

Vigilance - News

Décembre 2011

Dans cette publication:

- Isotrétinoïne – Update.... 3
- Dronédarone..... 7
- LEMP – Update..... 10
- Swisstransfusion 2011.. 14
- Contact..... 22

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: Divisions Sécurité des médicaments, unité Vigilance, et Essais cliniques	12
IV: Congrès.....	14
V: Informations concernant la sécurité des médicaments publiées sur le site web de Swissmedic	21

I: Editorial

Pharmacovigilance – coopération à l'intérieur et à l'extérieur de Swissmedic

Chère lectrice, cher lecteur,

La surveillance des médicaments n'est pas assurée par la seule division Sécurité des médicaments. En effet, d'autres secteurs y participent grâce à différentes interfaces et coopérations à l'intérieur et à l'extérieur de Swissmedic.

L'article sur les tâches incombant à la division Essais cliniques dans le cadre du traitement des annonces de SUSAR (cf. définition qui est donnée) décrit la manière dont les divisions de Swissmedic se complètent. Aussi tenons-nous à remercier par la présente tous ceux qui apportent chaque jour leur pierre à l'édifice de la pharmacovigilance.

Soulignons en outre la contribution essentielle des collaborateurs des centres régionaux de pharmacovigilance intégrés aux hôpitaux universitaires et à l'hôpital régional du Tessin, à qui nous adressons également nos remerciements.

Une autre coopération aussi importante que fructueuse a vu le jour les 8 et 9 septembre 2011, à Fribourg, lors de la première réunion organisée conjointement par l'Association Suisse de Médecine Transfusionnelle (ASMT), le Service de Transfusion CRS Suisse et Swissmedic (cf. Rapport sur la réunion annuelle Swisstransfusion 2011).

Pour ce qui est des signaux de sécurité internationaux, la disponibilité des bases de données de l'Uppsala Monitoring Center (UMC) mais aussi et surtout la collaboration et l'échange d'informations avec d'autres autorités, telles que nos partenaires MoU¹, ainsi que, dans la mesure du possible, avec l'EMA (European Medicines Agency) sont essentiels, comme l'ont montré récemment les problèmes rencontrés avec les préparations à base de nimésulide et les cas de LEMP (leuco-encéphalopathie multifocale progressive) survenus sous natalizumab.

Par ailleurs, Swissmedic travaille actuellement à un projet important visant à la mise en place de l'échange électronique d'annonces de pharmacovigilance standardisées au format E2B entre les titulaires d'autorisations et l'institut. Le point central de ce projet est le développement et l'implémentation d'un portail d'échange électronique d'annonces d'effets indésirables (EI) de médicaments entre Swissmedic et les entreprises pharmaceutiques, ainsi que la confirmation électronique de la réception de ces annonces. La procédure d'annonce des EI s'en trouvera améliorée et adaptée aux standards internationaux.

Le portail dédié à la pharmacovigilance est un instrument-clé, qui marque un premier pas en direction de l'échange de données électronique entre Swissmedic et ses partenaires externes. Ce projet nous rapproche de l'objectif stratégique de Swissmedic en matière de communication avec les parties prenantes.

Enfin, parce que nous tenons à rester en contact avec vous, chers lecteurs, n'hésitez pas à nous faire part de vos remarques à cette adresse : vigilance@swissmedic.ch.

La rédaction

N o t e :

Les diagrammes et les tableaux ont été repris de la version originale du document, en anglais, et n'ont pas été traduits dans cette édition de Vigilance-News pour des raisons d'uniformité.

¹ MoU : Memorandum of Understanding, ou protocole d'accord, définissant les bases de l'échange d'informations entre Swissmedic et les autorités sanitaires du Canada, de l'Australie, de la Nouvelle-Zélande, du Japon, de Singapour, de l'Irlande ainsi que la FDA (Food and Drug Administration) américaine.

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

Mise à jour : les effets indésirables de l'isotrétinoïne par voie orale

Swissmedic présente ci-après une brève mise à jour des annonces d'effets indésirables (EI) de l'isotrétinoïne administrée par voie orale, qui ont été saisies dans la base nationale de données entre le 1^{er} octobre 2010 et le 30 septembre 2011. Cet article se concentre tout particulièrement sur les réactions cutanées et hépatiques graves ainsi que sur les troubles psychiatriques et les expositions aux médicaments pendant la grossesse.

Les préparations à base d'isotrétinoïne par voie orale sont autorisées en Suisse pour le traitement de formes sévères d'acné (p. ex. acné nodulaire, acné conglobata ou acné risquant de laisser des cicatrices définitives), résistantes au traitement standard antibiotique par voie systémique et topique.

Du fait du fort potentiel tératogène de la substance, ces préparations ne doivent être administrées aux femmes en âge de procréer qu'en respectant les mesures de précaution particulières qui sont décrites dans l'information professionnelle.

La bonne efficacité de ces préparations est contrebalancée par un sérieux potentiel d'effets secondaires. C'est pourquoi, il convient de restreindre leur indication et de respecter strictement les précautions mentionnées dans l'information professionnelle. Des mesures de réduction des risques ont d'ailleurs été prises régulièrement depuis la première autorisation en 1983. La dernière actualisation de l'information professionnelle, qui date de 2010, a permis d'ajouter un avertissement sur de possibles réactions cutanées sévères. Les

professionnels ont été dûment informés par une Health Professional Communication¹.

Dans ce domaine, la pharmacovigilance se concentre sur des effets indésirables graves qui ont trait à la peau, le foie et la psyché ainsi que d'éventuelles expositions pendant la grossesse.

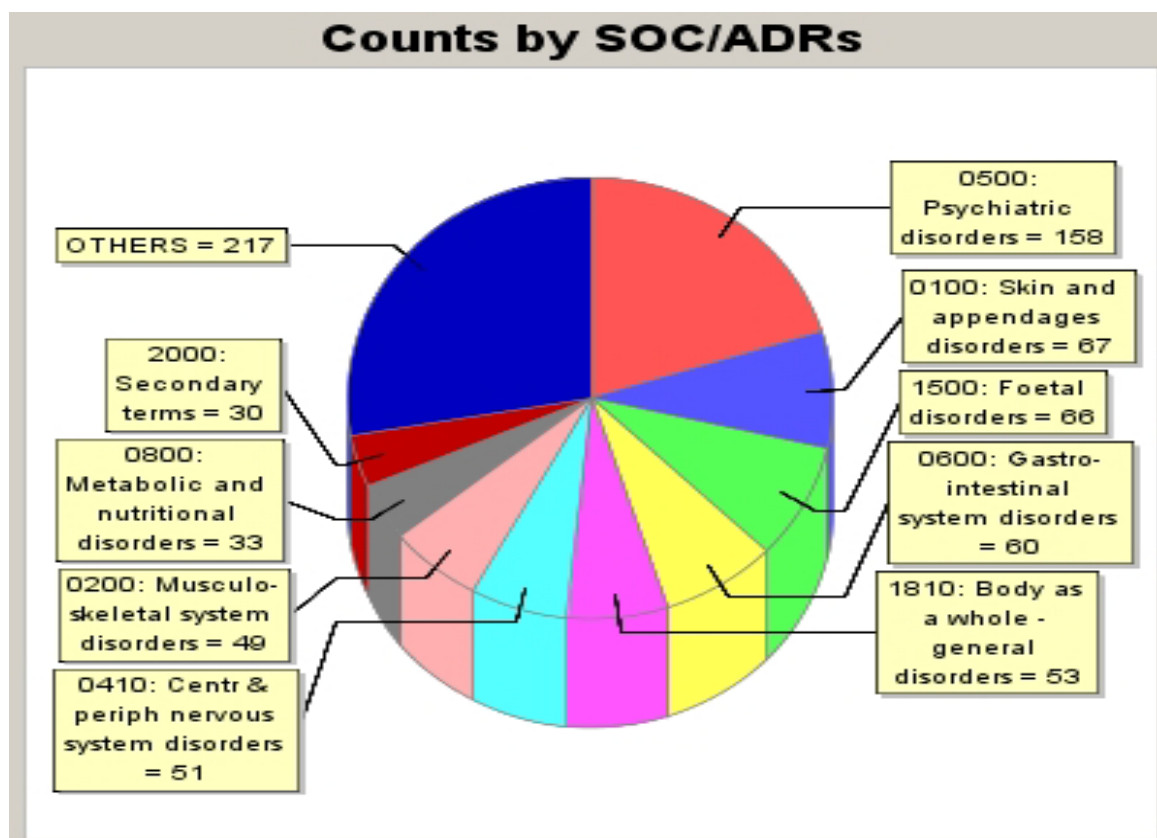
Le profil général des EI de l'isotrétinoïne annoncés en Suisse n'a pas changé depuis la dernière publication de Swissmedic en décembre 2010² : 26 nouvelles annonces d'EI relatifs à ces préparations ont été saisies dans la base nationale de données entre le 1^{er} octobre 2010 et le 30 septembre 2011, portant ainsi le total d'annonces saisies à 525. Le graphique suivant montre leur répartition entre les différentes classes d'organes (System Organ Class, SOC) :

