'embryo-fœtotoxicité du valproate ne sont pas entièrement établis, mais des interactions avec le métabolisme des folates et des effets sur les marques épigénétiques et la structure de la chromatine ont été suggérés (15, 16).

Des mesures réglementaires et des mesures de réduction des risques essentiellement concentrées sur les risques pour la reproduction chez les femmes et le risque pour le fœtus en cas d'exposition *in utero* ont progressivement été mises en place aux niveaux national et international.

En Suisse, depuis les années 1980, l'information professionnelle met en garde contre la prise de valproate pendant la grossesse, soulignant un risque accru de malformations congénitales par rapport au risque de malformations dans la population générale. Depuis 2006, l'information professionnelle avertit également du risque de retard du développement, y c. du QI verbal, chez les enfants dont les mères prennent du valproate pendant la grossesse. Le 13.03.2015, une communication directe à l'attention des professionnels de santé (*Direct Healthcare Professional Communication*, DHPC) a informé d'un risque de malformations congénitales d'environ 10 %, de troubles du développement (diminution du QI) et de données suggérant une augmentation du risque de troubles du spectre de l'autisme et de TDAH lors d'exposition prénatale au valproate (17). En octobre 2016, les titulaires d'autorisation des préparations contenant du valproate, en accord avec Swissmedic, ont informé les professionnels de santé via une HPC (*Healthcare Professional Communication*) de la création d'une carte patiente (18).

En 2018, une nouvelle procédure d'évaluation des risques a été mise en place afin d'évaluer les risques liés à l'exposition maternelle au valproate et, en fonction des connaissances actuelles, de revoir et d'adapter les mesures importantes visant à prévenir l'exposition au valproate pendant la grossesse. Dans ce contexte, des mesures strictes ont été prises en Europe et en Suisse à partir de 2018. Dans notre pays, ces mesures ont été détaillées dans une nouvelle DHPC envoyée en

décembre 2018 (19). Un programme de prévention de la grossesse a été mis en place dans le but de réduire le nombre d'expositions au valproate pendant la grossesse, un *Boxed Warning* a été inséré à l'intention des femmes dans l'information professionnelle et l'information destinée aux patients, et du matériel éducatif (guide à l'attention des professionnels de santé, formulaire annuel d'accord de soins, brochure d'information à l'attention de la patiente, carte patiente) a été mis à la disposition des utilisateurs et des patientes par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché de médicaments contenant du valproate afin d'aider à une prise de décision éclairée.

Au cours de cette procédure, des préoccupations ont également été soulevées quant aux risques potentiels du valproate pour tous les groupes de patients, y compris les enfants nés de pères traités par valproate. Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) a conclu, entre autres, que les données disponibles étaient insuffisantes pour confirmer ou exclure un risque chez les enfants exposés au valproate par l'intermédiaire de leur père. Par conséquent, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché de médicaments contenant du valproate ont été contraints de mener une étude visant à évaluer l'association potentielle entre l'exposition paternelle au valproate et le risque d'anomalies congénitales et de TND, y compris les TSA, chez les enfants dont le père est traité par valproate, ou un de ses dérivés, avant la conception. Une étude de sécurité post-autorisation (PASS) ([EUPAS34201](#)) a été menée en réponse à cette demande (20). Cette étude observationnelle rétrospective, basée sur plusieurs registres scandinaves (Norvège, Suède et Danemark) sur une longue période, avait pour objectif de comparer le risque de TND, y compris de TSA, et de malformations congénitales chez les enfants (âgés de 0 à 11 ans) dont le père était traité par valproate dans les trois mois précédant la conception, par rapport aux enfants dont le père était traité par lamotrigine ou lévétiracétam.

Une première analyse réalisée en 2022 a suggéré un risque plus élevé de TND, y c. de TSA, chez les enfants dont le père a été exposé au valproate. Peu avant la diffusion prévue des résultats aux professionnels de santé et aux patients, des erreurs ont été découvertes dans les données norvégiennes. Les résultats préliminaires, obtenus dès lors uniquement à partir des données du Danemark et de la Suède, indiquant une possible augmentation du risque de TND chez les enfants nés d'hommes traités par valproate, il a été décidé d'informer les professionnels de santé et les patients. En Suisse, une première DHPC a été envoyée par Swissmedic le 23.08.2023 (21). À titre de précaution, l'information sur le médicament et l'information destinée aux patients ont été révisées pour refléter les résultats des deux pays et informer de ce potentiel risque. Les rubriques « Mises en garde et précautions » et « Grossesse, allaitement » ont été modifiées en conséquence et un nouveau *Boxed Warning* à l'attention des hommes susceptibles de procréer a été ajouté.

Les résultats corrigés, incluant les données de la Norvège, et définitifs de l'étude PASS ([EUPAS34201](#)) ont été depuis lors fournis à Swissmedic et aux autres autorités de surveillance des produits thérapeutiques et ont confirmé les résultats préliminaires. Le risque cumulé ajusté de TND est compris entre 4,0–5,6 % dans le groupe d'enfants nés de pères traités par valproate, contre 2,3–3,2 % dans le groupe composite d'enfants nés de pères traités par lamotrigine ou lévétiracétam en monothérapie. Une méta-analyse des données provenant des trois pays a révélé un *hazard ratio* (HR) ajusté, poolé pour l'ensemble des TND, de 1,50 (IC à 95 % : 1,09–2,07) chez les enfants nés de pères traités par valproate dans les trois mois précédant la conception par rapport à ceux nés de pères traités par lamotrigine ou lévétiracétam. Cette étude comporte un certain nombre de limites, notamment des différences entre les groupes en ce qui concerne les indications sous-jacentes au traitement et les durées de suivi. Elle ne permet pas de déterminer quel(s) sous-type(s) de TND étudiés (TSA, déficit intellectuel, troubles de la communication, TDAH, troubles du mouvement) contribue(nt) au risque potentiel accru de TND. Par ailleurs, l'étude n'a pas

évalué le risque de TND chez les enfants nés de pères qui ont interrompu leur traitement de valproate plus de trois mois avant la conception. Enfin, aucune différence dans le risque de malformations congénitales n'a été observée entre les deux groupes.

