



VIGILANCE-NEWS

EDITION NO. 11 – DÉCEMBRE 2013

Dans cette édition:

- Contraceptifs hormonaux combinés.....3
- Chlorhexidine..... 5
- Fer intraveineux.....6
- Journée professionnelle....9

Contenu

Editorial.....	1
Flash : Signaux de sécurité des médicaments.....	3
Conférence.....	9
Rétrospective statistique 2012.....	15
Vigilance des médicaments à usage humain.....	15
Vaccinovigilance.....	16
Hémovigilance.....	18
Vigilance des médicaments vétérinaires.....	22
Informations concernant la sécurité des médicaments publiées sur le site web de Swissmedic.....	26

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

Le formulaire d'EI peut être rempli électroniquement :

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

EDITORIAL

Europe et Suisse

Chère lectrice, cher lecteur

Cette année, nous ne publierons qu'une seule édition des Vigilance-News, en raison d'importantes et longues modifications du système informatique de Swissmedic. Nous allons, dans la présente édition, mettre l'accent sur la Journée professionnelle sur la sécurité des médicaments, qui s'est tenue le 9 septembre 2013 et qui avait pour thème « Good Pharmacovigilance Practice : Les nouvelles réglementations européennes et la Suisse » (cf. le compte-rendu de cette Journée).

Les décisions de l'UE ont de plus en plus souvent un impact sur notre quotidien en Suisse. Une transparence réciproque est importante, particulièrement dans le cas des produits pharmaceutiques, car il en va de la santé des patients. Swissmedic se doit

Contact :

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

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

par conséquent d'étudier les nouvelles réglementations mises en place dans l'UE concernant la pharmacovigilance, de les prendre en compte et de les adapter à la Suisse. D'où par exemple le remplacement des « Periodic Safety Update Reports (PSUR) » par les « Periodic Benefit-Risk Evaluation Reports (PBRER) » et la mise à jour de divers formulaires et aide-mémoires de Swissmedic.

Un autre exemple est le codage des Individual Case Safety Reports (ICSR) : ainsi, au cours du 1er semestre 2014, Swissmedic adoptera la terminologie MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) dans un but d'harmonisation avec les autorités étrangères ainsi qu'avec les titulaires d'AMM (autorisation de mise sur le marché).

C'est également le cas pour les signaux de pharmacovigilance et les risques potentiels : Swissmedic va également prendre en compte les décisions du nouveau « Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) » de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Par ailleurs, le titulaire de l'AMM d'un médicament est également tenu de signaler de manière spontanée à Swissmedic les modifications touchant la sécurité mises en place au plan international. Dans le cas des signaux décrits par Swissmedic dans cette Newsletter et qui ont trait à la « calcitonine » et à des « préparations à base de fer pour injection intraveineuse », l'UE et la Suisse étaient toutes deux concernées, mais elles ont chacune appliqué des mesures individuelles.

Nous tenons en outre à souligner une nouvelle fois que Swissmedic ne se contente pas de reprendre les décisions de l'UE, mais que ses collaboratrices et collaborateurs font leur propre analyse critique des risques potentiels et des mesures de sécurité qui en découlent et qu'ils les évaluent et les mettent en œuvre le cas échéant en tenant compte des particularités de la Suisse.

De plus de nombreux signaux sont enregistrés et traités resp. mis à jour principalement en Suisse, p. ex. les cas d'anaphylaxie avec des préparations à base de chlorhexidine, comme cela apparaît dans nos statistiques annuelles, que nous présentons exceptionnellement au cours du deuxième semestre.

Enfin, n'hésitez pas à nous faire part de vos remarques et suggestions concernant cette Newsletter à l'adresse suivante : vigilance@swissmedic.ch.

Nous vous souhaitons, chères lectrices, chers lecteurs, ainsi qu'à vos proches, de joyeuses fêtes et formons à votre égard les meilleurs vœux pour l'année 2014.

La rédaction

La rédaction :

Eva Eyal, Thomas Munz,
Thomas Schochat, Helena Bill

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

FLASH : SIGNAUX DE SÉCURITÉ DES MÉDICAMENTS
Contraception hormonale combinée et risque de thromboembolie veineuse et artérielle – évaluation de Swissmedic confirmée par la procédure d'expertise européenne

Le Comité pour les médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) vient de publier ses conclusions à l'issue de la procédure d'évaluation de certains contraceptifs hormonaux combinés¹. Le rapport bénéfice – risque de toutes les préparations évaluées est clairement favorable pour autant que l'indication et les contre-indications soient respectées et les facteurs de risque de thromboembolie veineuse et artérielle pris en compte lors de la prescription individuelle. L'information sur le médicament sera harmonisée au niveau européen et complétée par du matériel d'information à l'intention des médecins et des patientes.

Swissmedic a régulièrement informé sur le sujet depuis 2009 et a pris une série de mesures destinées à améliorer la sécurité de prescription des contraceptifs hormonaux combinés.

Le matériel d'information à l'usage des médecins et des patientes préparé par la Société suisse de gynécologie et d'obstétrique en accord avec Swissmedic est déjà à disposition depuis juillet 2013.

<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/02462/index.html?lang=fr>

Les mises en garde et précautions de l'information sur le médicament seront encore harmonisées selon les données actuelles.

Dans ce contexte, l'institut tient à rappeler quelques données concernant le risque de thrombose :

- le risque de thromboembolie veineuse est augmenté pour les utilisatrices de tous les

contraceptifs hormonaux combinés quels qu'ils soient.

- dans ce contexte, les contraceptifs hormonaux combinés contenant du lévonorgestrel présentent le risque le plus faible. Par rapport à ces préparations, le risque de thromboembolie veineuse est augmenté de 1,5 à 2 fois pour les contraceptifs hormonaux combinés contenant du gestodène ou du désogestrel et ceux contenant de la drospirénone.
- l'augmentation de ce risque est faible en termes absolus. Sur la base des dernières données disponibles et de l'évaluation européenne, l'incidence annuelle de thromboembolie veineuse est en moyenne de :
 - 2 pour 10'000 femmes **n'utilisant** pas de contraceptifs hormonaux combinés.
 - 5 – 7 pour 10'000 femmes utilisant des contraceptifs combinés contenant du **lévonorgestrel**.
 - 9 – 12 pour 10'000 femmes utilisant des contraceptifs combinés contenant du **désogestrel**, du **gestodène** ou de la **drospirénone**.
 - 6 – 12 pour 10'000 femmes utilisant des préparations combinées non orales (anneau vaginal, patch) contenant de l'**étonogestrel** ou de la **norelgestromine**.
 - le risque de thromboembolie veineuse n'est pas encore clairement établi pour les préparations contenant d'autres progestatifs (**chlormadinone**, **diénogest** ou **nomégestrol**) et en partie d'autres oestrogènes. Il est toutefois au moins aussi élevé que celui des préparations contenant du lévonorgestrel.
- il faut rappeler que le risque de thromboembolie veineuse est encore plus élevé lors d'une grossesse (estimé à 10 – 30 / 10'000 grossesses) ou au cours de la période (12 semaines) après l'accouchement (50 – 100 / 10'000).
- le risque de thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, occlusion artérielle périphérique) est par

ailleurs également augmenté, mais il est très faible et similaire pour toutes les préparations combinées quel que soit le composant progestatif.

Mesures de réduction des risques : Depuis 2009 Swissmedic a régulièrement informé les professionnels et la population par des publications et des communications sur son site internet. L'information sur les médicaments a par ailleurs été adaptée en 2010 et 2012.

En novembre 2010, Swissmedic a également publié un article dans le Bulletin des médecins suisses ayant pour but de sensibiliser les médecins aux symptômes précoces, souvent difficilement identifiables de l'embolie pulmonaire, afin de favoriser l'instauration d'un traitement rapide des patientes.

En accord avec Swissmedic, la Société suisse de Gynécologie et Obstétrique a publié plusieurs documents d'aide à la consultation en juillet 2013 afin de promouvoir une consultation approfondie et un suivi régulier lors de chaque prescription de contraception hormonale.

Recommandations

En résumé, les contraceptifs hormonaux combinés sont des médicaments efficaces et sûrs afin d'éviter des grossesses non désirées. Ils doivent toutefois être utilisés conformément à leur indication et en tenant compte des précautions d'usage de l'information sur le médicament.

- Une consultation approfondie est un préalable indispensable. Elle permet d'identifier les contre-indications et les facteurs de risque individuels (obésité, prédisposition personnelle ou familiale, consommation de tabac, état de santé) et d'évaluer le contexte et les besoins de chaque femme afin de décider du moyen de contraception le mieux adapté. Une décision partagée est un élément primordial et suppose une information approfondie de la personne souhaitant une contraception hormonale.
- Si le choix de la méthode contraceptive se porte sur une préparation hormonale

combinée, une préparation contenant du lévonorgestrel devrait être privilégiée en raison de son risque plus faible de thromboembolie veineuse. Les femmes déjà sous contraception hormonale combinée contenant du désogestrel, du gestodène, de la drospirénone ou d'autres progestatifs peuvent continuer avec la même préparation si elles l'ont bien tolérée jusque là. Elles devraient toutefois s'adresser à leur médecin si elles ont des questions ou souhaitent arrêter leur contraception hormonale.

- Les utilisatrices devraient par ailleurs être sensibilisées aux symptômes d'alerte de thrombose artérielle ou veineuse en particulier en cas de douleurs et gonflement d'une jambe, essoufflement soudain inexplicable, toux d'apparition soudaine ou respiration rapide, douleurs thoraciques, manque de force ou troubles de la sensibilité d'un côté du visage, d'un bras ou d'une jambe. Un médecin devrait être consulté sans délai dans ces situations (voir également fiche d'information destinée aux utilisatrices de contraceptifs hormonaux combinés : [Fiche d'information SSGO destinée aux utilisatrices de contraceptifs hormonaux combinés \(Mise à jour 6/2013\)](#))

L'ensemble des documents publiés depuis 2009 par Swissmedic sur le sujet des contraceptifs hormonaux est rassemblé sur le site internet sous le titre du menu « Surveillance du marché », sous « Médicaments à usage humains », « Sujets d'actualités » (colonne de gauche) : <http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/0091/01962/index.html?lang=fr>.