¹

<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/01209/index.html?lang=fr>

²

<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00136/00137/01176/index.html?lang=fr>



Troubles psychiatriques

Sur les 525 annonces, environ 30 % concernent des symptômes psychiatriques.

Entre octobre 2010 et septembre 2011, 2 annonces font état d'une tentative de suicide et 1 d'un suicide effectif, ce qui porte leur total à 11 pour les tentatives de suicide et à 21 pour les suicides. Les 3 nouvelles annonces sont malheureusement très peu documentées. L'une d'elles indique une polytoxicomanie concomitante et une autre remonte à plusieurs années, ce qui fait qu'il ne peut être exclu qu'elle figure déjà dans la base de données. Si l'on constate dans les 3 cas une relation temporelle avec la prise d'isotrétinoïne, le peu d'informations disponibles ne permet pas d'établir un lien de causalité. 4 autres annonces rapportaient des dépressions.

Les annonces spontanées ne permettent ni de déterminer la fréquence des effets indésirables psychiatriques, ni de démontrer un lien de causalité définitif entre des symptômes dépressifs et un traitement par isotrétinoïne. Aucune relation avec des troubles psychiatriques ne peut en outre être déduite à ce jour des données épidémiologiques disponibles. Reste que les nombreuses annonces spontanées sur des symptômes psychiatriques envoyées au fil des ans attirent l'attention et justifient les mesures de précaution recommandées, qui invitent les patients, leurs proches et les médecins traitants à signaler immédiatement toute modification de l'état psychique et à réagir en conséquence (voir sous « Conclusion »).

Rares réactions cutanées graves

La base de données recense 67 annonces sur des réactions cutanées (soit 13 %), dont 2 font état d'érythème noueux et 1 d'une réaction cutanée plus sévère (érythrodermie) ayant nécessité une hospitalisation. Bien que rares, des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de NET (nécrolyse épidermique toxique) ont été rapportés à l'étranger. Aucune annonce de ce type n'a pour l'instant été saisie dans la base de données de Swissmedic.

Pendant la période sous revue, 6 annonces de réactions cutanées ont été reçues, mais aucune ne concernait des réactions graves.

Effets secondaires hépatiques

Les effets secondaires hépatiques représentent moins de 4 % du total des cas signalés, soit 20 annonces. Plus de la moitié font état de réactions hépatiques non graves. Certaines ont toutefois conduit à une hospitalisation et l'une d'entre elles à une défaillance hépatique ayant entraîné la mort du patient. Ce dernier avait cependant pris, en plus de l'isotrétinoïne, un autre médicament potentiellement hépatotoxique.

Une annonce a été reçue à ce propos pendant la période considérée. Elle rend compte d'un trouble non grave de la fonction hépatique.

Exposition pendant la grossesse

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

Notre base de données recense ainsi 66 annonces de ce type, dont beaucoup sont liées à une interruption de grossesse. 4 annonces concernent des nouveau-nés dont les mères avaient été traitées par

isotrétinoïne : ces enfants sont nés avec des malformations typiques de l'isotrétinoïne, qui touchent le cœur, l'ouïe et le visage.

5 expositions ont été annoncées pendant la période comprise entre octobre 2010 et septembre 2011. La grossesse a été interrompue dans 3 cas mais on ne sait pas ce qu'il est advenu dans les 2 cas restants. Aucune annonce n'a été reçue concernant des bébés nés avec une malformation, ce qui n'est pas surprenant puisque l'on sait par expérience que la grossesse est rarement menée à terme dans une telle situation. Il est donc exceptionnel que l'on puisse déduire des indications fournies dans les annonces quelles précautions n'ont pas eu d'effet et pour quelle raison.

Conclusion

Swissmedic rappelle à nouveau que les préparations à base d'isotrétinoïne par voie orale ne doivent être prescrites que par des médecins expérimentés dans l'utilisation des rétinoïdes systémiques pour le traitement de l'acné sévère, ayant des connaissances approfondies des risques liés à ce traitement et procédant aux contrôles nécessaires, ou sous la surveillance de ces médecins.

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

Eu égard au potentiel tératogène élevé de l'isotrétinoïne, les mesures de précaution

doivent être strictement respectées chez les femmes en âge de procréer.

Des informations détaillées sur les mises en garde et précautions (tératogénicité) ainsi que sur les effets indésirables sont mentionnées dans l'information professionnelle des préparations à base d'isotrétinoïne par voie orale (www.kompendum.ch). Les préparations de ce type actuellement autorisées en Suisse sont les suivantes : Roaccutan®, Curakne®, Trétinac®, Isotretinoïn-Teva® et Isotrétinoïne-Mepha®.

Les préparations à base d'isotrétinoïne par voie orale restent soumises à une surveillance étroite. Des informations seront périodiquement publiées sur les annonces reçues concernant des effets indésirables présumés et sur leur évaluation.

Nimésulide¹ : administration par voie orale

Les médicaments à base de nimésulide par voie orale sont des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) uniquement remis sur ordonnance médicale et autorisés en Suisse depuis une vingtaine d'années.

Depuis une dizaine d'années, un risque de toxicité hépatique augmenté dans le cadre du traitement par nimésulide par voie orale par rapport à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens est et reste sujet à controverse.

Afin d'améliorer la sécurité concernant les risques hépatiques chez les patients traités par des médicaments à base de nimésulide par voie orale, des mesures restrictives ont déjà été prises par le passé en Suisse. Il en est résulté des possibilités limitées d'utilisation, dont l'emploi en traitement de

deuxième intention avec la dose minimale efficace (posologie maximum : un comprimé ou un sachet contenant 100 mg de nimésulide deux fois par jour) pour la période la plus courte possible, et une durée maximale d'un épisode de traitement de 15 jours sans compter de nouvelles mises en garde avec une mention spéciale concernant les atteintes hépatiques, des contre-indications supplémentaires comme les troubles sévères de la fonction hépatique (cirrhose hépatique et ascite) et comme le traitement concomitant avec d'autres substances potentiellement hépatotoxiques.