De manière générale, peu d'études se sont intéressées aux conséquences d'une exposition paternelle médicamenteuse sur la grossesse et l'enfant. Des recherches récentes, notamment chez l'animal, évoquent la possibilité d'altérations épigénétiques ou de dommage au matériel génétique des spermatozoïdes induits par certains médicaments à l'origine d'effets sur la progéniture (22). Concernant le valproate, plusieurs études pré-cliniques suggèrent qu'il pourrait induire des modifications épigénétiques (23, 24, 25). Cependant, à l'heure actuelle, les données à disposition ne permettent pas de tirer des conclusions sur le mécanisme par lequel ces modifications épigénétiques pourraient être transmises aux descendants par voie paternelle.

### Mise à jour des mises en garde

Malgré les limites de l'étude, en raison de ces résultats mais également des données provenant d'autres sources, y compris des études non cliniques et de la littérature scientifique, à titre de précaution, les mises en garde et les mesures de réduction des risques diffusées par Swissmedic en août 2023 sont confirmées.

Ainsi, le risque potentiel de TND chez les enfants nés de pères traités par valproate dans les trois mois précédant et/ou au moment de la conception est non seulement pris en compte dans l'information professionnelle et l'information destinée aux patients mais également dans le matériel éducatif (un guide à l'attention des professionnels de santé, un formulaire annuel d'accord de soins, une brochure d'information et une carte patients) mis à jour et étendu à l'attention des patients de sexe masculin aptes à procréer et des professionnels de santé. Le 18.03.2024, une nouvelle DHPC a été envoyée aux professionnels de santé afin de les informer en détail des mesures de réduction des risques supplémentaires (26) :

- Le médecin prescripteur est tenu, à l'initiation du traitement et à chaque réévaluation (au minimum une fois par année) :
  - d'informer les patients de sexe masculin, et le cas échéant le représentant légal,
    - du risque potentiel de accru de TND chez leur enfant s'ils le conçoivent sous traitement de valproate ou dans les trois mois qui suivent son arrêt,
    - de la nécessité, pour eux et leurs partenaires de sexe féminin, d'utiliser une contraception efficace pendant la durée du traitement de valproate et les trois mois qui suivent son arrêt,
    - de la contre-indication au don de sperme pendant la durée du traitement de valproate et les trois mois qui suivent son arrêt,
    - de la nécessité de consulter un médecin dès qu'ils envisagent de concevoir un enfant, avant d'arrêter la contraception, afin de discuter des options thérapeutiques alternatives,
    - de consulter rapidement en cas de grossesse conçue sous traitement paternel de valproate ou pendant les trois mois qui ont suivi son arrêt,
    - de la nécessité d'une réévaluation régulière (au moins une fois par an) de leur traitement par un médecin spécialiste ;
  - de fournir aux patients de sexe masculin, et le cas échéant au représentant légal, la « Brochure patient destinée aux patients de sexe masculin aptes à procréer » ;
  - de compléter et faire signer aux patients, et le cas échéant au représentant légal, le « *Formulaire annuel d'accord de soins pour les patients de sexe masculin aptes à procréer* ».
- Les pharmaciens (ou les médecins s'ils dispensent le médicament) doivent s'assurer que :
  - la carte patient est fournie chaque fois que le valproate est dispensé et que le patient (et/ou son représentant légal) en comprend le contenu ;

- les messages de sécurité d'emploi, y compris la nécessité d'une contraception efficace sont renforcés ;
- le patient (et/ou son représentant légal) est informé de ne pas arrêter le valproate et de contacter son médecin spécialiste immédiatement en cas de planification d'une grossesse.

Swissmedic et l'EMA ont pris, dans l'ensemble, des mesures similaires en matière de réduction des risques. En Suisse, le formulaire annuel d'accord de soins sert d'outil pour aider le médecin à documenter le respect de son devoir de diligence envers le patient. La MHRA (*UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) impose des mesures plus sévères, notamment en exigeant dorénavant l'avis de deux spécialistes indépendants avant l'introduction d'un traitement de valproate chez tout nouveau patient, femme ou homme, de moins de 50 ans.

## Conclusion

Le valproate est un traitement efficace, parfois la seule option thérapeutique, pour le traitement de certains types d'épilepsie et des épisodes maniaques du trouble bipolaire. À ce jour, les connaissances sur le valproate sont encore incomplètes, son mécanisme d'action est partiellement incompris et de nombreuses questions restent en suspens notamment sur l'impact du valproate sur le fœtus lors d'une exposition parentale. Les dernières données à disposition suggèrent un risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux (TND) chez les enfants nés de pères traités par valproate dans les trois mois précédant et/ou au moment de la conception. Malgré les limites de l'étude, un mécanisme pas encore identifié et un risque nettement inférieur au risque de TND rapporté chez les enfants exposés *in utero* au valproate, ces résultats justifient de nouvelles mesures pour informer les parents et protéger l'enfant à naître. Des efforts supplémentaires visant à clarifier cette question demeurent nécessaires. Ainsi, des analyses complémentaires de l'étude sur l'exposition paternelle seront réalisées afin d'examiner de manière plus approfondie le lien entre l'exposition paternelle au valproate et le

risque de TND. De plus, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché mèneront d'autres études précliniques pour étudier les effets potentiels du valproate sur l'épigénome des gamètes femelles et mâles.

13.03.2015 Swissmedic  
[DHPC – Valproate](#)



12.10.2016 Swissmedic  
[HPC – Valproate](#)



12.12.2018 Swissmedic  
[DHPC – Valproate](#)



23.08.2023 Swissmedic  
[DHPC – Valproate](#)



18.03.2024 Swissmedic  
[DHPC – Valproate et matériels éducationnels mis à jour](#)



12.01.2024 EMA  
[Valproate – safety measures](#)



22.01.2024 MHRA  
[Valproate – safety measures](#)



23.04.2024 EMA  
[Valproate PASS EUPAS34201](#)



Le matériel éducationnel est disponible auprès des titulaires d'autorisations de mise sur le marché de médicaments contenant du valproate et sur le site de Swissmedic : [DHPC – Valproate et matériels éducationnels mis à jour](#).