Hormis les différentes communications et les documents déjà cités de la Société suisse de Gynécologie et d'Obstétrique (SSGO), les références utiles comprennent en particulier le tableau des [Contraceptifs hormonaux autorisés en Suisse – vue d'ensemble](#) et les données des annonces spontanées en Suisse qui sont tous deux régulièrement mis à jour.

1. La procédure d'évaluation européenne a porté sur les préparations contenant les progestatifs suivants :

chlormadinone, désogestrel, diénogest, drospirénone, étonogestrel, gestodène, nomégestrol, norelgestromine et norgestimate. Ces progestatifs sont également contenus dans les préparations hormonales combinées autorisées en Suisse.

Chlorhexidine : réactions anaphylactiques

La chlorhexidine, antiseptique couramment utilisé, peut engendrer des réactions aiguës d'hypersensibilité immédiate (anaphylaxie). Suite aux récentes annonces qui lui sont parvenues, Swissmedic rappelle que ce risque, bien que très rare, peut être grave et renvoie aux directives applicables au traitement de ce type de réactions.

La chlorhexidine est un désinfectant et un antiseptique à usage cutané et muqueux, largement répandu depuis des décennies. Du fait de son bon effet antimicrobien, elle est utilisée dans de nombreux bains de bouche, crèmes pour la peau, sprays vulnéraires, lubrifiants mais aussi dans des poudres et cosmétiques. La chlorhexidine est également employée dans des dispositifs médicaux, par exemple pour l'imprégnation de cathéters et de pansements.

On peut présumer que les réactions anaphylactiques sous chlorhexidine sont très rares. Leur fréquence exacte est inconnue mais leur sous-déclaration et leur augmentation sont très probables (1).

Ces 8 dernières années, Swissmedic a reçu 18 annonces de réactions anaphylactiques graves provoquées par des médicaments contenant de la chlorhexidine ; le pronostic vital était en jeu chez 9 patients et 1 patient est décédé.

Ces 12 dernières années, Swissmedic a également reçu 6 annonces d'incidents dont certains faisaient état de réactions anaphylactiques potentiellement mortelles après utilisation de dispositifs médicaux ayant été préalablement nettoyés avec des désinfectants contenant de la chlorhexidine.

L'anaphylaxie étant une urgence médicale, une intervention rapide est cruciale. Plusieurs analy-

ses ont montré que le traitement aigu de réactions allergiques graves différait souvent de ce qui est recommandé dans les directives nationales et internationales. L'adrénaline notamment, considérée comme le médicament le plus important pour le traitement de réactions allergiques graves, est employée trop rarement et trop tard. Des mesures thérapeutiques supplémentaires sont : substitution volémique, administration d'antihistaminiques et de glucocorticoïdes, position de choc, contrôle des signes vitaux, apport en oxygène par masque/lunettes à oxygène et si nécessaire réanimation et défibrillation (2 ; 3).

En cas d'allergie connue à la chlorhexidine, il faut impérativement éviter les produits contenant ce principe actif. Même une application sur une peau intacte peut provoquer des réactions d'hypersensibilité.

En cas de réactions allergiques inexplicables, il y a lieu de vérifier également si des produits contenant de la chlorhexidine ont été utilisés.

Références

1. Nakonechna A, Dore P, Dixon T et al., *Immediate hypersensitivity to chlorhexidine is increasingly recognised in the United Kingdom, Allergol Immunopathol (Madr) 2012*
2. Helbling A, Fricker M, *Management der Anaphylaxie - Therapie beim allergischen Notfall, Hausarzt Praxis 2013; 3: 4-7*
3. Helbling A, Fricker M, Bircher A et al., *Notfallbehandlung beim allergischen Schock, Schweiz Med Forum 2011; 11(12): 206-212*

Calcitonine de saumon : conséquences des études récentes

Pendant des décennies, la calcitonine de saumon produite par biotechnologie (CTs – nom de marque : Miacalcic®) a été utilisée sous forme d'ampoules et surtout de spray nasal dans l'indication « ostéoporose post-ménopausique (OPM) ». L'emploi de cette substance en cas de maladie de Paget, d'hypercalcémie tumorale et d'algodystrophie (syndrome de Sudeck) était d'importance moindre du point de vue des ventes.

Or, depuis 2003 environ, une forme orale de la CTs (avec un renforteur d'absorption) a été mise au point et ses effets sur l'arthrose du genou ont été étudiés dans un premier temps pendant deux ans dans le cadre de deux grands essais randomisés et contrôlés par placebo. Lors d'une analyse intermédiaire précoce, quelques cas de cancer de la prostate ont été observés dans le groupe verum (contrairement au groupe placebo), mais l'évaluation finale qui tenait compte également des valeurs de PSA, n'a révélé aucun risque accru de cancer de la prostate. Cependant, ces suspicions de cancer ont engendré l'ouverture de procédures de réexamen par l'EMA et par Swissmedic. Par la suite, un essai sur 3 ans contrôlé par placebo a porté sur quelque 4'600 femmes souffrant d'OPM et montré une absence totale d'efficacité. Le rapport bénéfice-risque du produit en cas d'ostéoporose s'est trouvé dès lors négativement influencé par ce résultat (vous trouverez plus d'information dans l'information sur le médicament de Miacalcic®).

À la demande de l'EMA, le titulaire de l'autorisation a procédé à une méta-analyse de 20 essais cliniques randomisés et contrôlés (en incluant également des données sur la formulation orale) afin de rechercher les tumeurs malignes. Cette méta-analyse a démontré une augmentation légère, mais statistiquement significative de l'incidence des pathologies malignes en cas d'utilisation de la calcitonine au long cours, ainsi qu'une élévation du taux absolu de tumeurs par rapport au groupe placebo. Ce taux, variable selon la formulation, était compris entre 0,7 % et 2,36 % (spray nasal) ; les premières différences numériques entre la CTs et le placebo apparaissent après 6 mois, mais ne s'accroissent qu'après plusieurs années de traitement. Aucun type tumoral spécifique n'a été particulièrement observé.

Dans la mesure où le spray nasal n'a été autorisé en Europe qu'en cas d'OPM (contrairement à la Suisse), l'autorisation de ce dernier a été retirée et la durée des traitements par injections limitée. En Suisse, compte tenu de données plus récentes également, la durée d'utilisation approuvée a été limitée dans le temps (2 mois pour la solution injectable / 3 mois pour le spray nasal) pour la prévention de l'ostéoporose en cas de perte aiguë de masse osseuse due à une

immobilisation subite (fractures liées à l'ostéoporose par exemple). Dans les autres indications aussi, la durée de traitement a été plafonnée (cf. informations transmises aux professionnels de santé en avril 2013 :

<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/0091/00092/02367/index.html?lang=fr>).

Remarque : des essais bien conçus portant sur une nouvelle forme galénique peuvent remettre en question voire entraîner la mise à l'écart un traitement établi de longue date (OPM) !

Traitement intraveineux de la carence en fer : risques encourus

Résumé

La prescription de préparations martiales par voie parentérale a beaucoup augmenté au cours de ces dernières années en relation avec l'augmentation parallèle du nombre de patients chez qui était posé le diagnostic de carence en fer.

Le risque de survenue d'une réaction sévère d'hypersensibilité d'issue parfois fatale persiste néanmoins avec les produits récents (Ferumoxyl ou Carboxymaltose ferrique) dits de 3ème génération. Les critères de prédisposition de telles réactions sont inconnus.

Il faut donc insister sur la nécessité de continuer à peser l'indication thérapeutique pour chaque patient et apprécier pour chaque spécialité (orale ou intraveineuse) la balance risque/bénéfice.

Etat des lieux

Depuis plusieurs années, on constate l'augmentation du nombre de publications thématiques sur la prise en charge de patient(e)s présentant une carence martiale (secondaire à une augmentation des pertes sanguines, à une

insuffisance d'apport en fer ou à un accroissement de son utilisation) avec ou sans anémie. Cette question qui était restée longtemps négligée, vient maintenant sous le feu des projecteurs.

Fatigue chronique chez la jeune femme, atteinte des fonctions cognitives chez l'enfant, voire atteinte cardiaque (1 ; 2) en sont les principaux symptômes et touchent une population extrêmement large, à tel point qu'on considère maintenant la carence martiale comme un problème de santé publique (3).

Les patient(e)s recevaient autrefois des préparations orales qui étaient trop souvent inefficaces et/ou mal supportées. Les premières formulations de fer intraveineux à base de dextrans, quant à elles, étaient associées à un risque anaphylactique important et nécessitaient l'injection de doses-test avant la perfusion. En conséquence, le nombre de prescriptions est longtemps resté limité. Les nouvelles préparations (ferumoxytol et carboxymaltose ferrique) ont un meilleur profil de sécurité (rendant obsolète la pratique d'une dose-test) et permettent d'administrer en 1 seule injection ou perfusion des doses de fer beaucoup plus importantes (4 ; 5). Le risque de réaction grave d'hypersensibilité persiste néanmoins (6), qui a poussé, en février 2012 l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) à lancer auprès de l'EMA (Agence européenne des médicaments) une procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'ensemble des spécialités à base de fer disponibles sur le marché. La réponse de l'EMA a été publiée en juin 2013, concluant en un rapport toujours positif de la balance risque/bénéfice mais imposant aux firmes concernées d'implémenter l'information professionnelle correspondante dans le sens d'une meilleure prise en charge des réactions sévères (impliquant la présence d'un personnel compétent spécialement entraîné et la disponibilité du matériel de réanimation adéquat). Ce dernier point va également faire l'objet d'une information du corps médical en Suisse.

Risques du traitement – évènements indésirables déclarés

Dans ce contexte, nous publions ici l'actualisation au 1.10.2013 des statistiques des effets indésirables des spécialités intraveineuses de fer notifiées en Suisse depuis le 01.01.2010, faisant suite à celles publiées dans cette même revue en juin 2010.

