



# Vigilance-News

Édition 33 – Novembre 2024

## Impressum

### Rédaction

Tugce Akyüz, Helena Bill,  
Eva Eyal, Thomas Stammschulte,  
Stephanie Storre

### Auteurs de Swissmedic

Victoria Ahnert, Tugce Akyüz,  
Eva Eyal, Cedric Müntener,  
Frédérique Rodieux, Irene Scholz,  
Thomas Stammschulte, Emilie Stauffer,  
Stephanie Storre, Valeriu Toma

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

Pour le CRPV Lausanne : Françoise Livio  
Pour le CRPV Genève : Maja Ratajczak Enselle,  
Kuntheavy-Roseline Ing Lorenzini, Caroline Samer

### Mise en page et composition

Swissmedic, division Communication

Un grand merci à tous les collègues qui ont contribué à ce numéro des Vigilance-News de Swissmedic, tout particulièrement à toutes les personnes impliquées dans la traduction des articles.

## 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>Rétrospective statistique 2023</b>	<b>28</b>
<b>Sécurité des médicaments et case reports</b>	<b>5</b>	Pharmacovigilance : médicaments à usage humain	28
Impact du sexe sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique	5	Vaccinovigilance	33
Exposition au lithium durant la grossesse – expérience d’un centre régional de pharmacovigilance	9	Vigilance dans le domaine des médicaments vétérinaires	37
Syndrome de Brugada, le cas du bupropion	15	<b>Informations sur le site web de Swissmedic</b>	<b>38</b>
Renforcement des mises en garde sur les risques liés à la surutilisation des SABA	18	Gros plan sur la pharmacovigilance	38
Erreurs médicamenteuses associées au méthotrexate à faible dose : analyse des déclarations spontanées reçues à la suite de la <i>Direct Healthcare Professional Communication</i> de 2016	21	Healthcare Professional Communication	39
		Communications	40
<b>Regulatory</b>	<b>25</b>		
Amélioration des résumés de cas générés automatiquement dans la base de pharmacovigilance de Swissmedic	25		

## Éditorial

Chère lectrice, cher lecteur,

Chaque année, Swissmedic profite de l'édition automnale de ses Vigilance-News pour publier les statistiques annuelles sur les déclarations de cas individuels d'effets indésirables (EI) de médicaments et les événements indésirables après une vaccination (*adverse events following immunization* [AEFI], en anglais). Les données des déclarations de cas individuels établies par les professionnels de la santé, les patients/proches aidants, les utilisateurs (pour les médicaments à usage vétérinaire) et les entreprises pharmaceutiques sont enregistrées et évaluées par les équipes de Swissmedic. Cette édition offre une nouveauté en ajoutant cette fois une vue d'ensemble statistique détaillée des déclarations qui concernent – outre les vaccins – les autres médicaments utilisés chez l'être humain.

S'agissant des déclarations de cas individuels (*Individual Case Safety Report* [ICSR], en anglais) d'effets indésirables de médicaments, l'exposé du cas (*case narrative*, en anglais) constitue un élément important pour pouvoir mieux interpréter les déclarations. Le « *case narrative* » résume l'essentiel des informations sous forme de texte libre. Swissmedic a développé un exposé de cas intelligible en texte libre qui est généré de manière « semi-automatique » à partir des données structurées de la déclaration. Un article de ce numéro des *Vigilance-News* lui est consacré.

Les différences entre les sexes en termes d'efficacité et de sécurité des médicaments font l'objet de discussions depuis de nombreuses années. Vous trouverez dans cette édition un article traitant des différences entre hommes et femmes concernant la réponse aux traitements médicamenteux, notamment sur les plans pharmacocinétique et pharmacodynamique.

L'emploi de médicaments chez la femme enceinte est aussi un sujet particulièrement intéressant. Le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Genève a recensé et analysé des données sur l'exposition au lithium pendant la grossesse.

On insiste souvent sur l'importance de la pharmacovigilance pour les médicaments nouvellement autorisés, mais elle est aussi importante pour les médicaments utilisés de longue date qui semblent avoir un profil de sécurité connu. Ainsi, les mises en garde relatives à un usage excessif de  $\beta$ 2-sympathomimétiques à courte durée d'action (SABA) comme le salbutamol, le fénotérol et la terbutaline en cas d'asthme ont été récemment renforcées. Le risque de syndrome de Brugada sous bupropion, principe actif indiqué pour le traitement des épisodes dépressifs et le traitement de la dépendance à la nicotine, est abordé dans un autre article.

Malgré les mises en garde et les mesures de réduction des risques comme la publication de DHPC (*Direct Healthcare Professional Communications*), des erreurs médicamenteuses continuent malheureusement de se produire régulièrement. Swissmedic vous propose dans cette édition une analyse et une discussion des données des déclarations spontanées liées à l'emploi de méthotrexate à faible dose.

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

Chères lectrices, chers lecteurs, nous espérons que vous trouverez cette édition intéressante et vous présentons nos meilleurs vœux pour l'hiver à venir.

**Eva Eyal,**

rédactrice des Swissmedic Vigilance-News

Division Sécurité des médicaments, Swissmedic  
Berne, Suisse

# Sécurité des médicaments et case reports

## Impact du sexe sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique

Françoise Livio<sup>1</sup>, Frédérique Rodieux<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Service de pharmacologie clinique, Département de médecine, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Suisse

<sup>2</sup> Division Sécurité des médicaments, Swissmedic, Berne, Suisse

### Introduction

L'influence du sexe et du genre dans le domaine de la médecine, notamment en pharmacothérapie, est un sujet d'intérêt très actuel. Le présent article porte essentiellement sur les différences de réponse aux médicaments liées au sexe.

L'origine du dimorphisme sexuel remonte à la conception, avec le développement d'un embryon porteur des chromosomes XX ou XY. En médecine, ce dimorphisme est associé à des différences de fréquence et de gravité de certaines pathologies : p. ex., les maladies auto-immunes sont plus fréquentes chez la femme et la goutte est plus fréquente chez l'homme. La morbidité-mortalité liée au COVID-19 est significativement plus importante chez l'homme, en partie expliquée par des différences biologiques entre sexes (modulation du système immunitaire et de l'expression des récepteurs ACE2 sur lesquels se fixe le SARS-CoV-2 par les hormones sexuelles) (1). Au niveau des traitements médicamenteux, le sexe peut également avoir un impact sur la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamique (PD).

### Différences pharmacocinétiques liées au sexe

Il existe de nombreuses différences anatomiques, physiologiques et biologiques entre hommes et femmes pouvant impacter la PK (tableau 1). L'impact du sexe sur les différents paramètres PK est substance-spécifique : il dépend des caractéristiques physico-chimiques et des voies d'élimination du médicament. L'impact net est la résultante de l'effet du sexe sur les phases d'absorption, de distribution, sur le métabolisme et l'excrétion du médicament.

Le transit gastro-intestinal est plus lent chez les femmes, par conséquent l'absorption de certains médicaments peut être retardée, comme p. ex. le kétoprofène, un AINS (2). La quantité absorbée peut également varier selon le sexe : chez des pré-adolescents filles et garçons, sans différences de réserves en fer ni de taux d'hémoglobine, l'absorption de fer administré par voie orale était significativement plus élevée chez les filles (3).

Par rapport à l'homme, la composition corporelle de la femme est caractérisée par une masse grasse plus élevée et une masse hydrique plus basse. En s'accumulant dans la graisse corporelle, qui agit comme un réservoir, les médicaments lipophiles peuvent voir leur demi-vie d'élimination prolongée chez la femme, et par conséquent le délai pour arriver à l'état d'équilibre est également plus long. La concentration pic des médicaments hydrophiles peut être plus élevée chez la femme, du fait que ces médicaments se distribuent dans un volume plus petit que chez l'homme. L'effet du sexe sur la distribution a toutefois un impact limité ; il est moindre que l'obésité sur la distribution des médicaments lipophiles ou que le poids maigre sur celle des médicaments hydrophiles.

La clairance (métabolique et/ou par excrétion) est le paramètre PK le plus significativement impacté par le sexe. L'homme a généralement une clairance des médicaments plus élevée que la femme, du fait d'organes d'élimination (foie, reins) plus grands, et d'une activité enzymatique globalement plus importante, indépendamment de la taille des organes. Les recommandations posologiques étant les mêmes pour les deux sexes, basées jusqu'à récemment sur des études PK conduites chez des hommes, les femmes tendent à être systématiquement

surexposées (4). Cette surexposition est généralement modérée, avec des concentrations de +20 % en moyenne par rapport à l'homme, soit inférieure à la variabilité PK interindividuelle de degré modéré (~30 %) (5). Le zolpidem fait figure d'exception : une exposition de +40–50 % chez la femme avait conduit

la FDA et Santé Canada à réduire de moitié la posologie chez les femmes à partir de 2013 (6, 7). Cette recommandation n'a pas été adoptée par d'autres autorités de régulation, y compris Swissmedic. En outre, la pertinence de la décision exceptionnelle de la FDA et de Santé Canada a été remise en question par la suite (8).

**Tableau 1** : Différences anatomiques, physiologiques et biologiques entre hommes et femmes

Anatomy	Physiology	Biology
weight*	gastric pH**	alfa-1 glycoprotein acid*
height*	gastric acid output*	CYP1A2*, 2D6*, 2E1* ; 2C8* ; 2C9* ; 2C19 *
intestinal length**	gastro-intestinal transit time*	CYP3A4**
organ size*	cardiac output*	TPMT*, UGT*, DPD*, COMT*
muscle mass*	glomerular filtration rate*	p-glycoprotein*
body fat**	sex hormones***	alcohol dehydrogenase*

\*higher in men; \*\*higher in women; \*\*\* hormone-specific difference

CYP: cytochromes P-450; TPMT: thiopurine methyltransferase; UGT: UDP-glucuronosyltransferases; DPD: dihydropyrimidine dehydrogenase; COMT: catechol-O-methyltransferase

## Différences pharmacodynamiques liées au sexe

Il existe également des différences PD entre les sexes, même si elles sont moins bien documentées que les différences PK, car probablement plus difficiles à étudier. Dans une étude, l'efficacité maximale de la vasopressine, ou hormone anti-diurétique, a été observée à des concentrations plus basses chez la femme que chez l'homme et l'hyponatrémie était plus fréquente chez la femme (9). La suppression de la sécrétion du cortisol est survenue à des concentrations plus basses de méthylprednisolone chez la femme que chez l'homme (10). Chez des volontaires sains, à concentrations équivalentes, la quinidine a entraîné un allongement du QT plus marqué chez la femme que chez l'homme (11).

## Synthèse

Le sexe a donc une influence sur la réponse aux médicaments. Toutefois, il n'est qu'un facteur de variabilité parmi d'autres et la variabilité PK dans une population de même sexe est plus grande que la variabilité PK entre les sexes. De nombreux facteurs sont à l'origine de

variabilité PK interindividuelle, les principaux étant les fonctions rénale et hépatique, à prendre systématiquement en compte lors de la prescription.

Néanmoins, les femmes tendent à être exposées à des concentrations plus élevées de médicament comparativement aux hommes. Bien que cette surexposition soit globalement modérée, son caractère systématique est problématique à l'échelle de la population, à l'origine d'une partie de l'excès significatif d'effets indésirables médicamenteux observés chez les femmes, les effets indésirables étant tous, à des degrés variables, concentration-dépendants. Une étude portant sur la sécurité de nouveaux médicaments a montré un excès de 60 % d'effets indésirables chez les femmes comparés aux hommes (12). Dans une étude portant sur différentes classes de traitements oncologiques, un excès de 34 % d'effets indésirables graves a été observé chez les femmes, s'élevant à 49 % lorsque les traitements comprenaient des immunothérapies (13). Enfin, entre 1997 et 2000, la FDA a retiré 10 médicaments du marché pour des raisons de sécurité. Or, 8 de ces 10 médicaments avaient été associés à des risques

significativement plus élevés chez les femmes (14). En dehors de la surexposition, d'autres facteurs, dont certains plutôt liés au genre, peuvent contribuer à l'excès d'effets indésirables observés chez les femmes. Ces facteurs sont notamment des différences de sensibilité aux effets indésirables (différences PD), une exposition à un nombre plus élevé de médicaments et une plus grande propension à signaler les effets indésirables chez les femmes comparativement aux hommes (15, 16, 17).

Pendant longtemps, le développement des médicaments, en particulier les phases précoces, a été réalisé avec des sujets de sexe masculin, essentiellement par crainte d'effets tératogènes. Même si la participation des femmes dans les essais cliniques a progressivement augmenté au cours des deux dernières décennies, les

femmes restent encore minoritaires dans les phases I et II. Il en est de même pour les études précliniques, encore majoritairement réalisées avec des animaux mâles (5). Une meilleure représentation dans tout le développement du médicament ainsi que l'analyse de données en sous-groupes selon le sexe devraient permettre de mieux caractériser la PK/PD des médicaments chez la femme, en particulier de réduire le biais lors de la détermination de la dose, et ainsi d'aboutir à la mise sur le marché de nouveaux médicaments mieux adaptés et plus sûrs pour l'ensemble des femmes.

Après commercialisation, il reste essentiel d'intégrer des considérations de sexe et de genre, notamment dans les études de phase IV, les activités de pharmacovigilance, mais aussi dans la pratique clinique au quotidien.

## Bibliographie

- 1**  
Ya'qoub L, Elgendy IY, Pepine CJ. Sex and gender differences in COVID-19: More to be learned! *Am Heart J Plus* 2021;3:100011. doi: 10.1016/j.ahjo.2021.100011.
- 2**  
Magallanes L, Lorier M, Ibarra M, et al. Sex and food influence on intestinal absorption of keto-profen gastroresistant formulation. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2016;5(3):196-200. doi: 10.1002/cpdd.208.
- 3**  
Woodhead JC, Drulis JM, Nelson SE, et al. Gender-related differences in iron absorption by preadolescent children. *Pediatr Res* 1991;29(5):435-9. doi: 10.1203/00006450-199105010-00005.
- 4**  
Stader F, Marzolini C. Sex-related pharmacokinetic differences with aging. *Eur Geriatr Med* 2022;13(3):559-565. doi: 10.1007/s41999-021-00587-0.
- 5**  
Dekker MJHJ, de Vries ST, Versantvoort CHM, et al. Sex proportionality in pre-clinical and clinical trials: an evaluation of 22 marketing authorization application dossiers submitted to the European Medicines Agency. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Mar 11;8:643028. doi: 10.3389/fmed.2021.643028.
- 6**  
Greenblatt DJ, Harmatz JS, Singh NN, et al. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem following sublingual administration. *J Clin Pharmacol* 2014;54(3):282-90. doi: 10.1002/jcph.220.
- 7**  
<https://www.fda.gov/files/drugs/published/Drug-Safety-Communication--Risk-of-next-morning-impairment-after-use-of-insomnia-drugs--FDA-requires-lower-recommended-doses-for-certain-drugs-containing-zolpidem-%28Ambien--Ambien-CR--Edluar--and-Zolpimist%29.pdf> (consulté le 04/09/2024).
- 8**  
Greenblatt DJ, Harmatz JS, Roth T. Zolpidem and gender: are women really at risk? *J Clin Psychopharmacol* 2019;39(3):189-199. doi: 10.1097/JCP.0000000000001026.
- 9**  
Juul KV, Klein BM, Sandström R, et al. Gender difference in antidiuretic response to desmopressin. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;300(5):F1116-22. doi: 10.1152/ajprenal.00741.2010.
- 10**  
Lew KH, Ludwig EA, Milad MA, et al. Gender-based effects on methylprednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54(4):402-14. doi: 10.1038/clpt.1993.167.
- 11**  
El-Eraky H, Thomas SH. Effects of sex on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of quinidine. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56(2):198-204. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01865.x.
- 12**  
Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN, et al. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46(5):505-11. doi: 10.1046/j.1365-2125.1998.00817.x.
- 13**  
Unger JM, Vaidya R, Albain KS, et al. Sex differences in risk of severe adverse events in patients receiving immunotherapy, targeted therapy, or chemotherapy in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 2022 May 1;40(13):1474-1486. doi: 10.1200/JCO.21.02377.
- 14**  
Heinrich J. Drug safety: most drugs withdrawn in recent years had greater health risks for women. United States general accounting office 2001. <https://digital.library.unt.edu/ark:/67531/mctadc297960/m1/3/> (consulté le 04/09/2024).
- 15**  
Sportiello L, Capuano A. Sex and gender differences and pharmacovigilance: a knot still to be untied. *Front Pharmacol* 2024;15:1397291. doi: 10.3389/fphar.2024.1397291.
- 16**  
Holm L, Ekman E, Jorsäter Blomgren K. Influence of age, sex and seriousness on reporting of adverse drug reactions in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26(3):335-343. doi: 10.1002/pds.4155. Epub 2017 Jan 10. PMID: 28071845.
- 17**  
Watson S, Caster O, Rochon PA, et al. Reported adverse drug reactions in women and men: Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century. *EClinicalMedicine* 2019;17:100188. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.10.001.