## Abréviations

<b>DHPC</b>	Communication directe à l'attention des professionnels de santé
<b>EMA</b>	Agence européenne des médicaments
<b>GABA</b>	Acide gamma-amino-butérique
<b>HDAC</b>	Histones désacétylases
<b>MHRA</b>	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
<b>NMDA</b>	N-méthyl-D-aspartate
<b>PASS</b>	Études de sécurité post-autorisation
<b>PRAC</b>	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
<b>TDAH</b>	Trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
<b>TND</b>	Troubles neurodéveloppementaux
<b>TSA</b>	Troubles autistiques et du spectre de l'autisme

## Références

- 1**  
Tomson T et al., Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol.* 2016 Feb;15(2):210-218.
- 2**  
Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 24;2013(6):CD010611.
- 3**  
Owens MJ et al., Pharmacology of valproate. *Psychopharmacol Bull.* 2003;37 Suppl 2:17-24.
- 4**  
Ghodke-Puranik Y et al., Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics.* 2013 Apr;23(4):236-41.
- 5**  
Gugler R, von Unruh GE. Clinical pharmacokinetics of valproic acid. *Clin Pharmacokinet.* 1980 Jan-Feb;5(1):67-83.
- 6**  
Froescher W et al., Protein binding of valproic acid in maternal and umbilical cord serum. *Epilepsia.* 1984 Apr;25(2):244-9.
- 7**  
Weston J et al., Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Nov 7;11(11):CD010224.
- 8**  
Petersen I, et al., Antiepileptic drugs prescribed in pregnancy and prevalence of major congenital malformations: comparative prevalence studies. *Clin Epidemiol.* 2017;9:95-103.
- 9**  
AIPS, Depakine® Chrono, information professionnelle, mise à jour 11.2023, disponible sur [Swissmedicinfo.ch](https://www.swissmedic.ch)
- 10**  
Le CRAT, Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, <https://www.lecrat.fr/>
- 11**  
Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, Cheyne C, Clayton-Smith J, García-Fiñana M, Kneen R, Lucas SB, Shallcross R, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Jun;84(6):637-43.
- 12**  
Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar;12(3):244-52.
- 13**  
Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 30;2014(10):CD010236.
- 14**  
Wiggs KK et al., Antiepileptic medication use during pregnancy and risk of ASD and ADHD in children. *Neurology.* 2020;95(24):e3232-e40.
- 15**  
Göttlicher M et al., Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. *EMBO J.* 2001 Dec 17;20(24):6969-78.
- 16**  
Phiel CJ et al., Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen. *J Biol Chem.* 2001 Sep 28;276(39):36734-41.
- 17**  
DHPC – Valproate : Risque de malformations congénitales et de troubles du développement lors d'exposition pendant la grossesse, 13.03.2015, [Swissmedic.ch](https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/health-professional-communication--hpc-/archive/dhpc---valproate--depakine---depakine-chrono---valproate-chrono-.html), disponible sur <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/health-professional-communication--hpc-/archive/dhpc---valproate--depakine---depakine-chrono---valproate-chrono-.html>
- 18**  
HPC – Valproate : Risques pendant la grossesse – distribution d'une carte patiente, 12.10.2016, [Swissmedic.ch](https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/health-professional-communication--hpc-/archive/hpc--valproate--depakine---depakine-chrono---valproate-chrono-z.html), disponible sur <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/health-professional-communication--hpc-/archive/hpc--valproate--depakine---depakine-chrono---valproate-chrono-z.html>
- 19**  
DHPC – Valproate : Nouvelles restrictions sur l'utilisation ; programme de prévention de la grossesse à mettre en œuvre, 12.12.2018, [Swissmedic.ch](https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/health-professional-communication--hpc-/archive/dhpc-valproate-depakine-depakine-chrono-valproate-chrono-sanofi.html), disponible sur <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/health-professional-communication--hpc-/archive/dhpc-valproate-depakine-depakine-chrono-valproate-chrono-sanofi.html>
- 20**  
Étude PASS : disponible sur <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3611/administrative-details>
- 21**  
DHPC – Risque potentiel pour les enfants de pères traités par valproate, 23.08.2023, [Swissmedic.ch](https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/health-professional-communication--hpc-/archive/dhpc-valproate.html), disponible sur <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/health-professional-communication--hpc-/archive/dhpc-valproate.html>

**22**

Day J et al., Influence of paternal preconception exposures on their offspring: through epigenetics to phenotype. *Am J Stem Cells*. 2016 May 15;5(1):11-8.

**23**

Dong E, Chen Y, Gavin DP, Grayson DR, Guidotti A. Valproate induces DNA demethylation in nuclear extracts from adult mouse brain. *Epigenetics*. 2010 Nov-Dec;5(8):730-5. doi: 10.4161/epi.5.8.13053. Epub 2010 Nov 1. PMID: 20716949.

**24**

Milutinovic S, D'Alessio AC, Detich N, Szyf M. Valproate induces widespread epigenetic reprogramming which involves demethylation of specific genes. *Carcinogenesis*. 2007 Mar;28(3):560-71. doi: 10.1093/carcin/bgl167. Epub 2006 Sep 28. PMID: 17012225.

**25**

de Campos Vidal B, Mello MLS. Sodium valproate (VPA) interactions with DNA and histones. *Int J Biol Macromol*. 2020 Nov 15;163:219-231. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.06.265. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32619665.

**26**

DHPC – Risque potentiel pour les enfants nés de pères traités par valproate – Nouvelles mesures concernant le risque potentiel de troubles neuro-développementaux (TND) chez les enfants nés de pères traités par valproate par rapport aux enfants nés de pères traités par lamotrigine ou lévétiracétam, 18.03.2024, Swissmedic, disponible sur <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/health-professional-communication--hpc-dhpc-valproat-2.html>

## Une acidocétose est-elle aussi possible chez des patients sous inhibiteurs du SGLT-2 qui ne sont pas atteints de diabète sucré ?

Irene Scholz, Thomas Stammschulte

Division Sécurité des médicaments, Swissmedic, Berne, Suisse

Les gliflozines comme la dapagliflozine, l'empagliflozine et la canagliflozine sont des inhibiteurs sélectifs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (*sodium glucose cotransporter 2* ou SGLT-2, en anglais) qui ont initialement été développés en tant qu'antidiabétiques oraux. Principalement exprimé dans les reins, le récepteur SGLT-2 est responsable de 80 à 90 % de la réabsorption du glucose du filtrat glomérulaire en vue de son transfert dans la circulation sanguine (1). Les gliflozines réduisent la réabsorption rénale du glucose indépendamment de l'insuline. Cela se traduit par une élimination urinaire accrue du glucose qui entraîne une diurèse osmotique et une baisse de la pression artérielle systolique liée à l'effet diurétique. De plus, les gliflozines réduisent la réabsorption du sodium et permettent son acheminement en plus grandes quantités vers le tubule distal. Cela peut avoir des répercussions sur différentes fonctions physiologiques, notamment : augmentation du rétrocontrôle tubulo-glomérulaire et réduction de la pression intraglomérulaire, diminution de la précharge et de la postcharge cardiaques, régulation à la baisse de l'activité sympathique et paroi ventriculaire gauche moins durement sollicitée ainsi que préservation de la structure et de la fonction rénales (2).