- **Ferinject®** (carboxymaltose ferrique) : 340 EI dont 239 sérieux également répartis sur 4 ans (79 en 2010, 56 en 2011, 50 en 2012 et 54 en 2013) ; 3 cas avec issue fatale, l'un à la suite d'un choc anaphylactique dans le cadre d'une maladie grave sous-jacente, les 2 autres pour lesquels l'imputabilité du Ferinject est improbable (hémorragie cérébrale 3 semaines après administration du médicament et mort fœtale)*. 185 cas de réaction anaphylactique dont 21 chocs anaphylactiques. Ces EI touchent principalement des femmes jeunes ou d'âge mur à la suite ou pendant une injection intraveineuse de fer, indépendamment de la dose injectée.
- **Venoferr®** (hydroxyde ferrique-saccharose) : 30 EI dont 27 sérieux répartis annuellement de manière décroissante (17 en 2010, 7 en 2011, 4 en 2012 et 2 en 2013) ; 16 réactions anaphylactiques dont 2 chocs anaphylactiques mais absence de décès. Ces EI là encore touchent principalement des femmes jeunes ou d'âge mur à la suite ou pendant une injection intraveineuse de fer, indépendamment de la dose injectée.
- **Rienso®** (ferumoxytol) : 4 EI en 2013 dont 3 sérieux (et 1 décès). Ces EI touchent à la fois hommes et femmes à la suite ou pendant une injection intraveineuse de fer, indépendamment de la dose injectée.

***Mise à jour du 20.12.2013**

Discussion et conclusions

Ces statistiques confirment la persistance chez des patients ayant reçu des préparations de 3ème génération d'un certain pourcentage de réactions sévères d'hypersensibilité dont certaines ont eu une issue fatale.

Les critères de prédisposition de telles réactions restent encore inconnus à ce jour.

En conséquence, il faut continuer à insister sur la nécessité de peser chez chaque patient l'indication thérapeutique et apprécier pour chaque spécialité (orale ou intraveineuse) la balance risque/bénéfice.

Par ailleurs, l'augmentation récente (2ème trimestre 2013) et inexplicable de cas d'hypersensibilité survenus en Suisse après administration de Rienso® a motivé le rappel du produit et l'obligation pour le fabricant d'effectuer les contrôles nécessaires.

Références

1. Waeber G, *Fer et cœur: Dr Jekyll ou Mr Hyde?* [editorial] *Forum Med Suisse* 2010;10(12):221
2. Dörr M, *Anämie: unabhängiger Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Sterblichkeit*, *Deutsches Ärzteblatt*, 5. September 2013
3. Witte F, *Le fer, toujours le fer*. *Forum Med Suisse* 2010; 10(17): 316-17
4. McIntyre LA, Tinmouth A, Ballard D, *Intravenous iron therapy for treatment of anemia*, *BMJ* 2013; 347:5378
5. Macdougall IC, *Evolution of IV iron compounds over last century*, *J. Clin. Care* 2009; Dec;35 Suppl 2:8-13
6. Auerbach M, Ballard H, *Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy and safety*, *Hematology Am. Soc Hematol. Educ. Program* 2010;2010:338-347

CONFÉRENCE

SÉMINAIRE D'INFORMATION SWISSMEDIC
GOOD PHARMACOVIGILANCE PRACTICE : LES NOUVELLES RÉGLEMENTATIONS
EUROPÉENNES ET LA SUISSE
COUPS DE PROJECTEUR



Un séminaire d'information s'est tenu le 9 septembre 2013, au Kursaal Berne, sur le thème « *Good Pharmacovigilance Practice : Les nouvelles réglementations européennes et la Suisse* ». Cette manifestation organisée par Swissmedic s'adressait aux représentants du secteur industriel et des autorités spécialisés dans le domaine de la sécurité des médicaments. Plus de 170 participants ont assisté aux présentations d'orateurs nationaux et internationaux qui étaient subdivisées en 4 thématiques ayant trait à la refonte en cours de la réglementation euro-

péenne sur la pharmacovigilance et à sa mise en œuvre en Suisse.

Le Dr Karoline Mathys Badertscher, cheffe du secteur Surveillance du marché, Swissmedic, a donné le coup d'envoi de cette journée en rappelant dans leurs grandes lignes les nouveaux défis et en soulignant que l'objectif est de poser une base solide sur laquelle pourra s'appuyer la collaboration entre Swissmedic et l'industrie dans le domaine de la sécurité des médicaments.

- **Pr Ragnar Löfstedt**, Director, King's Centre for Risk Management, King's College London: **"Risk Communication and Transparency in the Pharma Sector: What Does the Evidence Show?"**

L'intervenant a présenté la pression politique aussi forte que croissante qui s'exerce en Europe sur les autorités de réglementation pour qu'elles aient une politique proactive de mise à disposition des données au grand public. Qualifiée par le Prof. Löfstedt de « *fishbowl transparency* », cette tendance vise à rendre toutes les informations visibles, comme dans un « bocal à poissons ». Or, jusqu'à présent, il n'y a eu, concernant la communication sur les risques, aucune évaluation scientifique de ces initiatives en faveur de la transparence. Notre orateur a donc soulevé la question des conséquences de ce « tsunami ». Et d'évoquer une étude américaine récemment publiée, qui a été réalisée auprès de 433 médecins et 1000 adultes et qui a révélé qu'environ 25 % des patients arrêteraient de prendre leur médicament si un signal de sécurité le concernant était publié. M. Löfstedt a par ailleurs présenté pour la toute première fois les conclusions d'une étude menée par son groupe de travail, dans laquelle les mêmes questions que celles de l'étude américaine ont été posées à un échantillon représentatif de 5648 personnes résidant dans l'UE.

Il en est ressorti que, dans l'hypothèse d'un problème de sécurité, 52 % des personnes cesseraient de prendre leur médicament et 36 % essaieraient d'obtenir des informations complémentaires, d'où les qualificatifs de « *stoppers* » et « *seekers* » donnés par l'orateur, qui a tenu à souligner les différences nationales marquées, avec par exemple nettement plus de « *seekers* » aux Pays-Bas (67 % *seekers*, 18 % *stoppers*) et davantage de « *stoppers* » en Espagne (61 % *stoppers*, 33 % *seekers*). Par ailleurs, en Europe, seulement 3 % des personnes continueraient à prendre leur traitement sans rien changer et 55 % souhaiteraient être informées avant même qu'une évaluation scientifique n'ait été faite.

Le Prof. Löfstedt en a tiré les conclusions suivantes : la « *fishbowl transparency* » aura un impact négatif sur l'observance des traitements en Europe plus fort qu'aux Etats-Unis. En outre, plus encore que les autorités de réglementation et que l'industrie, les médecins généralistes seront submergés de demandes de renseignements et certains médicaments pourraient être stigmatisés. Enfin, il estime que l'EMA n'est pas préparée à gérer ces différences culturelles.

- **Rudolf Stoller**, chef de la division Sécurité des médicaments, Swissmedic : **"Introduction to the Next Topics of the Day"**

Après la présentation d'ouverture, M. Rudolf Stoller a présenté dans les grandes lignes les nouveaux modules de la Good Pharmacovigilance Practice dans l'UE et leur mise en œuvre en Suisse. Il a également indiqué de quelle manière les présentations orales à suivre aborderaient ce sujet.

- **Dr Martina Schäublin**, cheffe de la section Vigilance, Swissmedic : **"Reporting Individual Case Report, Compliance with Swiss Guidelines"**

L'intervenante a rappelé en introduction l'objet des annonces spontanées, a indiqué quelles attentes leur sont liées, pourquoi, quand et qui doit annoncer. Elle a ensuite présenté le système des annonces spontanées et des centres régionaux de pharmacovigilance ainsi que le contexte légal.

Martina Schäublin a fait le point sur l'échange électronique de données relatives aux annonces individuelles via le portail E2B. Swissmedic mène actuellement des essais dans le cadre d'une phase pilote avec 5 entreprises pharmaceutiques et il est réjouissant de constater que les échanges de données sont productifs. En août 2013, une rencontre avec d'autres entreprises intéressées en vue d'une participation ultérieure à cet échange électronique de données a eu lieu. Mais avant que ces entreprises n'accèdent au portail E2B, Swissmedic basculera le système de banque de données vers MedDRA,

modifiera le codage des cas enregistrés dans la banque de données et apportera d'autres améliorations au système. Ainsi, à partir de 2014, Swissmedic codera les *Individual Case Safety Reports* (ICSR) selon MedDRA et les transmettra aux entreprises pharmaceutiques. Swissmedic enregistre les ICSR qui lui sont adressés dans l'une des langues nationales suisses et en anglais, alors que les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) utilisent uniquement les langues nationales suisses pour la documentation des cas. Les annonces relatives à des effets indésirables de médicaments non autorisés survenus lors d'essais cliniques en Suisse (SUSAR's) ne peuvent, par contre, pas être transmis via le portail E2B. Il existe une obligation légale de transmettre sous une forme conventionnelle les annonces d'EI à la division Essais cliniques.

Une large place a, en outre, été accordée aux conseils et informations pratiques sur la manière dont il convient de rapporter des effets indésirables (EI) suspectés de médicaments. Le Dr Schäublin a ensuite donné des définitions de termes qualifiant la gravité des EI et des interactions, illustrées par des exemples concrets. Enfin, elle a terminé son allocution en parlant des annonces relatives aux médicaments chez la femme enceinte.

- **Dr Oliver Hellstern, chef de la section Risk Management, Swissmedic : "Signals"**

Le Dr Hellstern a commencé son intervention en donnant une définition très précise du terme « signal ». Il a souligné avec force qu'un signal peut provenir de différentes sources, qu'il était inconnu avant d'être envoyé, que l'information n'avait encore jamais été définie comme un signal, ou qu'elle est complétée par un nouvel aspect relatif à la fréquence ou à la gravité d'un effet indésirable de médicament déjà connu. On peut donc parler de « signal » lorsqu'il y a des conséquences sur la santé publique qui nécessitent la prise de mesures plus amples.

Autre message-clé de sa présentation : les différentes manières de détecter un signal. Et de détailler par le menu les différentes mé-

thodes qualitatives et quantitatives de détection des signaux et d'insister sur les obligations qui incombent aux maisons-mères et aux filiales des entreprises pharmaceutiques.

Le Dr Hellstern a ensuite abordé la question de l'obligation d'annoncer les signaux et indiqué quelles sont les informations que Swissmedic souhaite y trouver. Il a illustré les attentes de Swissmedic au travers d'exemples aussi divers que variés.

- **Pr Dr Axel Thiele, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Allemagne : "Les nouvelles réglementations européennes – Good Pharmacovigilance Practice"**

L'intervenant a présenté les objectifs de la nouvelle réglementation de la pharmacovigilance dans l'UE : lutter contre les contrefaçons et le commerce illégal, mieux protéger les patients et garantir aux citoyens un meilleur accès aux informations. Il a par ailleurs souligné que tous les Etats membres sont dans l'obligation d'appliquer les nouvelles dispositions réglementaires. Il a également indiqué qu'un Good Pharmacovigilance Practice (GVP) – Guide a été publié qui, dans la hiérarchie des textes juridiques, se situe à un niveau inférieur à un Règlement ou une Directive. Et d'ajouter que si tous les modules ne sont pas encore achevés, tel devrait être le cas d'ici fin 2013, et que des dispositions transitoires complexes ont été mises en place.

Les principales nouveautés sont les suivantes :

Toute entreprise doit présenter un système de pharmacovigilance qu'elle aura mis en place. Pour ce faire, elle doit constituer un *Pharmacovigilance System Master File* (PSMF) où ce système est expliqué. Si ce document complet ne doit être présenté que sur demande expresse, l'entreprise est en revanche tenue de remettre un très bref résumé du système de pharmacovigilance dans le cadre de demandes d'autorisation.

Les effets indésirables (EI) de médicament sont par ailleurs redéfinis et incluent désor-

mais également l'utilisation hors AMM (off label use), le surdosage, les erreurs de médication, etc.. L'actuelle restriction « sous réserve d'une utilisation conforme aux prescriptions » est par ailleurs abandonnée. Doivent être annoncés tous les EI graves et à l'avenir aussi les EI non graves, la provenance de ces derniers étant limitée à l'intérieur des frontières de l'UE. En outre, jusqu'à ce que le dispositif EudraVigilance soit complètement opérationnel, c'est-à-dire au plus tôt en 2014/2015, il ne sera pas nécessaire en Allemagne d'annoncer les EI non graves, à l'exception de quelques groupes de produits. Le BfArM reçoit chaque année quelque 35'000 annonces d'EI survenus uniquement en Allemagne, suivis (follow-ups) inclus, ce qui représente environ 25'000 cas par an.

Par ailleurs, pour toute nouvelle autorisation, y compris pour des génériques, un plan de gestion des risques (*Risk Management Plan*) faisant partie intégrante du système de gestion des risques (*Risk Management System*) spécifique au produit est exigé.

Concernant les PSURs, il n'y aura plus à l'avenir de délais fixes, mais des délais définis de manière individuelle pour certains principes actifs, qui seront publiés dans l'*EU Reference Dates List (EURD)*.

Le *PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)*, qui a récemment été mis en place, jouera à l'avenir un rôle central, puisque c'est lui qui étudiera les saisines dans le domaine de la pharmacovigilance. Dans le cas de médicaments autorisés dans le cadre d'une procédure centralisée, la recommandation du PRAC est adressée au CHMP ; lorsqu'il n'y a pas d'autorisation centralisée, la recommandation est soumise au *CMDh (Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures-human)* et, en dernière instance, à la Commission européenne qui rend une décision définitive contraignante.

Enfin, la communication ira à l'avenir très loin, puisque tout ce qui est connu de la pharmacovigilance devra être publié à la fois sur le site web de l'EMA et sur les sites web des autorités nationales.

- **Dr Thomas Munz, Clinical Reviewer, section Risk Management, Swissmedic : "The new PBRER – Recommendations from Swissmedic"**

Le *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER)*, tel que décrit dans la directive E2C (R2) de l'ICH, a soulevé un certain nombre d'interrogations auprès des entreprises pharmaceutiques suisses et, partant, un besoin d'obtenir réponses et éclaircissements. Quelques jours avant cette Journée, un sondage réalisé par « scienceindustries » en Suisse, notamment les groupes de travail « Pharmacovigilance » et « Regulatory Affairs », et une enquête menée par l'« Implementation Working Group » au niveau international avaient mis en évidence les questions centrales :

- Sur quels points Swissmedic se différencie-t-il de l'EMA (UE) ?
- Les périodes définies par Swissmedic pour les PBRER peuvent-elles être harmonisées avec celles de l'UE ?
- Quel doit être le degré de détail de la description du bénéfice ?

L'orateur a insisté sur le fait que Swissmedic reprend la directive E2C (R2) de l'ICH, car elle a force obligatoire au niveau international, tout en rappelant qu'il ne s'agit ni d'une adaptation irréfléchie ni d'un assujettissement « aveugle » à l'UE. À preuve : les bases légales suisses n'ont pas été modifiées

Par ailleurs, Swissmedic répondra favorablement à une demande d'harmonisation de la périodicité des rapports à celle de l'UE introduite par une entreprise après s'être assuré que cela ne porte pas préjudice à d'autres préparations ou entreprises.

L'orateur a, en outre, clairement indiqué que la directive est appliquée de manière optimale lorsque l'information sur le bénéfice est large, même si la description est courte et précise et se limite à ce qui est « nouvellement évalué ». Il a d'ailleurs donné quelques exemples.

L'ancien formulaire PSUR a été modifié par le formulaire PBRER et sera prochainement mis en ligne sur le site web de Swissmedic. Mais deux points-clés demeurent :

- Données sur l'exposition en Suisse et au niveau international au cours de la période sous revue
- Différences pertinentes entre l'EU-SmPC et l'information professionnelle suisse.

La séance de questions a permis de répondre à toutes les interrogations.

- **Dr Hans-Georg Lippmann, Senior Clinical Reviewer, section Risk Management, Swissmedic : "Pharmacovigilance Planning ICH E2E / Risk Management Plans (RMP)"**

A l'instar des rapports périodiques sur la sécurité dont a parlé le Dr Munz, les nouveautés intervenues dans l'UE dans le domaine de la gestion des risques ont-elles aussi suscité un besoin d'informations, comme l'a montré le catalogue de questions des associations industrielles précitées. Mais elles portent en l'occurrence uniquement sur l'impact des nouvelles réglementations européennes sur la pratique en Suisse, puisque, contrairement au cas du PSUR/PBRER, la directive ICH sous-jacente reste inchangée concernant le RMP.

Après une introduction sur la terminologie et les abréviations souvent mal comprises par les spécialistes, le Dr Lippmann a rappelé les bases légales applicables dans ce domaine en Suisse.

Cette présentation orale avait pour objet central les principales nouveautés introduites dans l'UE, GVP Module V du RMP, avec à chaque fois une mise en regard avec la pratique en Suisse.

La plupart des nouveautés introduites dans l'UE n'ont pas ou que peu de répercussion sur les modalités pratiques en matière de soumission des demandes. Ceci vaut, en particulier, pour les types de demande dont la documentation doit systématiquement inclure un RMP. Cette obligation est étroitement liée à l'ICH et non à la GVP dont la portée est

plus grande. Il est, en outre, accepté et même souhaité que la structure et le format du RMP soient identiques à ceux définis dans l'UE.

Les messages-clés concernaient les mesures de réduction des risques et la transparence :

- Swissmedic estime que la mise en œuvre de mesures de réduction des risques analogues à celles de l'UE (chapitre « *Risk Minimisation* » de l'EU RMP) sans retard ni écart de contenu important est un objectif majeur dans le domaine de la gestion des risques ;
- La nouvelle obligation légale instituée dans l'UE concernant la publication d'une synthèse du RMP est l'occasion d'exiger cette publication également en Suisse. La forme et le contenu peuvent et doivent être les plus identiques possibles à ceux de l'EU *Public Summary RMP*. Ce document doit présenter avec concision et précision non seulement les risques et déficits de connaissances connus et possibles, mais également l'avantage du produit. L'expérience pratique par rapport à la mise en œuvre de ces nouvelles dispositions fait cependant encore défaut, même dans l'UE ;
- De nouvelles instructions plus claires destinées à l'industrie, qui remplaceront les instructions actuelles, seront prochainement mises en ligne sur le site web de l'institut.

Lors de la table ronde finale, des réponses ont pu être apportées à toutes les questions posées, qui portaient presque toutes sur la compréhension.



RÉTROSPECTIVE STATISTIQUE 2012

VIGILANCE DES MÉDICAMENTS À USAGE HUMAIN :

Dans le cadre du réseau de pharmacovigilance, les annonces d'effets secondaires sont évaluées et saisies dans la base de données nationale par six centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) sur mandat de Swissmedic. Les annonceurs qui envoient les notifications reçoivent une réponse et un commentaire. D'autres rapports d'effets secondaires constatés en Suisse sont transmis à Swissmedic par le truchement des entreprises pharmaceutiques.

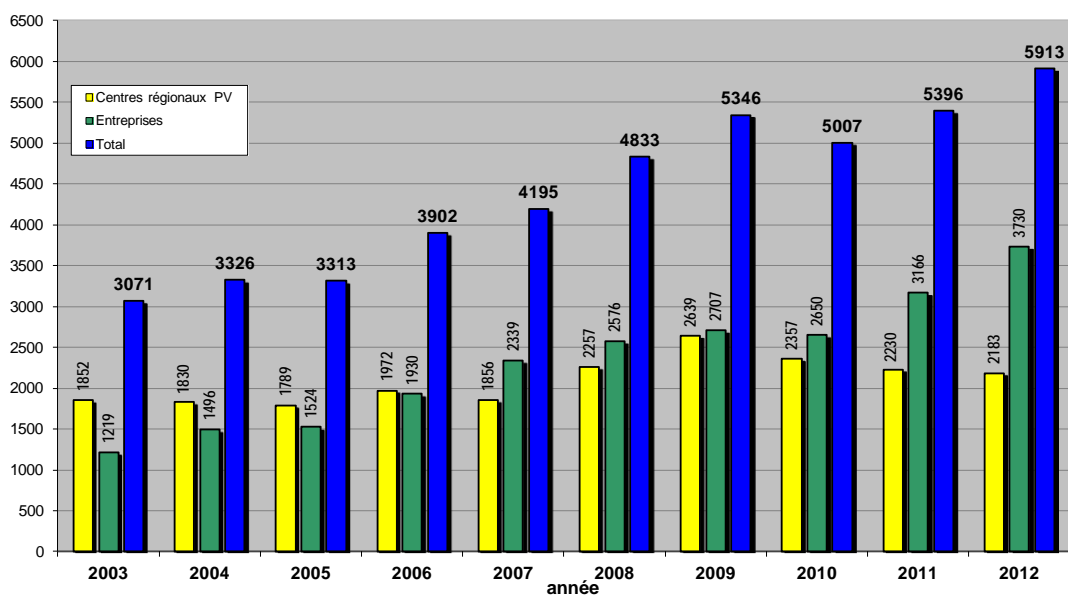
Activités

- En 2012, Swissmedic a reçu et évalué 5 913 annonces d'effets indésirables de médicaments qui lui avaient été transmises par les six CRPV et l'industrie.

L'augmentation de 10 % par rapport à l'année précédente est la conséquence d'une nouvelle hausse des annonces envoyées par les entreprises.

- Compte tenu de la fréquence des annonces également élevée au plan international et de sa progression constante depuis la mise en place du système, d'importants efforts ont été déployés pour poursuivre l'amélioration de la qualité des annonces. Un séminaire pour les entreprises et une réunion avec les CRPV avaient d'ailleurs pour thème central « Qu'est-ce qu'une bonne annonce ? », celui-ci ayant également fait l'objet d'un article destiné aux professionnels de santé dans notre publication Vigilance News.
- Le projet d'échange électronique (via un portail) d'annonces d'EI entre entreprises pharmaceutiques et Swissmedic a été mené à bien. Cinq firmes utilisent actuellement cette possibilité d'annoncer. D'autres firmes intéressées auront également cette possibilité après adaptation de la codification de WHO-ART à MedDRA au premier trimestre 2014.

Swissmedic Centre de Pharmacovigilance : Fréquence d'annonces



**VACCINOVI-
GILANCE :
SYNTHÈSE DES EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS À UNE VACCINATION ANNONCÉS EN SUISSE**

sujets importants en rapport avec les AEFI depuis 2010.

En 2012, Swissmedic a reçu 183 annonces de manifestations postvaccinales suspectées (*Adverse Events Following Immunization, AEFI*), un chiffre en augmentation de 28 % (+ 43 AEFI) par rapport à 2011. Mais malgré cette augmentation du nombre d'annonces, le taux d'annonces spontanées d'AEFI reste toujours très faible si l'on considère le nombre énorme (quelques millions) de vaccins administrés chaque année.

Parmi les 183 annonces, 49 (26,8 %) concernaient des événements non graves, 93 (50,8 %), des événements médicalement importants, et 41 (22,4 %), des événements qui ont eu des conséquences graves ou qui ont entraîné une hospitalisation. Les fréquences relatives (pourcentages) des rapports d'annonces graves et médicalement importantes sont très similaires à celles enregistrées pendant l'année 2011.

Seule une annonce d'AEFI d'issue fatale a été enregistrée. Il s'agit d'un cas qui a été publié dans un journal spécialisé en 2012 (1). L'événement s'était produit en 2009 et concernait un patient âgé de 40 ans qui souffrait d'une leucémie myéloïde aiguë et qui après transplantation de cellules souches hématopoïétiques homologues a été atteint de diverses infections virales. Le vaccin qui lui avait été administré était un vaccin contre la grippe saisonnière / pandémique. Toutefois, il est très probable que l'effet indésirable annoncé et l'issue fatale soient dus à l'immunosuppression grave préexistante (« background ») du patient ainsi qu'à l'infection de ce dernier par des souches virales résistantes aux traitements pendant son séjour à l'hôpital.

Swissmedic souhaite continuer à promouvoir activement la bonne qualité des annonces spontanées d'AEFI. Au sein de l'institut, le Human Medicines Expert Committee analyse différents

Le rapport complet est disponible sur :
<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/0091/01962/02431/index.html?lang=fr>

Référence

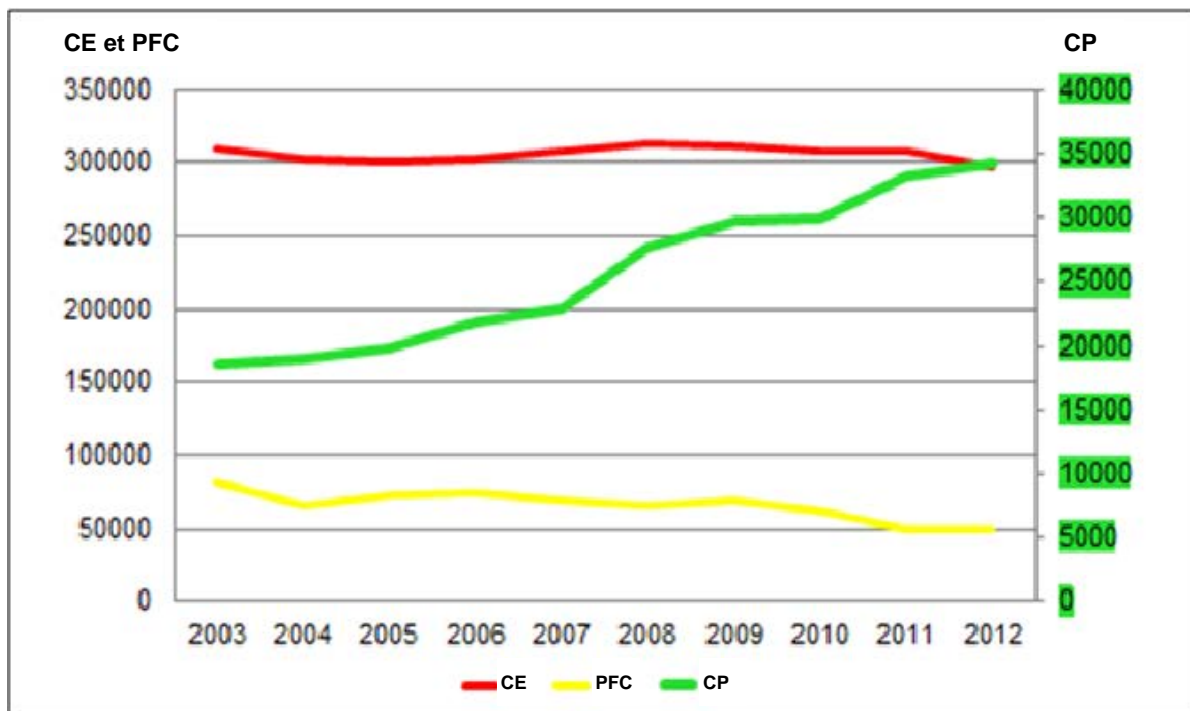
1. *Mohty B, Thomas Y, Vukicevic M, Nagy M, Levrat E, Bernimoulin M, Kaiser L, Roosnek E, Passweg J, Chalandon Y, Clinical features and outcome of 2009-influenza A (H1N1) after allogeneic hematopoietic SCT, Bone Marrow Transplant. 2012 Feb;47(2):236-42*

HÉMOVIGILANCE : LA SÉCURITÉ TRANSFUSIONNELLE EN SUISSE

Parallèlement, le nombre de concentrés plaquet-taires (CP) transfusés a augmenté en moyenne de 10 % par an.

En Suisse, les besoins annuels en concentrés érythrocytaires (CE) et en plasma transfusionnel (PFC) ont légèrement baissé ces cinq dernières années. En 2012, environ 300'000 CE et 50'000 unités de plasma ont été transfusés.

Graphique 1 : consommation de produits sanguins en Suisse



Swissmedic évalue systématiquement toutes les annonces d'hémovigilance qui portent sur des effets indésirables présumés et qui ont été saisies dans le cadre du système obligatoire d'annonces spontanées. Les données qui résultent de cette analyse renseignent sur l'état actuel de la sécurité transfusionnelle ainsi que sur le type de risques et sur leur ordre de grandeur.

Le taux d'annonces (nombre d'annonces d'hémovigilance par millier de composants sanguins

livrés) augmente constamment, de sorte qu'à l'heure actuelle, avec un chiffre de 4,4, il se situe dans la fourchette supérieure au niveau international (2011 : CH 3,9, France 2,8, NL 3,9), ce qui démontre la motivation des hôpitaux à annoncer les événements indésirables et leur capacité à reconnaître de manière fiable au quotidien ceux qui sont pertinents.

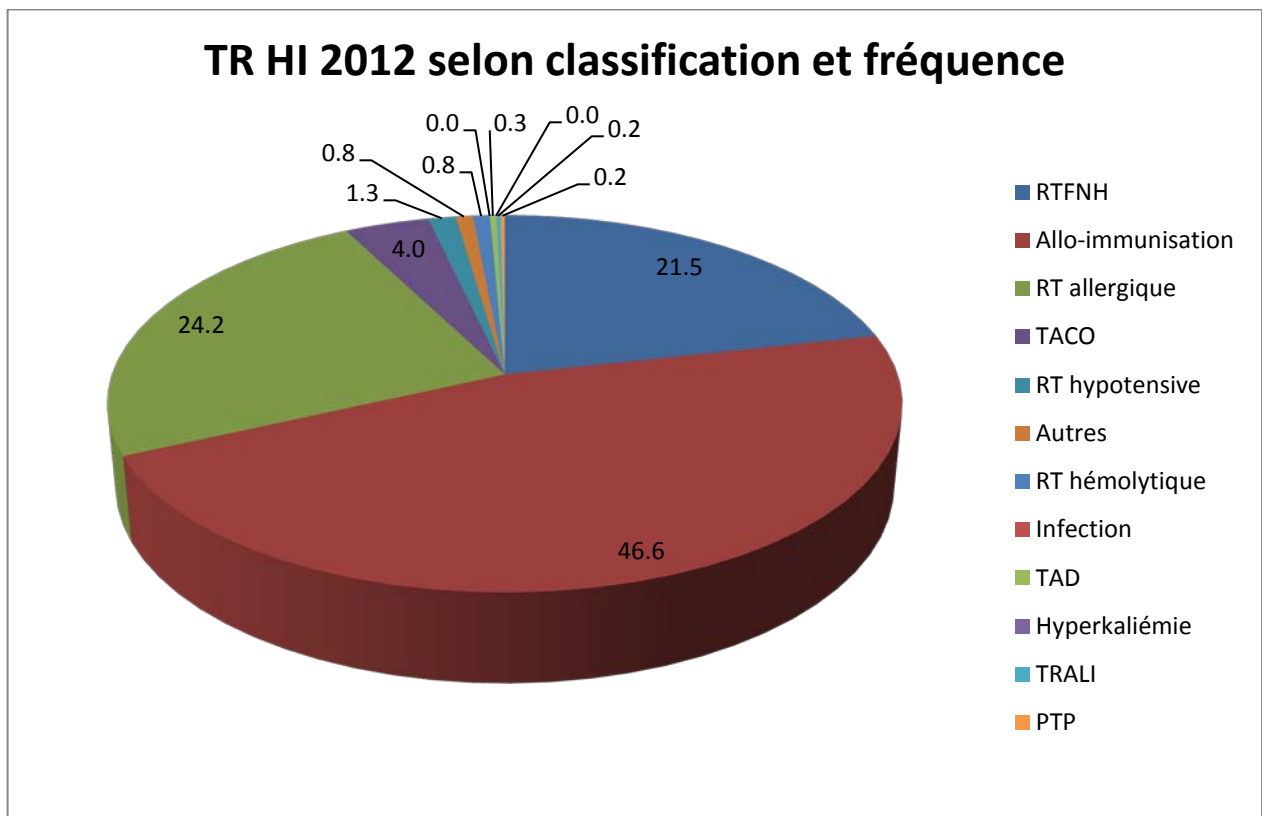
Le nombre d'erreurs transfusionnelles et de near miss annoncés a augmenté par rapport à l'année précédente, tandis que celui des présomp-

tions de réactions transfusionnelles annoncées est resté à peu près stable.

Seules les réactions transfusionnelles dont l'imputabilité est élevée, à savoir les cas dans lesquels la transfusion était certainement ou probablement à l'origine des symptômes cliniques observés, sont prises en compte pour quantifier les risques transfusionnels. En 2012, tel était le cas pour 60 % des annonces environ. Parmi ces réactions transfusionnelles, celles qui ont été observées le plus fréquemment, comme antérieurement, sont des réactions transfusion-

nelles fébriles non hémolytiques (RTFNH), des allo-immunisations et des RT allergiques. Ces réactions représentent en tout quelque 90 % des réactions transfusionnelles annoncées. Les annonces de surcharges volémiques liées à des transfusions (*transfusion associated circulatory overload*, TACO) et les réactions transfusionnelles hypotensives arrivent en quatrième et cinquième place en terme de fréquence (voir le [graphique n° 2](#)).

Graphique 2



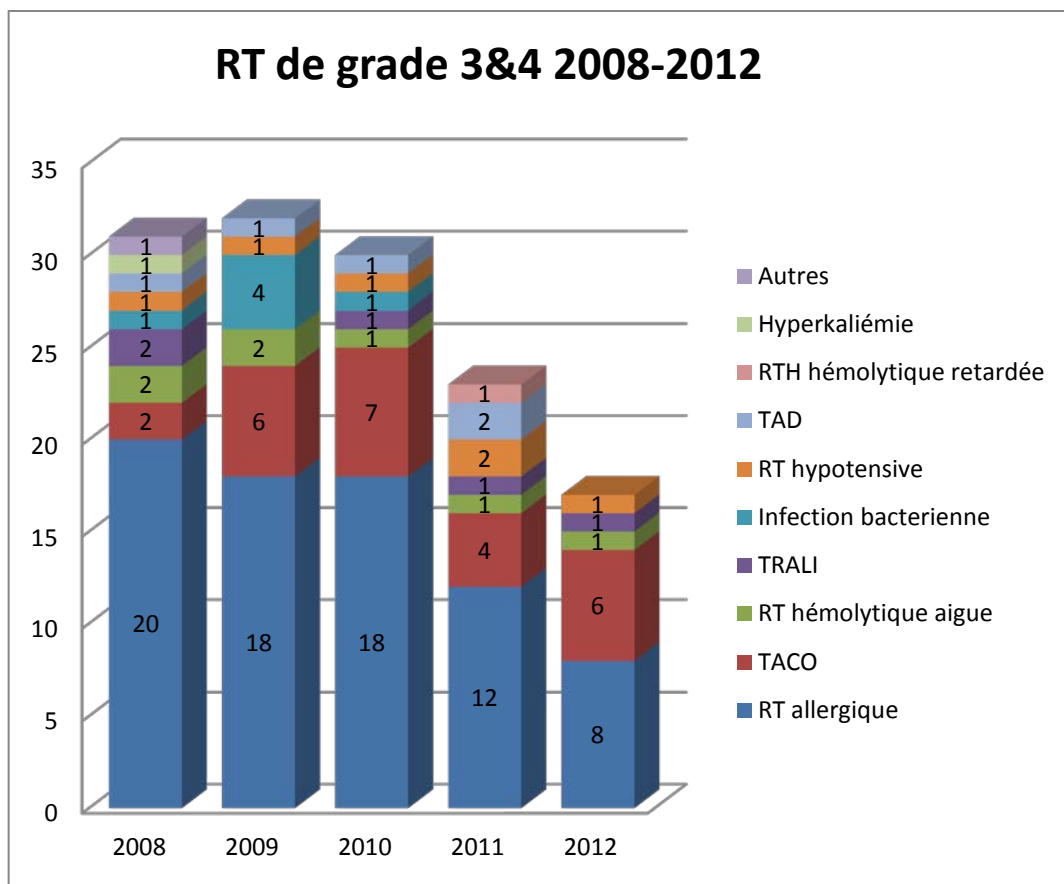
L'analyse des degrés de gravité révèle qu'en 2012, 47 % des réactions transfusionnelles étaient considérées comme non sévères (grade 1), tandis que 50 % des RT ont connu une évolution sévère ou ont occasionné une atteinte irréversible (grade 2). Il s'agit essentiellement d'allo-immunisations, qui limitent le choix des produits sanguins compatibles pour les transfu-

sions futures. Les réactions transfusionnelles présentant une menace vitale (grade 3) ou ayant eu une issue fatale (grade 4) représentaient quelque 3 % des cas. Mais l'on observe une baisse du nombre de cas de ce type ces dernières années. Il s'agit surtout de réactions transfusionnelles allergiques et de surcharges volémiques post-transfusionnelles.

Conformément aux attentes, aucune RT due à des CP contaminés par des bactéries n'a été observée depuis la généralisation du procédé Intercept d'inactivation des pathogènes à tous les CP en 2011. Le nombre de RT allergiques graves a également diminué, probablement grâce à l'utilisation systématique d'une solution additive permettant de remettre les plaquettes en suspension, remplaçant le plasma qui était largement employé jusqu'à présent. Ainsi, l'exposition aux protéines plasmatiques, qui sont

souvent considérées comme responsables des réactions allergiques est réduite. Le nombre de surcharges volémiques post-transfusionnelles (*transfusion associated circulatory overload*, TACO) qui ont été enregistrées est variable en termes absolus, mais cette catégorie de réactions reste toujours la deuxième en terme de fréquence parmi les RT de grade 3 ou 4 (voir le [graphique n° 3](#)).

Graphique 3



Les possibilités thérapeutiques et techniques disponibles à l'heure actuelle ne permettent pas d'éviter toutes les réactions transfusionnelles (RTFNH, RT allergiques par exemple).

Il est donc particulièrement important de quantifier les risques transfusionnels en tenant compte

de ces possibilités car cet exercice permet d'identifier les mesures les plus efficaces en terme de renforcement de la sécurité transfusionnelle.

Grâce à diverses mesures prises lors du prélèvement et de la fabrication des composants

sanguins, les risques d'événements spécifiques à certains produits sont proportionnellement réduits à l'heure actuelle. Parmi ces mesures, on compte la mise en place de tests plus sensibles visant à dépister les infections virales lors de chaque don, la généralisation de l'inactivation des pathogènes à tous les CP afin de réduire le nombre d'infections transfusionnelles bactériennes et virales, et la fabrication de plasma transfusionnel uniquement à partir de dons dont le risque de contenir des anticorps spécifiques

anti-HLA est fortement réduit (afin d'éviter le syndrome de détresse respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI), déclenché par les anticorps que renferment le produit). L'ordre de grandeur de ces risques est inférieur aux risques d'utilisation erronée des composants sanguins soit TACO resp « *incorrect blood component transfused*, IBCT » ou erreur transfusionnelle (voir le **tableau n° 1**), lorsque le patient n'est pas transfusé de manière optimale.

Tableau 1 : Risques de RT qui auraient pu être évitées en principe

TACO	1 : 16'000 transfusions¹⁾
IBCT Erreurs transfusionnelles au sens strict	1 : 7'000 transfusions¹⁾ 1 : 27'000 transfusions¹⁾
RT hémolytiques	1 : 95'000 transfusions¹⁾
TRALI	1 : 140'000 (2002-2007)²⁾ 1 : 330'000 (2008-2012)³⁾
Infections bactériennes	1 : 800'000⁴⁾
VHB	1 : 600'000 dons⁵⁾
VIH	1 : 4'000'000 dons⁵⁾
VHC	1 : 10'000'000 dons⁵⁾
GvHD-A T	~ 1 : 4'000'000 (1 cas 2002 – 2012)

- 1) Données suisses sur l'hémovigilance 2012
- 2) Données suisses sur l'hémovigilance 2002 – 2007
- 3) Données suisses sur l'hémovigilance 2008 – 2012
- 4) Données suisses sur l'hémovigilance 2011 – 2012
- 5) Service de transfusion sanguine de Berne, séminaire de formation continue du 29.11.2011

D'autres publications et présentations sur l'hémovigilance en Suisse sont disponibles sur :
<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/0159/00160/00435/index.html?lang=fr>

VIGILANCE DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES : RÉTROSPECTIVE

Remarque : le présent article est une synthèse du rapport annuel qui a été publié sur le site Internet de Swissmedic (Surveillance du marché > Médicaments à usage vétérinaire > Annonce d'effets indésirables (TAM-Vigilance) > Publications).

Par rapport à 2011, le nombre d'effets indésirables annoncés en 2012 a augmenté de 18 % (197 annonces contre 167 en 2011). À l'instar des années précédentes, environ la moitié des annonces ont été transmises par des distributeurs ou par des fabricants (52,8 %, soit 104 annonces). Dans de nombreux cas, les vétérinaires praticiens annoncent les réactions qu'ils ont observées au distributeur responsable qui, conformément à l'obligation qui lui incombe selon la loi, transmet ensuite ces annonces à Swissmedic. Cependant, 35 annonces ont été transmises directement (17,8 %). Par ailleurs, 45 annonces (22,8 %) émanaient de consultations du Centre suisse d'information toxicologique (CSIT) à Zurich. Les autres venaient soit de propriétaires d'animaux (7 annonces, 3,5 %) ou d'autres services (6 annonces, 3 %).

Vue d'ensemble par espèces animales et classes de médicaments

Le **tableau n° 1** présente les annonces reçues, ventilées par espèces animales. Les annonces relatant des réactions survenues après utilisation de médicaments vétérinaires chez des chiens (94 ou 47,7 %) ou des chats (53 ou 26,9 %) sont les plus nombreuses. Chez les animaux de rente, ce sont les bœufs, les vaches et les veaux qui constituent le groupe le plus important (29 annonces). Pour toutes les autres espèces à l'exception des chevaux (8 annonces) et des moutons (6 annonces), le nombre d'annonces reçues était inférieur à 5 sur l'ensemble de l'année.

La ventilation selon les classes de médicaments (classement selon les codes ATCvet) est présentée dans le **tableau n° 2**. Ici également, elle reste constante au fil des ans, dans la mesure où les antiparasitaires (74 annonces, soit 37,6 %) arrivent en tête, suivis des anti-infectieux (31 annonces, soit 15,7 %) et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (code ATCvet QM ; 23 annonces, soit 11,7 %). Ces trois classes de médicaments correspondent également aux médicaments vétérinaires les plus utilisés, tant chez les petits animaux que chez les animaux de rente. Viennent ensuite en 2012 les préparations reconverties (utilisées dans une autre indication ou chez une autre espèce-cible ; 18 annonces, soit 9,1 %). Parmi ces dernières, différentes annonces mentionnaient l'utilisation chez des chats de préparations destinées à des chiens.

Evaluation du lien de causalité

Pour 23,9 % des annonces, un lien de causalité a pu être démontré entre l'application du médicament et la réaction (« probable »), tandis que pour 21,8 % des annonces, il existait au moins une autre cause (« possible »). La plupart des annonces (91) ne fournissaient pas suffisamment d'informations (46,2 %), et dans les 8,1 % restants, le lien de cause à effet a pu être réfuté clairement.

Réaction paradoxale sous acépromazine

Cette réaction nous a été annoncée par un office vétérinaire cantonal. En vue d'une castration, du butorphanol et 0,08 mg / kg d'acépromazine sont administrés à 8h du matin par voie intramusculaire à un Rottweiler mâle âgé de 9 mois et qui pèse 36 kg, en guise de prémédication. Ensuite, l'opération est réalisée sous anesthésie totale par isoflurane après induction avec de la kétamine et du diazépam. À 9h15, le chien se réveille lentement et à 13h30, il quitte le cabinet en étant capable de marcher, mais encore sous sédation. À 18h, son propriétaire téléphone afin de demander s'il est normal que son chien ait encore l'air d'être sous sédation ; on lui répond alors que les effets de l'acépromazine peuvent persister jusqu'au lendemain matin

et qu'il y a lieu de surveiller l'animal. Mais une heure plus tard, alors qu'un enfant tente de lui reprendre une pomme qu'il tenait dans sa gueule, le chien réagit de manière agressive et mord l'enfant plusieurs fois aux pieds jusqu'à mettre à nu le tendon d'Achille. La question se pose donc quant à un éventuel lien de causalité entre cet événement et les préparations utilisées. L'acépromazine est le neuroleptique le plus puissant du groupe des phénothiazines¹ ; il est utilisé en prémédication avant des interventions chirurgicales, mais également en sédation avant des examens médicaux ou pour calmer des animaux récalcitrants². Font partie des effets indésirables de ce principe actif l'interruption de la fonction contrôlant les récepteurs de la pression sanguine, ainsi que des effets parasympatholytiques, une photosensibilisation et une hypothermie. Chez des animaux excités, il existe également un risque de réactions paradoxales¹. De tels cas sont d'ailleurs décrits dans la littérature scientifique : sous influence de l'acépromazine, un berger allemand a attaqué un autre chien avec lequel il avait été élevé et coexistait pacifiquement depuis des années³. Dans un autre cas, un terrier de 3 ans a attaqué le vétérinaire qui le soignait 15 minutes env. après une injection de 1,1 mg / kg d'acépromazine, et l'a blessé grièvement aux mains⁴. Ce même vétérinaire avait déjà été agressé par un chihuahua quelque 15 minutes après une injection intramusculaire, et ce alors qu'aucun des deux chiens ne s'était comporté de cette manière précédemment. Meyer évoque encore deux cas supplémentaires, qui ont été annoncés à la FDA en 1993 : celui d'une agression par un Sharpei 30 minutes après une injection intramusculaire de 0,1 mg / kg, et celui d'un Chow-Chow de 36 kg qui a mordu une babysitter 8 heures après sa dernière prise de 50 mg d'acépromazine par voie orale³. Dans notre cas de figure, le chien avait

reçu plusieurs substances qui agissent sur le système nerveux central. La dose de butorphanol utilisée est faible et la littérature scientifique évoque seulement de la nervosité – pas un comportement agressif – parmi les effets indésirables⁵. Compte tenu de sa courte demi-vie sérique chez le chien (2,5 à 3,2 heures), le diazépam est difficilement envisageable⁶. Par conséquent, seule la kétamine pourrait être évoquée comme cause alternative à l'acépromazine. Certes, sa demi-vie peut sembler courte après administration intraveineuse (94 +/- 36 minutes en anesthésie sous isoflurane, avec de fortes variations individuelles⁷), mais certains cas de changements comportementaux ont été rapportés. Sur le forum de l'*American College of Veterinary Anaesthetists*⁸, un vétérinaire de l'Université d'État du Missouri explique que l'armée américaine n'a plus recours à la kétamine pour les anesthésies totales des chiens militaires car ces derniers présentaient des modifications de leur comportement, modifications qui duraient même plusieurs semaines. Des altérations comportementales auraient aussi été observées chez des chiens de chasse. Cependant, les ouvrages de référence ne mentionnent pas ces effets secondaires, le profil de sécurité de la kétamine évoquant en premier lieu des effets sur le système cardiovasculaire, une hypersalivation, ainsi que des signes de nervosité allant jusqu'à des convulsions. Compte tenu des rapports existants dans la littérature scientifique ainsi que de la cinétique plausible (la durée d'action de l'acépromazine après injection intramusculaire de 0,15 mg / kg est d'env. 24 heures⁹), le lien de cause à effet entre l'utilisation d'acépromazine et l'agression a été jugé

¹ Löscher W.: *Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem. In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren.* Hrsg. W. Löscher, F. R. Ungemach und R. Kroker, Enke Verlag, Stuttgart, 2010, 64-133

² *Tierarzneimittelkompendium der Schweiz*, Hrsg. D. Demuth und C. R. Müntener, Institut für Veterinärpharmakologie der Universität Zürich, 2013

³ Meyer, E.K.: *Rare, idiosyncratic reaction to acepromazine in dogs.* J. Am. Vet. Med. Assoc., 210: 1114-1115, 1997

⁴ Waechter RA. *Unusual reaction to acepromazine maleate in the dog.* J. Am. Vet. Med. Assoc. 180: 73-74, 1982

⁵ Plumb D.C.: *Butorphanol tartrate. In: Plumb's Veterinary Drug Handbook, Sixth Edition.* Hrsg. D. C. Plumb, Blackwell Publishing, Iowa, USA, 2008, 156 – 160

⁶ Plumb D.C.: *Diazepam. In: Plumb's Veterinary Drug Handbook, Sixth Edition.* Hrsg. D. C. Plumb, Blackwell Publishing, Iowa, USA, 2008, 368 – 372

⁷ Pypendop BH & Illkiw JE: *Pharmacokinetics of ketamine and its metabolite, norketamine, after intravenous administration of a bolus of ketamine to isoflurane-anesthetized dogs.* Am J Vet Res 66: 2034-2038, 2005

⁸ Accessible sur www.acva.org le 29 août 2012

⁹ Ungemach, F.R.: *Magen-Darm-wirksame Pharmaka. In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren.* Hrsg. W. Löscher, F. R. Ungemach und R. Kroker, Enke Verlag, Stuttgart, 2010, 217-243

possible. Le fait que les mesures minimales de sécurité – séparation du chien sous sédation et des enfants – n'aient pas été respectées et que ce mâle ne semblait pas être entièrement socialisé, pourraient sans aucun doute avoir joué un rôle supplémentaire.