# Exposition au lithium durant la grossesse – expérience d’un centre régional de pharmacovigilance

Maja Ratajczak Enselman, Kuntheavy-Roseline Ing Lorenzini, Caroline Samer

Centre régional de pharmacovigilance, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), Genève, Suisse

## Introduction

Selon certaines sociétés savantes, le lithium est un agent de premier choix pour le traitement à long terme du trouble bipolaire (1–3). Néanmoins, son utilisation n’est pas recommandée par le fabricant pendant la grossesse (en particulier durant le premier trimestre) (4). En effet, l’exposition au lithium durant la grossesse est corrélée avec une augmentation du risque malformatif et de complications néonatales (risque corrélé à la lithémie du nouveau-né selon certaines données) (5) ainsi que d’hospitalisation en unité de néonatalogie (6).

De manière générale, comme pour les autres stabilisateurs de l’humeur, son arrêt avant ou pendant une grossesse est associé à un risque augmenté de rechutes chez les patientes présentant un trouble bipolaire (7–9). Le taux de rechute du trouble bipolaire durant la grossesse est estimé entre 23 et 71 % selon les auteurs (10). En conséquence, en pratique clinique, il apparaît qu’une interruption et un relais vers un autre stabilisateur de l’humeur n’est parfois pas recommandé.

L’objectif du présent article est de présenter les données des 10 dernières années collectées par notre centre régional sur l’utilisation du lithium pendant la grossesse ainsi qu’une revue de la littérature scientifique concernant ce sujet.

## Résultats

Entre 2014 et 2024, un nombre relativement restreint de cas d’exposition au lithium pendant la grossesse a été rapporté dans notre centre (tableau 1). Le lien entre des effets indésirables et le lithium est difficilement évaluable, surtout en présence de traitements concomitants.

Parmi ces rapports, le cas 2023-1 survenu alors que la femme était traitée uniquement par du lithium est d’intérêt en raison de plusieurs effets indésirables graves (notamment malformatifs), dont certains n’ont pas encore été décrits en lien avec le lithium.

## Rapport de cas 2023-1

Il s’agit d’une femme de 36 ans, connue sur le plan psychiatrique pour un trouble bipolaire, stable sous lithium Lithiofor®. Elle est adressée à notre consultation à 4 + 6/7 semaines d’aménorrhée (SA). Dans la mesure où un stabilisateur de l’humeur était nécessaire (plusieurs décompensations par le passé) et que la patiente a bien répondu au lithium, ce dernier a été poursuivi accompagné d’une surveillance adaptée.

Le traitement par lithium a donc été administré tout au long de la grossesse, initialement à 660 mg 2x/j, réduit à 990 mg 1x/j, puis à 660 mg 1x/j dès 6 SA jusqu’à l’accouchement. L’échographie effectuée à 34 SA + 5/7 a mis en évidence un polyhydramnios, en augmentation deux semaines plus tard.

La femme a accouché à 38 SA + 2/7, par voie basse après maturation/provocation pour polyhydramnios, d’un garçon pesant 2710 g (P7). Le retard de croissance intra-utérin harmonieux a été attribué à une origine placentaire. Le nouveau-né présente une bonne adaptation néonatale avec un score d’Apgar de 9/9/10 à 1/5/10 minutes, mais développe dès 5 minutes de vie un syndrome de détresse respiratoire et une hypersalivation nécessitant une aspiration. La radiographie montre que la sonde orogastrique fait une boucle, posant le diagnostic d’atrésie de l’œsophage de type III. Le nouveau-né est opéré à 1 jour de vie sans complication post-opératoire majeure.

L'échocardiographie réalisée dans le contexte du bilan malformatif à 1 jour de vie met en évidence un canal artériel persistant large avec shunt G-D, des pressions pulmonaires isosystémiques, un foramen ovale perméable (vs communication interauriculaire), une insuffisance mitrale légère, une légère dilatation de l'oreillette gauche, et une bonne fonction biventriculaire. L'ultra-son cérébral, médullaire et abdominal réalisé le même jour ne met pas en évidence d'anomalie hormis une thrombose partielle de la veine porte gauche proximale non occlusive.

Sur le plan métabolique, en raison de la prise de lithium chez la mère, un bilan thyroïdien est effectué à 1 jour puis 10 jours de vie, avec des valeurs normales pour l'âge.

Le bilan cardiologique à 1 mois de vie met en évidence une évolution favorable avec une fermeture du canal artériel et la persistance d'un minuscule foramen ovale perméable. À 4 mois de vie, l'évaluation cardiologique est complètement dans la norme. Une échographie abdominale à 3 mois de vie met en évidence une disparition du thrombus partiel occlusif précédemment visualisé dans la partie proximale de la branche porte gauche. L'échographie abdominale à 6 mois est parfaitement normale, avec disparition de la thrombose de la veine porte.

## Discussion

Le lithium traverse le placenta et les concentrations néonatales et maternelles sont équivalentes (11).

Le risque de malformations majeures (MM) liées à l'exposition au lithium pendant le premier trimestre de la grossesse est débattu. Dans les années 1970, le lithium a été associé à un risque augmenté de malformations cardiovasculaires, en particulier l'anomalie d'Ebstein dont la fréquence, parmi les enfants nés de mères sous lithium au cours du premier trimestre de grossesse, était estimée jusqu'à 400 fois supérieure à celle attendue dans la population générale qui est de l'ordre de 1/20 000 (12–14). Ces chiffres, basés sur des

données réunies dans un registre de cas déclarés volontairement, ont été revus à la baisse depuis lors (15–19). Une relation dose-dépendante est décrite (15). Dans des conditions similaires, des études prospectives ont montré des résultats contradictoires : une première, publiée en 1992, montre une absence d'augmentation du risque de MM (17) ; une autre, plus récente, conclut à un risque augmenté de MM cardiaque (risque d'anomalie d'Ebstein estimé à 0,8 %) (20). Dans deux études cas-contrôle, une incluant 59 enfants avec une anomalie d'Ebstein (16) et la deuxième incluant 25 enfants avec une anomalie d'Ebstein ainsi que 44 enfants avec une atrésie de la tricuspide (21), aucune des mères n'avait pris du lithium pendant la grossesse. Même si dans le groupe avec anomalie aucun patient n'a été exposé au lithium in utero, ces résultats ne permettent pas d'exclure qu'une association existe. Néanmoins, ils permettent de conclure que les médicaments ne sont pas des contributeurs majeurs de la malformation de la valve tricuspide et de renforcer l'hypothèse que l'association entre l'anomalie d'Ebstein et le lithium est faible. Une méta-analyse de 2012 a conclu à l'absence d'arguments pour un risque tératogène associé au lithium (22). Toutefois, une large méta-analyse internationale multicentrique, portant sur 6 cohortes (22 124 grossesses chez des patientes avec un trouble de l'humeur, dont 727 avec exposition au lithium) et rassemblant des données de meilleure qualité, a conclu à une augmentation du risque de MM en cas d'exposition durant le premier trimestre (7,4 % versus 4,3 % chez les non-exposées ; OR poolé 1,71, IC 95 % : 1,07–2,72), toutefois non significative concernant les malformations cardiaques majeures (6).

Le traitement maternel par lithium jusqu'à l'accouchement a été associé à un risque plus élevé de naissance prématurée et de macrosomie (23), de prééclampsie et de polyhydramnios (24). Les manifestations de toxicité néonatale comprennent léthargie, hypotonie et cyanose (*floppy infant/baby syndrome*), difficultés respiratoires, hypoglycémie, diminution du réflexe de succion et du réflexe de Moro, troubles thyroïdiens et diabète insipide néphrogène (5, 25, 26). Ces troubles sont transitoires et disparaissent généralement sans

séquelle dans les 1 à 2 semaines suivant la naissance (ce qui correspond à l'élimination du lithium, plus lente chez le nouveau-né que l'adulte), à l'exception du diabète insipide néphrogène, qui peut persister jusqu'à 2 mois (27). L'utilisation du lithium pendant la grossesse pourrait également augmenter le risque de fausse couche (28). Dans une petite étude, le taux de nouveau-nés avec un faible poids de naissance était plus élevé dans le groupe fortement exposé au lithium que dans le groupe faiblement exposé au lithium, mais les différences approchaient seulement le seuil de la signification (11).

Ainsi, si une grossesse survient au cours du traitement par lithium, il convient de choisir la dose efficace la plus faible et de surveiller régulièrement la lithémie en raison des altérations de la fonction rénale qui accompagnent la grossesse et l'accouchement, ceci afin d'éviter une toxicité foetale mais également d'assurer un équilibre maternel (4). Certaines sources proposent une lithémie mensuelle, puis hebdomadaire le dernier mois de grossesse (29, 30). Pour éviter une intoxication chez la mère et chez le nouveau-né, le lithium devrait être interrompu 7 à 10 jours avant le terme prévu (4). Si toutefois l'accouchement a lieu sous lithium, l'équipe de la maternité doit en être informée pour permettre d'adapter l'accueil du nouveau-né. Juste après la délivrance, le lithium doit être réinstauré à la dose prescrite avant la grossesse (11, 29).

Aucun cas d'atrésie de l'œsophage en lien avec le lithium n'est décrit dans la littérature. Un seul cas de thrombose de la veine porte a été rapporté en lien avec le lithium dans VigiBase (base de données de pharmacovigilance de l'OMS). Depuis notre rapport en mars 2024, un autre cas d'atrésie de l'œsophage a été rapporté en juillet 2024 dans VigiBase, chez un nouveau-né dont la mère recevait du lithium et de la quétiapine pendant la grossesse (31).

L'atrésie de l'œsophage est une malformation congénitale qui touche environ 1 nouveau-né sur 3500 (32). La continuité œsophagienne est interrompue, entraînant une terminaison aveugle pouvant être associée à une

fistule œsophago-trachéale. Le diagnostic est généralement posé peu après la naissance, souvent par l'introduction d'une sonde nasogastrique, qui ne parvient pas à atteindre l'estomac en raison de l'interruption de l'œsophage. Le traitement principal est chirurgical. L'intervention vise à fermer la fistule trachéo-œsophagienne et à reconnecter les deux segments de l'œsophage. Les taux de survie après chirurgie ont considérablement augmenté au fil des décennies, atteignant actuellement jusqu'à 90 % (33). L'étiologie de l'atrésie de l'œsophage n'a pas encore été clarifiée et la contribution des facteurs génétiques et environnementaux peut différer entre les sous-types d'atrésie de l'œsophage (34). L'atrésie de l'œsophage semble faire partie de malformations associées à l'embryopathie au méthimazole (carbimazole) (35, 36).

La thrombose de la veine porte (TVP) chez les nouveau-nés a été décrite comme un événement rare, mais elle est de plus en plus communément reconnue. Les estimations varient de 1 naissance vivante sur 100 000 (37) à 36 pour 1000 admissions en unité de soins intensifs néonataux (38). La TVP peut être congénitale ou acquise secondairement à une inflammation et/ou une infection, un traumatisme, des troubles systémiques ou des causes iatrogènes (39). Chez environ 50 % des enfants atteints de TVP, aucune étiologie sous-jacente n'est identifiée. Les patients sont généralement asymptomatiques en période néonatale. Le diagnostic est posé par échographie Doppler. La résolution du thrombus se produit dans 30 à 70 % des cas en quelques jours ou mois (40).

## Conclusion

En prévision d'une grossesse chez une femme traitée par lithium, il est essentiel de prévoir une consultation préconceptionnelle pour réévaluer la stratégie thérapeutique et discuter la possibilité de recourir à un autre stabilisateur de l'humeur. En effet, malgré l'avis de certains experts positionnant le lithium en premier choix dans le traitement du trouble bipolaire pendant la grossesse (10, 41), selon l'information sur le médicament, le lithium ne doit pas être administré pendant la

grossesse (en particulier durant le premier trimestre). Certaines sources mentionnent notamment des anti-psychotiques tels que la quétiapine comme thymo-régulateurs possibles durant la grossesse (29, 42). Si, après consultation spécialisée, l'arrêt du lithium s'avère impossible en raison des risques pour l'équilibre maternel, le traitement doit être poursuivi à la dose minimale efficace, tout en assurant un suivi prénatal approprié, comprenant notamment une surveillance régulière de la lithémie (4).

Cette prudence est justifiée, car un surrisque de MM sous lithium reste présent dans des études récentes. La patiente doit être informée de ces risques et des complications potentielles pour le nouveau-né.