En 2021, les indications de la dapagliflozine ont été élargies au traitement de l'insuffisance cardiaque ventriculaire gauche symptomatique chronique et à la réduction de la progression d'une néphropathie chronique chez les patients diabétiques comme non diabétiques. Peu de temps après, les indications de l'empagliflozine ont également été élargies en ce sens.

Beaucoup des effets indésirables fréquents et connus des gliflozines sont consécutifs à l'élimination urinaire accrue du glucose. Parmi ces effets indésirables figurent

les infections urinaires, la vulvovaginite, la balanite ainsi que des infections génitales apparentées.

L'apparition d'une acidocétose dans certaines situations à risque constitue un effet indésirable cliniquement important lors de l'emploi de gliflozines chez des patients atteints de diabète sucré (3). Il s'agit d'un trouble métabolique grave qui met en jeu le pronostic vital et nécessite une hospitalisation immédiate.

L'acidocétose observée lors d'un traitement par des gliflozines repose sur un mécanisme multifactoriel qui implique différents processus physiologiques :

1. Taux d'insuline réduit : l'action hypoglycémisante peut se traduire par un taux d'insuline plus faible, étant donné la moindre quantité de glucose disponible pour le métabolisme. Cela incite l'organisme à utiliser la graisse comme source d'énergie alternative.
2. Lipolyse accrue : le taux réduit d'insuline et le taux accru de glucagon stimulent la dégradation des lipides présents dans les tissus adipeux (lipolyse), ce qui fait augmenter la production d'acides gras. Le foie transforme ces acides gras en cétones (acétoacétate et bêta-hydroxybutyrate, notamment) que l'organisme utilise en tant que source d'énergie alternative.
3. Acidocétose euglycémique : les inhibiteurs du SGLT-2 peuvent entraîner une acidocétose dite euglycémique, contrairement à l'acidocétose diabétique classique observée chez les diabétiques, qui se caractérise par une glycémie élevée. Ce type d'acidocétose survient lorsque le taux de cétones augmente

significativement alors que la glycémie est normale ou seulement légèrement élevée. L'euglycémie peut retarder le diagnostic et le traitement de l'acidocétose, car le signe d'alarme habituel, à savoir une glycémie élevée, est moins prononcé, voire absent.

4. Le risque d'acidocétose peut être majoré par d'autres facteurs comme une déshydratation, l'absorption réduite de nourriture et une opération chirurgicale.

Il faut garder à l'esprit que les gliflozines peuvent induire la cétogénèse, que le patient soit diabétique ou non. Même si l'apparition d'une acidocétose cliniquement manifeste sous gliflozines est moins probable chez les patients non diabétiques, des cas très rares ont également été rapportés chez ces patients (4, 5, 6). De plus, les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique à qui l'on prescrit des gliflozines peuvent aussi présenter un diabète sucré qui n'avait pas été détecté auparavant (7).

Il est donc important que tous les patients sous gliflozines soient informés des signes et des symptômes d'une acidocétose. Ces derniers sont notamment des

nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, une tachypnée et de la fatigue. Si de tels symptômes apparaissent, il convient de réaliser immédiatement un dosage sanguin des corps cétoniques, quelle que soit la glycémie du patient concerné. En cas de suspicion d'une acidocétose, il faut stopper la prise de gliflozines, évaluer l'état du patient et instaurer immédiatement un traitement. Alors que cela n'est pas le cas avec les médicaments courants, il est recommandé d'arrêter le traitement par des gliflozines trois jours avant toute intervention chirurgicale de longue durée (8, 9).

Les extensions d'indications accordées pour la dapagliflozine et l'empagliflozine offrent de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque ou d'une néphropathie chronique. Ces évolutions constituent une avancée significative dans le traitement des affections cardiovasculaires et du système rénal. Toutefois, l'emploi de ces médicaments exige une surveillance globale et une prise en charge proactive pour garantir la sécurité des patients.

## Références

- 1 Ghezzi C, Loo DDF, Wright EM: Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia* 61: 2087–2097, 2018
- 2 Information professionnelle de Jardiance®, mise à jour : septembre 2023
- 3 DHPC – Invokana® (Canagliflozin), Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin Hydrochlorid), Forxiga® (Dapagliflozin), Jardiance® (Empagliflozin) [DHPC – Invokana® \(Canagliflozin\), Vokanamet® \(Canagliflozin/Metformin Hydrochlorid\), Forxiga® \(Dapagliflozin\), Jardiance® \(Empagliflozin\) \(swissmedic.ch\)](#)
- 4 Annabelle G. Hayes, Lisa M. Raven, Alexander Viardot, Eugene Kotlyar, Jerry R. Greenfield; SGLT2 Inhibitor–Induced Ketoacidosis in a Patient Without Diabetes. *Diabetes Care* 2 January 2024; 47 (1): e4–e5. <https://doi.org/10.2337/dc23-1903>
- 5 Umapathysivam MM, Gunton J, Stranks SN, Jesudason D. Euglycemic Ketoacidosis in Two Patients Without Diabetes After Introduction of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(1):140-143. doi: 10.2337/dc23-1163. PMID: 37988720; PMCID: PMC10733652.
- 6 Seki H, Watanabe H, Yorozu T. Postoperative Ketoacidosis With Hypoglycemia in a Nondiabetic Patient Taking Dapagliflozin for Heart Failure: A Case Report. *A A Pract*. 2022 Mar 9;16(3): e01570. doi: 10.1213/XAA.0000000000001570. PMID: 35285818; PMCID: PMC9323548.
- 7 Raven, L.M., Muir, C.A. and Greenfield, J.R. (2023), Sodium glucose cotransporter 2 inhibitor-induced ketoacidosis is unlikely in patients without diabetes. *Med J Aust*, 219: 293-294. <https://doi.org/10.5694/mja2.52067>
- 8 Palmer BF, Clegg DJ. Euglycemic Ketoacidosis as a Complication of SGLT2 Inhibitor Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Aug;16(8):1284-1291. doi: 10.2215/CJN.17621120. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33563658; PMCID: PMC8455044
- 9 FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections (fda.gov). 2022. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-revises-labels-sgl2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about-too-much-acid-blood-and-serious>.