Swissmedic a décidé dans le cadre d'une procédure de réexamen des médicaments contenant du nimésulide administré par voie orale de maintenir les indications de traitement symptomatique des douleurs aiguës et des dysménorrhées primaires. Par contre, le traitement symptomatique de l'arthrose localisée aux grandes articulations (genou, hanche) n'est désormais plus autorisé.

Par ailleurs, en juin dernier, le « Committee for Medicinal Products for Human Use » de l'EMA (European Medicines Agency) a également confirmé que le rapport bénéfice/risque restait positif dans le traitement à court terme des douleurs aiguës et des dysménorrhées primaires².

Récemment une HPC³ (Health Professional Communication) rappelant les indications autorisées, les mises en garde et précautions ainsi que les effets indésirables hépatiques a été adressée aux professionnels de la santé par les titulaires de l'autorisation des préparations Aulin® 100 et Nisulid® 100 (comprimés et granulés), d'entente avec Swissmedic. Ladite communication est également publiée dans le Bulletin des médecins suisses et le PharmaJournal.

2

<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/01712/index.html?lang=fr>

3

<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/01805/index.html?lang=fr>

¹ Les médicaments autorisés en Suisse : Aulin® 100 comprimés et sachets (granulé) ainsi que Nisulid® 100 comprimés et sachets (granulé). Voir Compendium Suisse des Médicaments : <http://www.kompendum.ch/>

Multaq® (Dronédarone) : réévaluation du rapport risque-bénéfice après signaux de sécurité hépatique, cardiaque et pulmonaire

Depuis fin 2010, la succession d'informations de sécurité faisant état de problèmes hépatiques, cardiaques et pulmonaires sous traitement de dronédarone a conduit à une série de mesures de minimisation des risques et à une réévaluation globale du rapport risque-bénéfice en Suisse et en Europe. Les conclusions de l'évaluation menée en Suisse rejoignent celles des experts européens et relèvent que le rapport risque-bénéfice reste favorable pour un groupe limité de patients présentant une fibrillation auriculaire non permanente, sans co-morbidités associées posant une contre-indication bien établie comme une insuffisance cardiaque.

La dronédarone est un médicament anti-arythmique autorisé en Suisse depuis 2009 pour le traitement de la fibrillation auriculaire. Cette affection est la forme la plus répandue des arythmies cardiaques en particulier chez les personnes âgées. Le risque de fibrillation auriculaire augmente avec l'âge et les maladies cardiaques associées. Moins de 0,5 % de la population présente une fibrillation auriculaire entre 40 et 50 ans, 5-15 % à 80 ans [1]. La classification distingue les formes paroxystique (durée de moins de 7 jours avec retour spontané en rythme sinusal, généralement après 24-48h), persistante (durée de plus de 7 jours et nécessitant le plus souvent une cardioversion électrique ou médicamenteuse) et permanente (cardioversion sans succès ou improbable).

Efficacité et sécurité lors de la mise sur le marché

Plusieurs études ont confirmé l'efficacité de la dronédarone dans la prévention de la récurrence de la fibrillation auriculaire et le ralentis-

sement de la fréquence cardiaque. Dans une étude comparative, l'efficacité de la dronédarone dans le maintien du rythme sinusal s'est toutefois révélée inférieure à celle de l'amiodarone, mais avec un profil de sécurité avantageux en particulier pour les effets secondaires thyroïdiens et neurologiques [2]. En revanche, la dronédarone n'a pas de place dans la cardioversion médicamenteuse [3].

Atteintes hépatiques

Après l'annonce en fin 2010 de deux cas d'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une transplantation hépatique en urgence chez des personnes recevant un traitement de dronédarone depuis 5 à 6 mois, une réévaluation des données disponibles a été menée. Les études expérimentales et cliniques précédant l'autorisation de mise sur le marché n'avaient pas mis en évidence de problème hépatique. La faible proportion de sujets présentant une augmentation des transaminases était similaire dans le groupe placebo et le groupe traité par dronédarone. L'information sur le médicament ne mentionnait donc ni effet secondaire hépatique, ni avertissement ou précautions d'emploi à ce sujet. L'analyse des déclarations d'atteinte hépatique après la mise sur le marché de la dronédarone a conclu dans de rares cas à une possible ou probable atteinte d'origine médicamenteuse. Bien que le mécanisme n'ait pas été clairement établi, une réaction d'idiosyncrasie est suspectée.

Le caractère imprévisible de ces réactions limite l'efficacité des mesures de réduction des risques, mais une série de précautions d'usage ont été ajoutées à l'information sur le médicament et communiquées sur le site internet de Swissmedic et par courrier aux professionnels de santé en janvier 2011.

Événements cardiovasculaires

En juillet 2011, l'étude PALLAS incluant des patients avec une fibrillation auriculaire permanente d'une durée de 6 mois et plus a dû être interrompue après l'observation d'une

augmentation significative des hospitalisations non planifiées d'origine cardiovasculaire (HR: 1,97; IC à 95 % : 1,44–2,70), des événements liés à une insuffisance cardiaque (HR: 2,16; IC à 95 % : 1,57–2,98), des accidents vasculaires cérébraux (HR: 2,32; IC à 95 % : 1,11–4,88) et des décès d'origine cardiovasculaire (HR 2,11 ; IC à 95 % : 1,00–4,49) [4].

Par son site internet et une information directe par courriel de la FMH à tous les médecins suisses concernés, Swissmedic a immédiatement communiqué une série de mesures de précautions recommandant en particulier de ne pas instaurer de nouveau traitement et de suspendre la dronédarone chez les patients en fibrillation auriculaire permanente. Une évaluation soigneuse de la fonction cardiaque était également recommandée avant le début ou la poursuite d'un traitement de dronédarone chez les patients avec une fibrillation auriculaire non permanente. Les médecins étaient par ailleurs appelés à surveiller étroitement les signes cliniques d'insuffisance cardiaque (prise de poids, oedèmes, dyspnée) et d'informer leurs patients à ce sujet afin de les détecter et de les signaler dès que possible [5]. Cette communication a été suivie de l'envoi d'une information de la compagnie (HPC) envoyée par courrier aux professionnels de santé concernés fin juillet 2011 [6].

Dans le même temps, Swissmedic a ouvert une procédure de réexamen afin de réévaluer le rapport risque-bénéfice en fonction des dernières données disponibles sur les risques hépatiques, cardio-vasculaires et pulmonaires (voir sous « Discussion et conclusion »). Sur le plan européen la procédure d'évaluation initiée en janvier 2011 suite aux risques d'atteinte hépatique a été prolongée et étendue aux risques cardio-vasculaires et pulmonaires.

Atteintes pulmonaires

La toxicité pulmonaire de l'amiodarone est bien connue. Contrairement à l'amiodarone, une toxicité pulmonaire n'a pas été observée dans les données d'expérimentation animale

pour la dronédarone. Depuis sa mise sur le marché, de rares cas d'atteinte pulmonaire interstitielle ont toutefois été signalés. La moitié des cas avait préalablement été exposée à l'amiodarone. Pour les autres, l'implication de la dronédarone a été considérée comme possible dans certains cas sans qu'une relation de causalité ne puisse clairement être établie. Des mesures de précautions sont toutefois nécessaires dans l'information sur le médicament. Le traitement de dronédarone est désormais contre-indiqué lors d'atteinte pulmonaire interstitielle et de fibrose pulmonaire ainsi qu'après un traitement d'amiodarone ayant provoqué une atteinte pulmonaire. Autrement dit, la dronédarone ne peut plus être considérée comme une alternative à l'amiodarone en cas d'atteinte pulmonaire préalable au traitement.

Résumé des mesures de minimisation des risques

L'information sur le médicament sera complétée par les mesures suivantes :

Restriction d'indication

- Maintien du rythme sinusal après une cardioversion réussie chez les patients adultes cliniquement stables atteints de fibrillation auriculaire (FA) paroxystique ou persistante
- Prescription seulement après avoir envisagé les alternatives thérapeutiques

Contre-indications

- Fibrillation auriculaire permanente
- Etat hémodynamique instable
- Antécédents d'insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque actuelle ou dysfonction systolique du ventricule gauche
- Toxicité hépatique ou pulmonaire liée à une utilisation antérieure d'amiodarone.

Surveillance

- Surveillance étroite et régulière des fonctions cardiaque, hépatique et pulmonaire au cours du traitement par dronédarone
- Arrêt du traitement de dronédarone si un patient développe une des situations qui conduirait à une contre-indication. En cas de récurrence de fibrillation auriculaire en cours de traitement, un arrêt de la dronédarone devrait être envisagé
- Réévaluation régulière du traitement lors des consultations.

Discussion et conclusion

Le cas de la dronédarone est une illustration exemplaire de la complémentarité des différentes composantes d'un système de pharmacovigilance fonctionnel. Le système de déclaration individuel d'abord a démontré une fois encore toute sa pertinence en identifiant rapidement deux cas d'atteinte hépatique très sévères, un effet secondaire rare, mais menaçant le pronostic vital, pratiquement non identifiable lors des études cliniques précédant l'autorisation de mise sur le marché. Une réévaluation de la sécurité du médicament et des mesures de précaution, avec une mise en garde dans l'information sur le médicament, ont été mises en œuvre sans délai.

Les nouvelles mesures de précautions formulées en cas d'atteinte pulmonaire ont également été mises en œuvre après une analyse des données de déclarations spontanées. Même si ces données ne permettent presque jamais d'établir clairement une relation de causalité, elles sont indispensables pour la détection des effets indésirables non connus, la formulation d'hypothèses et la mise en place de mesures améliorant la sécurité du médicament.

Les études cliniques après la mise sur le marché sont un autre élément essentiel du système de pharmacovigilance. Dans le cas présent, l'étude PALLAS visait à établir l'efficacité et la sécurité du médicament dans l'indication généralement non reconnue de la « fibrillation auriculaire permanente ». L'augmentation significative des événements cardiovasculaires observée lors des analyses

intermédiaire a conduit à l'interruption immédiate de l'étude et aux recommandations d'emploi actuelles.

La rapidité de réaction, les études et analyses complémentaires, une communication ouverte et une bonne coordination des différents acteurs du système ont permis de diffuser rapidement les mesures de sécurité essentielles et de préciser les conditions d'emploi d'un médicament qui reste utile pour un groupe de patients bien déterminé dans une affection particulièrement difficile à traiter comme la fibrillation auriculaire.

Références

1. Camm A.J. et al., *Guidelines for the management of atrial fibrillation - The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)*. *Eur Heart J*, 2010. 31(19): p. 2369-2429.
2. Le Heuzey, J.Y., et al., *A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010. 21(6): p. 597-605.
3. Touboul, P., et al., *Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study*. *Eur Heart J*, 2003. 24(16): p. 1481-7.
4. Connolly, S.J., et al., (2011) *Dronedarone in High-Risk Permanent Atrial Fibrillation*. *N Engl J Med*, DOI: 10.1056/NEJMoa1109867.
5. Swissmedic. Multaq® (dronédarone) - Risque d'accidents cardio-vasculaires chez les patients avec fibrillation auriculaire permanente - 2011. <http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/01481/index.html?lang=fr>.
6. Swissmedic. MULTAQ® (dronédarone): Risque d'événements cardiovasculaires chez les patients présentant une fibrillation auriculaire permanente - 2011. <http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/01749/index.html?lang=fr>.

**LEMP : risque identifié –
risque écarté ?**

La leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une affection démyélinisante du système nerveux central, qui entraîne dans la plupart des cas des lésions irréversibles ou qui peut avoir une issue fatale. Elle est causée par le virus JC, un virus à ADN qui appartient à la famille des polyomavirus. Décrite pour la première fois à la fin des années 1950 chez des patients atteints de tumeur du système lymphatique et de leucémie, cette infection opportuniste est devenue dans les années 1980 l'une des pathologies caractéristiques du SIDA et elle survient aujourd'hui souvent comme effet indésirable de nouveaux médicaments immunosuppresseurs puissants administrés à des patients transplantés ainsi qu'à des patients souffrant de maladie auto-immune ou de cancer. Un agent déclencheur important est le natalizumab (Tysabri®), qui est autorisé en Suisse au titre de médicament de réserve dans les formes agressives de sclérose en plaques (malgré un traitement par interféron bêta) et chez les patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère d'évolution rapide – sous réserve de mesures de précaution drastiques.

Un grand nombre de cas ont également été recensés sous rituximab (MabThera®), qui est autorisé dans le traitement du lymphome non hodgkinien et de la polyarthrite rhumatoïde résistante au traitement par des anti-TNF.

Suite à notre article publié en juin 2010 dans l'édition n°5 de la Vigilance-Newsletter, nous tenions à faire le point ici sur les premiers progrès concrets réalisés et sur diverses initiatives prises pour améliorer les connaissances sur la LEMP en général et sur son rapport avec le natalizumab en particulier.

« Transatlantic workshop: drug-related progressive multifocal leukoencephalopathy »

Il est difficile de faire des recherches sur la LEMP : d'une part il n'existe pas de modèle animal adéquat et, d'autre part, cette pathologie est heureusement rare. Pour mieux la connaître, il est par conséquent indispensable de répartir et coordonner les efforts de recherche (entre neurologues, neuropathologistes, infectiologues, virologues, immunologistes, pharmacologues...) et obtenir le soutien de l'industrie pharmaceutique, des autorités de contrôle des médicaments et des organismes de santé publique. C'est ainsi que l'European Medicines Agency (EMA) ainsi que la Food and Drug Administration (FDA) américaine ont organisé à Londres, les 25 et 26 juillet 2011, un séminaire qui a permis à toutes les parties prenantes (« stakeholders ») d'échanger leurs connaissances avec des experts de différents secteurs. Plus de 150 exposants du monde de la recherche, de la clinique, de l'industrie et des autorités ainsi que des représentants des patients ont ainsi pu se rencontrer. Après une première partie du congrès consacrée à l'état des lieux, la deuxième fut dédiée à l'obtention des moyens nécessaires à la planification ultérieure et à la coordination.

8 sessions thématiques ont été organisées :

- PML as an adverse event of immunobiologicals
- The regulatory role – a collaborative approach
- Treatment of drug-induced PML
- Ongoing research in PML
- Research agendas
- Building collaboration
- Funding of research
- Keeping abreast of progress for the benefits of public health

Dans l'intérêt de la santé publique, l'EMA et la FDA ont ainsi choisi une approche pragmatique, innové et osé sortir des sentiers battus. Et le succès immédiat de ce séminaire leur a donné raison ; il est à

souhaiter pour les patients que cette rencontre s'avère fructueuse à long terme et qu'elle permettra d'atteindre les objectifs affichés lors de ce séminaire : « predict, prevent, treat ».

Predict/prevent – test de dépistage des porteurs du virus

Des travaux importants sont actuellement menés pour développer des stratégies de prévention et des marqueurs de la LEMP. Il convient de faire la distinction entre marqueurs virologiques et immunologiques. Concernant les marqueurs virologiques, on a publié les résultats de tests ELISA (enzym-linked immunosorbent assay) en un ou deux temps dépistant les anticorps anti-JCV dans le sang.

On peut donc espérer que dans un avenir proche, ce ne seront plus seulement quelques laboratoires de référence dans le monde qui seront capables de faire de telles analyses, mais qu'ils seront plus nombreux et moins concentrés géographiquement, d'où une éventuelle baisse des coûts.

Le dépistage d'anticorps anti-JCV dans le sang est d'ores et déjà effectué en routine avant la mise en route d'un traitement par natalizumab et après une année de traitement. Si le résultat est négatif, le risque de développer une LEMP associée au natalizumab est très faible. A l'inverse, s'il est positif et en présence d'autres facteurs de risque – traitement immunosuppresseur préalable ou traitement par natalizumab pendant plus de deux ans –, le risque augmente fortement et atteint, si les trois facteurs sont réunis, la barre du un pourcent.

Ces mesures permettent de suspecter et de faire un diagnostic de LEMP plus précocement.

Treat – options thérapeutiques actuellement limitées au « syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) »

Il n'existe à ce jour aucun traitement spécifique contre le virus JC.

Néanmoins, l'administration précoce de stéroïdes à fortes doses pour prévenir et traiter le redouté « syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire » (IRIS) (associée au diagnostic plus précoce de la LEMP) a amélioré le pronostic de la LEMP chez les patients sous Tysabri.

Inscription des patients traités dans des registres

En Europe, il existe cinq registres nationaux spécifiques du natalizumab (patients répertoriés) : Suède (1481), Danemark (828), France (environ 3000), Italie (4927) et Autriche (811). Chaque registre devrait viser à répertorier le plus complètement possible les patients sur la base d'un critère principal déterminé et à les suivre. Or, aucun registre existant ne donne une image exhaustive à 100 %. Chaque pays a en effet ses particularités et ses barrières juridiques.

En Suisse, des efforts sont actuellement menés pour parvenir à enregistrer systématiquement les patients traités par natalizumab.

Conclusion

Parmi les mesures permettant de minimiser les risques, la plus importante est la recherche d'anticorps dans le sang. Des progrès ont par ailleurs été faits dans le cadre de l'identification de facteurs de risque, du diagnostic plus précoce de la LEMP ainsi que de la prévention et du traitement de l'IRIS.

La réponse à la question posée dans le titre du présent article peut donc être formulée comme suit : la réduction massive du risque individuel de LEMP est un objectif dont nous nous sommes indubitablement rapprochés.

III: Divisions Sécurité des médicaments, unité Vigilance, et Essais cliniques

Dans quel domaine la division Sécurité des médicaments, et plus spécifiquement son unité Vigilance, et la division Essais cliniques travaillent-elles en étroite collaboration ?

Les promoteurs doivent annoncer les SUSAR (« suspected unexpected serious adverse reactions » ou suspicions d'effets secondaires graves et inattendus), par analogie aux effets indésirables, à la division Sécurité des médicaments, unité Vigilance, de Swissmedic. Celle-ci les enregistre dans un tableau et les transmet à la division Essais cliniques, qui évalue les SUSAR et détermine s'il est nécessaire de prendre de plus amples mesures telles que, par exemple, un amendement au protocole d'étude.

Quels SUSAR annoncer ?

Il faut que les critères correspondant à la définition d'un SUSAR soient remplis. Il doit donc s'agir d'un incident grave, probablement causé par la substance administrée, inattendu et survenu dans le cadre d'un essai clinique.

Exemple : Si un patient cancéreux développait une embolie pulmonaire dans le cadre d'un traitement par lénalidomide, il s'agirait d'un incident grave et probablement dû à cette substance, mais qui ne serait pas inattendu. En effet, il est stipulé dans l'information professionnelle que les thromboses et les embolies pulmonaires sont des effets indésirables possibles de la lénalidomide. Ainsi, chez les patients atteints de tumeurs, le risque d'événement thrombotique doit systématiquement être pris en compte, car ces patients présentent d'autres facteurs de prédisposition à la thrombose, tels que la pathologie sous-jacente et l'immobilité.

Ce cas ne devrait par conséquent pas être annoncé en tant que SUSAR.

La différence entre le système d'annonce de la division Essais cliniques et celui de l'unité Vigilance réside cependant dans le fait que dans le système d'annonce spontanée de l'unité Vigilance, sont rapportés à la fois des incidents graves attendus et des incidents non graves inattendus.

A l'inverse, si une embolie pulmonaire survenait après la prise de rivaroxaban et si le médecin traitant établissait un rapport de causalité entre cet incident et la prise de ce médicament, il s'agirait d'un SUSAR. En effet, bien que la thrombocytose soit mentionnée dans l'information professionnelle comme un effet indésirable possible, un incident de la gravité d'une embolie pulmonaire serait considéré comme inattendu.

Le pays dans lequel est survenu le SUSAR est un autre paramètre important, puisque ne doivent être annoncés à l'unité Vigilance que les SUSAR survenus en Suisse.

Des rapports périodiques sont-ils exigés ?

En vertu de l'art. 23, al. 4 OClin, le promoteur est tenu de présenter une fois par an à l'institut la liste de tous les incidents et effets indésirables graves (SAE et SUSAR) survenus. Ces données sont colligées dans un ASR (Annual Safety Report) ou dans un DSUR (Development Safety Update Report). Ces rapports permettent au promoteur d'évaluer régulièrement le profil bénéfices-risques des substances testées et peuvent être remis sur papier ou sur CD. Quant à la lettre d'accompagnement qui leur est jointe, elle doit clairement indiquer ce qui a été annoncé en Suisse

au cours de l'année écoulée ainsi que les mesures qui ont le cas échéant été prises par le promoteur.

IV: Congrès

Swisstransfusion 2011 – un congrès commun pour assurer des synergies 8 et 9 septembre 2011 à Fribourg

Fribourg a accueilli, les 8 et 9 septembre 2011, sous le nom de « Swisstransfusion 2011 », le premier congrès conjoint de **Transfusion CRS Suisse**, de **l'Association suisse de médecine transfusionnelle** et de **Swissmedic**. Ces trois institutions, de par leur présence et une vision commune, entendent contribuer à améliorer ensemble la sécurité transfusionnelle.

Paul Pugin, président du congrès et directeur du Service régional fribourgeois de transfusion sanguine ; Annemarie Huber-Hotz, présidente de la CRS, Eduard Belser, président du Conseil d'administration de Transfusion CRS Suisse, Rudolf Schwabe, directeur de Transfusion CRS Suisse, Behrouz Mansouri, président de l'ASMT et Jürg Schnetzer, directeur de Swissmedic, ont souligné dans leur allocution préliminaire l'importance de la collaboration entre les trois institutions.

Transfusion CRS Suisse assure en permanence l'approvisionnement des services de santé de notre pays en produits sanguins labiles quelle que soit la situation. L'ASMT (Association suisse de médecine transfusionnelle) développe des activités de recherche et initie la mise en réseau ainsi que des coopérations avec d'autres sociétés savantes dans le cadre de la médecine transfusionnelle. Quant à Swissmedic, il apporte sa garantie que les produits thérapeutiques distribués en Suisse sont efficaces, sûrs et de qualité irréprochable et surveille également la fabrication et la sécurité d'emploi des composants sanguins. Plus d'un millier d'annonces d'effets indésirables en relation avec la transfusion sont ainsi saisies et analysées tous les ans par le biais du système d'annonce d'hémovigilance et donnent lieu, au besoin, à la prise de mesures correctives.

Ce premier congrès commun montre qu'une collaboration fructueuse permet d'améliorer encore la réalisation de l'objectif qui consiste à assurer la sécurité des donneurs et des patients.

Le premier jour du congrès a été consacré à des thèmes d'actualité en médecine transfusionnelle et à la présentation de projets nationaux et internationaux. B. Mansouri, de Berne, a présenté, lors de son introduction sur le thème de l'inactivation des agents pathogènes dans les concentrés de plaquettes en Suisse, une rétrospective complète ainsi qu'une analyse des avantages et des risques de cette méthode, reposant sur des données scientifiques nationales et internationales. D'autres interventions ont porté sur la thématique du don du sang et de cellules souches, axée sur la motivation des donneurs et sur les aspects éthiques et juridiques de leur prise en charge.

La matinée du deuxième jour a été organisée par le Team Hémovigilance de Swissmedic. L'état des lieux de l'hémovigilance a été illustré par les dernières données disponibles, des présentations interactives de cas concrets et un échange mutuel d'expériences portant sur l'analyse et le feedback de quasi-erreurs. La présentation de stratégies thérapeutiques innovantes, de bases de développement de directives transfusionnelles et d'expériences concernant la vigilance chez les donneurs ont permis de donner un aperçu des évolutions futures et des devoirs de l'hémovigilance.

Le congrès s'est terminé avec de nombreuses interventions dans le cadre des projets de recherche actuels en médecine transfusionnelle en Suisse. Les trois institutions ont convenu de poursuivre sur la même voie au cours de ces prochaines années.

Compte rendu du « Post-Approval Summit »

21 et 22 septembre 2011 à Zurich

Ce séminaire a lieu chaque année en Europe et aux Etats-Unis depuis quelque temps déjà. Il est organisé par « Outcome » (www.outcome.com), un prestataire commercial d'informations sur tous les aspects des études réalisées après l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de médicaments et de dispositifs médicaux. Créé en 1998, Outcome est en quelque sorte une spin-off de la Harvard Medical School de Boston.

Dans le cadre de la gestion des risques en particulier, les études post-AMM revêtent une importance accrue pour évaluer en continu la sécurité. Dans le contexte du remboursement des frais, les analyses comparatives de l'impact des médicaments sur la santé («effectivité» par rapport à «efficacité») gagnent également en importance. Un développement nécessaire et en constant progrès est l'amélioration de la qualité et la définition de normes contraignantes applicables aux études post-AMM. La méthodologie de ces études est très variée et englobe en particulier tout le spectre de la pharmaco-épidémiologie. Par rapport aux études randomisées contrôlées (ERC), elles présentent en outre l'avantage d'offrir un bien meilleur aperçu des conditions de la pratique clinique quotidienne. Selon la problématique, les inconvénients de ces approches sont compensés par leur insertion dans le « monde réel » et ces études peuvent même présenter des avantages par rapport à la méthodologie de référence des ERC utilisée dans les procédures d'AMM. A titre d'exemple, les deux problèmes principaux de ces méthodologies peuvent être mis en balance, soit l'application des critères stricts d'inclusion et d'exclusion dans les ERC par rapport aux facteurs de confusion et aux multiples biais potentiels dans toutes les autres études. Finalement, en raison par exemple des coûts, de problèmes de recrutement ou de considérations éthiques, les ERC ne sont souvent pas réalisables pour répondre à certaines questions après la mise sur le marché.

Les intervenants ayant participé à ce séminaire étaient des représentants du secteur de l'industrie, des autorités de l'Union Européenne et d'universités. Nous vous présentons ci-après brièvement quelques morceaux choisis de ces exposés.

Lode Dewulf, MD, UCB Pharma

L'orateur a fourni un excellent aperçu didactique de la perspective de gestion d'une entreprise, transposable à plusieurs titres à diverses professions ou organisations. À noter tout particulièrement :

- La présentation de la perte d'influence des experts (« Key Opinion Leaders » – KOL) depuis les années 80 et ses raisons : p. ex. le développement de la réglementation par les autorités des exigences applicables aux autorisations, au remboursement des frais et aux conflits d'intérêts, ainsi que la percée d'Internet et des médias sociaux.
- Le principe dit **RACI** comme base du succès du travail en équipe : « **R**esponsible are those who execute, **A**ccountable is the one (!) in charge who makes it happen, **C**onsulted by those who provide input, **I**nformed all who need to be informed ».

Richard Gliklich, MD, Summit Chairperson, Professor Harvard Medical School, President “Outcome”

La thématique des registres de patients a été présentée de manière exhaustive, en abordant les définitions, les aspects de la planification et de la conception, et la gestion de données et de l'analyse.

À noter tout particulièrement :

- La définition d'un registre de patients : « an organised system that uses observational study methods to collect uniform data (clinical or other), that evaluates specific outcomes for a population defined by a particular disease, condition or exposure, and that serves a predetermined scientific, clinical or policy purpose ».
- La présentation de la deuxième édition des instructions du HHS (le ministère américain de la santé) : « Registries for Evaluating Patient Outcomes : A User's Guide », un ouvrage complet avec des exposés de représentants de l'industrie, d'universités, de sociétés de médecins, d'assureurs et du gouvernement. Ce livre de plus de 300 pages, illustré de cas de figure, peut également être téléchargé gratuitement au format PDF sur Internet.

Jérôme Boehm, Health and Consumers Directorate, EU-Commission

Dans son intervention, l'orateur a présenté les problèmes et les solutions possibles pour des registres transfrontaliers qui, même au sein de l'UE, ne sont pas simples à établir. Les registres du cancer et des maladies rares ont été cités à titre d'exemple. Les difficultés proviennent principalement des différences qui existent entre les différents pays dans les législations sur la protection des données, du niveau de développement de systèmes d'EHR (Electronic Health Records), des exigences posées aux médecins participants et aux commissions d'éthique. Reste qu'il existe un besoin croissant de registres internationaux d'un point de vue médical, politique et financier. En effet, les registres de maladies rares, par exemple, n'ont un sens que s'ils sont multinationaux. Une intervention du législateur est donc requise dans ce domaine.

Nancy Dreyer, PhD, MPH, Senior Vice President “Outcome”

Son intervention a porté sur la recherche CER (Comparative Effectiveness Research). Comme il ne s'agit pas d'un sujet directement lié à la pharmacovigilance, un simple rappel sera fait ici : il est important de ne pas oublier que même les ERC ne sont pas entièrement exemptes de biais. Des distorsions peuvent notamment survenir du fait du choix de la population, des critères d'efficacité et des méthodes de mesure ainsi que d'une publication sélective.

Stella Blackburn, MA, MSc, European Medicines Agency (EMA)

Les nouveautés introduites dans les directives de « Risk Management » et les normes de qualité des études épidémiologiques de l'EMA ont été présentées sous une forme clairement structurée. Il s'agit d'un projet de très grande ampleur intégrant les « modifications les plus importantes de la pharmacovigilance depuis la création de l'EMA ». Ces modifications doivent entrer en vigueur en juillet 2012 dans le cadre de la nouvelle législation sur la PV dans l'UE. Ce projet a pour principaux mots clés la prise en compte des bénéfices du produit et l'amélioration de la transparence.

À noter tout particulièrement :

- En matière de standards méthodologiques, un « label » de l'ENCePP (European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance) doit garantir au mieux la neutralité et la qualité scientifique, afin de renforcer ou de restaurer la confiance publique.
- L'élaboration d'un plan de gestion des risques (PGR) devient obligatoire pour toutes les nouvelles demandes d'AMM de médicaments. Il sera composé de sept parties et aura une structure modulaire, pour permettre une plus grande souplesse et une meilleure interaction

avec le PSUR, tout en évitant dans le même temps à l'industrie et aux autorités de répéter le même travail. Parmi les nouveautés, on peut citer les parties sur le résumé de l'efficacité (sur une page !) et la planification d'études dites d'« efficacité » et d'efficacité à long terme.

- Un résumé du PGR sera publié. Les entreprises devront rédiger cette partie publique, qui sera ensuite contrôlée par l'EMA et, le cas échéant, éditée. Ce résumé devra être rédigé dans un langage compréhensible pour le public et expliquer non seulement les risques mais aussi les bénéfices du produit.
- L'actuel volume 9A des directives de l'EMA doit être remplacé par un document de « Good Vigilance Practice » (GVP, par analogie avec les standards de l'ICH GCP, GMP, etc.). La prochaine consultation importante sur ces projets aura lieu en janvier 2012.
- Un registre électronique public sera introduit pour les études de sécurité, en particulier pour toutes les études entrant dans le cadre d'un plan de PV. Il devra être accessible à tous. Les études de centres de l'ENCePP seront toutefois identifiées par un certificat.

Miriam Sturkenboom, PhD, Professor of Pharmacoepidemiology, Erasmus University, NL

Son exposé portait sur les problèmes mais aussi les perspectives positives de la gestion des risques après autorisation.

À noter tout particulièrement :

- Les mesures de réduction des risques doivent être soigneusement étudiées car elles seront ignorées par les médecins et les patients en cas de simple accroissement de leur volume.
- Le problème de la mesure de leur efficacité reste patent et n'a quasiment pas été résolu.
- « Unite forces » au lieu de méta-analyses de nombreuses études fragmentées et différentes. En d'autres termes, de larges réseaux de bases de données doivent être mis en place, à l'exemple des projets PROTECT et SENTINEL qui ont déjà commencé.
- Une base de données reposant sur les dossiers médicaux électroniques de quelque 30 millions de patients permettra à l'avenir de faire avancer la recherche en matière de sécurité des médicaments dans l'UE.

Par rapport à de nombreuses autres manifestations de ce type, presque toutes les interventions du séminaire Post-Approval Summit ont été d'une qualité impressionnante et exceptionnelle sur la forme comme sur le fond. (Ajoutons pour terminer que l'auteur du présent rapport n'a aucun lien avec l'organisateur « Outcome ».)

Extrait des principales sources Internet :

- *Registries for Evaluating Patient Outcomes : A User's Guide*
<http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-and-reports/?productid=531&pageaction=displayproduct>
- Site de l'ENCePP : <http://www.encepp.eu/>
- Nouvelle directive de PV de l'UE : http://www.ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/index_en.htm
D'autres thématiques essentielles relatives p. ex. aux dispositifs médicaux, à l'évaluation des technologies de la santé (ETS) et la coopération sur les maladies rares sont également abordées sur le site Web de l'UE, sous http://ec.europa.eu/health/index_fr.htm.

Journée annuelle de l'International Society of Pharmacovigilance (ISoP) 25–28 octobre 2011 à Istanbul

Du 25 au 28 octobre 2011 s'est tenue à Istanbul la 11^{ème} Journée annuelle de l'International Society of Pharmacovigilance (ISoP). Permettez-nous de vous livrer ci-après quelques impressions personnelles.

Fidèle à la définition du terme « pharmacovigilance » par l'OMS à savoir « *the science and activities relating to the detection, understanding and prevention of adverse effects and any other drug related problem*¹ », l'ISoP traite d'un bout à l'autre, c'est-à-dire depuis leur enregistrement jusqu'aux mesures prises, une large palette de problèmes liés à la sécurité des médicaments. Son champ d'action est donc différent de celui de l'International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE), centré sur les études pharmaco-épidémiologiques.

Annonces spontanées

Dans certains pays pionniers tels que la Grande-Bretagne, le système d'annonces spontanées existe depuis près de 50 ans. Aussi l'heure est-elle venue de réfléchir à l'avenir. Un rapport américain publié récemment sur Internet² identifie les principaux obstacles concernant les méthodes, les responsables, l'« aptitude » des rédacteurs potentiels des annonces et surtout la compréhension mutuelle. Il commence par la communication et la formation du rédacteur de l'annonce et aborde ensuite la facette technique et le management, p. ex. l'annonce en ligne, comme cela a été fait avec succès en Suisse pour les vaccins pandémiques. Tous ces points sont également inscrits à l'agenda Planification de Swissmedic.

Lors d'une brève présentation, Swissmedic a essayé de corriger l'idée fautive mais largement répandue selon laquelle la pharmacovigilance concerne avant tout les risques liés aux nouveaux médicaments. Exemple : la découverte, il y a quelques années, des fibroses systémiques néphrogéniques secondaires à l'administration de produits de contraste contenant du gadolinium à des insuffisants rénaux.

Comme l'a montré une analyse des annonces spontanées de thromboembolies veineuses (TEV) chez des femmes sous contraceptifs hormonaux, les signaux de pharmacovigilance concernent dans la plupart des cas de nouveaux aspects de risques déjà connus liés à un médicament. On traite ici une large palette de problèmes, ainsi les facteurs de risques d'EI – plus d'un tiers des femmes, ainsi que 6 des 11 femmes décédées chez qui une TEV avait été diagnostiquée, présentaient un ou plusieurs facteurs de risques. Le signal peut également concerner les caractéristiques de l'effet indésirable (p. ex. temps de latence, degré de gravité, symptômes...). Il peut enfin s'agir de problèmes de prescription et d'utilisation – nous aurions bien voulu savoir à partir des annonces si l'utilisatrice avait reçu les informations nécessaires, si elle avait compris et respecté les mises en garde qui figurent dans l'information destinée aux patients, mais nous n'avons trouvé de telles informations que dans de rares cas. Un signal inhabituel mais important dans le cas des contraceptifs concernait le diagnostic de l'effet indésirable. Il est en effet très difficile pour le médecin d'envisager très tôt un diagnostic d'embolie pulmonaire. Dans 55 des

¹ WHO Technical Report No 498 (1972)

² Berniker Jessamin S., *Spontaneous reporting Systems: Achieving: Less Spontaneity and more reporting available from Leda at Harvard Law School.* <http://leda.law.harvard.edu/leda/data/363/Berniker.html>

annonces documentées, plus de 5 jours s'étaient écoulés entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic. Chez les jeunes femmes ne prenant pas de contraceptifs hormonaux, les TEV sont rares. Ainsi, selon une nouvelle étude danoise³, leur incidence est de 2,1/10 000 par an chez les 20-24 ans. Chez les femmes âgées de 40 à 44 ans, le ratio est plus de 2 fois supérieur (4,8/10 000 par an) et est identique à celui des femmes âgées de 20 à 24 ans sous contraceptif hormonal combiné. En d'autres termes, le médecin a devant lui une femme d'une vingtaine d'années qui présente un risque de TEV équivalent à celui d'une femme de plus de 40 ans. Il est indispensable que la femme qui vient consulter en raison de l'apparition de symptômes l'informe qu'elle prend la pilule – et que le médecin pose la question. Enfin, chez les femmes âgées de 40 à 44 ans qui prennent un contraceptif hormonal combiné, l'incidence des TEV s'élève à 15,2/10 000 par an.