**Tableau 1** : Rapports de cas individuels en lien avec une exposition au lithium pendant la grossesse (n = 10) traités par le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Genève entre 2014 et 2024

Year	Case	Trimester(s) with exposure to lithium	Concomitant treatment	Outcome
2024	2024-1	1st	Aripiprazole; lorazepam; alprazolam; quetiapine	Anembryonic gestation
2023	2023-1	1st, 2nd, 3rd	None	Polyhydramnios, Intrauterine growth retardation, Neonatal respiratory distress, Hypersalivation, Esophageal atresia, Patent ductus arteriosus, Patent foramen ovale, Mitral regurgitation, Portal vein thrombosis
	2023-2	3rd, stop 48h before cesarean section	Quetiapine; lamotrigine; lorazepam	Polyhydramnios, Macrosomia
2020	2020-1	1st, 2nd, 3rd	None or not reported	Normal newborn
	2020-2	1st	None or not reported	Normal newborn
	2020-3	1st, unknown thereafter	Aripiprazole; diazepam; zopiclone	Lost to follow-up
2017	2017-1	1st, 2nd, 3rd	None or not reported	Intrauterine growth retardation, Neonatal hypotonia
	2017-2	1st	Levothyroxine; hydroxyzine; melatonin; zopiclone	Spontaneous abortion
2014	2014-1	1st	Biperiden	Normal newborn
	2014-2	1st	Citalopram; clonazepam; quetiapine; zolpidem	Premature baby

## Bibliographie

- 1**  
Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes TRH, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* Juin 2016;30(6):495-553.
- 2**  
Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry.* 1<sup>er</sup> déc 2015;49(12):1087-206.
- 3**  
Vieta E, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, Goodwin G. A European perspective on the Canadian guidelines for bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2005;7 Suppl 3:73-6.
- 4**  
Swissmedic. SwissmedicInfo. [Cité 11 sept 2023]. AIPS - Recherche individuelle. Disponible sur : <https://www.swissmedicinfo.ch/ViewMonographie>
- 5**  
Poels EMP, Bijma HH, Galbally M, Bergink V. Lithium during pregnancy and after delivery: a review. *Int J Bipolar Disord.* 2 déc 2018;6:26.
- 6**  
Munk-Olsen T, Liu X, Viktorin A, Brown HK, Di Florio A, D'Onofrio BM, et al. Maternal and infant outcomes associated with lithium use in pregnancy: an international collaborative meta-analysis of six cohort studies. *Lancet Psychiatry.* Août 2018;5(8):644-52.
- 7**  
Newport DJ, Stowe ZN, Viguera AC, Calamaras MR, Juric S, Knight B, et al. Lamotrigine in bipolar disorder: efficacy during pregnancy. *Bipolar Disorders.* 2008;10(3):432-6.
- 8**  
Deiana V, Chillotti C, Manchia M, Carta P, Bocchetta A, Ardau R, et al. Continuation Versus Discontinuation of Lithium During Pregnancy: A Retrospective Case Series. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* Juin 2014;34(3):407.
- 9**  
Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ. Risk of Recurrence of Bipolar Disorder in Pregnant and Nonpregnant Women After Discontinuing Lithium Maintenance. *AJP.* Févr 2000;157(2):179-84.
- 10**  
Graham RK, Tavella G, Parker GB. Is there consensus across international evidence-based guidelines for the psychotropic drug management of bipolar disorder during the perinatal period? *J Affect Disord.* 1<sup>er</sup> mars 2018;228:216-21.
- 11**  
Newport DJ, Viguera AC, Beach AJ, Ritchie JC, Cohen LS, Stowe ZN. Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy. *Am J Psychiatry.* Nov 2005;162(11):2162-70.
- 12**  
Nora JJ, Nora AH, Toews WH. Letter: Lithium, Ebstein's anomaly, and other congenital heart defects. *Lancet.* 7 sept 1974;2(7880):594-5.
- 13**  
Weinstein MR, Goldfield M. Cardiovascular malformations with lithium use during pregnancy. *Am J Psychiatry.* Mai 1975;132(5):529-31.
- 14**  
Schou M, Goldfield MD, Weinstein MR, Villeneuve A. Lithium and Pregnancy—I, Report from the Register of Lithium Babies. *Br Med J.* 21 avr 1973;2(5859):135-6.
- 15**  
Patorno E, Huybrechts KF, Bateman BT, Cohen JM, Desai RJ, Mogun H, et al. Lithium Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Malformations. *N Engl J Med.* 8 juin 2017;376(23):2245-54.
- 16**  
Zalzstein E, Koren G, Einarson T, Freedom RM. A case-control study on the association between first trimester exposure to lithium and Ebstein's anomaly. *Am J Cardiol.* 15 mars 1990;65(11):817-8.
- 17**  
Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, Ceolin L, Kaur P, Sahn D, et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet.* 29 févr 1992;339(8792):530-3.
- 18**  
Reis M, Källén B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol.* Juin 2008;28(3):279-88.
- 19**  
Källén B, Tandberg A. Lithium and pregnancy. A cohort study on manic-depressive women. *Acta Psychiatr Scand.* Août 1983;68(2):134-9.
- 20**  
Diav-Citrin O, Shechtman S, Tahover E, Finkel-Pekarsky V, Arnon J, Kennedy D, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study. *Am J Psychiatry.* Juill 2014;171(7):785-94.
- 21**  
Källén B. Comments on teratogen update: Lithium. *Teratology.* Déc 1988;38(6):597-597.
- 22**  
McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 25 févr 2012;379(9817):721-8.
- 23**  
Hastie R, Tong S, Hiscock R, Lindquist A, Lindström L, Wikström AK, et al. Maternal lithium use and the risk of adverse pregnancy and neonatal outcomes: a Swedish population-based cohort study. *BMC Med.* 2 déc 2021;19:291.
- 24**  
Oyebode F, Rastogi A, Berrisford G, Coccia F. Psychotropics in pregnancy: safety and other considerations. *Pharmacol Ther.* Juill 2012;135(1):71-7.
- 25**  
Pinelli JM, Symington AJ, Cunningham KA, Paes BA. Case report and review of the perinatal implications of maternal lithium use. *Am J Obstet Gynecol.* Juill 2002;187(1):245-9.
- 26**  
Kozma C. Neonatal toxicity and transient neurodevelopmental deficits following prenatal exposure to lithium: Another clinical report and a review of the literature. *Am J Med Genet A.* 1<sup>er</sup> févr 2005;132A(4):441-4.

- 27**  
Mizrahi EM, Hobbs JF, Goldsmith DI. Nephrogenic diabetes insipidus in transplacental lithium intoxication. *The Journal of Pediatrics*. 1<sup>er</sup> mars 1979;94(3):493-5.
- 28**  
Poels EMP, Kamperman AM, Vreeker A, Gilden J, Boks MP, Kahn RS, et al. Lithium Use during Pregnancy and the Risk of Miscarriage. *J Clin Med*. 11 juin 2020;9(6):1819.
- 29**  
Le CRAT [Internet]. [Cité 2 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.lecrat.fr/>
- 30**  
NICE [Internet]. NICE; 2014 [Cité 23 sept 2024]. Recommendations | CG192 | Indicators. Disponible sur : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/chapter/recommendations>
- 31**  
Vigilyze [Internet]. [Cité 2 sept 2024]. Disponible sur : <https://vigilyze.who-umc.org/>
- 32**  
Sfeir R, Michaud L, Salleron J, Gottrand F. Epidemiology of esophageal atresia. *Dis Esophagus*. 2013;26(4):354-5.
- 33**  
Sfeir R, Bonnard A, Khen-Dunlop N, Auber F, Gelas T, Michaud L, et al. Esophageal atresia: data from a national cohort. *J Pediatr Surg*. Août 2013;48(8):1664-9.
- 34**  
Felix JF, de Jong EM, Torfs CP, de Klein A, Rottier RJ, Tibboel D. Genetic and environmental factors in the etiology of esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula: an overview of the current concepts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. Sept 2009;85(9):747-54.
- 35**  
Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E, Mammi I, Basile RT, Tenconi R. Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype. *Am J Med Genet*. 5 mars 1999;83(1):43-6.
- 36**  
Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroiacovo PP, Cournot MP, Benedicenti F, Reuvers M, et al. Adverse effects of prenatal methimazole exposure. *Teratology*. Nov 2001;64(5):262-6.
- 37**  
Heller C, Schobess R, Kurnik K, Junker R, Günther G, Kreuz W, et al. Abdominal venous thrombosis in neonates and infants: role of prothrombotic risk factors – a multicentre case–control study. *British Journal of Haematology*. 2000;111(2):534-9.
- 38**  
Morag I, Epelman M, Daneman A, Moineddin R, Parvez B, Shechter T, et al. Portal vein thrombosis in the neonate: Risk factors, course, and outcome. *The Journal of Pediatrics*. Juin 2006;148(6):735-9.
- 39**  
Albers BK, Khanna G. Vascular Anomalies of the Pediatric Liver. *RadioGraphics*. Mai 2019;39(3):842-56.
- 40**  
Williams S, Chan AKC. Neonatal portal vein thrombosis: Diagnosis and management. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 1<sup>er</sup> déc 2011;16(6):329-39.
- 41**  
Gentile S. Lithium in pregnancy: the need to treat, the duty to ensure safety. *Expert Opinion on Drug Safety*. 1<sup>er</sup> mai 2012;11(3):425-37.
- 42**  
Embryotox - Lithiumsalze [Internet]. [Cité 26 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/ansicht/medikament/lithium-salze>

## Syndrome de Brugada, le cas du bupropion

Frédérique Rodieux, Stephanie Storre

Division Sécurité des médicaments, Swissmedic, Berne, Suisse

Le syndrome de Brugada est une affection cardiaque rare de la repolarisation cardiaque. Elle se manifeste par des anomalies spécifiques à l'électrocardiogramme (ECG), un sus-décalage caractéristique du segment ST dans les dérivations précordiales droites, associé à un aspect de bloc de branche droit, en l'absence d'anomalies structurales cardiaques, de troubles électrolytiques ou d'ischémie myocardique. Les patients atteints de ce syndrome présentent un risque élevé de tachycardies ventriculaires polymorphes et de fibrillation ventriculaire, pouvant entraîner des syncopes et parfois une mort subite. La prévalence au sein de la population est difficile à estimer. La symptomatologie clinique est très variable et difficile à mettre en évidence, d'autant que ces arythmies surviennent généralement au repos ou pendant le sommeil, plutôt que lors d'un effort physique. L'âge d'apparition des premiers symptômes est très variable, allant de 2 à 84 ans, avec un âge moyen d'environ 40 ans. La maladie touche plus d'hommes que de femmes. Le diagnostic de syndrome de Brugada repose essentiellement sur la mise en évidence des modifications électrocardiographiques caractéristiques. Dans certains cas, un test de provocation avec administration d'inhibiteurs des canaux sodiques tel que le flécaïnide peut être nécessaire pour démasquer le phénotype électrocardiographique typique et confirmer le diagnostic (1, 2).

Le syndrome de Brugada peut résulter de plusieurs causes. Il s'agit principalement d'une maladie héréditaire à pénétrance variable. Des variantes dans une vingtaine de gènes différents ont été associées à ce syndrome, avec la majorité des cas (entre 15 et 25 %) attribués à des mutations du gène *SCN5A* codant pour une sous-unité du canal sodique cardiaque. Dans la littérature, bien que la causalité directe ne soit souvent pas démontrée, on retrouve un nombre croissant de médicaments pour lesquels un lien avec une induction ou un

démasquage de manifestations électrocardiographiques et arythmiques du syndrome de Brugada est évoqué. Parmi ces médicaments, certains antiarythmiques, en particulier ceux qui bloquent les canaux sodiques, sont souvent mentionnés comme pouvant exacerber les anomalies ECG caractéristiques de ce syndrome. Les mécanismes responsables sous-jacents ne sont pas encore élucidés mais l'énorme majorité des médicaments possiblement imputés ont la capacité de bloquer les canaux sodiques cardiaques (INa). Ce blocage pourrait être un facteur clé dans l'apparition des anomalies ECG observées chez des patients présentant une susceptibilité individuelle, peut-être en raison d'un dysfonctionnement latent des canaux ioniques de façon similaire à ce qui est observé lors de syndrome du QT long induit par les médicaments. Le retrait des médicaments fait partie des stratégies de prise en charge, efficace, dans la plupart des cas de syndrome de Brugada induits par les médicaments (3–6).

Swissmedic assure une mise à jour régulière des informations professionnelles des médicaments nécessitant une adaptation, en se basant sur les données issues de la littérature et les rapports de pharmacovigilance. Récemment, de nouvelles données ont été signalées, notamment concernant le bupropion.

Le bupropion est un inhibiteur sélectif de la recapture neuronale des catécholamines, noradrénaline et dopamine, avec un effet minime sur la recapture de la sérotonine. Son mécanisme d'action exact dans l'aide au sevrage tabagique n'est pas entièrement élucidé. Il est indiqué en Suisse pour le traitement des épisodes dépressifs (Wellbutrin XR®) et le traitement de la dépendance à la nicotine (Zyban®). Des cas récents de syndrome de Brugada induits par le bupropion, dont plusieurs avec des *dechallenges* positifs, ont été rapportés dans la littérature et les bases de données de

pharmacovigilance, suggérant un lien de causalité (7–9). Par ailleurs, bien que le mécanisme électrophysiologique ne soit pas défini, le bupropion ayant été associé à des effets sur les canaux sodiques cardiaques (INa), l'hypothèse est une induction / un démasquage du syndrome de Brugada par le biais du blocage de ces canaux (10). Ces données ont conduit plusieurs autorités compétentes, dont Swissmedic et l'EMA, à demander une mise à jour de l'information sur le médicament (information professionnelle et information destinée aux patients) afin d'informer les soignants et les patients. L'EMA et Swissmedic ont inclus cette information dans la section « *Mises en garde et précautions* », la FDA a fait de même dans sa section « *Effets indésirables* ».

Cette mise à jour est effective dans les dernières versions mises à jour des informations sur le médicament (information professionnelle et information destinée aux patients) du Zyban® et du Wellbutrin®, disponibles sur [swissmedicinfo.ch](http://swissmedicinfo.ch).

Il est impératif que les patients atteints d'un syndrome de Brugada signalent cette condition avant toute prescription médicamenteuse. De plus, il est également essentiel que les professionnels de santé aient accès à des informations régulièrement mises à jour non seulement pour pouvoir interrompre rapidement tout médicament suspecté en cas d'apparition d'un syndrome de Brugada, mais aussi afin d'éviter la prescription de médicaments potentiellement dangereux chez ces patients et pour envisager des alternatives thérapeutiques appropriées lorsque cela est possible.

Ces mises à jour constantes des informations sur le médicament permettent non seulement d'optimiser la sécurité des patients atteints du syndrome de Brugada, mais aussi d'améliorer l'efficacité globale de leur prise en charge médicale.

## Déclaration d'effets indésirables

La déclaration de cas d'effets indésirables présumés de médicaments est l'un des piliers centraux de la sécurité des médicaments. Ces déclarations contribuent de manière décisive à l'identification précoce des risques potentiels des médicaments et à la surveillance continue du rapport bénéfice/risque de tous les médicaments disponibles.

Les professionnels de la santé sont appelés à déclarer les effets secondaires graves et/ou jusque-là inconnus à Swissmedic via le portail de vigilance et d'annonce électronique [EIVIS](http://EIVIS).

## Bibliographie

- 1**  
Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, Sarquella-Brugada G, Brugada R. Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Aug 28;72(9):1046-1059. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.037. PMID: 30139433
- 2**  
Alings M, Wilde A. « Brugada » syndrome: clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation*. 1999 Feb 9;99(5):666-73. doi: 10.1161/01.cir.99.5.666. PMID: 9950665.
- 3**  
Sieira J, Ciconte G, Conte G, de Asmundis C, Chierchia GB, Baltogiannis G, Di Giovanni G, Saitoh Y, Casado-Arroyo R, Juliá J, La Meir M, Wellens F, Wauters K, Pappaert G, Brugada P. Long-term prognosis of drug-induced Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2017 Oct;14(10):1427-1433. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.04.044. Epub 2017 May 4. PMID: 28479512.
- 4**  
Shimizu W. Acquired forms of the Brugada syndrome. *J Electrocardiol*. 2005 Oct; 38(4 Suppl):22-5. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2005.06.005. PMID: 16226070.
- 5**  
Konigstein M, Rosso R, Topaz G, Postema PG, Friedensohn L, Heller K, Zeltser D, Belhassen B, Adler A, Viskin S. Drug-induced Brugada syndrome: Clinical characteristics and risk factors. *Heart Rhythm*. 2016 May;13(5):1083-1087. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.03.016. PMID: 27131070.
- 6**  
Yap YG, Behr ER, Camm AJ. Drug-induced Brugada syndrome. *Europace*. 2009 Aug;11(8):989-94. doi: 10.1093/europace/eup114. Epub 2009 May 29. PMID: 19482855.
- 7**  
Alampay MM, Haigney MC, Flanagan MC, Perito RM, Love KM, Grammer GG. Transcranial magnetic stimulation as an antidepressant alternative in a patient with Brugada syndrome and recurrent syncope. *Mayo Clin Proc*. 2014 Nov;89(11):1584-7. doi: 0.1016/j.mayocp.2014.08.010. Epub 2014 Nov 3. PMID: 25444490.
- 8**  
Ketenci M, Way H, Estep Z, Ehinmisan A, Homayounrooz F, Kathryn Mitra K, Lader J. Abstract 15984: Toxic Twist: A Case of Bupropion Induced Brugada Syndrome. *Circulation*. 2023;148:A15984
- 9**  
Reactions Weekly. «Bupropion may unmask Brugada syndrome and lead to sudden death.» *Reactions Weekly*, vol. 1959, 2023, p. 3, doi:10.1007/s40278-023-40175-0.
- 10**  
Caillier B, Pilote S, Castonguay A, Patoine D, Ménard-Desrosiers V, Vigneault P, Hreiche R, Turgeon J, Daleau P, De Koninck Y, Simard C, Drolet B. QRS widening and QT prolongation under bupropion: a unique cardiac electrophysiological profile. *Fundam Clin Pharmacol*. 2012 Oct;26(5):599-608. doi: 10.1111/j.1472-8206.2011.00953.x. Epub 2011 May 30. PMID: 21623902.