## DRESS : Une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse sévère

Tugce Akyüz, Thomas Stammschulte

Division Sécurité des médicaments, Swissmedic, Berne, Suisse

### Introduction

Également connu sous le nom de « syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse » (*drug induced hypersensitivity syndrome* ou DIHI, en anglais), le DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* ou syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, en français) est une réaction d'hypersensibilité sévère déclenchée par un médicament qui se caractérise par une atteinte des organes internes (1). Pour éviter de possibles complications, il est important de diagnostiquer cette réaction suffisamment tôt.

L'incidence du DRESS est estimée à un cas pour 1000 à 10 000 expositions médicamenteuses (2). Toutefois, son incidence réelle n'a pas été définitivement établie, notamment parce que ce syndrome est souvent sous-diagnostiqué (1). La mortalité, dans laquelle les hépatites fulminantes et les nécroses hépatiques jouent principalement un rôle, est estimée entre 3,8 et 10 % (1).

Le DRESS pouvant comprendre des symptômes très divers, il n'est pas simple de décrire le tableau clinique typique. Dans la plupart des cas, le temps de latence entre la prise ou l'administration du médicament suspect et l'apparition du DRESS est de deux à six semaines (1). Habituellement, le DRESS débute par des symptômes prodromiques comme de la fièvre, un prurit et une augmentation du volume des ganglions lymphatiques (2). Apparaissent ensuite des réactions cutanées (le plus souvent morbilliformes), un œdème de la face et une atteinte des organes internes (foie, reins, poumons, par exemple). Les analyses de laboratoire peuvent alors mettre en évidence des anomalies comme une leucocytose, des lymphocytes atypiques, une éosinophilie ainsi qu'une modification des paramètres hépatiques et rénaux (1).

La pathophysiologie n'est pas totalement élucidée à ce jour. Toutefois, une prédisposition génétique a été constatée, le DRESS survenant plutôt chez des personnes porteuses de certains allèles HLA (antigène leucocytaire humain). On sait aussi qu'une réaction immunitaire contre le médicament en cause est susceptible de réactiver des infections virales (infection à herpèsvirus humain de type 6 [HHV-6], par exemple) avec des réactions inflammatoires médiées par les lymphocytes T, mais peut aussi entraîner des lésions tissulaires (1–2).

En raison de la multitude de symptômes possibles, diagnostiquer un DRESS peut être complexe. Les diagnostics erronés ne sont pas rares, car les symptômes peuvent ressembler à ceux d'une maladie infectieuse (3). Les différentes manifestations cutanées rendent le diagnostic particulièrement difficile. La délimitation avec d'autres réactions sévères d'hypersensibilité n'est donc pas toujours évidente dans la pratique. L'utilisation d'un score de validation basé sur les critères du groupe RegiSCAR peut faciliter la pose du bon diagnostic. Ce score intègre non seulement les observations cliniques, mais aussi les résultats des analyses de laboratoire (4).

Le temps de latence long est un autre facteur qui retarde le diagnostic. Ainsi, le médicament responsable n'est souvent pas envisagé à temps comme la cause des symptômes, et son administration n'est pas interrompue immédiatement. Il est en particulier difficile d'identifier le médicament coupable en cas de polypharmacie. L'instauration d'un traitement, qui consiste généralement d'abord en l'administration de corticostéroïdes systémiques (2, 5), s'en trouve retardée et le patient n'est pas traité en temps voulu (5).

**Tableau 1** : Principes actifs autorisés en Suisse associés à un DRESS selon l'information suisse sur le médicament (liste non exhaustive) (6).

Medical product group	Active substance
<b>Anticonvulsants</b>	Carbamazepine, cenobamate, eslicarbazepine, ethosuximide, gabapentin, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, perampanel, phenobarbital, phenytoin, primidone, rufinamide, valproic acid, zonisamide
<b>Antibiotics</b>	Amoxicillin, azithromycin, aztreonam, benzylpenicillin, cefaclor, cefazolin, cefepime, cefpodoxime, ceftaroline, ceftazidime, ceftobiprole, ceftolozane, ceftriaxone, cefuroxime, clarithromycin, clindamycin, daptomycin, doxycycline, ertapenem, flucloxacillin, imipenem, meropenem, minocycline, sodium fusidate, nitrofurantoin, norfloxacin, phenoxymethylpenicillin, piperacillin, sulfamethoxazole-trimethoprim, teicoplanin, vancomycin
<b>Antineoplastics</b>	Apalutamide, alpelisib, atezolizumab, bendamustine, cabozantinib, dabrafenib, idelalisib, imatinib, ipilimumab, lenalidomide, pembrolizumab, pomalidomide, temozolomide, trametinib, tremelimumab, vemurafenib, vismodegib
<b>NSAIDs</b>	Acemetacin, acetylsalicylic acid, carbasalate calcium, celecoxib, dexibuprofen, dexketoprofen, diclofenac, etodolac, etoricoxib, flurbiprofen, ibuprofen, indometacin, ketorolac, lysine acetylsalicylate, mefenamic acid, naproxen, nimesulide, piroxicam, tenoxicam
<b>Proton-pump inhibitors</b>	Dexlansoprazole, esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole
<b>Others</b>	Allopurinol, febuxostat, metamizole

Les groupes de médicaments qui peuvent déclencher un DRESS sont notamment les anticonvulsifs, les antibiotiques, les antinéoplasiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (voir tableau 1). Au moins 100 principes actifs disponibles sur le marché suisse sont associés à un DRESS selon l'information suisse sur le médicament (6).

## Conclusions

Le DRESS est une réaction d'hypersensibilité mettant en jeu le pronostic vital qui peut être déclenchée par un grand nombre de médicaments différents. La multitude de symptômes divers (fièvre, œdème de la face, lymphadénopathie, éruption cutanée et atteinte des organes internes) et un temps de latence long compliquent et retardent le diagnostic.

Pour éviter d'éventuelles complications graves, le diagnostic différentiel devrait inclure un DRESS dès lors qu'un patient recevant un traitement médicamenteux présente des réactions cutanées associées à des réactions systémiques typiques.