Syndrome de Stevens-Johnson après administration d'un inhibiteur sélectif de la COX-2

Un bâtard de 13 kg âgé de 14 ans (Border Collie x Golden Retriever) reçoit, pour traiter une dysplasie du coude, conformément à l'information sur le médicament en question, deux doses de 30 mg de mavacoxib, un inhibiteur spécifique de la COX-2, à deux semaines d'intervalle². Une semaine après la dernière application, la chienne est présentée en raison d'une gingivite ainsi que d'un gonflement des ganglions lymphatiques, et reçoit une combinaison d'amoxicilline-acide clavulanique ainsi que de la prédnisone. Cinq jours plus tard, elle présente, après une amélioration transitoire, les symptômes suivants : lésions ulcératives au niveau de toutes les jonctions muco-cutanées (lèvres, oreilles, vulve, anus), et peau des coussinets complètement détachée au niveau des quatre pattes après deux jours. La chienne est alors traitée avec des antibiotiques, des immunoglobulines, des corticostéroïdes et des anti-douleurs. Au moment de la visite, les lésions sont en train de guérir. Une biopsie a été effectuée au niveau de ces dernières, et les résultats ont permis de diagnostiquer un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ). Ce syndrome a été annoncé à deux reprises ces dernières années : il a été confirmé chez un chat¹⁰ et suspecté chez deux autres¹¹. Dans le premier cas, on a supposé un rôle de déclencheur pour l'amoxicilline, et dans les deux autres, l'élément responsable n'a pas pu être identifié avec certitude faute de références suffisantes dans la littérature scientifique. Le

¹⁰ Müntener CR, Bruckner L, Gassner B, Stürer A, Demuth DC, Althaus FR, Zwahlen R.: *Gemeldete unerwünschte Wirkungen von Tierarzneimitteln im Jahr 2006*. Schweiz. Arch. Tierheilk., 149: 439–448, 2007

¹¹ Müntener CR, Bruckner L, Stürer A, Althaus FR, Caduff-Janosa P.: *Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2008*. Schweiz. Arch. Tierheilk. 151: 583–590, 2009

mavacoxib est fortement apparenté au célécoxib¹², mais grâce à des modifications structurales, il affiche une clairance nettement inférieure et par conséquent une demi-vie d'élimination très longue (39 jours en moyenne)². Cette substance est un inhibiteur spécifique de la COX-2 : mesuré à l'aune de la dose IC80, ce principe actif est env. 38 fois plus spécifique s'agissant de la COX-2 que de la COX-1¹³. Le mavacoxib est utilisé pour traiter les douleurs et les inflammations liées aux maladies dégénératives chez les chiens². Les effets secondaires décrits concernent au premier plan le système digestif (vomissements, diarrhée, ulcères) et plus rarement les reins. À ce jour, le SSJ n'est pas évoqué parmi les effets indésirables de ce principe actif. En revanche, ce syndrome a déjà été mentionné plusieurs fois en rapport avec d'autres inhibiteurs sélectifs de la COX-2 utilisés chez l'être humain¹⁴ et en 2005, des préparations à base de valdécoxib ont été retirées du marché en raison de réactions cutanées graves dont des SSJ¹⁵. Compte tenu de la corrélation temporelle plausible, de l'analyse histologique et des rapports publiés sur des principes actifs apparentés, le lien de cause à effet a été jugé « possible ». La responsabilité d'un autre principe actif (amoxicilline par exemple) dans cette réaction n'a pas pu être exclue.

Effets indésirables de vaccins à usage vétérinaire

En sus des annonces portant sur des médicaments vétérinaires autorisés par Swissmedic, 96 annonces d'effets indésirables de vaccins vétérinaires ont été transmises au service de vaccinovigilance responsable de l'IVI (Institut de virologie et d'immunoprophylaxie à Mittelhäusern).

¹² Cox SR et al.: *The pharmacokinetics of mavacoxib, a long-acting COX-2 inhibitor, in young adult laboratory dogs*. J Vet Pharmacol Ther 33: 461-470, 2010

¹³ Lees P et al.: *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mavacoxib in the dog*. J Vet Pharmacol Ther 32 Suppl 1: 105-106, 2009

¹⁴ Layton D et al.: *Serious skin reactions and selective COX-2 inhibitors: a case series from prescription-event monitoring in England*. Drug saf. 29: 687–696, 2006

¹⁵ s. unter anderen FDA: *Information for healthcare professionals: Valdecoxib (marketed as Bextra)*, 7. April 2005. Accessible sur www.fda.gov

Tableau 1 : Annonces reçues en 2012, classées par espèce animale

Espèce animale	Nombre	% du total
Chien	94	47.7 %
Chat	53	26.9 %
Cheval / âne	8	4.1 %
Boeuf / veau	29	14.7 %
Porc	2	1 %
Mouton / chèvre	8	4.1 %
Animaux domestiques / de zoo	2	1 %
Etre humain	1	0.5 %
Total	197	100 %

Tableau 2 : Annonces reçues en 2012, classées selon le code ATCvet

Le code QZ est fictif et regroupe les EI survenus avec des préparations reconverties (c.-à-d. utilisées chez une espèce animale / dans une indication non autorisée).

Groupe de médicaments selon le système ATCvet	Nombre d'annonces (% du nombre total)
QA : Tractus gastro-intestinal	6 (3 %)
QB : Sang et organes hématopoiétiques	1 (0.5 %)
QD : Produits à usage dermatologique	2 (1.2 %)
QG : Système urogénital, hormones sexuelles	5 (2.5 %)
QH : Préparations systémiques hormonales (hormones sexuelles et dérivés d'insuline exclus)	15 (7.6 %)
QJ : Anti-infectieux	31 (15.7 %)
QL : Antinéoplasiques et agents immunomodulants	1 (0.5 %)
QM : Système musculo-squelettique	23 (11.7 %)
QN : Système nerveux	16 (8.1 %)
QP : Produits antiparasitaires	74 (37.6 %)
QR : Système respiratoire	1 (0.5 %)
QS : Organes sensoriels	1 (0.5 %)
QZ : Préparations reconverties	18 (9.1 %)
Produits enregistrés auprès de l'ALP, produits de soin pour animaux, etc.	3 (1.5 %)
Total	197 (100 %)

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

[Nouvelle avancée dans la lutte contre les drogues de synthèse](#)
10.12.2013

[Retraits de lots: FRAGMIN sol inj 5000 U/0.2ml](#)
06.12.2013

[Retraits de lots: Sintrom, comprimés](#)
06.12.2013

[DHPC - Information importante concernant le risque d'erreur lors de la préparation de Jevtana® \(cabazitaxel\)](#)
06.12.2013

[DHPC – Efient® \(Prasugrel\): Risque accru de saignements chez les patients avec un NSTEMI qui subissent une intervention coronarienne percutanée \(ICP\), si EFIENT est administré avant l'angiographie coronarienne](#)
04.12.2013

[DHPC – Arzerra® \(ofatumumab\): Actualisation de la mise en garde sur la réactivation du virus de l'hépatite B - Examen préalable de l'hépatite B chez tous les patients avant le traitement](#)
29.11.2013

[DHPC – Zofran® \(ondansétron\): lors de nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie \(CINV\): nouvelles recommandations posologiques pour l'administration répétée et l'utilisation chez la personne âgée - Syndrome sérotoninergique et nécrolyse épidermique toxique](#)
19.11.2013

[Retrait de lots / Informations importantes: Jext 150/300 microgrammes, stylo prérempli de solution injectable](#)
14.11.2013

[DHPC - Risque de syndrome de fuite capillaire associé au Filgrastim \(Neupogen®\) et au Pegfilgrastim \(Neulasta®\) chez les patients atteints d'un cancer et chez les donneurs sains](#)
13.11.2013

[DHPC – MabThera® \(rituximab\): Examen préalable de dépistage de l'hépatite B chez tous les patients avant de débiter le traitement](#)
12.11.2013

[Avant-projet de révision de l'ordonnance sur les dispositifs médicaux \(ODim\)](#)
30.10.2013

[Toxine botulique de type A: médicaments autorisés et indications, mode d'emploi correct, risques et précautions](#)
30.10.2013

[DHPC – Erivedge® \(vismodegib\): prolongation de 7 mois à 24 mois de la période pendant laquelle une contraception est recommandée après la fin du traitement par Erivedge chez les femmes en état de procréer](#)
28.10.2013

[Retrait de lot de NovoMix® 30 dans 13 pays européens \(remplissage inhomogène / Danger de sous ou surdosage\) La Suisse n'est pas concernée par le retrait de lot](#)
25.10.2013

[Communiqué de presse - Saisie de médicaments contrefaits ne contenant aucun principe actif](#)
18.10.2013

[DHPC – Numeta Ped G16%E, solution pour perfusion pour nutrition parérentale totale - risque potentiel d'hypermagnésémie](#)
15.10.2013

[Suppression du statut d'autorisation en tant que « générique » – Informations à pro-pos des nouvelles dispositions](#)
(01.10.2013)

[Médecine vétérinaire: les résistances aux antibiotiques en hausse malgré un recul des ventes](#)
(26.09.2013)

[Des médicaments dangereux contre l'impuissance en vente sur Internet](#)
(06.09.2013)

[Entrée en vigueur du Supplément 11.1 de la Pharmacopoea Helvetica 11](#)
(04.09.2013)

[Risque thromboembolique sous contraception hormonale - Nouveaux documents d'aide à la consultation médicale et à la prescription publiés par la Société suisse de Gynécologie et d'Obstétrique](#)
(23.08.2013)

[Des experts en réglementation des produits thérapeutiques du Heads of Agencies Consortium se réunissent du 20 au 22 mai 2013 à Canberra pour poursuivre les travaux en vue du partage des tâches en matière d'examen de médicaments génériques](#)
(18.07.2013)

[Meeting de l'International Conference on Harmonisation \(ICH\) à La Hulpe, Belgique](#)
(02.07.2013)

[Importations illégales de médicaments: les mesures prises par Swissmedic portent leurs fruits](#)
(16.05.2013)

[Instruction concernant le traitement des annonces des effets indésirables « non graves » envoyées par les entreprises](#)
(01.03.2013)

[COMMUNIQUE DE PRESSE: Contraceptifs hormonaux : Swissmedic fait le point](#)
(01.02.2013)

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