## Renforcement des mises en garde sur les risques liés à la surutilisation des SABA

Emilie Stauffer, Stephanie Storre, Frédérique Rodieux

Division Sécurité des médicaments, Swissmedic, Berne, Suisse

L'asthme est une maladie chronique caractérisée par une inflammation, une hyperréactivité et une obstruction des voies aériennes, entraînant des épisodes récurrents de symptômes respiratoires. L'asthme touche entre 1 et 29 % de la population, selon les pays considérés, soit au total environ 300 millions d'individus à travers le monde (1). En Suisse, la prévalence de l'asthme est d'environ 7 % (2), en faisant l'une des maladies chroniques les plus fréquentes.

La prise en charge de l'asthme vise à maîtriser les symptômes, prévenir les exacerbations et améliorer la qualité de vie des patients. Elle repose principalement sur une évaluation et une classification de la sévérité de la maladie, permettant ainsi d'adapter le traitement de manière appropriée et individuelle. Sur le plan pharmacologique, le traitement inclut des médicaments de fond visant à contrôler la maladie sur le long terme et à prévenir les crises, associés à des traitements de réserve (ou de secours) lors d'exacerbation. Le traitement pharmacologique de l'asthme repose principalement sur deux classes thérapeutiques majeures : les corticostéroïdes, le plus souvent par voie inhalée (CSI), dont l'action vise à atténuer l'inflammation des voies respiratoires et à diminuer leur sensibilité aux agents irritants, et les  $\beta$ 2-agonistes, qui exercent un effet bronchodilatateur. Il existe deux types principaux de  $\beta$ 2-agonistes utilisés dans l'asthme, les  $\beta$ 2-agonistes à longue durée d'action (LABA), tels que le formotérol et le salmétérol, et les  $\beta$ 2-agonistes à courte durée d'action (SABA), tels que le salbutamol, le fénotérol et la terbutaline, qui sont efficaces pour soulager rapidement les symptômes aigus.

En complément à ces traitements, plusieurs autres classes médicamenteuses sont employées : les anticholinergiques, également utilisés pour leurs propriétés

bronchodilatatrices ; les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes, qui contribuent à la réduction de l'inflammation ; les stabilisateurs mastocytaires, dont le rôle est de prévenir les réactions inflammatoires ; et enfin, les méthylxanthines ainsi que les immunomodulateurs, pour les cas d'asthme sévère réfractaire aux thérapies conventionnelles.

Les recommandations de prise en charge sont régulièrement mises à jour par les sociétés savantes, dont la *Global Initiative for Asthma* (GINA), pour intégrer les nouvelles preuves scientifiques et améliorer le diagnostic et la prise en charge de l'asthme.

Pendant de nombreuses années, l'utilisation des SABA seuls a été une pratique courante dans le traitement de l'asthme. La raison était que les SABA offrent un soulagement rapide des symptômes de l'asthme. L'efficacité des SABA conduisait à une perception erronée de sécurité et une sous-utilisation du traitement d'entretien anti-inflammatoire au profit des SABA.

Cependant, bien que les SABA soulagent rapidement les symptômes, ils ne traitent pas l'inflammation sous-jacente de l'asthme. Au contraire, il existe un risque de masquage de cette inflammation et un retard dans l'initiation d'un traitement approprié. Par ailleurs, une utilisation excessive des SABA peut non seulement causer des effets secondaires tels que tremblements, palpitations et tachycardie, mais également, selon plusieurs études et notamment l'étude rétrospective menée à l'échelle mondiale du programme SABINA (*SABA Use In Asthma*), être associée à une réduction de l'expression des récepteurs  $\beta$ 2, un risque accru de mauvais contrôles des symptômes, d'exacerbation de l'asthme et de mortalité, tant chez les enfants (5) que chez les

adultes (6–11). Une surutilisation des SABA pouvant être un signe de mauvais contrôle de l'asthme, une réévaluation du traitement de fond par un médecin est nécessaire. L'utilisation de l'association CSI-formatérol « à la demande » est étayée par des données provenant de plusieurs essais contrôlés randomisés, d'une revue systématique et d'une méta-analyse (12–15).

Dans leurs récentes mises à jour, les sociétés savantes, telles que la GINA, ont intégré plusieurs modifications dans la prise en charge de l'asthme, notamment, sur le plan médicamenteux, en ne recommandant plus l'utilisation des SABA seuls comme traitement de secours (3, 4). Swissmedic, de manière similaire à l'Agence européenne des médicaments (EMA), a requis la mise à jour des informations sur le médicament (information professionnelle et information destinée aux patients) des produits contenant des SABA afin d'informer les patients et les professionnels de santé des dangers potentiels d'une surutilisation des SABA. Les risques étant déjà décrits dans l'information sur le médicament de la terbutaline, une récente mise à jour a été nécessaire pour les préparations de salbutamol inhalé. Désormais, toutes les mono-préparations de SABA inhalés autorisées en Suisse pour le traitement de l'asthme contiennent une mise en garde informant

- des risques d'exacerbation grave et de mortalité liés à l'utilisation excessive d'une monothérapie de SABA,
- de la nécessité de poursuivre le traitement anti-inflammatoire régulier (par exemple des corticostéroïdes inhalés),
- que le besoin d'augmenter l'utilisation de SABA peut être un indicateur d'un traitement sous-optimal ou d'une détérioration de l'asthme et nécessite une consultation médicale afin, notamment, de réévaluer le schéma thérapeutique.

Les mises à jour constantes des informations sur le médicament, fondées sur les dernières preuves, sont essentielles pour permettre aux professionnels de santé et aux patients de prendre des décisions plus éclairées concernant les traitements et assurer un suivi médical approprié, optimisant la prise en charge de la maladie.

## Déclaration d'effets indésirables

La déclaration de cas d'effets indésirables présumés de médicaments est l'un des piliers centraux de la sécurité des médicaments. Ces déclarations contribuent de manière décisive à l'identification précoce des risques potentiels des médicaments et à la surveillance continue du rapport bénéfice/risque de tous les médicaments disponibles.

Les professionnels de la santé sont appelés à déclarer les effets secondaires graves et/ou jusque-là inconnus à Swissmedic via le portail de vigilance et d'annonce électronique [EIVIS](#).

## Glossaire

<b>CSI</b>	Corticostéroïdes inhalés
<b>EMA</b>	Agence européenne des médicaments ( <i>European Medicines Agency</i> ),
<b>GINA</b>	<i>Global Initiative for Asthma</i>
<b>LABA</b>	$\beta$ 2-agonistes à longue durée d'action ( <i>long acting <math>\beta</math>2 agonist</i> )
<b>SABA</b>	$\beta$ 2-agonistes à courte durée d'action ( <i>short acting <math>\beta</math>2 agonist</i> )
<b>SABINA</b>	<i>SABA Use In Asthma</i>

## Bibliographie

- 1**  
Global Initiative for Asthma GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Update 2024, disponible sur : <https://ginasthma.org/2024-report/>
- 2**  
Masoli M, Fabian D, et al., for the Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004 May;59(5):469-78. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x.
- 3**  
Global Initiative for Asthma GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019, disponible sur : <https://ginasthma.org/archived-reports/>
- 4**  
Global Initiative for Asthma GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022, disponible sur : <https://ginasthma.org/archived-reports/>
- 5**  
Melén E, Nwaru BI, et al. Short-acting  $\beta_2$ -agonist use and asthma exacerbations in Swedish children: A SABINA Junior study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022 Nov;33(11):e13885. doi: 10.1111/pai.13885.
- 6**  
Bloom CI, Cabrera C, et al. Asthma-Related Health Outcomes Associated with Short-Acting  $\beta_2$ -Agonist Inhaler Use: An Observational UK Study as Part of the SABINA Global Program. *Adv Ther*. 2020 Oct;37(10):4190-4208. doi: 10.1007/s12325-020-01444-5. Epub 2020 Jul 27.
- 7**  
Nwaru BI, Ekström M, et al. Overuse of short-acting  $\beta_2$ -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J*. 2020 Apr 16;55(4):1901872. doi: 10.1183/13993003.01872-2019.
- 8**  
Noorduyn SG, Qian C, et al. SABA use as an indicator for asthma exacerbation risk: an observational cohort study (SABINA Canada). *ERJ Open Res*. 2022 Sep 26;8(3):00140-2022. doi: 10.1183/23120541.00140-2022.
- 9**  
Quint JK, Arnetorp S, et al., SABINA North American and European Study contributors. Short-Acting Beta-2-Agonist Exposure and Severe Asthma Exacerbations: SABINA Findings From Europe and North America. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Sep;10(9):2297-2309.e10. doi: 10.1016/j.jaip.2022.02.047. Epub 2022 Mar 29.
- 10**  
Bateman ED, Price DB, et al. Short-acting  $\beta_2$ -agonist prescriptions are associated with poor clinical outcomes of asthma: the multi-country, cross-sectional SABINA III study. *Eur Respir J*. 2022 May 5;59(5):2101402. doi: 10.1183/13993003.01402-2021.
- 11**  
Stanford RH, Shah MB, et al. Short-acting  $\beta$ -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012 Dec;109(6):403-7. doi: 10.1016/j.anai.2012.08.014. Epub 2012 Oct 1.
- 12**  
Crossingham I, Turner S, et al. Combination fixed-dose  $\beta$  agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma: a Cochrane systematic review. *BMJ Evid Based Med*. 2022 Jun;27(3):178-184. doi: 10.1136/bmjebm-2021-111764. Epub 2021 Jul 19.
- 13**  
O'Byrne PM, FitzGerald JM, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018 May 17;378(20):1865-1876. doi: 10.1056/NEJMoa1715274.
- 14**  
Bateman ED, Reddel HK, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018 May 17;378(20):1877-1887. doi: 10.1056/NEJMoa1715275.
- 15**  
Hardy J, Baggott C, et al., PRACTICAL study team. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Sep 14;394(10202):919-928. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31948-8. Epub 2019 Aug 23. Erratum in: *Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1422. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30982-X.

## Erreurs médicamenteuses associées au méthotrexate à faible dose : analyse des déclarations spontanées reçues à la suite de la *Direct Healthcare Professional Communication* de 2016

Irene Scholz, Thomas Stammschulte

Division Sécurité des médicaments, Swissmedic, Berne, Suisse

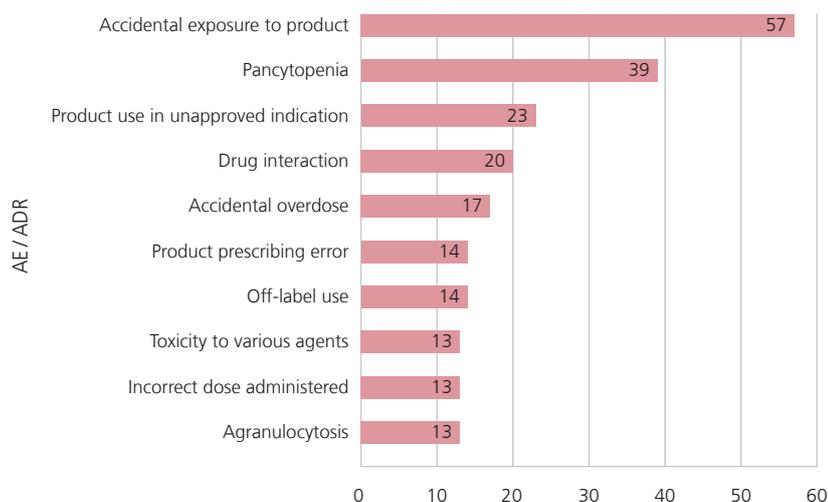
Malgré de précédentes mises en garde dans l'information sur le médicament (1) et dans différentes publications (2, 3, 4), des erreurs médicamenteuses, notamment des surdosages accidentels, ont continué de survenir avec le méthotrexate (Mtx) administré à faible dose. C'est pourquoi des mesures renforcées de réduction des risques ont été mises en place en 2016 en Suisse et publiées dans une *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) (5). Ces mesures comprenaient la remise d'une carte patient, l'apposition d'une étiquette autocollante ou l'impression d'un texte fixe sur l'emballage extérieur et l'insertion d'encadrés de mise en garde dans l'information professionnelle et l'information destinée aux patients. De plus, il a été recommandé aux hôpitaux et aux établissements de soins de désigner une personne compétente chargée de vérifier toutes les prescriptions de méthotrexate à faible dose avant leur libération. L'application du principe des quatre yeux a par ailleurs été préconisée. Conscients de l'importance de l'évaluation de l'impact des mesures de réduction des risques, nous avons réalisé cette étude dans le but d'identifier et d'analyser les cas d'erreurs médicamenteuses déclarés après la mise en place de ces mesures renforcées.

Nous avons évalué les rapports de sécurité de cas individuel (ICSR) enregistrés dans la base de données de Swissmedic dans lesquels le Mtx était un médicament suspecté et/ou impliqué dans une interaction. Nous avons inclus dans notre étude les déclarations jusqu'au 31 décembre 2023 en nous concentrant sur celles soumises après la publication de la DHPC en juillet 2016. Les ICSR qui contenaient au moins une erreur médicamenteuse parmi les événements indésirables / effets indésirables d'un médicament (EI) codés (requête MedDRA normalisée [SMQ] « Medication errors », re-

cherche « étroite ») ont été analysés de manière plus approfondie.

Après juillet 2016, Swissmedic a reçu au total 807 déclarations concernant le Mtx administré à faible dose. Après déduplication, 179 cas (22,2 %) impliquant une erreur médicamenteuse ont été identifiés. La plupart des cas ont été déclarés par des professionnels de santé (n = 160, 89 %). Les patients concernés étaient des femmes dans 52,2 % des ICSR (n = 94) et des hommes dans 33,3 % des ICSR (n = 60). Le sexe de l'individu était inconnu dans 25 ICSR (14,0 %). L'âge des patients était compris entre 14 et 90 ans, avec un âge médian de 52 ans. Dans la moitié des ICSR, le cas a été considéré comme grave (n = 90). Dans douze cas (6,7 %), une issue fatale a été rapportée. Dans environ 58 % des cas (n = 104), au moins un effet indésirable a été signalé en plus d'une erreur médicamenteuse.

Les 179 rapports faisaient état de 559 EI au total. L'illustration 1 présente les EI les plus fréquents. La plupart des erreurs médicamenteuses déclarées se sont produites dans un environnement ambulatoire (n = 151, 84,4 %), tandis que 25 (13,9 %) ont été enregistrées dans un contexte hospitalier, y compris dans des centres de réadaptation ou des maisons de retraite (circonstances confuses dans trois déclarations). Dans un tiers des cas (n = 61, 34 %), l'erreur était liée à la gestion des injections de Mtx qui a conduit à un sous-dosage. Dans 41 % des cas (n = 74), une erreur de prescription, une mauvaise compréhension de l'intervalle à respecter entre deux doses par le patient, une interaction médicamenteuse ou un défaut d'adaptation de la dose en présence d'une insuffisance rénale a conduit à un surdosage (tableau 1).



**Illustration 1** : Classement des événements/effets indésirables les plus fréquents dans les ICSR qui impliquaient une erreur médicamenteuse et le méthotrexate (nombre total d'événements/effets indésirables n = 559)

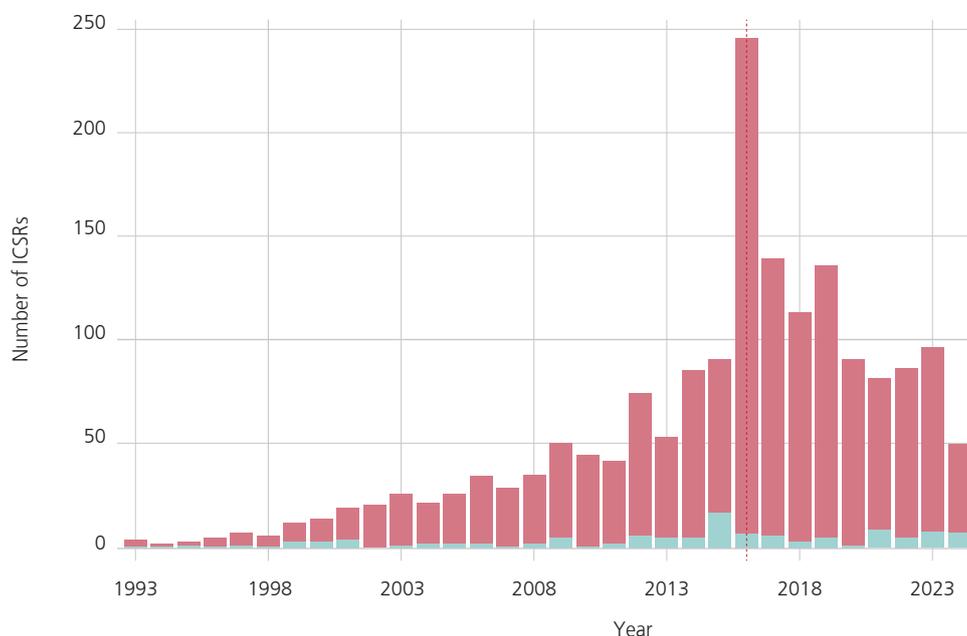
**Tableau 1** : Type d'erreur médicamenteuse selon le contexte (ambulatoire ou hospitalier)

Outpatient (n=151)	n	Inpatient (n=25)	n
Accidental exposure through handling error by patient (injection)	61	Prescribing error in hospital	20
Unapproved indication	26	Prescribing error in retirement home/rehabilitation centre	4
Drug-drug interaction by adding a new medication	22	Drug-drug interaction by adding a new medication	1
Prescribing error (physician)	14		
Accidental overdose by patient (intake)	13		
No adaptation to reduced kidney function	8		
Wrong technique in usage process	7		

Depuis 1993, Swissmedic a reçu 1702 déclarations en lien avec le Mtx. Parmi ces déclarations, on recense 118 cas d'issue fatale impliquant ou non une erreur médicamenteuse (illustration 2). La tendance à l'augmentation du nombre annuel de déclarations constatée après 2016 pourrait indiquer une meilleure sensibilisation au sujet. Les réactions le plus fréquemment déclarées dans les cas fatals étaient une pancytopenie, une septicémie et une agranulocytose (illustration 3).

Malgré la mise en œuvre de plusieurs mesures de réduction des risques supplémentaires, dont la publication d'une DHPC, un nombre inquiétant d'erreurs médicamenteuses associées au Mtx ont été déclarées à Swissmedic depuis 2016. Les résultats de notre étude montrent que les erreurs se produisent aussi bien dans un environnement ambulatoire que dans un contexte hospitalier et peuvent se produire à toutes les étapes du processus médicamenteux.

### Number of ICSRs

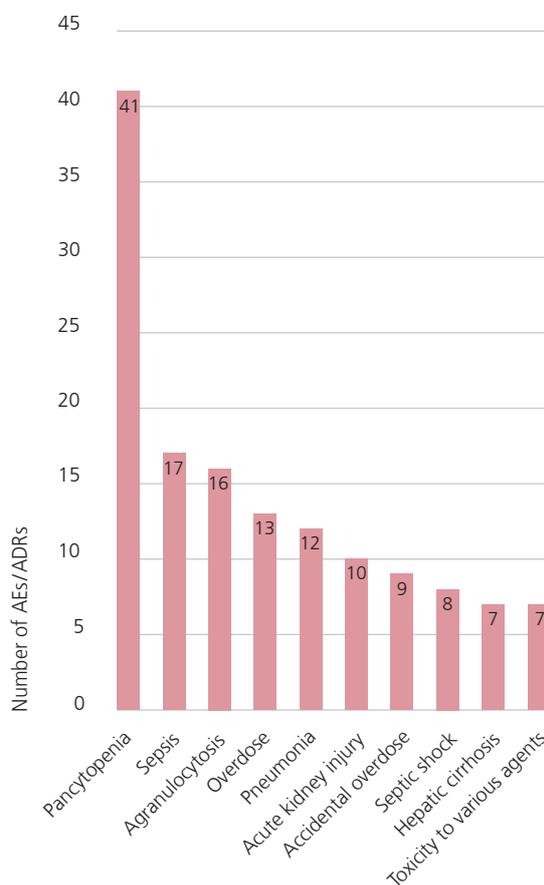


**Illustration 2** : Nombre d’ICSR liés au Mtx depuis 1993. La partie bleue des colonnes représente les cas d’issue fatale. La ligne rouge correspond à la publication de la DHPC en 2016

Les résultats de notre étude sont cohérents avec ceux d’une enquête réalisée dans cinq pays de l’Union européenne qui a révélé que les mesures pour réduire les risques avec le Mtx à faible dose ne sont pas efficaces auprès des prescripteurs, des pharmaciens et des patients en termes de sensibilisation, de connaissance et de comportement auto-déclaré (6).

Swissmedic a publié un rappel sur les risques du Mtx en avril 2024 (7). Compte tenu des résultats des investigations concernant l’efficacité des vastes mesures déployées à ce jour, il conviendrait toutefois d’évaluer si des mesures supplémentaires sont nécessaires ainsi que la forme qu’elles pourraient prendre.

**Illustration 3** : Classement des réactions le plus fréquemment rapportées dans les déclarations de cas fatals liés au Mtx à faible dose



## Bibliographie

- 1**  
[www.swissmedicininfo.ch](http://www.swissmedicininfo.ch)  
Information sur le médicament (médicament à usage humain)
- 2**  
Hirsch, Stefanie; Ahrenstorf, Gerrit; Schmidt, Reinhold E.; Klintschar, Michael. Methotrexat: Todesfälle durch falsche Dosis. Dtsch Arztebl 2020; 117(3): A-76 / B-68 / C-64
- 3**  
Grissinger M. Severe Harm and Death Associated With Errors and Drug Interactions Involving Low-Dose Methotrexate. P T. 2018 Apr;43(4):191-248. PMID: 29622936; PMCID: PMC5871236.
- 4**  
Moore TJ, Walsh CS, Cohen MR. Reported medication errors associated with methotrexate. Am J Health Syst Pharm. 2004 Jul 1;61(13):1380-4. doi: 10.1093/ajhp/61.13.1380. PMID: 15287234.
- 5**  
DHPC sur le méthotrexate à faible dose disponible à l'adresse <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche.html>
- 6**  
Lysen T, Karimi L, Wang M, Singh S, Toussi M. Impact of European Union label changes to avoid inadvertent use of medicinal products containing methotrexate for once-weekly administration: A survey amongst prescribers, pharmacists and patients on awareness, knowledge, and behaviour. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2024; 33(1):e5692.
- 7**  
<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/pharmacovigilance/vigilance-news/ueberdosierung-methotrexat.html>

## Regulatory

# Amélioration des résumés de cas générés automatiquement dans la base de pharmacovigilance de Swissmedic

**Tugce Akyüz, Victoria Ahnert, Thomas Stammschulte**

Division Sécurité des médicaments, Swissmedic, Berne, Suisse

### Introduction

L'exposé du cas (*case narrative*) est un élément essentiel d'un rapport de sécurité de cas individuel (ICSR). Il doit constituer un résumé complet et indépendant qui récapitule l'ensemble des informations cliniques et pertinentes liées au cas, c'est-à-dire les caractéristiques du patient, des informations détaillées sur le traitement, les antécédents médicaux, l'évolution clinique des événements, le diagnostic, les effets indésirables médicamenteux et leur issue, les résultats des analyses de laboratoire (avec les valeurs normales) et tout autre renseignement plaidant en faveur d'un effet indésirable médicamenteux ou réfutant une telle hypothèse (1).

La ligne directrice ICH E2B(R3) définit la structure qu'un rapport de cas doit avoir en vue de sa transmission par voie électronique. Les termes comme les effets indésirables, l'indication et les problèmes de santé figurant dans l'exposé doivent être le reflet fidèle des éléments requis par la ligne directrice ICH E2B (1).

Cet article présente l'exposé automatique de cas que nous avons développé en collaboration avec le fournisseur du logiciel de notre système de base de données pour les déclarations effectuées après la mise sur le marché de médicaments qui sont traitées au sein de l'unité Pharmacovigilance de Swissmedic. Nous reviendrons sur l'objectif principal de notre démarche tout en insistant sur l'importance de fournir un exposé du cas à la fois suffisamment détaillé et facile à lire. Le résumé généré automatiquement est actuellement utilisé pour les déclarations directement soumises à Swissmedic par des professionnels de santé ou des patients. Les déclarations provenant de titulaires d'autorisation contiennent déjà des exposés de cas qui ont été rédigés par leurs auteurs.

### Exposé du cas

Le standard ICH E2B(R3) adopté par l'ICH pour la transmission d'ICSR par voie électronique fixe des prescriptions pour l'envoi d'un exposé de cas rédigé intégralement en texte libre. Le champ dédié à l'exposé du cas (H.1) est destiné à la rédaction d'une description factuelle claire et ciblée du cas dans la limite de 100 000 caractères.

L'exposé du cas est un outil de pharmacovigilance essentiel, car il offre un résumé succinct de l'ICSR et peut jouer un rôle capital dans les processus relatifs aux signaux. Un exposé complet et bien rédigé est indispensable pour que l'on puisse évaluer correctement le cas individuel en gagnant du temps. Alors que les données issues de listes linéaires fournissent aussi des informations sur les déclarations qui permettent une analyse quantitative, un exposé du cas fournit des renseignements plus approfondis sur un cas individuel et contextualise les termes codés. De même, l'examen d'un groupe d'exposés de cas au cours du processus de détection de signal est une démarche complémentaire à l'analyse des informations des listes linéaires qui peut se révéler utile, puisque les exposés peuvent permettre de comprendre plus clairement les diagnostics et les associations avec différents médicaments et d'identifier ou de délimiter des facteurs de risque et des groupes à risque.

Un exposé de cas doit donc contenir au moins les informations suivantes (2) :

- source de la déclaration et informations sur le patient ;

- médicament(s) suspecté(s) et moment auquel la ou les réactions sont survenues ;
- évolution du ou des événements et issue pour le patient ;
- en cas d'issue fatale, informations pertinentes (précisions temporelles, autopsie) ;
- antécédents médicamenteux ;
- investigations pertinentes.

## Automatisation de la rédaction des exposés de cas

La fonction de rédaction automatique couramment utilisée dans les bases de données de sécurité actuelles insère les éléments de données E2B qui concernent un cas spécifique dans un modèle d'exposé. Cela facilite l'établissement rapide d'un exposé de cas avec une structure standardisée dans laquelle apparaissent des informations cohérentes avec les autres données de la déclaration. Par rapport à l'accomplissement manuel de cette tâche, l'automatisation de la rédaction des exposés de cas réduit le temps et les efforts nécessaires et produit des récits moins sujets aux erreurs.

Toutefois, les résumés générés automatiquement sont souvent très difficiles à lire, ce qui constitue une limite. Leur lisibilité réduite peut être imputable au manque de flexibilité du modèle, qui empêche de produire un exposé facile à lire pour toutes les saisies possibles de données E2B spécifiques. Une autre explication possible est que lorsqu'il manque des données dans certains éléments de données E2B, l'exposé obtenu contient trop fréquemment la mention « Inconnu », ce qui nuit à sa lisibilité.

## L'exposé automatique de cas de Swissmedic

La fonction d'exposé automatique de la base de données de pharmacovigilance de Swissmedic a été revue dans le but de générer de meilleurs exposés en adaptant autant que possible le modèle type aux éléments de données. L'un des autres objectifs principaux de ce

remaniement était que l'exposé de cas commence désormais par une synthèse récapitulant en une phrase les informations principales du cas.

Le **tableau 1** présente la structure générale de l'exposé automatique de Swissmedic ainsi qu'un exemple contenant l'insertion d'un texte libre et, en gras, le contenu des éléments de données E2B.

Le modèle type a été délibérément rendu plus flexible pour inclure des informations complémentaires importantes dans des champs en texte libre (notamment pour une description plus détaillée de la réaction). L'exposé généré automatiquement doit ensuite être contrôlé et, le cas échéant, modifié par un *Pharmacovigilance Assessor*, qui veillera à ce que des termes préférentiels spécifiques soient utilisés, notamment dans les situations spéciales (grossesse ou surdosage, p. ex.) ou dans les cas impliquant un parent et son enfant.

## Conclusion

L'exposé de cas est un élément essentiel des ICSR puisqu'il fournit un bref résumé de toutes les informations cliniques pertinentes plaidant en faveur d'un effet indésirable médicamenteux ou réfutant une telle hypothèse. Des exposés de qualité supérieure et intelligibles permettent de replacer les événements indésirables déclarés dans leur contexte et d'assurer ainsi une évaluation approfondie du profil de sécurité du médicament suspecté. En plus d'être un moyen efficace pour générer des exposés standardisés moins sujets aux erreurs, l'automatisation de la rédaction des exposés de cas réduit aussi sensiblement le temps nécessaire pour traiter les ICSR. Notre article présente un exemple d'exposé automatique que nous avons développé pour améliorer et faciliter l'évaluation des déclarations traitées par l'unité Pharmacovigilance de Swissmedic. Néanmoins, les exposés générés automatiquement doivent toujours être contrôlés et enrichis par le personnel en charge de la pharmacovigilance afin de garantir leur exactitude et leur exhaustivité.

**Tableau 1** : Structure de l'exposé automatique de Swissmedic et exemple avec insertion d'un texte libre.  
Le contenu des éléments de données E2B apparaît en gras

Structure of the auto-narrative	Example
Short summary	This spontaneous report from a <b>physician</b> describes a <b>female</b> patient, <b>114 year(s)</b> old at time of onset of reaction (date of birth: <b>1910</b> ) who developed <b>toxic epidermal necrolysis</b> in association with suspected drugs: <b>Ibuprofen Fiktiva*</b> ( <b>Ibuprofen sodium</b> ), <b>Acetylsalicylic acid 500 Akuto*</b> ( <b>Acetylsalicylic acid</b> ). This case is considered <b>serious (Results in Death, Caused / Prolonged Hospitalisation)</b> .
Suspect / interacting drug(s)	The reporter suspected the adverse reaction(s) to be related to the following drugs: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ibuprofen Fiktiva*</b>, indication: <b>headache</b>, administration from <b>unknown date</b> to <b>2024-08-14</b>, action taken with drug: <b>drug withdrawn</b>.</li> <li>• <b>Acetylsalicylic acid 500 Akuto*</b>, indication: <b>unknown</b>, administration from <b>2024-06</b> to <b>2024-08-14</b>, action taken with drug: <b>drug withdrawn</b>.</li> </ul>
Information on ADR(s)	The patient experienced the following adverse reaction(s): <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Toxic epidermal necrolysis</b>, start date <b>2024-08-14 (serious)</b>, outcome <b>fatal</b>. Treatment of the ADR: <b>medical treatment</b>.</li> </ul> <p>The patient died on <b>2024-08-22</b>. Autopsy was performed: <b>yes</b>.</p>
Free text	The patient developed toxic epidermal necrolysis most likely after taking ibuprofen or acetylsalicylic acid. Initially, 30% of the body surface area was affected. After 2 days, the affected body surface area was found to be 95%. In addition to the skin, the conjunctiva, liver, and kidneys were also affected. There were further complications as the disease progressed. The patient ultimately died in the ICU.
Relevant investigations	The most relevant investigation results with regard to the patient's adverse reaction(s) were as follows: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>2024-08-15, Histology, acute multiforme reaction, compatible with diagnosis of toxic epidermal necrolysis</b>.</li> </ul>
Medical history	The patient's medical history includes <b>coronary heart disease, hip osteoarthritis, chronic obstructive pulmonary disease</b> .
Concomitant drug(s)	The patient received the following concomitant medication: <b>Bisoprololfumarat (Bisoprolol fumarate), Vitamin B12 (Cobalamin)</b> .

\*fictitious drug

## Bibliographie

**1**  
European Medicines Agency. (2004). ICH Topic E 2 D. Post Approval Safety Data

**2**  
Council for International Organizations of Medical Sciences. (2001). CIOMS current challenges in pharmacovigilance: pragmatic approaches. Report of CIOMS working group V.

# Rétrospective statistique 2023

## Pharmacovigilance : médicaments à usage humain

### Déclarations d'effets indésirables présumés de médicaments

**Irene Scholz, Thomas Stammschulte**

Division Sécurité des médicaments, Swissmedic, Berne, Suisse

#### Introduction et remarques au sujet de l'interprétation des données

Le présent article offre une vue d'ensemble statistique des effets indésirables de médicaments qui ont été déclarés à Swissmedic en 2023. Conformément aux prescriptions légales, Swissmedic reçoit des déclarations d'effets indésirables présumés de médicaments provenant de différentes sources : certaines déclarations sont effectuées par des professionnels de la santé ou directement par les patients ; une grande partie des déclarations est transmise par les entreprises pharmaceutiques. Les déclarations reçues peuvent porter sur des cas survenus en cabinet ou en milieu hospitalier, mais aussi sur des cas enregistrés pendant des études ou des observations systématiques. Il peut aussi s'agir de cas publiés dans des revues spécialisées.

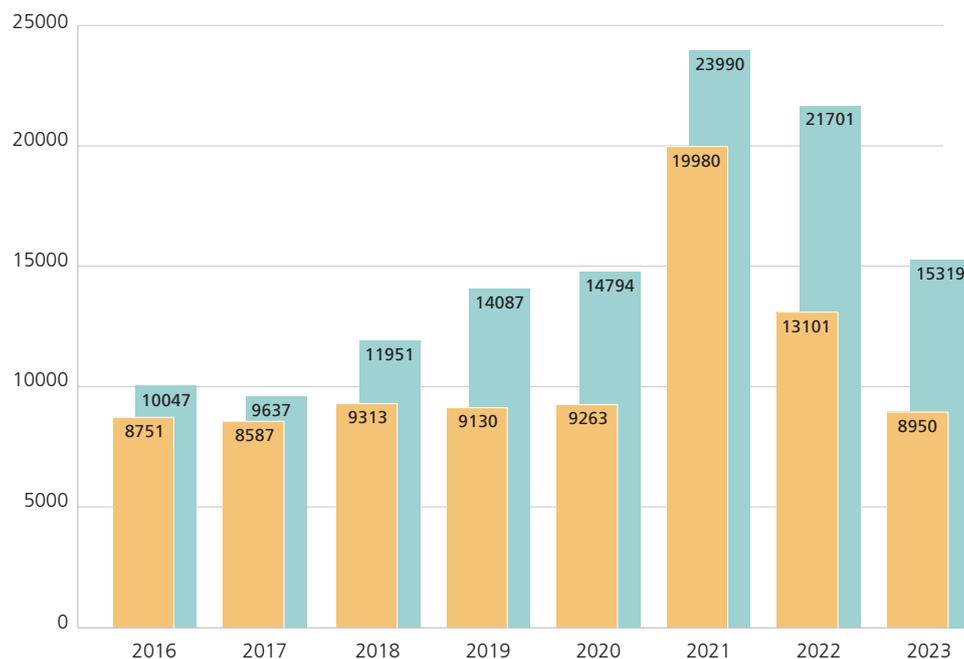
Lors de l'interprétation de données provenant du système de déclaration spontanée, il convient de garder à l'esprit qu'il s'agit de cas présumés. Cela signifie que l'existence d'un lien de causalité entre le médicament ou le vaccin administré et la réaction qui est survenue n'est pas établi avec certitude dans le cas individuel en question. Par ailleurs, malgré les obligations légales en la matière, seule une petite portion des effets indésirables de médicaments qui se produisent sont effectivement déclarés.

Malgré ces limitations, les déclarations restent l'un des principaux piliers de la sécurité des médicaments. La plupart des effets secondaires rares et auparavant inconnus sont découverts en premier lieu grâce à ce système, avant d'être confirmés par d'autres données.

Pour l'interprétation des données présentées ici, issues du système suisse de déclaration spontanée, il faut également tenir compte du fait que les chiffres relatifs aux déclarations sont susceptibles d'évoluer au cours du temps. Ce phénomène s'explique notamment par la possibilité de recevoir des informations complémentaires postérieurement à une déclaration initiale, entraînant ainsi une modification des données initiales. C'est pourquoi les chiffres relatifs aux déclarations publiés par Swissmedic peuvent différer d'une date à l'autre.

#### Nombre total de déclarations reçues

En 2023, Swissmedic a reçu 15 319 déclarations, dont 8950 déclarations initiales (ce chiffre correspond aux cas présumés déclarés) et 6369 déclarations complémentaires (dites « déclarations de suivi ») apportant des informations additionnelles. Ces chiffres relatifs aux déclarations reçues sont largement comparables à ceux des années qui ont précédé la campagne de vaccination contre le COVID-19 (voir [illustration 1](#)). Environ 54 % des déclarations initiales étaient considérées comme graves, étant entendu que, compte tenu des obligations légales de déclaration, on peut présumer que la proportion de déclarations de cas graves sera toujours supérieure à celle des autres cas.



**Illustration 1** : Nombre de déclarations reçues de 2016 à 2023. Colonnes orange : déclarations initiales. Colonnes bleues : déclarations initiales plus déclarations de suivi

## Informations sur les auteurs et les sources des déclarations

Dans 81 % des cas (n = 7239), l'effet indésirable présumé a été déclaré en premier lieu dans le système par un professionnel de la santé (médecin ou pharmacien, p. ex.), tandis que dans 19 % des cas (n = 1711), le déclarant primaire était un patient ou une personne autre qu'un professionnel de la santé. Les déclarations provenant de non-professionnels de la santé ont été envoyées, pour environ un tiers (n = 540), au moyen de l'outil de déclaration disponible sur le site web de Swissmedic ou, pour un faible nombre d'entre elles (n = 54), par courriel. Environ 65 % de ces déclarations ont été envoyées à Swissmedic par des entreprises pharmaceutiques.

Sur un total de 8950 déclarations initiales reçues par Swissmedic, 6394 (71,4 %) ont été rapportées par les entreprises pharmaceutiques (titulaires de l'autorisation de mise sur le marché [MAH]) et 2556 (28,6 %) ont été directement adressées à Swissmedic. S'agissant des déclarations d'entreprises pharmaceutiques, 70,4 %

étaient des déclarations spontanées (n = 4501) et 29,6 %, des déclarations provenant d'études ou d'autres programmes d'observation après la mise sur le marché.

Parmi les déclarations directement adressées à Swissmedic, 1109 déclarations (43 %) provenaient de professionnels de la santé (principalement via l'outil de déclaration ELVIS), 540 déclarations (21,1 %) de l'outil de déclaration destiné aux patients (voir ci-dessus) et 822 déclarations (32,2 %) ont été transmises par les centres régionaux de pharmacovigilance (85 déclarations ont été générées par le système de base de données pour des raisons techniques) ; voir l'illustration 2.

Pour l'évaluation des déclarations de cas individuels, Swissmedic travaille en étroite collaboration avec cinq centres régionaux de pharmacovigilance situés à Bâle, Genève, Lausanne, Lugano et Zurich. En 2023, quelque 1914 déclarations au total ont fait l'objet d'évaluations approfondies réalisées par les centres régionaux.

### Reports received by source

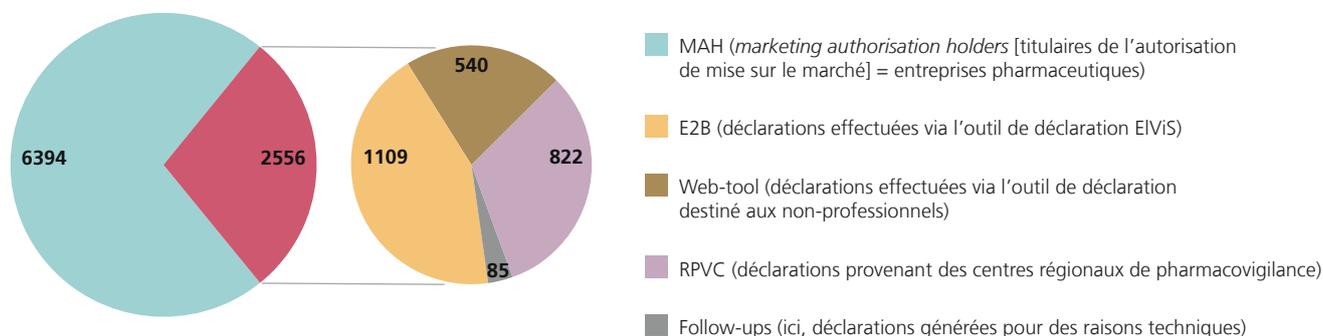


Illustration 2 : Déclarations reçues selon la source

## Informations concernant les patients touchés

Les informations suivantes sont fondées sur un ensemble de données dans lequel les déclarations présumées effectuées en double n'ont plus été prises en considération. Il en résulte un nombre de 8815 déclarations.

L'âge des personnes concernées dans les déclarations d'effets indésirables présumés était compris entre 0 et 102 ans, avec un âge médian de 55 ans. Pour le nombre de déclarations selon le groupe d'âge ou le sexe, nous vous renvoyons à l'illustration 3 et à l'illustration 4.

### Number of reports by age group

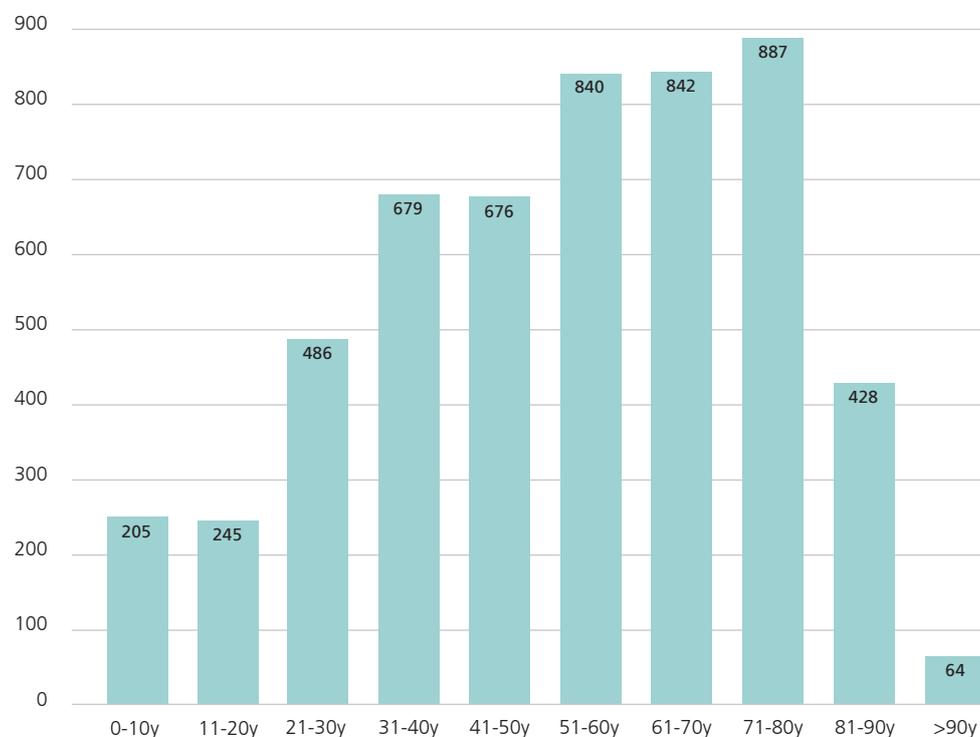


Illustration 3 : Déclarations selon le groupe d'âge des patients touchés

#### Sex distribution

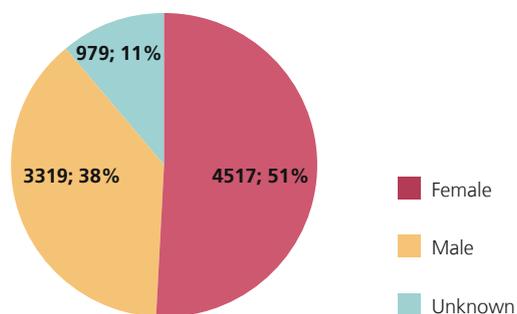


Illustration 4 : Déclarations selon le sexe des patients touchés

## Informations sur les médicaments suspectés et impliqués dans des interactions

Chaque déclaration mentionne un ou plusieurs médicaments suspectés d'être à l'origine de l'effet indésirable en question ou d'être impliqués dans une interaction médicamenteuse.

Le **tableau 1** répertorie les médicaments qui ont été le plus souvent désignés comme « suspects » ou « impliqués dans une interaction » dans les déclarations reçues en 2023. Sont listés les vingt médicaments le plus fréquemment incriminés, classés par sous-groupes chimiques/thérapeutiques/pharmacologiques selon la classification ATC.

**Tableau 1** : Classement des 20 médicaments le plus souvent désignés comme « suspects » ou « impliqués dans une interaction » par sous-groupes chimiques/thérapeutiques/pharmacologiques selon la classification ATC

Code ATC	Libellé	Nombre
J07BX	Vaccins contre le COVID-19	777
L01XC	Anticorps monoclonaux destinés au traitement de cancers	708
L04AA	Immunosuppresseurs sélectifs	588
L01XE	Inhibiteurs de protéine kinase	413
J05AR	Antiviraux pour le traitement des infections VIH	324
L04AC	Inhibiteurs de l'interleukine	256
H02AB	Glucocorticoïdes	231
L04AB	Inhibiteurs du facteur nécrosant des tumeurs	227
L01XX	Autres antinéoplasiques	211
L04AX	Autres immunosuppresseurs	208
N03AX	Autres antiépileptiques	155
B03AC	Fer, préparations parentérales	154
N06AX	Autres antidépresseurs	153
J01CR	Associations de pénicillines, inhibiteurs de bêta-lactamase inclus	150
L01BC	Analogues de la pyrimidine (antineoplasiques)	147
N05AX	Autres antipsychotiques	140
N05BA	Dérivés des benzodiazépines	132
N02BE	Anilides (principalement paracétamol)	130
N02BB	Pyrazolones (principalement métamizole)	128
M05BX	Autres médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation	126

## Informations sur les réactions déclarées

Les réactions signalées dans les déclarations d'effets indésirables présumés sont classées selon une classification internationale (*Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*) qui permet de rattacher toutes les réactions à des disciplines médicales (*system organ classes [SOC]*, en anglais).

Au total, quelque 22 500 réactions ont été rapportées dans le cadre des déclarations reçues en 2023, soit environ 2,6 réactions par déclaration. L'illustration 5 présente le nombre de réactions déclarées en fonction des disciplines médicales selon la classification MedDRA.

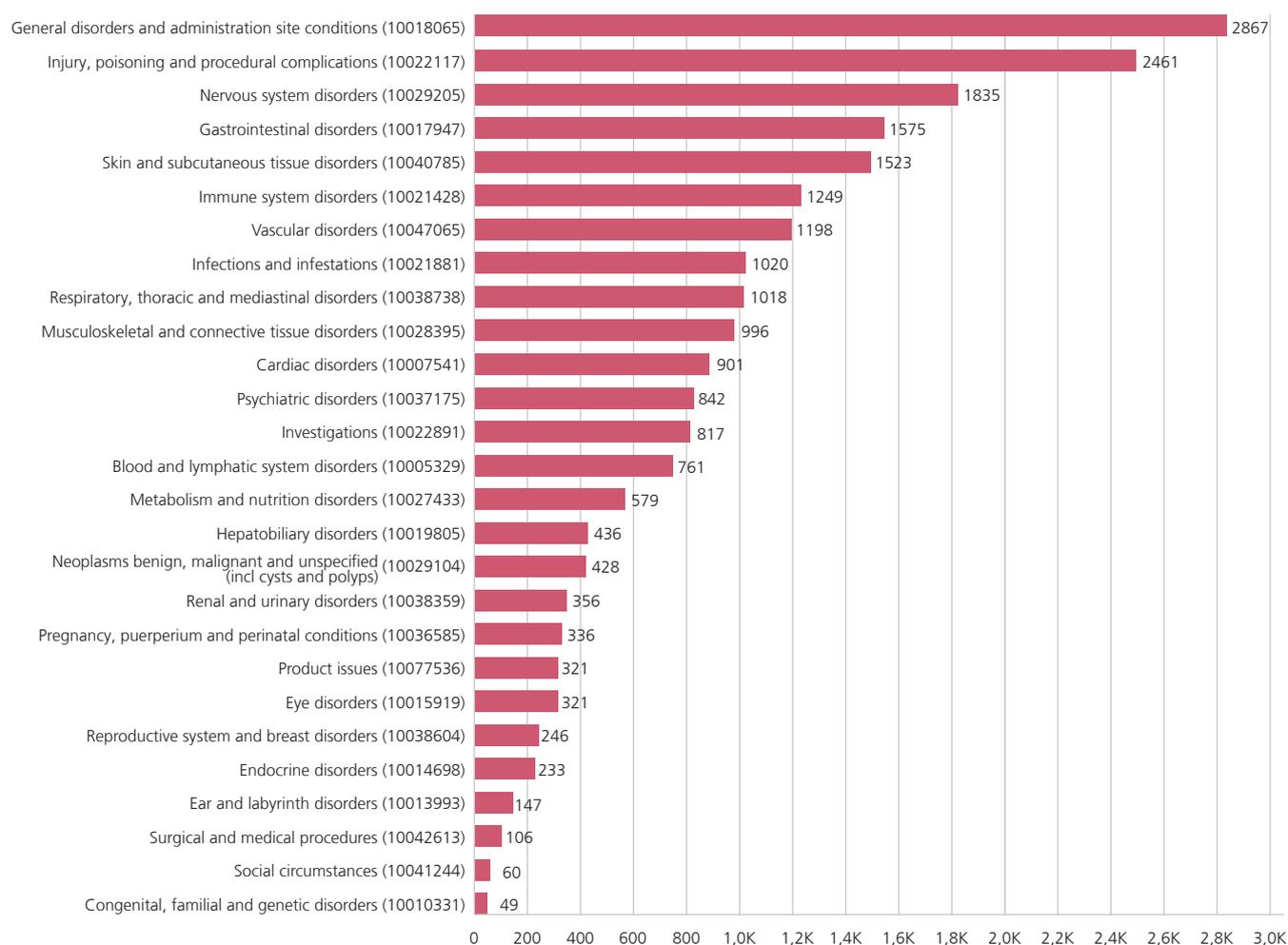


Illustration 5 : Nombre de réactions déclarées selon les systèmes d'organes touchés (conformément à la classification MedDRA par disciplines médicales [*system organ classes, SOC*])

## Vaccinovigilance

Valeriu Toma

Division Sécurité des médicaments, Swissmedic, Berne, Suisse

Rapport complet :

[Vaccinovigilance – Rapport annuel 2023](#)

### Synthèse des effets indésirables annoncés en Suisse en 2023 suite à une vaccination

En 2023, l'unité Pharmacovigilance de Swissmedic a reçu un nombre considérable d'annonces d'effets indésirables présumés suite à une vaccination (AEFI, *adverse events following immunization*) survenus en Suisse. Bien que leur nombre ait baissé par rapport à 2022, la majorité de ces annonces (plus de 700 cas) était toujours liée à des vaccins contre le COVID-19. De manière générale, ces chiffres résultent de la poursuite de la vaccination contre le COVID-19 en Suisse, et la plupart des annonces de ce type décrivent des réactions bien connues après une vaccination contre le COVID-19 comme de la fièvre, des frissons ou des réactions au site d'administration. En 2023, 264 déclarations d'AEFI ont par ailleurs été soumises en Suisse pour des vaccins **autres** que ceux contre le COVID-19, soit un nombre plus élevé qu'en 2022 (217 annonces) et qu'en 2021 (159 annonces). Étant donné que la sécurité des vaccins contre le COVID-19 a déjà fait l'objet de rapports réguliers publiés sous forme de mises à jour **cumulatives** sur le site Internet de Swissmedic, la présente synthèse porte principalement sur les AEFI liés aux vaccins **autres** que ceux contre le COVID-19.

Un bref résumé des annonces d'AEFI en lien avec les vaccins contre le COVID-19 reçues en 2023 est néanmoins fourni dans la dernière partie du présent document. Les annonces d'AEFI soumises en 2023 ont été enregistrées, évaluées et analysées dans la base de données de Swissmedic pour la pharmacovigilance. Comme par le passé, Swissmedic continue d'encourager la déclaration spontanée d'AEFI par des annonces de bonne

qualité, car celles-ci permettent de détecter précocement de nouveaux signaux de sécurité. En effet, l'évaluation des aspects importants de la sécurité liés aux vaccins s'effectue dans le cadre de collaborations internationales avec d'autres organismes étrangers et/ou avec la participation du *Human Medicines Expert Committee* (HMEC) de Swissmedic, s'il y a lieu. Et lorsque le taux d'annonces d'AEFI augmente dans la base de données suisse, l'évaluation des cas pertinents qui s'ensuit peut déboucher sur des mesures de réduction des risques destinées à garantir la sécurité des vaccins.

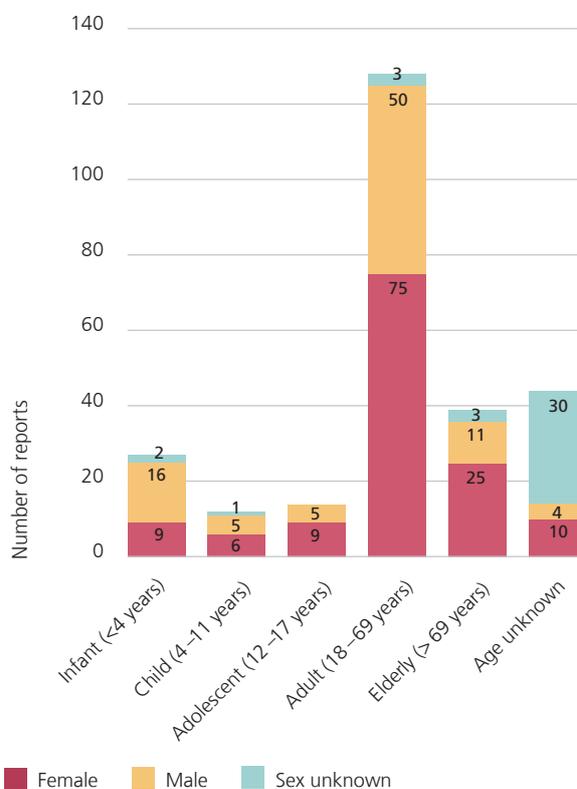


Illustration 1 : Nombre d'annonces d'AEFI reçues en 2023, classées selon le groupe d'âge et le sexe

L'illustration 1 compare le nombre d'annonces reçues en fonction du groupe d'âge et du sexe. La majorité des annonces d'AEFI concernait des adultes (128 annonces). Venaient ensuite les personnes âgées (39 annonces), les enfants en bas âge (27 annonces), les adolescents (14 annonces) et les enfants (12 annonces). Tout au long de l'année 2023, le nombre d'annonces relatant des AEFI survenus chez des femmes (134 annonces ; 50,8 %) a été supérieur à celui des annonces se rapportant à des hommes (91 annonces ; 34,4 %). Par ailleurs, 39 annonces (14,8 %) ne précisaient pas le sexe de la personne concernée. Enfin, 44 annonces (16,6 %) ne mentionnaient pas le groupe d'âge auquel appartenaient les patients.

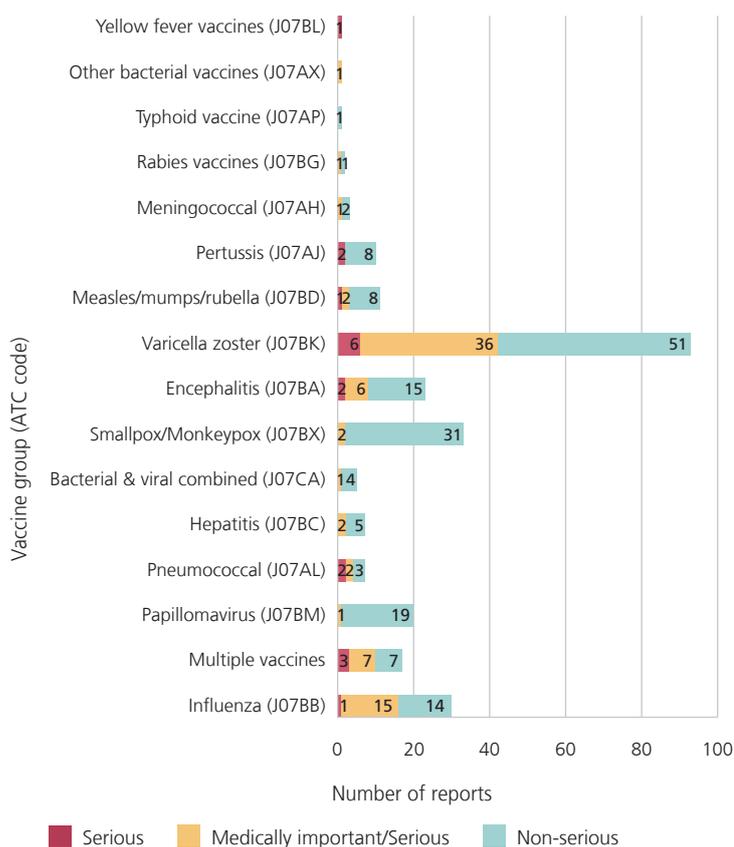


Illustration 2 : Nombre d'annonces reçues en 2023, classées en fonction du groupe de vaccins (code ATC) et du degré de gravité

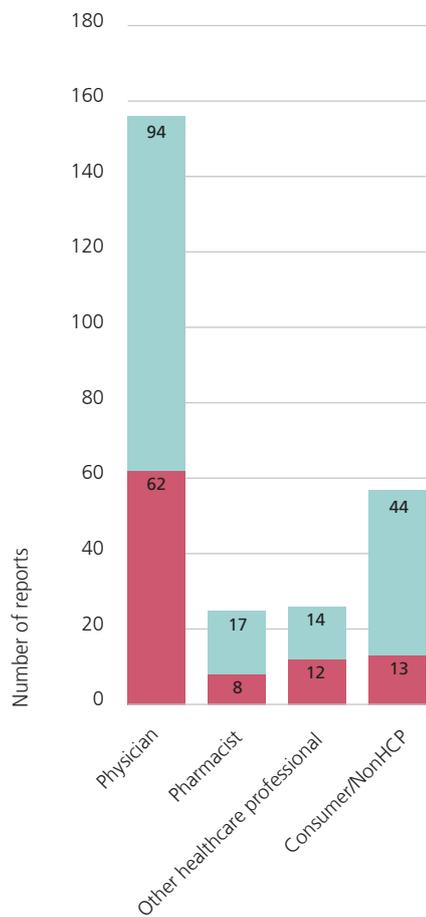
L'illustration 2 indique le nombre d'annonces spontanées d'AEFI par groupe de vaccins (code ATC) et par degré de gravité. De manière générale, un problème de sécurité annoncé est qualifié de « grave » s'il concerne

un effet indésirable (EI) létal, provoquant ou prolongeant une hospitalisation, susceptible de menacer le pronostic vital, entraînant une incapacité significative ou durable, ou se manifestant par une anomalie congénitale. Par ailleurs, est qualifiée de « médicalement importante » (et donc également de « grave ») toute annonce qui ne remplit pas les critères d'un EI grave, mais qui concerne un événement significatif d'un point de vue médical. Toutes les autres annonces sont considérées comme « non graves » (par exemple les effets indésirables évoluant spontanément vers la guérison, avec bonne récupération). Sur les 264 annonces spontanées reçues en 2023, 169 (64 %) signalaient des événements « non graves », 77 (29,2 %) des événements uniquement médicalement importants et 18 (6,8 %) des AEFI ayant eu des conséquences graves.

Si l'on prend en considération l'ensemble des vaccins en 2023, on constate que, de manière générale, la fréquence relative (pourcentage) des annonces « graves » (95 annonces, soit 36 %), incluant les cas « médicalement importants », était sensiblement la même qu'en 2022 (37,3 %) mais plus élevée qu'en 2021 (32,1 %).

Les annonces d'AEFI présumés après l'administration de plusieurs (n > 1) vaccins différents sont présentées dans l'illustration 2 au titre de « vaccins multiples ».

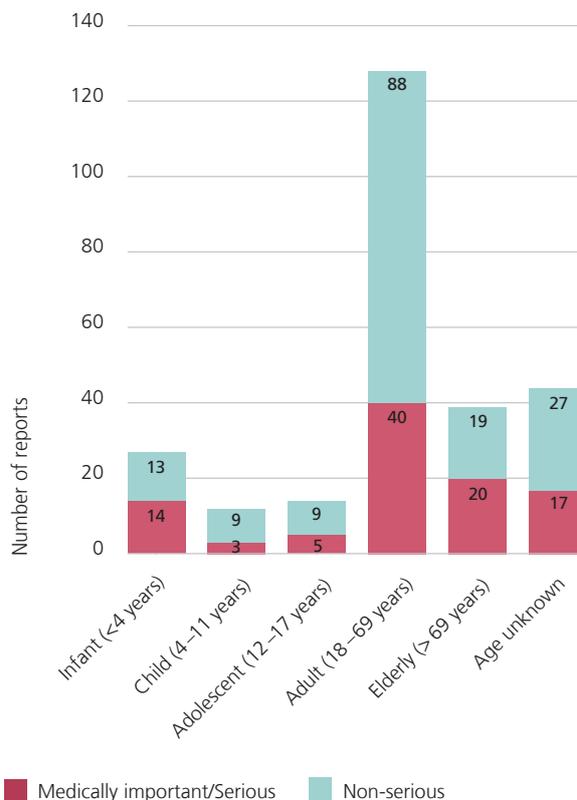
Comme en 2022, on constate en 2023 une hausse du nombre d'annonces en rapport avec la vaccination contre le zona, apparaissant sous le code ATC « Varicella zoster (J07BK) » dans l'illustration 2, et de celles liées à la vaccination contre la nouvelle variole du singe, figurant sous le code « Smallpox/Monkeypox (J07BX) » dans cette même illustration. La plupart des annonces concernant des vaccins contre le zona (51 cas sur 93 ; 54,8 %) ont été qualifiées de « non graves », et presque toutes les annonces relatives à la vaccination contre la variole/variole du singe (31 cas sur 33 recensés en 2023) faisaient état d'AEFI « non graves ».



■ Medically important/Serious ■ Non-serious

**Illustration 3** : Nombre d’annonces d’AEFI reçues en 2023, classées suivant le type d’annonceur et le degré de gravité

L’**illustration 3** présente le nombre d’annonces d’AEFI en Suisse en 2023, en fonction du type d’annonceur primaire et du degré de gravité. La grande majorité des annonces émanait de professionnels de la santé, qui ont fourni des données confirmées médicalement et des annonces de bonne qualité portant sur des cas individuels d’AEFI. La plupart des annonces ont été rédigées par des médecins (156 annonces sur 264), et c’est aussi de ces derniers que provenait le nombre le plus élevé d’annonces considérées comme « graves » ou « médicalement importantes » (62 annonces sur 156). On notera en outre qu’en 2023, les personnes vaccinées sont le deuxième groupe à avoir soumis à Swissmedic le plus d’annonces d’AEFI après une vaccination autre que contre le COVID-19 (57).



**Illustration 4** : Nombre d’annonces d’AEFI reçues en 2023, réparties selon le groupe d’âge et le degré de gravité

L’**illustration 4** présente le nombre d’annonces spontanées d’AEFI réparties par groupe d’âge et par degré de gravité. Il est évident que c’est dans le groupe des « adultes » que le nombre d’annonces de cas « graves » ou « médicalement importants » (40 annonces d’AEFI sur un total de 128) est le plus élevé. Viennent ensuite les personnes âgées (20 annonces sur 39), les enfants en bas âge (14 annonces sur 27), les adolescents (5 annonces sur 14) et, enfin, les enfants (3 annonces sur 12).

## Annonces d'AEFI reçues par Swissmedic en 2023 à la suite de vaccinations contre le COVID-19

Malgré la poursuite du déploiement des vaccins contre le COVID-19 en Suisse en 2023, Swissmedic a reçu cette année-là beaucoup moins d'annonces d'effets indésirables présumés (727 cas) que pendant les deux premières années de la campagne de vaccination.

Le 24 février 2023, Swissmedic a publié une nouvelle **mise à jour concernant les déclarations d'effets indésirables présumés de vaccins contre le COVID-19 évaluées en Suisse** (« 29<sup>e</sup> mise à jour ») ; (1). Comme les éditions précédentes, ce rapport basé sur une approche **cumulative** établit une synthèse des effets indésirables présumés qui ont été observés à la suite de la vaccination contre le COVID-19 entre le 1<sup>er</sup> janvier 2021 et la publication de la mise à jour en question par Swissmedic.

Il contient des données statistiques (chiffres globaux), une présentation et un classement des réactions présumées par vaccin et selon la dose ainsi que des informations actualisées de Swissmedic sur certains aspects relatifs à la sécurité des vaccins contre le COVID-19 (1).

Globalement, les déclarations d'effets indésirables reçues et analysées n'ont pas modifié le profil bénéfice-risque positif des vaccins contre le COVID-19 utilisés en Suisse, confirmant largement leur profil d'effets secondaires connus. Ces effets secondaires sont énumérés dans les textes publiés de l'information sur le médicament suisse, qui sont mis à jour en permanence (2).

La dernière mise à jour cumulative (supplémentaire) concernant les vaccins contre le COVID-19 a été publiée en ligne par Swissmedic le 5 juillet 2024 (3). Ce rapport aborde notamment des cas de symptômes prolongés présentant un lien temporel avec la vaccination contre le COVID-19. Swissmedic évalue ces annonces de manière approfondie, analyse continuellement les dernières informations disponibles concernant la sécurité des médicaments, suit les publications scientifiques et collabore étroitement avec les autorités réglementaires internationales.

## Bibliographie

**1**  
[Déclarations d'effets indésirables présumés de vaccins contre le Covid-19 évaluées en Suisse : 29<sup>e</sup>ème mise à jour \(swissmedic.ch\)](#) ; site Internet de Swissmedic, 24.02.2023

**2**  
AIPS ([www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch))

**3**  
[Déclarations d'effets indésirables présumés de vaccins contre le COVID-19 évaluées en Suisse](#) ; site Internet de Swissmedic, 05.07.2024

## Vigilance dans le domaine des médicaments vétérinaires

**Cedric R. Müntener**

Division Médicaments vétérinaires, Swissmedic, Berne, Suisse

Rapport complet :

[Vigilance dans le domaine des médicaments vétérinaires – Rapport annuel 2023](#)

### Effets indésirables déclarés en 2023 : l'essentiel en bref

- 462 déclarations, soit une augmentation de 9,5 % par rapport à 2022
- Espèces animales fréquemment touchées : chiens (273), chats (115), vaches/bœufs/veaux (41), chevaux (14)
- Classes de médicaments les plus fréquemment concernées : antiparasitaires (142 déclarations), médicaments vétérinaires immunologiques (111), préparations hormonales (82), préparations agissant sur le système nerveux (38), anti-infectieux (12)
- 125 présomptions d'inefficacité, le plus souvent avec des antiparasitaires et des préparations hormonales
- 54 cas transmis par Tox Info Suisse
- 32 cas d'ingestion accidentelle de comprimés aromatisés par des chiens ou des chats
- 104 cas d'exposition d'êtres humains à des médicaments vétérinaires
- Ouverture de 10 procédures de gestion de signal

## Informations sur le site web de Swissmedic

### Gros plan sur la pharmacovigilance

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

22.11.2024

Risque de confusion entre plusieurs préparations d'insuline



22.07.2024

Isotrétinoïne et tératogénicité



01.11.2024

Colite microscopique en lien avec la prise de sertraline et de duloxétine



28.05.2024

Daptomycine et pneumonie à éosinophiles



23.09.2024

SonoVue® (hexafluorure de soufre) et réactions anaphylactiques



03.05.2024

Interactions de Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) avec certains immunosuppresseurs



30.08.2024

Suicidalité induite par les médicaments



22.04.2024

Surdosage au méthotrexate suite à une erreur de posologie



Déclaration des effets indésirables (EI) par les professionnels de la santé

Vidéo explicative

## Healthcare Professional Communication

22.11.2024

### **DHPC – Eylea® (afliberceptum)**

Informations sur le volume de remplissage d'Eylea® 8 mg/0,07 ml, solution injectable en flacon

14.11.2024

### **DHPC – Rhophylac® (immunoglobulinum humanum anti-D)**

Avis important

15.10.2024

### **DHPC – Comirnaty® JN.1 (bretovameranum)**

Communication importante pour la livraison de produits décongelés

10.10.2024

### **DHPC – Vincristin-Teva® (vincristini sulfas)**

Pénurie temporaire de Vincristin-Teva

24.09.2024

### **Spikevax JN.1 (mRNA-1273.167), seringues préremplies**

Envoi de produits décongelés

17.09.2024

### **DHPC – Acétate de glatiramère (Copaxone®, Glatiramyl®)**

Des réactions anaphylactiques peuvent survenir des mois, voire des années après l'instauration du traitement

16.09.2024

### **DHPC – Ceprotrin 1000 IE, poudre et solvant pour solution injectable**

Anciennes versions de l'emballage original et de l'information professionnelle pour plusieurs lots

12.09.2024

### **DHPC – Altération possible de la stérilité des paquets d'aiguilles fournis**

Informations relatives à la sécurité

26.08.2024

### **DHPC – Zemplar (paricalcitolium)**

Erreur de traduction dans le texte français de la notice d'emballage

16.08.2024

### **DHPC – Mesures pour minimiser les risques des solutions pour perfusion contenant de l'hydroxyéthylamidon (HEA)**

Informations importantes sur l'information professionnelle modifiée de Voluven 6 % balanced, solution pour perfusion, ainsi que sur le matériel de formation actualisé dans le cadre du programme d'accès contrôlé

13.08.2024

### **DHPC – Rabipur (virus rabiei inactivatus)**

Signalements de particules de caoutchouc après reconstitution – Recommandations pour minimiser le risque de particules

19.07.2024

### **DHPC – Nuwiq (simoctocogum alfa)**

Information importante : la notice d'emballage ne correspond pas à la version actuelle

16.07.2024

### **DHPC – Privigen, solution pour perfusion (immunoglobulinum humanum normale)**

Lors d'un test de stabilité de Privigen® 50 mL, il a été constaté la présence de flocons dans certains lots du produit.

27.06.2024

### **DHPC – Vabysmo® (faricimab)**

Une déchirure au niveau de l'emballage primaire de l'aiguille-filtre de transfert fournie dans le Vabysmo kit

## Communications

13.11.2024

### Swissmedic met en garde: les « produits amincissants » et « préparations dépuratives » illégaux peuvent vous rendre malade

Des comprimés minceur, infusions amincissantes ou produits détox illégaux peuvent contenir des substances pharmaceutiques non déclarées et dangereuses, telles que la sibutramine

11.11.2024

### Podcast Swissmedic – Pleins feux sur les produits thérapeutiques

Alex Josty im Interview mit Ruth Mosimann, Einheitsleiterin Kontrolle illegale Arzneimittel

05.11.2024

### Lutte contre les drogues de synthèse: interdiction de nouvelles substances psychotropes

Nouvelle étape dans la lutte contre les drogues de synthèse

01.11.2024

### Essais cliniques: révision des ordonnances d'exécution de la loi relative à la recherche sur l'être humain

Les ordonnances d'exécution de la loi relative à la recherche sur l'être humain adaptées entrent en vigueur aujourd'hui

17.10.2024

### Livraison de médicaments dans les zones de conflit

Les exportations de médicaments dans les zones de conflit doivent être effectuées par des œuvres d'entraide établies

15.10.2024

### Adaptation des guides complémentaires Procédure rapide d'autorisation et Autorisation à durée limitée d'un médicament à usage humain

Optimisation de la procédure de demande de réalisation d'une procédure rapide d'autorisation ou d'une procédure d'autorisation pour une durée limitée

07.10.2024

### Inspections de Swissmedic : un potentiel d'amélioration dans les hôpitaux

Rapport annuel

01.10.2024

### Le « Public Summary SwissPAR » s'appelle désormais « rapport succinct d'autorisation »

Swissmedic modifie le nom du « Public Summary SwissPAR », qui devient « rapport succinct d'autorisation »

20.09.2024

### Informations incomplètes sur les blisters perforés

Vérification des textes des blisters perforés

17.09.2024

### Rencontre internationale du Permanent Forum on International Pharmaceutical Crime

Les tendances internationales ont été discutées et la collaboration a été consolidée

16.09.2024

### Le nouveau droit d'exécution entre en vigueur à partir du 1<sup>er</sup> novembre 2024

Swissmedic publie des instructions sur la procédure de soumission des demandes

13.09.2024

**Maladie de la langue bleue : aucun vaccin contre le sérotype 3 n'est autorisé en Europe**

Swissmedic n'a cependant reçu aucune demande d'autorisation à ce jour. Si une demande est déposée, elle sera examinée en priorité

03.09.2024

**Rapport annuel d'hémovigilance 2023**

Analyse des annonces d'hémovigilance 2023

01.09.2024

**Jeux de données électroniques d'études pivots de bioéquivalence**

À compter du 1<sup>er</sup> septembre 2024, Swissmedic accepte les jeux de données électroniques pour les études pivots de bioéquivalence en cas de demandes de nouvelle autorisation de médicaments à usage humain contenant des principes actifs connus sans innovation

01.09.2024

**Technologies mobiles : soumission de vidéos à titre d'informations complémentaires concernant la sécurité, l'efficacité et la qualité des médicaments**

À compter du 1<sup>er</sup> septembre 2024, Swissmedic accepte la soumission de vidéos dans le cadre de l'autorisation de codes QR

01.09.2024

**Jeux de données SEND pour les demandes de nouvelle autorisation de médicaments à usage humain contenant de nouveaux principes actifs**

À compter du 1<sup>er</sup> septembre 2024, Swissmedic accepte les jeux de données SEND pour les demandes de nouvelle autorisation de médicaments à usage humain contenant de nouveaux principes actifs

01.09.2024

**Études combinées**

Nouveaux formulaires et nouvel aide-mémoire pour les envois à Swissmedic

01.09.2024

**Soumission de documents à l'appui de demandes d'autorisation et de modification concernant des médicaments**

Il est possible de soumettre dès à présent directement via le portail eGov des documents supplémentaires à l'appui de demandes d'autorisation et de modification concernant des médicaments

01.09.2024

**Adaptation du Guide complémentaire Délais applicables aux demandes d'autorisation**

À des fins d'harmonisation des pratiques, l'atteinte du jalon « Doc. e.o. » après une objection formelle ne donnera plus lieu à aucune correspondance écrite à l'avenir

28.08.2024

**Update – Avertissement concernant des produits prétendument végétaux**

Swissmedic met donc instamment en garde contre la prise de produits amincissants et autres articles prétendument naturels

14.08.2024

**Adaptation de l'aide-mémoire relatif aux médicaments non standardisés et à la liste des médicaments et groupes de médicaments non standardisés dont le procédé de fabrication est soumis à autorisation selon l'annexe 3 OASMéd**

L'adaptation de l'aide-mémoire est valable à partir du 01 juillet 2024

02.08.2024

**Swissmedic autorise un vaccin contre la dengue**

Qdenga (poudre et solvant pour solution injectable en seringue pré-remplie) peut être mis sur le marché en Suisse

24.07.2024

**Étude de benchmarking 2023**

Comparaison internationale des délais de traitement des demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en Suisse

12.07.2024

**Ouverture de la consultation publique au sujet de la ligne directrice ICH M14**

Swissmedic lance la consultation publique au sujet de la ligne directrice M14 « *Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms General principles on plan, design, and analysis of pharmacoepidemiological studies that utilize real-world data for safety assessment of medicines* » du Conseil international d'harmonisation des exigences techniques relatives à l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH) avec un délai pour les commentaires fixé au 30 août 2024

05.07.2024

**Déclarations d'effets indésirables présumés de vaccins contre le COVID-19 évaluées en Suisse**

Déclarations de vaccinovigilance COVID-19 jusqu'à fin juin 2024

02.07.2024

**Modification des formulaires Nouvelle autorisation de médicaments à usage humain et Modifications et extensions d'autorisations HAM**

Swissmedic précise dans les formulaires de demande d'autorisation la manière dont le champ d'application du médicament doit être décrit et simplifie les consentements standardisés pour l'échange d'informations avec les autorités partenaires

01.07.2024

**OEMéd, OASMéd: mise à jour des annexes**

Mise à jour des annexes de l'OEMéd et de l'OASMéd

01.07.2024

**L'ordonnance 3 sur les mesures destinées à lutter contre le coronavirus (COVID-19) expire le 30 juin 2024**

Swissmedic n'accordera donc plus de dérogations concernant l'autorisation et l'importation de médicaments destinés au traitement ou à la prévention du COVID-19

01.07.2024

**Expiration de l'ordonnance 3 COVID-19**

La distribution des autotests COVID restera possible après le 1<sup>er</sup> juillet 2024

01.07.2024

**Harmonisation des pratiques pour la publication de l'indication dans le Swiss Public Assessment Report**

La nouvelle pratique et le guide adapté SwissPAR entrent en vigueur le 1<sup>er</sup> juillet 2024

19.06.2024

**Rencontre du Conseil international sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH)**

Poursuite des efforts d'harmonisation mondiale de l'ICH à Fukuoka, Japon

17.06.2024

**Nouveautés en matière de déclaration de marchandises pour l'exportation de médicaments (y c. pour les essais cliniques) et de stupéfiants auprès de l'Office fédéral de la douane et de la sécurité des frontières OFDF**

Modifications en cas de déclaration de médicaments et de stupéfiants

15.06.2024

**Simplification des exigences relatives au nouvel octroi d'autorisation pour les médicaments**

Swissmedic a simplifié les exigences relatives au nouvel octroi d'autorisation pour les médicaments

## 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)