## Déclaration d'effets indésirables

Les professionnels de la santé sont appelés à déclarer les effets secondaires graves et/ou jusque-là inconnus à Swissmedic. Pour cela, veuillez utiliser le portail de vigilance et d'annonce électronique EIViS.

## Références

- 1**  
Calle AM, Aguirre N, Ardila JC, Cardona Villa R. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organ J.* 2023 Apr 8;16(3):100673. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100673.
- 2**  
Cho YT, Yang CW, Chu CY. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An Interplay among Drugs, Viruses, and Immune System. *Int J Mol Sci.* 2017 Jun 9;18(6):1243. doi: 10.3390/ijms18061243.
- 3**  
Bircher, Andreas J., Das medikamentöse Hypersensitivitätssyndrom (DRESS). *Swiss Med Forum* ; 2019. Disponible sous : [Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse \(DRESS\) \(swisshealthweb.ch\)](#) [consulté le 27.02.2024].
- 4**  
Chen, Y. C., Cho, Y. T., Chang, C. Y., & Chu, C. Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a drug-induced hypersensitivity syndrome with variable clinical features. *Dermatologica sinica.* 2013 Dec 31(4):196-204. doi: 10.1016/j.dsi.2013.09.006.
- 5**  
Alotaibi M. Drug-Induced Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms: A Review. *Cureus.* 2023 Mar 2;15(3): e35701. doi: 10.7759/cureus.35701.
- 6**  
Système de publication des informations sur les médicaments (AIPS). Swissmedic. Disponible sur : [www.swissmedicininfo.ch](http://www.swissmedicininfo.ch) [consulté le 01.03.2024].

## Regulatory

# Lancement d'une consultation publique sur la ligne directrice ICH E2D(R1) en Suisse

### Ligne directrice scientifique

#### *Post-Approval Safety Data: Definitions and Standards for Management and Reporting of Individual Case Safety Reports*

**Valeriu Toma**

Division Sécurité des médicaments, Swissmedic, Berne, Suisse

Swissmedic a lancé la consultation publique sur la ligne directrice E2D(R1) du Conseil international d'harmonisation des exigences techniques relatives à l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH), avec une date butoir fixée au 22 juin 2024 pour l'envoi de commentaires.

La ligne directrice E2D de l'ICH (ICH E2D) a été publiée en mai 2003 afin d'établir une procédure internationale standardisée en vue d'améliorer la qualité des informations relatives à la sécurité des médicaments après leur autorisation et d'harmoniser la manière dont celles-ci sont collectées et communiquées. Le document fournit des indications sur les définitions et les normes pour la gestion et la déclaration des informations relatives à la sécurité ainsi que sur les bonnes pratiques de gestion des cas. Depuis sa publication initiale, de nouvelles sources d'informations sur la sécurité post-autorisation sont apparues ou sont plus fréquemment utilisées (plateformes numériques, programmes d'études de marché et programmes de soutien destinés aux patients, par exemple). Leurs caractéristiques et leur contribution à la qualité des informations sur la sécurité reçues sont variables.

La version révisée de la ligne directrice ICH E2D(R1) publiée pour consultation publique fournit une mise à jour des définitions, des normes ainsi que des orientations réglementaires pour la gestion et la déclaration

des informations relatives à la sécurité après l'autorisation des médicaments, afin de contribuer à une surveillance appropriée de la sécurité des médicaments selon les pratiques et les besoins actuels. Une note explicative, qui détaille les mises à jour qu'il est proposé d'apporter à la ligne directrice ICH E2B(R3) s'agissant du format des rapports individuels d'effets indésirables (ICSR), dans le but de mieux classer les cas provenant de différentes sources de données, a été publiée afin de faciliter la consultation publique sur la ligne directrice E2D(R1), qui constitue la deuxième étape de la procédure.

Les parties prenantes en Suisse ont jusqu'au 22 juin 2024 pour commenter le projet de ligne directrice E2D(R1). Les commentaires peuvent être soumis en renvoyant le formulaire de l'ICH prévu à cet effet à l'adresse [networking@swissmedic.ch](mailto:networking@swissmedic.ch). Les parties prenantes recevront un accusé de réception de leurs commentaires, mais pas de réponse à ces derniers. À l'issue de la phase de consultation publique, les commentaires soumis seront examinés au sein des groupes de travail compétents de l'ICH et pris en considération, le cas échéant.

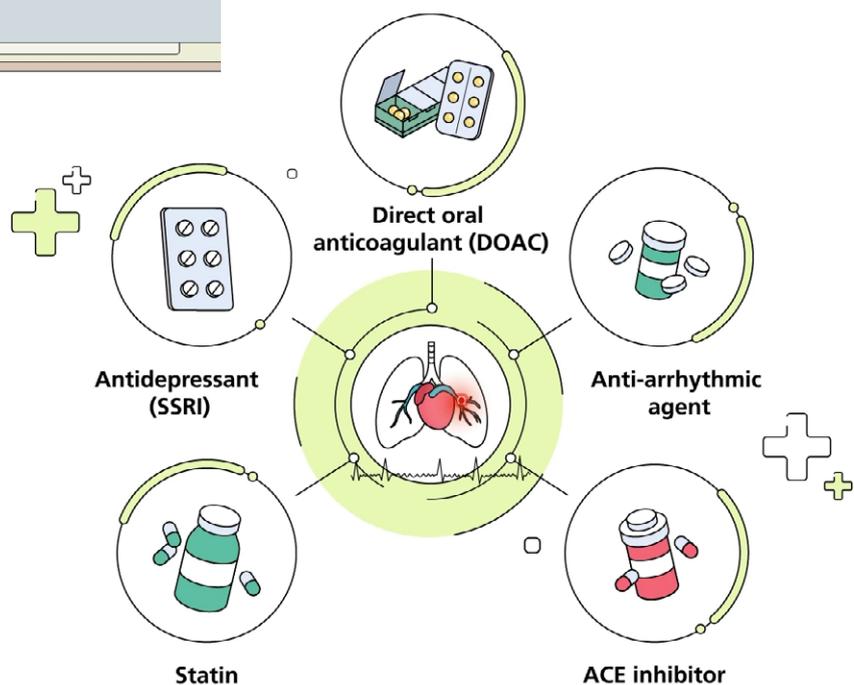
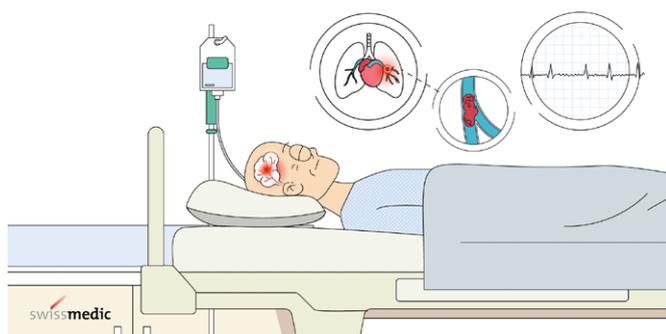
Les liens vers la ligne directrice et le formulaire pour soumettre les commentaires sont disponibles à la page suivante : [Conseil international d'harmonisation \(ICH\)](#)

