

# Vigilance - News

*Décembre 2010*

## Dans cette publication :

- FSN et produits de contraste..... 6
- Isotrétinoïne..... 8
- Clusters..... 12
- Méthylphénidate..... 14
- Fer intraveineux..... 16
- **Contact.....25**

I: Editorial.....	1
II: Flash : Signaux de sécurité des médicaments issus de la banque de données suisses au sein de l'Unité Vigilance .....	3
III: Congrès.....	18
IV: Informations concernant la sécurité des médicaments publiées sur le site web de Swissmedic.....	24

## I: Editorial

### Sécurité des médicaments – Qualité de l'information et communication

Chers lecteurs,

Il ne vous aura pas échappé que les mots « qualité », « proportionnalité » et/ou « transparence » reviennent comme des leitmotivs dans les médias. Ces exigences sont également au cœur de la communication sur la sécurité des médicaments, car il est de notre devoir de déceler précocement les risques potentiels inhérents aux médicaments et de prendre les mesures appropriées, en particulier en matière d'information.

De nombreux cas de suspicion d'effets indésirables (EI) de médicaments ne sont reçus et évalués par notre système d'annonce spontanée qu'après la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché. Or, pour évaluer une annonce spontanée isolée, il est nécessaire de disposer d'informations aussi exhaustives que possible et de données de qualité. En effet, les liens de causalité peuvent être plus facilement établis si l'on connaît par exemple l'anamnèse et le traitement médicamenteux pris par le patient.

Plus la quantité d'informations disponibles sur une préparation est grande, plus l'analyse du rapport bénéfices-risques tout au long du cycle de vie du médicament peut être étayée et approfondie. Ce processus permanent peut d'ailleurs appeler dans certains cas les autorités compétentes à introduire des mesures de surveillance et de réduction des risques, qui vont de

l'information des professionnels et du grand public au retrait du marché d'une préparation. Nous en avons sélectionné à votre intention quelques exemples qui mettent en outre en lumière les questions complexes auxquelles nous sommes régulièrement confrontés.

Le bon fonctionnement d'un système d'annonce spontanée repose sur la collaboration entre les autorités compétentes et divers partenaires, dont les professionnels de santé que sont les médecins, les pharmaciens et le personnel soignant, mais également les patients. Tous ces acteurs du système adressent le formulaire d'annonce dûment rempli à l'un des six centres régionaux de pharmacovigilance (Bâle, Berne, Genève, Lausanne, Lugano ou Zurich), qui les transmettent après anonymisation et évaluation à Swissmedic :

<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00136/00146/index.html?lang=fr>

La coopération avec d'autres autorités sanitaires telles que la FDA américaine (Food and Drug Administration) ou la TGA australienne (Therapeutic Goods Administration) permet quant à elle de comparer les signaux internationaux à l'état des connaissances en Suisse et de réagir dans les plus brefs délais (cf. chapitre IV. Informations sur la sécurité des médicaments en ligne sur notre site web).

Il est également dans l'intérêt de l'industrie pharmaceutique que les EI soient identifiés le plus tôt possible, en particulier lorsqu'ils sont sévères et encore peu connus. Pour ce faire, un échange d'informations en temps réel et une communication transparente entre toutes les parties prenantes sont indispensables. C'est pourquoi le thème de la communication était au centre du dernier colloque pour l'industrie pharmaceutique « Sécurité des médicaments et communication ». Quant aux évolutions actuelles et futures en matière de sécurité, elles étaient le fil rouge de la troisième « Journée suisse d'hémovigilance ». Le chapitre consacré ci-après notamment à ces manifestations permettra d'ailleurs à tous ceux qui n'ont pu y assister de savoir l'essentiel que ce qui s'y est dit.

Nous espérons que la présente lettre d'information vous permettra de mieux connaître nos processus décisionnels et attendons avec intérêt votre feed-back [vigilance@swissmedic.ch](mailto:vigilance@swissmedic.ch).

La rédaction

## **II: Flash : Signaux de sécurité des médicaments issus de la banque de données suisses au sein de l'Unité Vigilance**

### **Evaluation continue de la sécurité des médicaments et communication au public**

L'actualité nous rappelle régulièrement l'importance de l'évaluation continue de la sécurité des médicaments et la nécessité d'une communication rapide et transparente fondée sur une analyse rigoureuse des données à disposition, souvent provisoires et incomplètes. Dans un contexte de large médiatisation des résultats d'études scientifiques, il revient à l'autorité de régulation d'informer la population et les acteurs de santé en remettant les éléments de connaissance en perspective. Les données doivent dès lors être exposées en temps utile et en termes clairs précisant la signification, les limites et les conséquences pratiques des informations disponibles. Cette tâche est particulièrement délicate lorsque les incertitudes et les questions sont plus nombreuses que les éléments de réponse.

Dans un contexte d'incertitude, la sécurité du patient doit être au cœur de la démarche de communication et orienter le message. Face à des informations en flux continu, d'intérêt parfois relatif et d'importance inégale, une approche systématique s'impose. Des critères ont donc été définis afin de répondre à la question centrale « L'information est-elle pertinente pour la sécurité des patients ? » Ces critères sont brièvement mentionnés ci-dessous et répondent aux questions suivantes :

Le risque potentiel associé au traitement est-il :

- Inattendu (non prévisible, donc peu susceptible d'être reconnu et associé au traitement) ?
- Sérieux (effets indésirables conduisant au décès ou à une hospitalisation) ?

- Fréquent (incidence ou prévalence parmi les cas traités) ?
- Evitable par l'application de mesures appropriées (sélection des patients, examens préalables, surveillance clinique ou biologique, alternatives thérapeutiques) ?

Les données sont-elles suffisantes ?

- Le niveau de preuve du risque suspecté est-il élevé ou faible (qualité des études, critères de causalité) ?

Quelle est l'importance du médicament dans le traitement d'un problème de santé ?

- Utilité du médicament (traitement vital, traitement de confort, efficacité, etc.) ?
- Existe-t-il une alternative thérapeutique (autres traitements disponibles, efficacité et sécurité des alternatives, etc.) ?

A ces 7 critères, tous soumis à une évaluation scientifique, s'en ajoute encore un autre qui peut se révéler capital pour la sécurité des patients, échappe en revanche à toute considération scientifique, mais nécessite d'intervenir et de communiquer même si aucun risque n'a été identifié : l'intérêt médiatique pour un sujet donné.

Les exemples abondent en effet où les allégations d'un risque inexistant, mais largement médiatisé, conduisent à de véritables problèmes de santé publique par l'abandon intempestif d'un traitement utile et sûr ou d'une vaccination. Les controverses entourant autisme et vaccination contre le ROR ont conduit par exemple à une diminution importante de la couverture vaccinale en Angleterre et à une recrudescence des épidémies de rougeole et d'oreillons, alors que les nombreuses études ultérieures n'ont montré aucun indice en faveur d'un lien de causalité entre vaccination et autisme. Dans le cas présent, le principal article incriminé a par ailleurs été retiré par l'éditeur douze ans après sa publication en raison de manquements éthiques et méthodologiques graves dans la conduite de l'étude [1].

Inversement, l'attention médiatique permet parfois d'identifier plus rapidement un problème méconnu, de stimuler la prise de mesures correctives et surtout de diffuser largement des informations importantes. L'exposition médiatique renforce toutefois le caractère aléatoire de la définition des priorités en termes de santé publique. En outre, la distance parfois considérable entre risque perçu et risque réel complique sans doute les efforts de communication et offre un défi à la mesure de la complexité de nos sociétés.

Dans cet environnement en mutation permanente, balisé par l'exigence d'une information instantanée et continue, une communication transparente est une nécessité. Elle implique toutefois de ne rien céder à la tentation de l'immédiateté en se donnant le temps de l'analyse et de la réflexion tout en exposant ouvertement les problématiques, les questions ouvertes, les démarches en cours pour y répondre et les mesures concrètes à prendre sur la base des connaissances disponibles sur le moment. Encore une fois, ces mesures doivent répondre à la question : « Que puis-je ou dois-je faire comme patient ou comme soignant en présence d'un risque potentiel ou avéré associé à un médicament ? ». Les réponses peuvent couvrir un large éventail de possibilités allant de l'arrêt du traitement à la consultation chez son médecin afin d'en discuter, en passant par la réévaluation de l'indication, l'adaptation de la posologie, la surveillance des paramètres cliniques ou de laboratoire, pour ne donner que quelques exemples.

Cette approche sera illustrée brièvement par deux exemples récents publiés sur le site web de Swissmedic [2].

### **Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et suspicion de risque de cancer**

En juillet 2010, une publication dans « Lancet Oncology » [3] fait état d'une possible association entre cancer et utilisation des ARA (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine) aussi appelés sartans, classe de médicaments constituant un des cinq piliers du traitement de l'hypertension (les autres étant les inhibiteurs de l'enzyme de conver-

sion, les diurétiques, les anticalciques et les bêtabloquants).