Le système d'annonces spontanées était par ailleurs l'instrument-clé de la surveillance des campagnes de vaccination contre la grippe pandémique H1N1. Jerry Labadie, Senior Safety Specialist de l'Uppsala Monitoring Centre et responsable de la vaccinovigilance (Vaccine Pharmacovigilance), a résumé les problèmes de sécurité ainsi que les « lessons learned ». Dans le cadre d'une pandémie pour laquelle un vaccin a été distribué très rapidement à l'ensemble ou à une grande partie de la population, le risque déclaré de narcolepsie chez les enfants et les adolescents, identifié après la fin de la campagne nationale de vaccination, documente la nécessité d'une surveillance spécifique lorsque l'on a encore peu de recul sur l'utilisation d'un médicament dans la population générale ou certains de ses sous-groupes.

Women's health

Valerie Beral, responsable de la Cancer Epidemiology Unit de l'Université d'Oxford, et auteur de la célèbre étude WHI, a présenté, sous l'angle épidémiologique, une vue d'ensemble des effets à long terme des « women's medicines » les plus utilisés. Elle a commencé par les premières pilules contraceptives, dont la plupart des utilisatrices vivent aujourd'hui dans les pays en développement, et terminé par les bisphosphonates qui sont de plus en plus utilisés par les femmes de plus de 60 ans pour lutter contre l'ostéoporose, en passant par le traitement hormonal substitutif pris dans les années 1990 par 30 à 40 % des femmes dans les pays industrialisés mais dont l'utilisation a fortement reculé depuis la publication de l'étude WHI en 2002.

Par ailleurs, de brèves présentations ont été faites au sujet des risques inhérents à plusieurs contraceptifs hormonaux et leurs conséquences réglementaires (suffisamment tôt, suffisamment contraignantes ?) et ont donné lieu à une discussion animée.

Un nombre croissant de registres portant sur diverses problématiques de pharmacovigilance sont utilisés, qui ne servent pas uniquement à suivre l'effet et les risques des médicaments orphelins (définis comme des médicaments importants contre des maladies rares)⁴. Le terme « registre » est utilisé au sens large pour désigner les compilations de données qui concernent une cohorte définie de personnes (p. ex. utilisateurs d'un médicament, malades avec diagnostic précis, femmes enceintes, clients d'une compagnie d'assurance, etc.). Nancy Dreyer a présenté de manière synthétique les possibilités et les limites liées à leur utilisation en pharmaco-épidémiologie. Ainsi, elle a souligné que la qualité des données, de même que la saisie des paramètres intéressants, sont déterminantes. Les « relevant outcomes during the time period of interest » doivent être enregistrés, les sous-groupes importants doivent être identifiables et les possibles biais, en

³ Lidegaard et al., Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423 doi: 10.1136 (online publication)

⁴ Conformément à l'article 4 de l'ordonnance sur l'autorisation simplifiée de médicaments et l'autorisation de médicaments sur annonce (OASMed) de juin 2006

particulier les « bias by indication », doivent pouvoir être éliminés. Une récente publication très complète sur ces questions, co-éditée par Nancy Dreyer, peut être consultée sur Internet⁵.

Demet Aydinkarahaliloglu, chef du Centre turc de pharmacovigilance, a quant à lui présenté un système fort intéressant qui a permis un suivi du collectif exposé et des EI. Il a été utilisé pour divers nouveaux médicaments (notamment le rivaroxaban et le fingolimod). Le médecin remplit une « web-based prescription » et reçoit sur le site web les principales informations et aides à la prescription sur lesquelles il s'appuie pour rédiger son ordonnance. Les données pertinentes sont ensuite enregistrées auprès de l'autorité du médicament et du titulaire de l'autorisation. Enfin, il utilise le même site web pour annoncer des effets indésirables, ce qui doit bien entendu être le plus systématique possible.

Enfin, les sujets de fond n'ont pas manqué, à l'instar de la définition de la « preventability » des EI et des critères d'évaluation correspondants. Nous vous renvoyons à ce sujet aux publications des auteurs^{6 ; 7}

⁵ Gliklich RE, Dreyer NA, editors., *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. 2nd edition, Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2010 Sep*
<http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-and-reports/?productid=531&pageaction=displayproduct>

⁶ Ferner RE et al., *EIDOS A mechanistic classification of adverse drug effects. Drug Safety 2010;33(1):13-23*

⁷ Aronson JK et al., *Joining the DOTS. New approach to classifying adverse drug reactions. BMJ 2003;327:1222-5*

V: Informations concernant la sécurité des médicaments publiées sur le site web de Swissmedic

[Caelyx, concentré pour perfusion](#)

08.12.2011

[Noratak - réévaluation de l'analyse bénéfique/risque et retrait du marché](#)

08.12.2011

[Un grand pas dans la lutte contre les drogues de synthèse](#)

06.12.2011

[Risque de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire sous contraception hormonale – Nouvelles études et recommandations de Swissmedic](#)

05.12.2011

[HPC – Revatio \(sildénafil\) - Risque accru de mortalité chez les patients pédiatriques atteints d'hypertension artérielle pulmonaire \(HTAP\) lors de l'utilisation de doses élevées de Revatio](#)

01.12.2011

[HPC – 58'245 STRATTERA \(atomoxétine\)](#)

30.11.2011

[Pimpéran \(métopropramide\) - contre-indication chez les enfants de moins de 1 an et suppression des formes exclusivement pédiatriques](#)

23.11.2011

[Sommet de l'International Conference on Harmonisation \(ICH\) à Séville \(Espagne\)](#)

21.11.2011

[Methergin, Solution-gouttes 0,25 mg/ml: blocage des livraisons dû à des erreurs de médication / Ampoules 0,2 mg/ml: informations importantes de sécurité en relation avec l'application intramusculaire/intraveineuse](#)

17.11.2011

[Xigris \(analogue recombinant de la Protéine C activée humaine \[drotécogine alfa\]\) – Information concernant le retrait du marché en raison d'une efficacité insuffisante](#)

11.11.2011

[Signaler les incidents avec des dispositifs médicaux pour améliorer la sécurité \(Bulletin des médecins suisses 2011;92:45, pages 1732-1733\)](#)

10.11.2011

[Avancée des demandes de renouvellement des autorisations de mise sur le marché de médicaments homéopathiques et anthroposophiques sans indication](#)

31.10.2011

[Echange électronique d'ICSR](#)

27.10.2011

[Collaboration helvético-irlandaise dans le domaine des médicaments](#)

27.10.2011

[Xigris \(analogue recombinant de la Protéine C activée humaine \[rhAPC\]\) – Information concernant le retrait du marché en raison d'une efficacité insuffisante](#)

25.10.2011

[Ensemble contre les médicaments au passé trouble](#)

25.10.2011

[Restriction des indications d'AULIN® 100 et NISULID® 100 \(comprimés et granulés\) afin d'améliorer leur sécurité](#)

17.10.2011

[Semaine d'action contre les médicaments potentiellement mortels](#)

29.09.2011

[Diminution des ventes d'antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire](#)

20.09.2011

[Toxicité sérotoninergique secondaire à l'interaction du bleu de méthylène \(BM\) injectable et d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine](#)

29.07.2011

[Synthèse des annonces des effets indésirables suspectés liés à une vaccination en Suisse au cours des dix dernières années \(2001-2010\)](#)

29.06.2011

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 et/ou helena.bill@swissmedic.ch.

La rédaction :

Eva Eyal, Thomas Munz, Helena Bill

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