## Informations sur le site web de Swissmedic

### Déclarations d'effets indésirables de médicaments – Vidéo explicative à l'attention des professionnels de santé

Les déclarations de suspicion d'effets indésirables médicamenteux effectuées par les professionnels de la santé restent l'une des principales sources d'information en matière de sécurité des médicaments. Ces déclarations contribuent de manière décisive à l'obtention d'informations concernant des risques encore inconnus ou insuffisamment décrits liés aux médicaments. En raison de l'importance des déclarations pour la sécurité des patientes et des patients, les professionnels de la santé en Suisse sont tenus par la loi de déclarer à Swissmedic tout effet indésirable médicamenteux grave ou jusque-là inconnu.

Notre nouvelle [vidéo explicative](#) de 4 minutes démontre, à l'aide d'un exemple concret, pourquoi les déclarations de professionnels de la santé revêtent une importance cruciale. Elle décrit par ailleurs en détail comment effectuer une déclaration et ce qu'il en advient ensuite.



## Gros plan sur la pharmacovigilance

Enseignements à tirer des déclarations d'effets secondaires – quelques cas issus de la pharmacovigilance

28.05.2024

Daptomycine et pneumonie à éosinophiles



29.09.2023

Préparations à base de fer par voie parentérale et hypophosphatémie



03.05.2024

Interactions de Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) avec certains immunosuppresseurs



11.08.2023

La tizanidine et ses interactions cliniquement significatives



22.04.2024

Surdosage au méthotrexate suite à une erreur de posologie



07.07.2023

Betaseptic et brûlures



19.02.2024

Encéphalite / méningo-encéphalite après la vaccination contre la méningo-encéphalite verno-estivale (MEVE)



01.06.2023

Contraceptifs hormonaux combinés (CHC) et incidents thromboemboliques



22.12.2023

Contraceptifs oraux et dépressions



09.05.2023

Métamizole et agranulocytose



17.11.2023

Épisode d'hypotonie-hyporéactivité et vaccins dans le cadre de l'immunisation de base chez les enfants en bas âge



11.04.2023

Surdosage intentionnel du lopéramide



En savoir plus sur notre site web :

[www.swissmedic.ch/pv-in-the-spotlight-fr](http://www.swissmedic.ch/pv-in-the-spotlight-fr)

## Healthcare Professional Communication

23.05.2024

### DHPC – Entocort CIR (budesonidum)

Erreur de posologie, dans le texte français de l'information destinée aux patients, concernant la dose recommandée pour le maintien de la rémission de la maladie de Crohn

08.05.2024

### HPC – Mydocalm (Tolpérisone)

Tolpérisone: restriction de l'indication et risque de réactions d'hypersensibilité

30.04.2024

### HPC – Médicaments contenant de la pseudoéphédrine

Pseudoéphédrine: risque possible de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) et de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR)

24.04.2024

### DHPC – Etoposide Sandoz®, solution à diluer pour perfusion

Communication de sécurité importante : Risque de réactions d'hypersensibilité liées à la perfusion avec des filtres en ligne lors de l'administration d'Etoposide Sandoz®, solution à diluer pour perfusion

03.04.2024

### HPC – Opioides (Alfentanil, Buprénorphine, Codéine, Diamorphine, Dihydrocodéine, Fentanyl, Hydrocodone, Hydromorphone, Lévométhadone, Méthadone, Morphine, Nalbuphine, Oxycodone, Péthidine, Réfifentanil, Sufentanil, Tapentadol, Tramadol) – Encadré d'avertissement

« Boxed Warning »

19.03.2024

### DHPC – Topiramat (Topamax®, Topiramat-Mepha Teva, Topiramat Sandoz®, Topiramat Spirig HC®)

Mise à jour de l'information sur le médicament concernant l'utilisation du topiramate pendant la grossesse et l'allaitement ainsi que mise en œuvre d'un programme de prévention de la grossesse

18.03.2024

DHPC – Valproate (Depakine®, Depakine Chrono®, Valproate Chrono Sanofi®, Valproat Chrono Desitin®, Orfiril® long, Orfiril®, Valproat Sandoz®, Convulex®) Risque potentiel pour les enfants nés de pères traités par valproate

31.01.2024

### DHPC – Ultracaine® D-S forte (articaini hydrochloridum /adrenalinum)

Mise à jour de l'information sur le médicament

08.01.2024

### DHPC – Simulect (basiliximabum)

Update – Information importante concernant Simulect préparation injectable à 10 mg et 20 mg

05.01.2024

### DHPC – Comilorid-Mepha® / Comilorid-Mepha® mite (amiloridi hydrochloridum anhydricum)

Informations relatives à la sécurité du produit Comilorid-Mepha® 5mg/50mg comprimés, Comilorid-Mepha® mite 2,5mg/25mg comprimés

22.12.2023

### DHPC – Mifegyne (mifepristonum)

Information relative à la sécurité pour le produit Mifegyne 200mg, comprimé et Mifegyne 600mg, comprimé

22.12.2023

### DHPC – Ultiva (remifentanilum)

Précautions recommandées pour l'utilisation d'Ultiva

22.12.2023

### DHPC – Hycamtin (topotecanum)

Informations relatives à la sécurité de l'utilisation du lyophilisat d' Hycamtin

22.12.2023

### DHPC – Benlysta (belimumabum) / Zovirax (aciclovirum) / Xevudy (sotrovimabum)

Informations relatives à la sécurité

## Communications

17.05.2024

### Regulatory & Beyond 2024

Save the Date (26 novembre 2024)