L'analyse de cette publication et d'autres données disponibles a montré de nombreux problèmes méthodologiques laissant planer de sérieux doutes sur la validité des résultats obtenus. La très faible augmentation du risque, bien que statistiquement significative, repose en effet sur une sélection d'études ne représentant qu'une fraction de l'ensemble des études conduites avec des sartans. Celles incluses dans la méta-analyse ont en outre été conduites en majeure partie avec un seul sartan, le telmisartan. De plus, l'augmentation principale du risque dans une des études était influencée par le bras associant telmisartan et ramipril (un inhibiteur de l'enzyme de conversion) comparé au ramipril seul, alors que la comparaison directe entre telmisartan seul et ramipril seul ne montrait pas d'augmentation du risque [4]. Ces études n'ont par ailleurs pas été conçues dans l'intention d'évaluer le risque de cancer. Les données concernant le cancer n'ont par conséquent pas été collectées de manière uniforme et standardisée. L'impossibilité d'avoir accès aux données individuelles n'a pas permis non plus de déterminer le délai entre début du traitement et apparition d'un cancer ni de déterminer les facteurs de risque des patients (âge, sexe, consommation de tabac). Enfin, la plausibilité biologique est également sujette à controverse. Si des études expérimentales montrent une participation du système rénine angiotensine à la régulation de la prolifération cellulaire, de la croissance tumorale, de l'angiogenèse et de la métastatisation, plusieurs études cliniques et expérimentales semblent montrer que le blocage des récepteurs de type 1 de l'angiotensine II aurait plutôt un effet inhibiteur sur la croissance de diverses tumeurs. Un effet protumoral des ARA paraît donc également biologiquement peu plausible.

Bien que les données soient encore lacunaires à ce stade, il importe de transmettre un message clair aux nombreux utilisateurs de cette classe de médicaments et à leurs médecins. En reprenant les critères mentionnés plus haut, il apparaît clairement que le risque potentiel était inattendu et potentiellement

sérieux, mais que l'éventuelle augmentation du risque est très faible. Les données sont par ailleurs peu crédibles en l'état des connaissances actuelles et présentent donc un bas niveau de preuve. Le médicament incriminé appartenant par ailleurs à une classe médicamenteuse majeure dans le traitement de l'hypertension, son abandon pourrait sérieusement compromettre un contrôle adéquat de la pression artérielle chez de nombreux patients, en dépit de l'existence d'autres alternatives thérapeutiques. En effet, la plupart des hypertensions ne peuvent être contrôlée que par l'association de plusieurs principes thérapeutiques.

La diffusion d'une information évoquant le risque de cancer associé à un traitement peut générer beaucoup d'angoisse ou du moins d'incertitudes chez les patients soumis à ce traitement. Les interruptions brutales du traitement sont susceptibles d'entraîner des complications sérieuses à court ou plus long terme. Il est dès lors primordial de resituer rapidement l'information dans son contexte et de communiquer des recommandations claires et précises. Dans le cas présent, il était important de préciser que ces données n'apportaient pas la preuve d'un risque augmenté de cancer et qu'il ne fallait en aucun cas interrompre ou modifier le traitement sans consultation préalable avec son médecin.

### **Risque cardiovasculaire et traitement de la maladie de Parkinson associant l'entacapone à la combinaison levodopa/carbidopa**

Dans le cadre de sa politique de communication sur les évaluations en cours de la sécurité des médicaments, la FDA a publié en août 2010 un communiqué faisant état d'une possible augmentation du risque cardiovasculaire lors de traitements combinant l'entacapone à la levodopa/carbidopa dans la maladie de Parkinson [5]. Dans le cas présent, les données préliminaires avaient déjà suscité une demande d'adaptation de l'information professionnelle en Suisse et en Europe mentionnant l'augmentation possible du risque

cardiovasculaire au chapitre des effets indésirables.

Les données avaient été complétées dans l'intervalle par une méta-analyse conduite par la FDA. Cette dernière étude confirmait une augmentation statistiquement significative des événements cardiovasculaires dans le groupe traité par l'entacapone associée à la levodopa/carbidopa en comparaison avec le groupe traité par levodopa/carbidopa sans entacapone. Ces résultats étaient toutefois modifiés par l'inclusion ou l'exclusion d'une seule étude parmi les 15 incluses dans la méta-analyse. A ce constat s'ajoutaient plusieurs autres problèmes méthodologiques ne permettant finalement pas de conclure à une augmentation du risque cardiovasculaire et encore moins de le réfuter.

Après analyse de la situation selon la liste des critères mentionnés précédemment, il a été décidé de publier une courte information sur le site web de Swissmedic avec un lien vers une information plus approfondie sur les données disponibles et leur interprétation délicate [5]. Le but de cette information était essentiellement d'attirer l'attention des praticiens sur la modification de l'information professionnelle et de promouvoir une réévaluation des risques et une surveillance accrue lors de la prescription d'un traitement associant l'entacapone en présence de facteurs de risques ou de maladies cardiovasculaires.

### **Conclusion**

Dans ces deux exemples, quel que soit le niveau de preuve, il est indispensable de poursuivre les recherches et l'analyse des données afin de déterminer clairement si le risque allégué peut définitivement être écarté ou si la suspicion même peu probable d'une augmentation du risque se confirme ultérieurement. Dans tous les cas, une réévaluation continue du risque associé à un traitement et une mise à jour régulière de l'information sont des éléments incontournables de la sécurité des médicaments aussi longtemps qu'ils sont sur le marché.



**Références**

1. Dyer, C., Wakefield was dishonest and irresponsible over MMR research, says GMC, in *BMJ* 2010. S. c593.
2. Swissmedic. Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) et article publié dans *Lancet Oncology* au sujet des risques de cancer <http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/01359/index.html?lang=fr>.
3. Sipahi, I., et al., Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol*, 2010. 11(7): S. 627-36.
4. Ärzteschaft, A.d.d. AT1-Antagonisten (Sartane) und Krebsrisiko. 2010. Accessible sous : <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/Weitere/index.html>.
5. Swissmedic. Evaluation d'un risque cardiovasculaire éventuel de l'entacapone associée à la combinaison lévodopa/carbidopa dans le traitement de la maladie de Parkinson 2010, accessible sous : <http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/01423/index.html?lang=fr>.

**Effet indésirable et imagerie ?  
Fibrose systémique néphrogénique (FSN) et produits de contraste**

En principe connue, l'apparition possible d'une fibrose systémique néphrogénique (FSN) suite à l'injection d'un produit de contraste (PC) contenant du gadolinium après un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) est souvent oubliée. En raison de sa survenue très rare, de sa latence de plusieurs semaines et de la diversité des produits de contraste disponibles, il est cependant important de rappeler cette problématique.

**Rétrospective**

En 2000, la revue « The Lancet » publiait 15 cas de tableaux cliniques encore qualifiés de « dermopathie néphrogénique fibrosante » [1]. Cette affection a depuis lors été rebaptisée « Fibrose systémique néphrogénique (FSN) » après qu'une atteinte systémique a pu être démontrée.

Par ailleurs, 13 cas de FSN ont été décelés dans un centre de néphrologie danois chez

des patients en attente de transplantation rénale qui avaient reçu une injection de gadodiamide avant une angiographie par résonance magnétique [2].

En janvier 2006, une publication autrichienne faisait état d'une association frappante entre l'utilisation d'un PC à base de gadolinium et la survenue de la FSN. En mars 2007, un fabricant (GE Healthcare) envoyait une « Healthcare Professional Communication » (HPC) sur son produit (Omniscan®) et la FSN. En juillet 2007, Swissmedic exigeait pour sa part une HPC au sujet du lien entre Magnevist® et la FSN. Enfin, en novembre 2009, l'EMA publiait dans toute l'Europe un communiqué de presse. La classification appliquée alors, qui séparait les préparations à base de gadolinium en trois classes de risque (élevé – moyen – faible), ne semble toutefois pas prendre en compte tous les aspects de la question. Elle n'est d'ailleurs actuellement pas utilisée par l'American College of Radiology (cf. ci-après sous la rubrique « Pathogénèse »).

**Classification des produits de contraste**

Le Compendium suisse des médicaments répertorie 16 préparations pour IRM :

Artirem®, Dotarem®, Endorem®, Gadovist®, Magnegita®, Magnevist®, Magnevist® 2 mmol/l, Magnograf®, MR-Lux®, MultiHance®, Omniscan®, Primovist®, ProHance® Flacons-ampoules, ProHance® Seringue pré-remplie, Resovist® et Teslascan®. Par ailleurs, à l'exception d'Artirem® et de Magnevist® 2 mmol/l qui ne sont appliquées qu'au niveau local (intra-articulaire), toutes les autres préparations sont destinées à un usage parentéral.

Les PC à base de gadolinium sont regroupés dans la classe thérapeutique des « produits de contraste paramagnétiques » et ont pour code ATC « V08CA ». Figurent dans le Compendium :

- Gadodiamide = Omniscan®
- Gadobutrol = Gadovist®
- Acide gadobénique = MultiHance®
- Gadotéridol = ProHance®
- Acide gadotérique = Artirem®, Dotarem®

- Acide gadoxétique = Primovist®
- Acide gadopentétique / gadopentate de diméglumine = Magneqita®, Magnevist®, Magnevist® 2 mmol/l, Magnograf®, MR-Lux®

### Tableau clinique

Passé un temps de latence de 2 à 4 semaines après l'IRM, la peau s'épaissit et devient moins élastique et indurée. L'épaississement cutané peut au départ être observé d'abord au niveau des membres inférieurs, avant de gagner les membres supérieurs et le tronc. Un tissu fibreux se forme autour des articulations et des organes internes, ce qui peut dans les cas les plus sévères réduire la mobilité et provoquer des contractures. Environ 5 % des cas publiés ont fait état d'une aggravation progressant rapidement et conduisant les patients au décès.

### La fonction rénale comme facteur déterminant

La FSN est diagnostiquée presque exclusivement chez les patients dialysés. A notre connaissance, aucun cas de FSN n'a été décrit chez des patients souffrant d'insuffisance rénale aux stades 1 à 3.

### Diagnostic

L'anamnèse et l'examen clinique mettent sur la voie du diagnostic, mais ils doivent être complétés par l'examen histopathologique d'une biopsie cutanée.

Des cellules fusiformes qui réagissent positivement au marqueur de surface CD34 et au procollagène de type 1 sont des caractéristiques histologiques typiques de la FSN. On observe également des amas de collagène volumineux, une augmentation des dépôts interstitiels de mucine et l'absence de toute inflammation.

### Evolution

Compte tenu du faible nombre de cas publiés, l'expérience est encore très limitée. Une amélioration voire une restauration de la fonction rénale est probablement bénéfique à l'organisme dans son ensemble. Divers moyens ont au moins permis d'éviter la pro-

gression et d'obtenir une atténuation subjective.

### Déclarations d'effets indésirables en Suisse

Pour la catégorie ATC V08CA = produits de contraste paramagnétiques, on recense au total :

- 154 déclarations (dont 4 décès),
- dans 50 % des cas, la classe d'organes Peau et annexes,
- dans 37 % des cas, la classe d'organes Tractus gastro-intestinal,
- dans 21 % des cas, la classe d'organes Système respiratoire.

Même à exposition constante, on observe d'une année à l'autre des variations au niveau de la fréquence des déclarations. Il en va ainsi tant pour le nombre total que pour les classes d'organes et les symptômes. Concernant la FSN, on constate ces dernières années une certaine variation, mais qui n'est ni une augmentation, ni une réduction. Début 2008, un article de revue sur 20 FSN a été publié [3]. Enfin, la dernière déclaration faisant état de cette affection date de 2006, ce qui tend à prouver que les mesures de sécurité prises depuis quelques années portent leurs fruits.

### Pathogénèse

A ce jour, trois substances actives se détachent des autres pour ce qui est de la fréquence : le gadodiamide, le gadopentate de diméglumine et le gadoversétamide (autorisé aux Etats-Unis, mais pas en Suisse). En tant que « chélates linéaires non ioniques », ils sont chimiquement moins stables, si bien que le gadolinium est libéré plus rapidement. In vivo, la charge « ionique » ou « non ionique » semble jouer un rôle négligeable. En revanche, la structure chimique « linéaire » ou « macrocyclique » est pertinente.

Des études de pharmacocinétique ont montré que les PC contenant du gadolinium sont filtrés essentiellement au niveau glomérulaire, puis éliminés. Ainsi, en cas d'insuffisance rénale, la demi-vie s'allonge pour atteindre plus de 30 heures et le gadolinium reste plus longtemps dans le corps. Dans des circons-

tances défavorables, les demi-vies peuvent certainement être encore plus longues. Des facteurs locaux et systémiques (vaisseaux, infections, acidose métabolique, etc.) pourraient expliquer pourquoi la FSN ne survient que chez une minorité de patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

### Recommandation

L'indication pour l'administration de PC à base de gadolinium chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère doit être posée avec prudence.

Par ailleurs, il est nécessaire de compenser toute acidose métabolique avant de procéder à l'IRM. Chez les patients dialysés, il est préférable qu'elle soit effectuée peu avant la dialyse.

### Mises en garde et contre-indications

Les informations professionnelles suisses couvrent dûment le problème sous les rubriques « Contre-indications » et « Mises en garde ». Jusqu'à récemment, ce n'était en revanche pas le cas aux Etats-Unis. C'est pourquoi la FDA américaine a publié en date du 9 septembre 2010 un communiqué de sécurité et renforcé les précautions formulées dans l'information sur le médicament. La fonction rénale doit être systématiquement contrôlée chez tous les patients avant toute administration d'un PC à base de gadolinium. Sur les 7 préparations autorisées aux Etats-Unis, trois sont désormais contre-indiquées chez les patients souffrant d'insuffisance rénale aiguë ou d'insuffisance rénale sévère chronique. Il s'agit en l'occurrence de Magnevist® / gadopentate de diméglumine, Omniscan® / gadodiamide et Optimark® / gadoversétamide (non autorisé en Suisse).

### Traitement

Jusqu'à présent, il n'existe pas d'approche curative ni de stratégie efficace démontrée. C'est pourquoi le Swiss Study Group of NFS, placé sous la direction de l'Institut de Radiologie Diagnostique de l'Hôpital Universitaire de Zurich, étudie cette complication.

### Conclusion

Depuis l'introduction des PC à base de gadolinium dans les examens d'imagerie par résonance magnétique, plus de 100 millions d'examens ont été réalisés chez des patients avec fonction rénale normale, sans qu'aucune FSN ne soit mise en évidence. En Suisse, quelques patients présentent toutefois une FSN et ils sont plus de 200 dans le monde. L'apparition de cas supplémentaires peut être évitée par l'observation rigoureuse des précautions d'emploi figurant dans l'information professionnelle avant toute administration de ces produits.

### Références :

1. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE: Scleromyxoedema-like cutaneous disease in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000; 356:1000-1001
2. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A, Damholt MB, Heaf JG, Thomsen HS: Nephrogenic Systemic Fibrosis: Suspected Causative Role of Gadodiamide Used for Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *J Am Soc Nephrol* 2006;17: 2359-2362
3. Bongartz G, Weishaupt D, Mayr M: *Schweiz Med Forum* 2008; 8: 116-123

## Isotrétinoïne administré par voie orale dans le traitement de l'acné : Pharmacovigilance - Mise à jour

Swissmedic publie par la présente une synthèse actualisée sur l'indication, l'utilisation et les effets indésirables, en particulier les troubles psychiatriques et certaines réactions cutanées graves mais rares, de l'isotrétinoïne administré par voie orale.

### 1. Indications / Possibilités d'emploi

L'isotrétinoïne [3] est autorisé pour le traitement des acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cycles thérapeutiques standard adéquats avec des antibiotiques systémiques et des produits à usage local.



L'isotrétinoïne est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer [2].

Catégorie de vente : **A**, c'est-à-dire remise sur ordonnance médicale non renouvelable.

## 2. Troubles psychiatriques

Entre 1990, année de la création du centre national de pharmacovigilance, et septembre 2010, Swissmedic a reçu plus de 40'000 annonces d'effets indésirables suspectés de médicaments. Ces dernières années, Swissmedic en a reçu en moyenne 4'000 par an, tous médicaments confondus.

En septembre 2010, Swissmedic avait reçu au total 501 annonces (Graphique A) faisant état de 1'025 effets indésirables suspectés liés à l'isotrétinoïne administrée par voie orale, soit en moyenne deux effets indésirables par annonce.

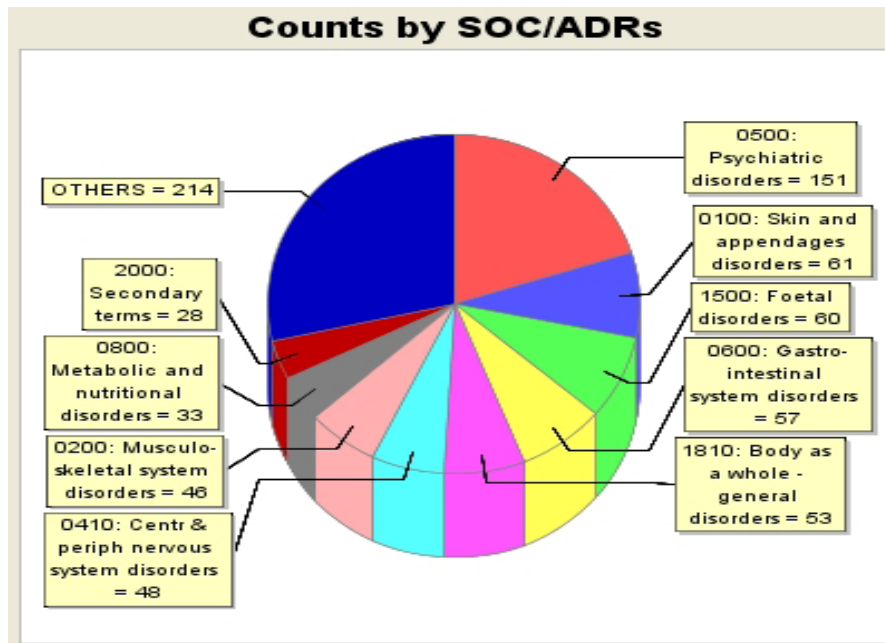
Le graphique A montre que la plupart des effets indésirables rapportés dans les 501 annonces concernent principalement les 5 classes d'organes suivantes (SOC / WHO Adverse Reaction Terminology) :

- Troubles psychiatriques
- Affections de la peau et des tissus cutanés annexes
- Maladies fœtales
- Affections du système gastro-intestinal
- Corps dans son ensemble – affections générales

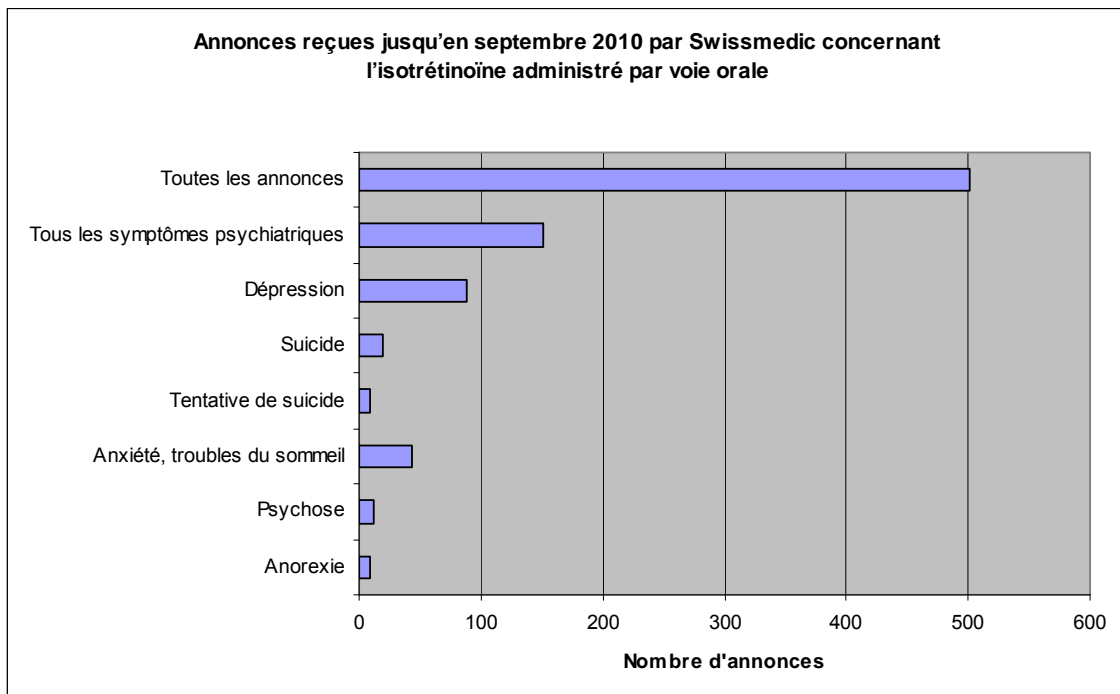
Les effets indésirables de médicaments regroupés dans la catégorie « Autres » ne sont quant à eux pas spécifiés plus avant.

Depuis le dernier communiqué sur l'isotrétinoïne oral publié sur le site web de Swissmedic en 2008 [1], 42 nouvelles annonces d'effets indésirables suspectés ont été reçues. 6 concernaient des symptômes psychiatriques, dont 4 dépressions et une dépression avec tendance suicidaire. Mais aucune de ces annonces reçues entre 2008 et 2010 ne faisait état de suicide ou de tentatives de suicide.

Graphique A :



Graphique B :



Sur les 501 annonces reçues au total, 151 faisaient état de symptômes psychiatriques : des cas de dépression, d'anxiété et de troubles du sommeil étaient rapportés dans 133 d'entre elles, des tentatives de suicide dans 9 cas et un suicide dans 20 cas (cf. graphique B). Dans la moitié de ces 20 annonces, un lien de causalité entre la prise d'isotrétinoïne et le suicide peut être envisagé en raison du rapport temporel, mais dans les autres cas, ce lien semble moins probable.

Les annonces spontanées cumulées (cf. graphique B) ne permettent de déterminer ni la fréquence des effets indésirables psychiatriques, ni un lien de causalité certain entre les symptômes dépressifs et la prise d'isotrétinoïne. De tels rapports représentent cependant une part non négligeable des annonces spontanées concernant l'isotrétinoïne. Leur évaluation exige la prise en considération de nombreux facteurs tels que l'âge des patients à qui le traitement est prescrit (jeunes adultes et adolescents), la raison du traitement, sa durée, sa posologie et son résultat.

D'un point de vue épidémiologique, aucun lien de cause à effet entre les troubles psychiatriques et l'isotrétinoïne n'a pu à ce jour être établi.

### 3. Réactions cutanées graves mais rares

Dans le cadre des activités de surveillance post-marketing menées à l'échelle internationale, de rares cas de réactions cutanées graves liées à la prise d'isotrétinoïne par voie orale ont été annoncés, telles que l'érythème exsudatif multiforme (EEM), le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell). Ces effets indésirables peuvent être graves et entraîner une hospitalisation, une invalidité, des états potentiellement mortels voire un décès.

De telles réactions cutanées graves surviennent généralement au cours des 4 premières semaines de traitement et sont souvent associées à de fortes fièvres, des maux de gorge, des malaises et des atteintes des muqueuses. Les symptômes cutanés initiaux

sont la plupart du temps des rougeurs non caractéristiques et éventuellement douloureuses à la palpation, qui peuvent évoluer en vésicules en quelques heures. Aussi les patients doivent-ils être particulièrement attentifs à l'apparition de tels symptômes précoces pendant les 4 premières semaines de leur traitement. Le cas échéant, il peut être nécessaire d'interrompre la prise d'isotrétinoïne par voie orale.

Une mise à jour correspondante a été introduite dans l'information professionnelle [2] des préparations à base d'isotrétinoïne administrées par voie orale (sous les rubriques « Mises en garde et précautions » et « Effets indésirables »). Les professionnels de la santé ont en outre été informés de ce risque au moyen d'une « Healthcare Professional Communication » (HPC) qui leur a été adressée par le fabricant initial [3]. Enfin, Swissmedic a fait publier par le biais des associations faitières des médecins et des pharmaciens un article qui reprenait le contenu de la HPC et qui concernait à la fois la préparation originale et ses génériques.

### 4. Conclusions

Swissmedic rappelle que les préparations à base d'isotrétinoïne administrées par voie orale ne doivent être prescrites que par des médecins ou sous la surveillance de médecins ayant l'expérience de l'administration de rétinoïdes systémiques dans le traitement de l'acné sévère et possédant des connaissances approfondies des risques liés au traitement par l'isotrétinoïne et des contrôles qui s'imposent.

Il est en outre indispensable que les médecins soient attentifs aux premiers signes éventuels de dépression et/ou d'autres symptômes afin de pouvoir les déceler le plus précocement possible, en particulier chez les patients qui ont déjà présenté dans le passé des troubles psychiatriques. Le cas échéant, il peut être nécessaire de mettre en place un traitement antidépresseur approprié. Il se peut également que l'arrêt de l'isotrétinoïne soit insuffisant pour diminuer les symptômes et qu'il soit nécessaire de prendre des mesures psychiatriques ou psychologiques [2].

Pour des informations exhaustives sur les mises en garde, les mesures de précaution (téatogénicité) et les effets indésirables, Swissmedic vous renvoie à l'information professionnelle des préparations à base d'isotrétinoïne administrées par voie orale [2, 3].

Enfin, les préparations à base d'isotrétinoïne administrées par voie orale continuent de faire l'objet d'une étroite surveillance et des informations sur les annonces d'effets indésirables suspectés reçues à leur sujet sont publiées régulièrement.

#### Références :

1. <http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/00690/index.html?lang=fr>
2. Compendium suisse des médicaments : <http://www.kompndium.ch/Search.aspx?lang=fr>
3. Les préparations à base d'isotrétinoïne administrées par voie orale autorisées en Suisse sont les suivantes :
  - Curakne® 5 mg/10 mg/20 mg/40 mg / Pierre Fabre (Suisse) SA
  - Isotretinoin-Mepha® 10/20/40 / Mepha Pharma SA
  - Liderma® / Teva Pharma SA
  - Roaccutan® Capsules / Roche Pharma (Suisse) SA (cf. aussi « Healthcare Professional Communication » de la société Roche datée de février 2010 <http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/0091/00092/01209/index.html?lang=fr>)
  - Tretinac® / Spirig Pharma SA

### Clusters et problèmes de qualité au quotidien

La détection de signaux - effets indésirables inattendus (type /fréquence/intensité) liés à certains médicaments (EI) - peut s'avérer particulièrement difficile lorsque la liste des EI connus d'un médicament est déjà longue. C'est un élément important à prendre en compte dans le cadre de l'approche observationnelle de la pharmacovigilance qui consiste en l'observation de la tolérance médicamenteuse en situation réelle dans les conditions de son utilisation par les patients.

Les **clusters** sont des séries de cas similaires rapportés de façon simultanée ou par une institution. Ils comportent des paires mères enfants présentant tous deux une réaction, une fratrie dont l'exposition est identique, plusieurs annonces concernant le même patient, plusieurs annonces identiques du même annonceur. Toute augmentation inexplicable de la fréquence d'un EI implique la mise en route rapide d'investigations soigneuses pour détecter un problème de qualité potentiel du médicament et prendre des mesures préventives aussi tôt que possible. L'analyse de clusters peut également être utilisée pour l'analyse de groupes de patients présentant une augmentation modérée de risques bien connus. Ce point est spécialement important pour l'identification de signaux concernant les médicaments antinéoplasiques qui déclenchent généralement de nombreux EI plus ou moins sévères.

Nous rapportons ici deux séries de cas liés d'une part à la prescription d'antinéoplasiques, d'autres part d'immunoglobulines.

#### Fluorouracile (5FU)

Sa toxicité est bien connue, dépendant de la dose, du mode d'administration (injection ou perfusion) et de l'état général du patient. Les effets secondaires les plus fréquents sont gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, mucite, stomatite, anorexie), cutanés (alopécie, érythème palmo-plantaire) et médullaires (pancytopenie, aplasie).

Près d'un patient sur trois présente des effets secondaires sévères nécessitant une diminution des doses administrées. On a démontré récemment qu'ils étaient plus marqués en cas de prédisposition génétique [1] (variants de la dihydropyrimidine déshydrogénase et/ou de la thymidilate synthétase) et peuvent toucher jusqu'à 37 % des patients dans le cadre d'une radio-chimiothérapie [2].

Nous décrivons ici brièvement les cas, déclarés en quelques jours, de quatre patients ayant développé de manière inattendue des signes importants de toxicité (peau et muqueuses digestives) après administration de 5FU dans le cadre d'un protocole classique de radio-chimiothérapie, ayant, pour deux

d'entre eux, nécessité une hospitalisation. Ces quatre cas ont été annoncés par le même établissement hospitalier spécialisé au cours de la même période dans le cadre d'une même pathologie : adénocarcinome rectal (de grade T3N1M0). Les contrôles suivants ont été réalisés :

- Doses administrées conformes (1000 mg/m<sup>2</sup>/j de 5FU pendant 4 jours) et dosimétrie (45Gy),
- Protocole de fabrication du médicament et certificat d'analyse contrôlés,
- Modalités de stockage et de transport (par monitoring continu de la température) sans particularité,
- Eléments du contrôle de qualité du lot concerné revus (avec analyse en parallèle des échantillons utilisés et ceux conservés en sérothèque et comportant la recherche de Fluoracétaldéhyde).

Une exposition solaire éventuelle de la zone irradiée (la photosensibilisation est un effet secondaire connu) chez les patients concernés a été exclue. Enfin, on note l'absence de tout effet secondaire chez 20 à 25 autres patients ayant été traités selon le même protocole avec le même lot de médicaments et qu'aucune autre annonce de tiers ne nous a été transmise.

Un problème de stabilité du médicament a été suspecté, mais n'a pas été confirmé. Ce problème reste donc encore aujourd'hui inexpliqué.

En pratique, les unités délivrées du lot concerné ont été rappelées et le reste a été bloqué jusqu'à obtention des résultats des contrôles effectués.

### **Immunoglobulines humaines**

Dans le cas présent, le problème a été dépisté en partie par le biais d'un cluster au sens strict tel qu'explicité précédemment. Les accidents thromboemboliques (ATE) sont a priori un effet indésirable (EI) connu de ce produit plasmatisé, ayant vraisemblablement pour mécanisme sous-jacent l'augmentation de la viscosité sanguine et qui, bien que rares, sont souvent relativement graves (infarctus du myocarde, accident

vasculaire cérébral ou embolie pulmonaire, p. ex.).

On a calculé sur la base du ratio entre le nombre d'annonces spontanées reçues dans le monde et la quantité de produit vendue qu'il y avait eu triplement du taux d'annonces en 2008 par rapport aux chiffres plutôt constants des années 2005 à 2007, puis un nouveau triplement en 2010. Mais en raison du grand nombre de facteurs inconnus ayant pu y contribuer, les calculs d'incidence à partir des annonces spontanées sont discutables, en particulier lorsque, comme dans le cas présent, les EI sont rares avec une incidence élevée des cofacteurs impliqués.

En août 2010, un « vrai » petit cluster d'annonces en provenance de l'étranger a renforcé le signal, ce qui a déclenché de nouvelles investigations sur la qualité, sachant que la présence dans le produit fini de quantités même faibles de protéines influant sur la cascade de la coagulation peut être responsable d'une élévation du taux d'ATE. En l'occurrence, la contribution du facteur XI a été envisagée, bien qu'elle n'ait pu être démontrée à ce jour. Sachant que plusieurs lots issus de plusieurs sites de production étaient associés à des taux d'ATE différents, le procédé de fabrication et de récentes modifications, notamment de nouveaux sites de production ainsi que de nouveaux appareils et procédés, ont été suspectés. Le fractionnement et le nettoyage en particulier ont été soupçonnés. En effet, un procédé présentant un faible rendement mais permettant d'obtenir un produit de grande pureté a été remplacé par un autre dont le rendement était plus élevé. Soulignons que, dans les deux cas, les spécifications de la Pharmacopée européenne comportant une Monographie des Immunoglobulines humaines étaient respectées.

La cause principale et les facteurs activateurs de la coagulation impliqués n'ayant pu être déterminés avec certitude et suffisamment rapidement malgré les différentes techniques analytiques employées, il a été décidé en septembre 2010 par précaution de retirer du



marché tous les lots du produit, ce retrait ayant également été opéré en Suisse jusque chez les patients. Et force a été de constater que pendant toute la période concernée, aucune annonce d'ATE n'a été reçue en Suisse.

Ce deuxième exemple illustre le cas relativement rare où les taux d'annonces, dans le cadre d'un système d'annonces spontanées, peut fournir des indications précieuses sur un problème encore inconnu, malgré les nombreux facteurs inconnus qui influent sur le système et, par conséquent, le grand scepticisme vis-à-vis des incidences estimées. La condition est toutefois, comme dans le cas présent, que les taux aient été auparavant relativement stables et que la publication trop précoce d'articles dans les médias ne les ait pas influencés.

La complexité grandissante des procédés de fabrication et leur répartition sur plusieurs sites pour un seul et même produit compliquent souvent considérablement l'identification de la cause principale. Ce problème est particulièrement important avec les entreprises qui connaissent une croissance rapide ou en cas de rachat ou de fusion.

Enfin, cette histoire montre qu'il est nécessaire d'agir au niveau des critères de libération. Et bien que la Monographie existante de la Pharmacopée européenne soit manifestement insuffisante, aucune mesure n'a encore été prise ni décision quant à son éventuelle mise à jour sans doute parce que la cause exacte n'a toujours pas été identifiée avec certitude.

### Conclusion

On rappellera donc ici que toute augmentation brutale et inexplicquée (localisée ou non) du nombre d'annonces d'un EI concernant un médicament donné doit faire suspecter un problème de qualité potentiel qu'il est nécessaire d'analyser en détails. Ceci implique également la prise de toute mesure nécessaire à la protection des patients par Swissmedic, dans les délais les plus brefs (de la simple information des personnels de santé

au blocage voire au rappel de l'ensemble des lots concernés).

### Références :

1. Morel A., Boisdron-Celle M., Fey L. et al. *Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase gene single nucleotide polymorphisms on 5-fluoro-uracil tolerance in Mol. Cancer Ther.* 2006 ; 5: 2895 – 2904
2. Rödel C., Fietkau R., Keilholz L. et al. *Akuttoxizität der simultanen Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms in Strahlenther. Onkol.* 1997; 173: 415 - 421

## Discussion actuelle et état des connaissances scientifiques sur l'utilisation de psychostimulants de la famille du méthylphénidate (Ritaline®) chez les enfants, les adolescents et les adultes dans le traitement des troubles de l'attention

### Contexte

En Suisse, l'utilisation de psychostimulants de la même famille que la Ritaline® alimente depuis des années des controverses, voire des polémiques dans la presse généraliste et spécialisée. Les points qui font le plus débat sont la détermination de l'indication, le « diagnostic à la mode » du Trouble du Déficit de l'Attention/Hyperactivité (TDAH), l'utilisation à des fins de stimulation des performances et de traitement visant à calmer des enfants sans pathologie ainsi que les risques inhérents à ces médicaments, notamment le potentiel de dépendance et le renforcement possible des tendances suicidaires. Certains vont jusqu'à remettre en question les principes scientifiques fondamentaux de psychiatrie et de pharmacothérapie relatifs aux troubles psychiques et sur la base desquels (« état actuel des connaissances scientifiques et techniques ») les médicaments psychiatriques sont autorisés non seulement en Suisse mais également dans le monde entier. D'aucuns considèrent en outre que leur utilisation croissante n'est rien d'autre qu'une

utilisation abusive. Ajoutons enfin qu'une discussion identique est menée dans les pays voisins du nôtre et que certaines voix s'élèvent pour demander un encadrement plus strict de l'utilisation de la Ritaline®.

### Qu'est-ce que le méthylphénidate ?

La première préparation ayant pour principe actif le méthylphénidate a été autorisée en Suisse en 1954, sous le nom de Ritaline® ; d'autres ont ensuite été autorisées à partir de 2005. Dans un souci de simplicité, le terme unique de méthylphénidate désignera ci-après les deux formes chimiquement et pharmacologiquement très proches de la molécule que sont le méthylphénidate et le dexméthylphénidate.

La principale indication est le traitement du TDAH chez l'enfant. D'un point de vue chimique, le méthylphénidate est proche de l'amphétamine, un stimulant du système nerveux central utilisé de manière détournée par des toxicomanes et à des fins de dopage. Il existe, outre le TDAH, d'autres indications rares pour les stimulants du système nerveux central. Mais compte tenu du risque de dépendance et d'usage abusif qui lui est inhérent, en particulier en cas d'injection intraveineuse ou à de très fortes doses, le méthylphénidate est soumis à la loi sur les stupéfiants. Chez les patients souffrant de TDAH, qui prennent une dose nettement inférieure, rares sont par contre les cas décrits de dépendance ou d'usage détourné en tant que drogue. Ce dernier semble d'ailleurs concerner principalement les adultes et les adolescents qui sont également consommateurs d'autres substances. La fréquence de ces cas d'usage abusif n'est pas connue à ce jour.

### Quelles sont les conditions qui encadrent la prescription du méthylphénidate en Suisse ?

- L'indication doit être posée par un médecin ayant l'expérience de ce tableau clinique, selon des critères diagnostiques validés, scientifiquement établis et internationalement reconnus ;

- La prescription fait partie intégrante d'un programme thérapeutique global comprenant habituellement des mesures thérapeutiques d'ordre psychologique, éducatif et social ;
- Le traitement n'est pas indiqué chez tous les enfants souffrant de TDAH, en particulier chez ceux présentant des symptômes dus à des facteurs environnementaux secondaires et/ou à d'autres troubles psychiatriques ;
- Le médicament ne doit pas être utilisé pour soigner les états de fatigue normaux ;
- Après une interruption de traitement (p. ex. pendant les vacances scolaires), il est nécessaire de vérifier si le traitement est encore justifié ;
- Une partie des enfants atteints de TDAH en présente encore les symptômes à l'âge adulte. Un traitement ne peut être mis en place chez des adultes que si les symptômes sont apparus dès l'enfance.

### Quel est le rôle de Swissmedic ?

- Swissmedic a délivré l'*autorisation de mise sur le marché* à l'aune de critères internationalement reconnus.
- Les *informations professionnelles et celles destinées aux patients* sont régulièrement mises à jour, la dernière actualisation datant de 2010. Swissmedic pose à cet égard des exigences strictes. Quant aux mesures d'harmonisation introduites en 2009 dans l'UE, elles ont également été appliquées en Suisse. Swissmedic suit attentivement les données publiées dans la littérature scientifique.
- *Surveillance du marché* : Comme pour les nouveaux médicaments, les entreprises sont tenues de remettre à Swissmedic des *rapports annuels sur la sécurité*. Le profil des effets indésirables rapportés dans les *déclarations spontanées d'EI suspectés* reçues de Suisse correspond à celui décrit en détail dans l'information sur le médicament. Conformément à ce qui est attendu,

les effets sur le psychisme et le système nerveux sont les plus fréquemment rapportés. En revanche, des conséquences graves telles qu'une hospitalisation sont rares. Enfin, dans ce rapport, le titulaire de l'autorisation doit également fournir des données sur les ventes.

- *Mesures d'information* : Swissmedic a rappelé à plusieurs reprises, notamment sur son site web, les principes de l'utilisation appropriée de ces préparations. Ainsi, en août 2010, l'institut a mis en ligne sur son site un document intitulé « *Questions - réponses sur l'utilisation appropriée des préparations à base de méthylphénidate* » : <http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/01375/index.html?lang=fr>
- *Importation ou exportation illégale* : Ces envois sont retenus et détruits par les douanes à la demande de Swissmedic.

## Réactions d'hypersensibilité au fer injecté par voie intraveineuse : Données de pharmacovigilance et revue de la littérature\*

### Introduction

#### Traitement de la carence en fer

- De nouvelles préparations à base de fer ont récemment été présentées comme plus sûres que d'autres formulations plus anciennes.
- Les médias consacrent davantage d'articles aux troubles de la carence en fer.
- Les praticiens pourraient de ce fait être plus enclins à prescrire une administration de fer par voie intraveineuse.

### But de l'essai clinique

Effectuer une revue des données de sécurité des deux préparations administrées par voie intraveineuse actuellement autorisées en Suisse, le fer saccharose (Venofer®) et le carboxymaltose ferrique (Ferinject®).

### Méthodes

#### Design de l'étude

1. Revue systématique de la littérature publiée entre 2000 et 2010 : essais portant sur la sécurité du fer ou incluant de telles données.
2. Analyse descriptive des données de pharmacovigilance de Swissmedic (1990 - fév. 2010) sur les réactions anaphylactoïdes sévères, c.-à-d. potentiellement mortelles ou ayant entraîné une hospitalisation.

### Résultats

#### Revue de la littérature

- 30 essais cliniques (7'248 patients) ont été identifiés, parmi lesquels 6 portaient spécifiquement sur la sécurité.
- L'indication la plus fréquente était l'insuffisance rénale chronique (14 essais cliniques).
- Dans 21 essais cliniques (5'366 patients), aucune réaction d'hypersensibilité sévère n'a été observée.
- Dans 9 essais cliniques (1'882 patients), l'incidence des réactions d'hypersensibilité sévères était < 1 % des doses administrées.
- Aucun décès n'a été rapporté.
- Lors d'un essai clinique on a observé une nette influence de la dose sur l'incidence des réactions d'hypersensibilité graves.

### Données de pharmacovigilance suisses (Swissmedic)

- **Venofer®**: 34 réactions anaphylactoïdes graves en 20 ans (parmi 66 réactions anaphylactiques, pour un total de 235 effets indésirables rapportés).
- **Ferinject®**: 19 réactions anaphylactoïdes graves en 2 ans et 3 mois (parmi 114 réactions anaphylactiques, pour un total de 257 effets indésirables rapportés).
- Avec les deux médicaments, > 85 % des réactions anaphylactoïdes graves sont survenues chez des femmes âgées en moyenne de 35 à 40 ans.
- Aucun décès n'a été rapporté.

- Laisser un intervalle de temps suffisant entre les administrations
- Garantir la prise immédiate de mesures de réanimation, et en premier lieu la disponibilité d'adrénaline.

\* D. Renard<sup>1</sup>, Sift Carter R<sup>3</sup>, F. Livio<sup>1</sup>, T. Buclin<sup>1</sup>, B. Favrat<sup>2</sup>, J. Biollaz<sup>1</sup>




<sup>1</sup> Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques  
<sup>2</sup> Policlinique médicale universitaire

CHUV - Hôpital Universitaire, Lausanne (Suisse)

<sup>3</sup> Swissmedic, Institut Suisse des produits thérapeutiques, Hallerstrasse 7, 3000 Berne

### Conclusions

1. Bien que l'incidence globale des réactions d'hypersensibilité graves semble faible, il manque des études ayant un design approprié. La sécurité reste un problème en cas d'exposition importante de la population.
2. Le plus grand nombre de rapports de pharmacovigilance concernant le carboxymaltose ferrique (Ferinject®) pourrait indiquer une plus forte incidence de réactions anaphylactoïdes graves. Cette tendance mérite cependant d'être interprétée avec précaution, compte tenu de l'hétérogénéité connue des annonces. Les données de pharmacovigilance colligées depuis février 2010 nous donneront une vision plus juste du phénomène.

### Implications pour la pratique

1. Le traitement par voie orale doit rester le traitement de première intention, sauf pour les patients sous érythropoïétine ou souffrant d'une maladie inflammatoire de l'intestin.
2. En cas d'indication donnée pour des perfusions intraveineuses de fer :
  - Minimiser la posologie
  - Maximiser le temps de perfusion

### III: Congrès

#### Revue périodique des questions de vaccinovigilance par le Human Medicines Expert Committee (HMEC) de Swissmedic

Le Human Medicines Expert Committee (HMEC) est le comité scientifique et clinique consultatif de Swissmedic. Cette année, Swissmedic a convié les experts en vaccinologie du HMEC à se réunir régulièrement et au besoin ponctuellement pour faire le point sur les questions actuelles de vaccinovigilance en Suisse.

En juillet 2010, Swissmedic a publié le « Rapport final : Analyse de la base de données PaniFlow® sur les effets indésirables suspectés survenant après la vaccination contre la grippe pandémique (H1N1) 2009 », établi à partir de plus de 500 déclarations enregistrées dans PaniFlow®.

Les experts en vaccinologie du HMEC se sont réunis le 6 juillet 2010 afin de passer en revue le rapport final et donner un second avis de manière confidentielle sur l'évaluation de la relation de causalité des déclarations d'effets indésirables sévères ou inattendus présentant un intérêt particulier. Le HMEC a ensuite publié un communiqué, dans lequel il a conclu que les données disponibles ne soulevaient aucun nouveau motif d'inquiétude par rapport à la sécurité des vaccins pandémiques. Swissmedic continue cependant à colliger les informations de suivi qui ont trait à de nouvelles déclarations ou à des déclarations déjà enregistrées (concernant par exemple l'évolution des cas). Ajoutons qu'une suspicion d'effet indésirable lié à un médicament peut être déclarée en tout temps sans limite de délai.

Lien vers la version française du rapport final et du communiqué du HMEC :  
<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/01315/index.html?lang=fr>

#### 3ème Journée suisse d'hémovigilance : plus de 100 participants

La 3ème Journée suisse d'hémovigilance s'est déroulée le 26 août 2010 au BEA Expo, à Berne.

Cette rencontre a été organisée par Swissmedic principalement pour les responsables de l'hémovigilance des hôpitaux qui effectuent des transfusions, mais également pour d'autres acteurs-clés des catégories professionnelles qui interviennent dans la chaîne transfusionnelle (en part. personnel de laboratoire et de soins). Ainsi, cette journée a rassemblé à notre plus grande satisfaction plus de 100 personnes. Les interventions des orateurs suisses et étrangers avaient été classées en 4 parties thématiques qui avaient trait aux développements actuels et futurs en hémovigilance, aux mesures préventives et à divers aspects de la sécurité transfusionnelle.

Le Prof. René de Vries, président de l'International Haemovigilance Network (IHN), a commencé la journée par une revue des développements internationaux en hémovigilance.

Au plan national, la contamination bactérienne des concentrés plaquettaires est au centre de nos préoccupations, car les données suisses et internationales d'hémovigilance montrent toutes que ces produits représentent le principal risque résiduel transfusionnel. Mais, depuis fin 2009, un procédé d'inactivation des agents pathogènes dans les concentrés plaquettaires est disponible en



Suisse ; il est actuellement en cours d'introduction. Les premières expériences sont concluantes, et le procédé sera appliqué en routine dans les premiers centres de transfusion sanguine dès janvier 2011.

Autres thèmes d'actualité abordés lors de cette journée :

- Méthodes de dépistage pour la prévention des infections virales transmises par transfusion
- Mise à jour des connaissances sur le TRALI (syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnelle), une réaction transfusionnelle potentiellement mortelle. Les données d'hémovigilance ont contribué à ce que des mesures préventives spécifiques soient introduites en Suisse en 2007 (la stratégie du „ Male Plasma only » [1])
- La mise en place et les tâches des divers comités transfusionnels (hospitaliers et régionaux)
- Rapport sur l'expérience d'introduction du « bedside test » [2] dans un hôpital
- Le rôle du personnel de soins dans l'hémovigilance
- Les nouveaux dangers susceptibles d'entraver l'approvisionnement en produits sanguins et/ou leur sécurité illustrés à la lumière de la maladie de Chagas.

La journée s'est achevée sur une présentation intitulée « Indicators for safety and appropriate use of blood components », qui faisait le point sur les défis qui se poseront à l'avenir en matière d'hémovigilance.

Toutes les présentations, de nombreuses diapositives de même que le Rapport annuel sur l'hémovigilance 2009 peuvent être téléchargés sur notre site web :

Journée d'hémovigilance du 26.08.2010 :

<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00159/00160/00438/index.html?lang=fr>

Rapport hémovigilance 2009 :

<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00159/00160/00437/index.html?lang=fr>

1. *cf. Rapports annuels sur l'hémovigilance 2007 et 2008*
2. *Brève explication du « bedside test » : Il s'agit d'une vérification pré-transfusionnelle effectuée avant la transfusion sur le lieu de son administration, c.-à-d. au lit du patient. Elle permet de confirmer/contrôler le groupe sanguin ABO du receveur et constitue le dernier rempart contre une transfusion ABO incompatible qui pourrait être due, par exemple, à une erreur d'identification. En Suisse, ce test n'est pas légalement obligatoire, mais de nombreux hôpitaux ont décidé volontairement de l'effectuer.*

## 26th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management - Brighton, R-U, du 19 au 22 août 2010

Les nombreuses interventions et autres séminaires, très diversifiés et regroupés par thème, pouvaient parfaitement s'adresser aux personnes n'étant pas spécialisées dans l'épidémiologie. Entre 6 et 7 « Concurrent Sessions » par jour étaient proposées sur différents thèmes.

Les points suivants seront abordés plus en détail :

- Grippe pandémique / vaccins H1N1
- Gestion des risques et communication
- Détection des signaux
- Contraceptifs oraux
- Qualité des études pharmaco-épidémiologiques

### 1. Grippe pandémique H1N1

Si la grippe H1N1 a suscité un grand nombre d'interventions, le « Hot Topic » de l'année lui a également été consacré. À noter, les résultats d'études suivants :

À Taïwan, après une immunisation massive (15 millions de vaccins), les paralysies faciales (Bell's Palsy) et les réactions anaphylactiques graves ont été plus fréquentes que dans d'autres pays. Une analyse approfondie des incidences de base a révélé qu'elles étaient plus élevées à Taïwan pour les deux pathologies précitées que dans les pays de référence.

Cet exemple montre une nouvelle fois que la prudence est de mise lors de l'interprétation de résultats d'études et en particulier de la comparaison de données provenant de sources différentes (\*32).

En Grande-Bretagne, les résultats d'une étude (GPRD) ont permis de conclure au succès des campagnes d'immunisation. Pendant les 7 premières semaines, ce sont surtout les personnes appartenant à des groupes à risques précis qui ont été vaccinées. La probabilité de se faire vacciner contre la grippe H1N1 s'est révélée croître considérablement avec le nombre de maladies chroniques. Comparée aux personnes ne présentant qu'un seul facteur de risque, cette probabilité était en effet env. 2,5 fois plus élevée pour les patients présentant 2 facteurs de risques et 5,5 fois plus élevée pour ceux faisant état de 4 facteurs de risques (\*31).

Aux Etats-Unis, un « Surveillance Project » (Early Access Data) a révélé que le profil d'effets secondaires des vaccins utilisés contre la grippe H1N1 était comparable à celui de la vaccination saisonnière contre la grippe, notamment en ce qui concerne les effets secondaires graves (\*33).

Par ailleurs, le « Hot Topic » a permis de mettre en évidence les faits suivants :

- La pandémie a été modérée, elle a touché l'Europe pendant l'été et a entraîné moins de décès qu'attendu.
- Un tiers des patients décédés étaient plutôt jeunes et ne souffraient d'aucune maladie concomitante.
- La population asiatique et africaine ou afro-américaine a été plus souvent touchée par la grippe H1N1 avec issue fatale que les Européens. Les raisons de ce phénomène ne sont pas encore connues.
- Les écoles étaient le principal lieu de transmission.
- Nous étions pour la première fois préparés à une pandémie (les vaccins étaient disponibles).
- Les autorités ont parfois réagi avec trop de précipitation ou trop tard.
- Les médias ont souvent propagé la panique et jonglé avec la peur de la population.

- De meilleures informations plus objectives, même de revues spécialisées de qualité ont été revendiquées.
- Le conflit d'intérêts a été vivement discuté ; trop de personnes - notamment à l'OMS - (scientifiques issus des secteurs de la médecine et de l'industrie) susceptibles d'avoir un intérêt à promouvoir l'utilisation des vaccins, étaient impliquées dans les décisions et les directives.

## 2. Gestion des risques et communication

L'impact des DHPC (Direct Healthcare Professional Communication) et des « Dear Doctor Letter » a été discuté.

Des études ont révélé au Royaume-Uni et aux Pays-Bas qu'un tiers seulement de tous les médecins interrogés indiquaient prendre des mesures suite à une « Dear Doctor Letter », en modifiant p. ex. leurs habitudes de prescription, en discutant avec leurs patients ou en arrêtant le traitement avec un médicament.

Une étude néerlandaise a également montré que les DHPC n'influaient que sur la prescription des médicaments habituellement prescrits par les médecins. Un quart seulement des DHPC entraînait une modification de l'utilisation des médicaments. Les DHPC répétées ou celles se référant aux restrictions d'un médicament n'avaient qu'un effet à très court terme (\*24).

Il a également été mis en évidence que les médias avaient plus d'impact sur l'utilisation des médicaments que les communiqués des autorités (\*312).

## 3. Détection des signaux

La détection des signaux est un sujet toujours d'actualité. Un porte-parole de l'EMA a souligné qu'une méthode plus précise de reconnaissance que celle qu'utilise actuellement l'Agence était certes possible mais pas avec les faibles ressources actuelles (Keynote Address ; Thomas Lönngren).

Des analyses du système AERS (Adverse Event Reporting System de la FDA) ont montré qu'éliminer les effets secondaires non graves accroissait la probabilité de percevoir un signal et que les méthodes de détection des signaux devaient être repensées (\*528).

## 4. Contraceptifs oraux (CO)

Selon une étude prospective contrôlée à long terme réalisée dans sept pays européens (59'510 participants), les utilisatrices de drospirénone/d'éthinylestradiol sont moins souvent amenées à prendre des médicaments antihypertenseurs que les femmes utilisant d'autres contraceptifs (\*548). Des études supplémentaires doivent permettre d'en déterminer les causes.

Une étude de cohorte prospective et contrôlée réalisée aux Etats-Unis et dans divers pays européens (65'000 participants) a conclu que les utilisatrices européennes et américaines de CO ne se distinguaient quasiment pas dans leurs caractéristiques démographiques. On remarque toutefois que les Américaines prennent nettement plus souvent d'autres médicaments, notamment des psychotropes (généralement des ISRS) que les Européennes (24,9 % contre 12,0 %), ce qui s'accompagne d'un potentiel d'interactions plus élevé (\*569).

## 5. Qualité des études pharmaco-épidémiologiques

La question de savoir si les nombreuses études pharmaco-épidémiologiques n'ont pas un impact plus nuisible qu'utile sur la prise de décision des autorités a été très vivement discutée. L'appel à une amélioration de la qualité, à des méthodes compréhensibles et plus transparentes tout en réduisant leur nombre était sans équivoque. Les plupart des personnes présentes n'étaient cependant pas d'avis que les exigences applicables aux publications devaient être renforcées.

\* Numéro des résumés de „ *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* , Volume 19, Supplement 1, August 2010 »

## Colloque pour l'industrie pharmaceutique : médicaments et communication

Swissmedic a organisé en juin 2010 un colloque destiné à l'industrie pharmaceutique, axé principalement sur l'échange efficace d'informations et la coopération entre les titulaires d'autorisation et Swissmedic dans le domaine de la sécurité des médicaments.

Cette rencontre a permis d'aborder les 4 thématiques suivantes :

### 1. Aspects réglementaires généraux

Des experts de Swissmedic ont expliqué les fondements scientifiques et légaux des PSUR (rapports périodiques sur la sécurité des médicaments), des PPV (plans de pharmacovigilance) et des HPC (Healthcare Professional Communications). Ces interventions ont p. ex. été l'occasion de faire remarquer que, si les exigences administratives et d'ordre chronologique des PSUR étaient souvent respectées, la qualité parfois insuffisante de la documentation rendait l'évaluation difficile.

Sur le thème des signaux internationaux, les orateurs ont présenté la collaboration des autorités entre différents pays ou divers départements. Dans ce contexte a été souligné le rôle du titulaire de l'autorisation, qui est tenu de fournir des analyses de données et/ou des informations révisées sur ses produits : une documentation scientifiquement solide, formulée clairement et spécifique au signal facilite la prise de décision des autorités concernant les mesures requises.

La prof. Dr Karin Fattinger, médecin-chef de la Clinique Universitaire de Médecine Interne Générale de l'Hôpital de l'île de Berne, a par ailleurs montré la manière dont la sécurité des médicaments pouvait être améliorée dans les cabinets médicaux et les hôpitaux. Des indicateurs essentiels au sein des cliniques comme la fréquence des effets indésirables, celle des erreurs de médication ou les médicaments présentant un risque élevé d'effets indésirables, doivent être saisis et évalués dans le cadre du projet « Drug Event Monitoring ».

### 2. Communication sur les risques et médias

Le Dr Ragnar Lofstedt, spécialiste mondialement connu de la communication sur les risques, a expliqué, dans un exposé divertissant, l'intérêt croissant pour les analyses de risques. La vraisemblance de survenue d'un risque est ainsi mise en parallèle avec ses conséquences possibles et les valeurs individuelles issues de la pratique. Le choix de la forme de communication adaptée (expression verbale, support sélectionné, type de l'interlocuteur, neutralité et connaissances des experts) influe de façon décisive sur la perception d'un risque et la rapidité de réaction face à celui-ci.

La problématique des embolies pulmonaires découlant de la prise de pilules contraceptives, qui a suscité l'inquiétude de toute la Suisse en 2009, a été présentée à titre d'exemple récent pour illustrer une analyse de risque dans la population et les médias.

### 3. Communication concernant la sécurité des médicaments du point de vue de l'industrie pharmaceutique

Un autre exposé avait pour thème la mission de l'industrie pharmaceutique consistant à documenter rapidement et entièrement, pour protéger les patients, les éventuels risques liés à ses produits. Une transparence totale des informations à échanger entre le titulaire de l'autorisation, les autorités, les professionnels mais aussi les patients eux-mêmes, est donc souhaitée. Il a été souligné dans ce contexte que l'information destinée aux patients, si elle est juridiquement contraignante, se doit aussi d'être compréhensible pour le patient.

#### 4. Communication sur les risques liés aux vaccins

Suite aux nombreuses questions concernant les risques liés aux vaccins qui ont été posées pendant comme après la pandémie, la sécurité des vaccins a été mise en lumière. Ces produits étant généralement administrés à des personnes en bonne santé et notamment à des enfants, leur rapport bénéfice-risque revêt une importance cruciale. Il est fréquent que les évaluations de la causalité de réactions inattendues aux vaccins soient rendues difficiles par l'absence de définitions, par des imprécisions d'ordre chronologique et par des déclarations ambiguës. C'est pourquoi la qualité des données et un échange direct de ces données sont d'une importance capitale.

Ce colloque intéressant s'est achevé sur une séance de questions.



## **IV: Informations concernant la sécurité des médicaments publiées sur le site web de Swissmedic**

[HPC Quixil® : Précautions supplémentaires pour éviter le risque d'embolie gazeuse lors de l'application de colles de fibrine par pulvérisation employant un système de contrôle de la pression](#)

01.12.2010

[HPC Tisseel® : Précautions supplémentaires pour éviter le risque d'embolie gazeuse lors de l'application de colles de fibrine par pulvérisation employant un système de contrôle de la pression](#)

01.12.2010

[Pandemrix® – Narcolepsie](#)

25.11.2010

[Swissmedic élargit son réseau international](#)

08.11.2010

[Ordonnance administrative Instructions Exigences relatives à l'information sur les médicaments à usage humain, aide-mémoire Commentaires sur l'information professionnelle et aide-mémoire Commentaires sur l'information destinée aux patients](#)

02.11.2010

[Evaluation d'un risque cardiovasculaire éventuel de l'entacapone associée à la combinaison lévodopa/carbidopa dans le traitement de la maladie de Parkinson](#)

28.10.2010

[Suppression du test ALAT](#)

20.10.2010

[Actions internationales de lutte contre le commerce illégal de médicaments sur Internet](#)

14.10.2010

[Mise en garde sur le soi-disant remède miracle "Miracle Mineral Supplements \(MMS\)"](#)

13.10.2010

[Cubicin® \(daptomycine\) - Mise à jour de l'information sur la sécurité suite à des rapports de pneumonies à éosinophiles](#)

12.10.2010

[Vaccination contre les virus du papillome humain – aperçu des données de pharmacovigilance quatre ans après la mise sur le marché](#)

06.10.2010

[HPC Médicaments antidiabétiques contenant le principe actif rosiglitazone – suspension prévue de l'autorisation de mise sur le marché : Avandia®, Avandamet® ne seront plus disponibles dès le 1er décembre 2010](#)

05.10.2010

[Risque accru de convulsions fébriles chez les jeunes enfants en Australie suite à l'administration d'un vaccin contre la grippe saisonnière](#)

04.10.2010

[Vaccin anti-Rotavirus Rotarix® et invagination intestinale: résultats intermédiaires d'une étude post-marketing](#)

23.09.2010

[Octagam 5 % resp. 10%, Solution pour administration intraveineuse](#)

21.09.2010

[Risques liés aux médicaments contre l'impuissance achetés sur Internet](#)

20.09.2010

[Questions - réponses sur l'utilisation appropriée des préparations à base de méthylphénidate dans le traitement du Trouble du Déficit de l'Attention / Hyperactivité \(TDAH\)](#)

09.09.2010

[HPC Tygacil \(principe actif : tigécycline\) – mortalité accrue lors d'études cliniques comparatives](#)

09.09.2010

[Baisse des quantités d'antibiotiques vendues en 2009 par rapport aux années précédentes](#)

07.09.2010

[HPC: Parfenac crème et onguent \(Bufexamac\)](#)

07.09.2010

[Pandemrix® - Investigations de l'EMA](#)

27.08.2010

[Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine \(ARA\) et article publié dans Lancet Oncology au sujet des risques de cancer](#) 27.08.2010

[Mise en garde contre les tests VIH destinés à l'autodiagnostic](#)

12.08.2010

[Nouvelle hausse des importations illégales de médicaments – des préparations amincissantes dangereuses](#)

28.07.2010

[Gel de kétoprofène et photoallergie – Swissmedic rappelle les conditions correctes d'utilisation](#)

23.07.2010

[Perforations utérines et utilisation du système intra-utérin Mirena® – Swissmedic rappelle les mesures de précaution à observer](#) 28.06.2010

[Swissmedic met en garde contre les dangers d'utilisation abusive des préparations topiques anesthésiques](#)

25.06.2010

**La liste complète se trouve au niveau de l'adresse suivante :**

<http://www.swissmedic.ch/aktuell/00003/index.html?lang=fr>

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

► Le formulaire d'EI peut maintenant être rempli électroniquement :

[MU101\\_20\\_001f\\_FO Annonce d'effets indésirables suspectés d'un médicament \(EI\)](#)

## Contact

Si vous avez des commentaires, des questions ou des suggestions en relation avec la publication, veuillez s.v.p. utiliser les adresses suivantes : [eva.eyal@swissmedic.ch](mailto:eva.eyal@swissmedic.ch) et/ou [helena.bill@swissmedic.ch](mailto:helena.bill@swissmedic.ch).

## La rédaction :

Eva Eyal, Tippi Mak, Thomas Munz, Helena Bill

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