17.05.2024

### Participation de Swissmedic à une publication sur l'évaluation des risques liés aux impuretés de type nitrosamines

Publication d'un article scientifique sur le développement de la Carcinogenic Potency Categorization Approach (CPCA) et son application

15.04.2024

### Mise à jour: Ballons recouverts de paclitaxel et stents à élution de paclitaxel

Lien potentiel avec une hausse de la mortalité non confirmé

26.03.2024

### Swissmedic met en garde contre le médicament illégal « Lemon Bottle », solution de lipolyse

La solution de lipolyse « Lemon Bottle » n'est pas commercialisable en Suisse, où sa vente et son utilisation sont interdites

25.03.2024

### Entrée en Suisse avec des médicaments

Différentes réglementations pour différentes catégories

18.03.2024

### Médicaments vétérinaires : autorisations et sécurité des médicaments 2023

Aperçu annuel

06.03.2024

### Tisane de fenouil pour les femmes enceintes, les nourrissons et les enfants de moins de 4 ans

Recommandation provisoire de Swissmedic

04.03.2024

### Nouvelles autorisations de médicaments complémentaires et de phytomédicaments

Autorisations de mise sur le marché de médicaments complémentaires et de phytomédicaments en 2023.

04.03.2024

### Ouverture en Suisse de la consultation publique concernant la ligne directrice ICH E2D(R1)

Post-Approval Safety Data : Definitions and Standards for Management and Reporting of Individual Case Safety Reports

21.02.2024

### Haemovigilance Rapport annuel 2022

Analyse des annonces d'hémovigilance 2022

12.02.2024

### Autorisations de médicaments à usage humain contenant un nouveau principe actif et d'extensions d'indications en 2023

41 médicaments à usage humain contenant de nouveaux principes actifs ont été autorisés

08.02.2024

### Plus de deux tiers des médicaments importés illégalement sont des stimulants de l'érection

Pas d'évolution du nombre d'importations illégales de médicaments

01.02.2024

### Annonce préalable facultative d'un dépôt de demande de nouvelle autorisation pour un médicament contenant un nouveau principe actif pour les médicaments à usage humain

L'annonce préalable d'un dépôt de demande de nouvelle autorisation pour un médicament contenant un nouveau principe actif permet à Swissmedic de prévoir suffisamment tôt les ressources nécessaires et contribue à un traitement efficace de la demande

30.01.2024

**Approche à adopter face à la présence potentielle d'impuretés de type nitrosamines dans des médicaments: mise à jour**

Précisions concernant les mesures d'évaluation des risques liés aux impuretés de nitrosamine dans les substances médicamenteuses (INSM)

15.01.2024

**Adaptation du Guide complémentaire Autorisation de médicament à usage humain contenant un principe actif connu**

Les médicaments contenant un principe actif connu de structure hétérogène complexe peuvent être considérés comme des médicaments contenant des principes actifs connus (PAC, avec ou sans innovation)

15.01.2024

**Adaptation du Guide complémentaire Autorisation à durée limitée d'un médicament à usage humain**

Apport de précisions concernant le terme de « médicament équivalent » et les moments auxquels les critères à satisfaire pour une autorisation à durée limitée doivent être remplis

15.01.2024

**Adaptation du Guide complémentaire Procédure rapide d'autorisation**

Optimisation de la procédure de demande de réalisation d'une procédure rapide d'autorisation (PRA)

15.01.2024

**Adaptation du Guide complémentaire Autorisation d'un médicament à usage humain selon l'art. 13 LPT**

Le Guide complémentaire Autorisation d'un médicament à usage humain selon l'art. 13 LPT et le formulaire Demandes selon art. 13 LPT : informations ont été remaniés

15.01.2024

**Adaptation du Guide complémentaire Autorisation selon l'art. 14, al. 1, let. abis-quater LPT**

Explications concernant la classification dans la catégorie de remise et précisions concernant les exigences en matière de documentation de la demande pour les autorisations selon l'art. 14 LPT al. 1, let. abis-quater LPT

10.01.2024

**Le CDF donne un double satisfecit à Swissmedic**

Pour le CDF, Swissmedic est efficace, compétitif et fonctionnel

03.01.2024

**Nouvelle structure organisationnelle avec son secteur distinct Surveillance Dispositifs médicaux – Eveline Trachsel devient cheffe du secteur Autorisations de mise sur le marché et vigilance Médicaments**

Swissmedic pose les jalons pour l'avenir

01.01.2024

**Nouveau Guide complémentaire Importation d'un médicament à usage humain selon l'art. 14, al. 2 et 3 LPT (importation parallèle)**

Simplification de l'importation parallèle de médicaments à usage humain déjà autorisés en Suisse

28.12.2023

**Swissmedic autorise Beyfortus pour la prévention du virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants en bas âge**

Communiqué de presse

13.12.2023

**Consortium Access et partage du travail pour les demandes prioritaires**

Nouvelle procédure pilote « Promise Pilot Pathway »

07.12.2023

**Nouveau Guide complémentaire Signaux relatifs aux médicaments vétérinaires**

Le nouveau guide complémentaire et le formulaire permettant de soumettre des signaux liés à des médicaments vétérinaires sont désormais disponibles

### S'abonner à la newsletter

Abonnez-vous aux Vigilance-News de Swissmedic et inscrivez-vous à la newsletter sur la sécurité des médicaments !

Vous recevrez régulièrement par e-mail les nouvelles informations dans les domaines de la pharmacovigilance (*Healthcare Professional Communications*) et du contrôle du marché (rappels de lots, ruptures de stock) :  
[www.swissmedic.ch/newsletter-fr](http://www.swissmedic.ch/newsletter-fr)

### Connaissez-vous le magazine *Visible* de Swissmedic ?

C'est une publication semestrielle qui traite de sujets en lien avec les nombreuses activités de Swissmedic. Abonnez-vous dès aujourd'hui. C'est gratuit !  
[www.swissmedic.ch/notre-profil-publications-visible](http://www.swissmedic.ch/notre-profil-publications-visible)



Scannez le code QR et connectez-vous avec Swissmedic sur les médias sociaux !



Schweizerisches Heilmittelinstitut  
Institut suisse des produits thérapeutiques  
Istituto svizzero per gli agenti terapeutici  
Swiss Agency for Therapeutic Products

Swissmedic, Institut suisse des produits thérapeutiques  
Division Sécurité des médicaments  
Hallerstrasse 7  
3012 Berne  
Suisse  
[www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch)