

Vigilance - News

Junin 2010

Dans cette Newsletter:

- Sibutramine - risque cardiovasculaire : Suspension de l'autorisation... **S. 3**
- LEMP - Update..... **S. 4**
- COC - Procédure de révision clôturée..... **S. 7**
- Activités internat. **S. 8**
- **Contact**..... **S. 21**

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:	Activités internationales.....	8
IV:	Rétrospective statistique 2009	10
V:	Informations concernant la sécurité des médicaments publiés sur le site web de Swissmedic.....	20

I: Editorial

Rétrospective de la surveillance de la pandémie

L'hiver dernier, l'Unité Vigilance a été très active sur le front de la surveillance des effets indésirables suspectés des vaccins contre la grippe pandémique (H1N1) 2009. En collaboration avec l'Uppsala Monitoring Centre, Swissmedic a en effet développé une plateforme en ligne accessible aux médecins et pharmaciens appelée « PaniFlow® », qui leur permettait d'annoncer directement toute suspicion d'effet indésirable secondaire à une vaccination contre la grippe pandémique. PaniFlow® est resté opérationnel jusqu'au 31 mars 2010 et a enregistré plus de 500 annonces. Il convient de souligner qu'il n'y a pas de date d'échéance pour annoncer un effet indésirable survenu suite à une vaccination ou pour fournir des informations complémentaires sur un cas déjà annoncé. Swissmedic continue par ailleurs à recevoir des informations rédigées sur les formulaires d'annonce habituels adressés aux 6 centres régionaux de pharmacovigilance sis à Bâle, Berne, Genève, Lausanne, Lugano et Zurich.

L'Unité Vigilance a préparé et publié plusieurs rapports intermédiaires de surveillance ainsi qu'un rapport final sur la sécurité des vaccins contre la grippe pandémique (H1N1) 2009. Une version publique du rapport final sera publiée. Une deuxième version du rapport final, incluant des descriptions cliniques plus détaillées (tout en conservant un degré élevé de confidentialité, les éléments d'identification des patients et des auteurs des annonces ayant été supprimés), est en révision auprès d'experts du Swissmedic Human Medicines Expert Committee (HMEC) dont les conclusions seront rendues publiques.

L'expérience faite avec PaniFlow® nous a permis de tirer des leçons très précieuses. Ainsi, l'intérêt du formulaire d'annonce en ligne a été clairement démontré, puisqu'il a permis l'analyse en temps réel de médicaments récemment autorisés et utilisés à grande échelle. Quant à la hotline téléphonique de Swissmedic mise à disposition des utilisateurs de PaniFlow®, elle s'est avérée très utile, puisqu'elle a permis de répondre à des questions concernant leur droit d'accès et de leur donner un feed-back immédiat. Enfin, le système en ligne PaniFlow® a également été salué par la plupart des médecins et pharmaciens qui l'ont utilisé pour saisir des annonces. Swissmedic tient en outre à souligner que la pharmacovigilance des vaccins contre la grippe pandémique en Suisse a été rendue possible grâce à l'implication sans faille et aux contributions des professionnels de santé. Compte tenu de l'expérience positive faite avec PaniFlow®, l'Unité Vigilance de Swissmedic réfléchit actuellement à l'extension de l'annonce en ligne des effets indésirables suspectés de médicaments à d'autres produits, afin de remplacer dans un avenir proche les formulaires jaunes actuels sachant que le système d'annonce électronique doit remplir deux conditions essentielles : la facilité d'accès et d'utilisation.

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

PHARMACOVIGILANCE:

Sibutramine - risque cardiovasculaire : Suspension de l'autorisation en Suisse et dans l'UE

Le Reductil®, seule préparation contenant de la sibutramine en Suisse et autorisée depuis le mois de janvier 1999, a dès le début fait l'objet d'une surveillance particulière dans les études réalisées en vue de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), du fait de ses propriétés adrénergiques centrales avec accélération du pouls et augmentation de la pression artérielle. Sur demande de l'EMA (l'Agence européenne des médicaments), l'entreprise Abbott a procédé à une étude à long terme de grande ampleur appelée « SCOUT » (pour *Sibutramine Cardiovascular OUTcome Trial*), afin d'établir le risque cardiovasculaire lié au médicament. Après plusieurs rapports intermédiaires, le titulaire de l'autorisation transmettait à Swissmedic en novembre 2009 pour la première fois les résultats finaux de cette étude. Le rapport définitif n'était pas encore disponible, mais on pouvait d'ores et déjà pratiquement exclure toute modification déterminante des chiffres clés.

Le critère de jugement principal avait été défini par la somme des incidents suivants (Primary outcome events ou POE): infarctus du myocarde ou AVC non léthal, réanimation après arrêt cardiaque ou décès dû à des causes cardiovasculaires (561/4906, 11.4%). Les patients traités par sibutramine présentaient un risque plus élevé que les patients ayant reçu un placebo (490/4898, 10.0%) ; risque relatif 1.162 (95% IC 1.029, 1.311) ; P=0.015. Aucune différence n'existait pour le critère de jugement secondaire : mortalité totale et décès dû à des causes cardiovasculaires.

Ces premiers résultats faisant état d'un risque statistique significativement plus élevé

pour le critère de jugement principal avaient motivé dans l'UE, à l'initiative de l'Allemagne, la demande de réévaluation de la sécurité (« art. 107 Referral ») pour toutes les préparations contenant le principe actif sibutramine.

Le 21 janvier 2010, l'EMA recommande à la Commission européenne une suspension de l'autorisation dans tous les pays de l'UE, puisque les résultats de l'étude SCOUT révèlent que le rapport bénéfice-risque n'est plus favorable. Dans le même temps, la FDA (*Food and Drug Agency*) américaine informait la population que, en se fondant sur l'étude SCOUT, le principe actif sibutramine ne serait pas retiré immédiatement du marché mais que l'information sur le médicament serait adaptée et intégrerait notamment de nouvelles contre-indications concernant des antécédents de pathologies cardiovasculaires ainsi qu'une nouvelle limitation de la durée de traitement à un an pour les répondeurs et à trois mois pour les non répondeurs. Ces nouvelles restrictions introduites aux Etats-Unis figuraient déjà très largement dans l'information sur le médicament en Suisse et dans leur intégralité dans celle de l'UE.

L'étude SCOUT est une étude randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo réalisée sur 4900 patients répartis par groupes comparables sur une période de six ans. Pendant la phase initiale de six semaines, tous les patients ont reçu de la sibutramine. Sa réalisation était une condition posée par l'EMA, qui avait également participé au design. Le nombre total de POE, nettement inférieur aux attentes, a entraîné une prolongation de la durée de l'étude bien au-delà de ce qui était prévu. Cette situation a fait apparaître un effet important qui n'avait pas été initialement déterminé de façon claire puisque, quel que soit le groupe sous traitement, les risques cardiovasculaires étaient nettement réduits dans le cadre de l'étude. Selon l'information professionnelle du médicament autorisé en Suisse comme dans l'UE, la plu-

part des patients intégrés dans l'étude SCOUT n'auraient pas dû être traités car ils présentaient des risques ou souffraient de maladies cardiovasculaires cités comme contre-indications. Il importe également de mentionner que, contrairement au design de l'étude, l'information professionnelle autorisait seulement une durée de traitement limitée.

Eu égard aux résultats de l'étude SCOUT, Swissmedic a lui aussi estimé que le rapport bénéfice-risque n'était plus positif et a donc engagé le 28 janvier 2010 une procédure de réexamen. Cette procédure était principalement motivée par la signification donnée prospectivement au critère de jugement principal avec la preuve d'un risque cardiovasculaire accru pour un avantage relativement faible. On notera également que, durant l'étude SCOUT sur la sibutramine, les incidents devant justement être évités par une perte de poids ont été plus fréquents. Cette situation était notamment due au fait que la durée de traitement de six ans et sans interruption après 3 mois pour les non répondeurs et la population à fort risque de l'étude SCOUT ne correspondaient pas à ce qui avait été autorisé et que, dans le même temps, des Tests post-hoc effectués chez certains sous-groupes avaient été précédemment trouvés positifs pour la sibutramine. Il n'a cependant aucunement été établi quel avantage présenterait un traitement limité à un an (comme cela avait p. ex. été prescrit dans l'UE) pour les répondeurs en ce qui concerne l'obésité et les maladies qu'elle entraîne.

Après examen de la documentation et des prises de position produites, Swissmedic a décidé de suspendre l'autorisation. L'institut a interdit dans une *Healthcare Professional Communication* et dans une publication la prescription et la remise de Reductil en Suisse à partir du 30 mars 2010 et ce, jusqu'à nouvel ordre.

Ci-après une brève explication des notions juridiques de suspension et de révocation d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). La *suspension* d'une AMM est une mesure moins rigoureuse, puisqu'elle peut

être levée si et dès que le titulaire de l'autorisation prouve que les doutes ayant conduit à la prise de la mesure sont infondés et atteste d'un rapport bénéfice-risque favorable pour les indications concernées. Par contre, une entreprise qui souhaite commercialiser à nouveau une préparation dont l'autorisation a été *révoquée*, doit soumettre une nouvelle demande d'autorisation.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) - Swissmedic fait le point

Le nombre croissant d'annonces concernant la LEMP pourrait faire croire que cette maladie pose de nouveaux problèmes ou est en expansion très rapide. Tel n'est pourtant pas le cas.

Reconnue comme pathologie dans certains articles de presse dès 1958¹, la LEMP a été décrite très tôt dans l'espace germanophone chez des personnes ayant subi une transplantation rénale et sous immunosuppresseurs (1977), en cas d'infection de patients atteints d'hémophilie A (1985) et en relation avec le syndrome de Sharp / Connectivite mixte (1991). Dans les années 1990, sur plusieurs centaines de cas de décès suite à une LEMP aux Etats-Unis, près de 90 % étaient associés à une infection au VIH. On s'est aperçu ces dernières années que la plupart des cas de LEMP étaient apparus sous traitement par de nouveaux produits biologiques / anticorps monoclonaux. L'importance d'une immunosuppression marquée comme facteur de risque était déjà identifiée dans le passé.

¹ Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP Jr.: Progressive multifocal leuko-encephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain* 1958; 81: 93-111.

Principes actifs associés à la LEMP :
Efalizumab (Raptiva®) :

Ce principe actif indiqué pour le traitement du psoriasis chronique sévère est resté pendant quatre ans sur le marché en Suisse et dans l'UE. L'action immunosuppressive générale de la substance s'est toutefois révélée plus importante après l'autorisation que ce que l'on supposait initialement et les mises en garde globales ont été plusieurs fois renforcées avant même l'apparition de la première LEMP. Le principe actif a été retiré des marchés suisse et européen en février 2009, en particulier à la suite de trois cas confirmés de LEMP à l'étranger.

Rituximab (MabThera®):

Ce principe actif indiqué pour le traitement du lymphome non-hodgkinien ainsi que de celui de la polyarthrite rhumatoïde (anticorps monoclonaux chimériques anti-CD20, entraînant la lyse des lymphocytes B) est impliqué dans plusieurs cas parmi deux douzaines d'annonces de LEMP environ. L'information a été publiée en novembre 2009 à la fois sur le site Internet de Swissmedic et au moyen d'une *Health Professional Communication* (HPC) : elle concernait en particulier des rapports de LEMP se rapportant à des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde.

Alemtuzumab (MabCampath®):

Cet anticorps monoclonal (anti-CD52), provoquant également une lyse lymphocytaire et autorisé pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique, est rattaché à une dizaine de cas confirmés et à quelques cas présumés mais non attestés de LEMP.

Natalizumab (Tysabri®):

Le natalizumab inhibe notamment l'adhérence des cellules mononucléées et leur migration dans des tissus enflammés. Il est autorisé pour le traitement de la sclérose en plaques (SEP) et le risque élevé connu de développer une LEMP (IP) concerne presque exclusivement des patients souffrant de cette pathologie. On recense aujourd'hui une nette augmentation des cas de LEMP par rapport aux années précédentes. Swissmedic analyse donc avec le fabricant et à partir de ces données quelle augmentation nette peut en

être déduite. Dans ce contexte, il convient de tenir compte du temps d'incubation de la LEMP, de la durée du traitement, de l'augmentation du nombre de cas traités dans le monde (taux de pénétration du marché), de la polythérapie, de l'accroissement de la vigilance (*awareness*) ainsi que de l'amélioration des critères de confirmation du diagnostic.

Autres médicaments :

La liste n'est pas exhaustive. D'autres médicaments immunosuppresseurs souvent utilisés en association comme le mycophénolate sont rattachés à la LEMP.

La LEMP :

Dotée du code « A 81.2 », la LEMP est voisine de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et de la Panencéphalite sclérosante subaiguë dans la classification internationale des maladies CIM 10.

On doit cette situation au virus JC, ainsi appelé du nom du patient John Cunningham. La pathogenèse de la LEMP exige cependant toute une série d'étapes². 80 à 90 pour cent de la population sont ou ont été infectés par ce virus, mais de façon asymptomatique. On ne sait pas encore actuellement si la LEMP est due à l'infection primaire, mais on pense généralement qu'elle découlerait plutôt d'une infection persistante ou de la réactivation d'un virus JC (JCV) latent.

Aspects cliniques :

On constate une faiblesse et des déficits cognitifs. Maux de tête, troubles de la marche, difficultés d'élocution et troubles visuels sont fréquents. La frontière par rapport à la maladie sous-jacente, la sclérose en plaques, étant peu claire, il est compréhensible qu'il faille du temps avant de soupçonner la présence d'une LEMP.

Aspects histopathologiques :

Triptyque comportant une démyélinisation, des oligodendrocytes à noyaux anormaux au

² Berger JR. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2007 ; 7: 461-469.

microscope électronique et des astrocytes géants.

Imagerie :

La TDM met en évidence des lésions typiques hypodenses de la substance blanche qui peuvent être très semblables à celles de la SEP. L'IRM permet d'apprécier la perte neuronale et l'altération de la myéline.

Examen du liquide céphalo-rachidien :

L'examen du liquide céphalo-rachidien est essentiel pour conforter le diagnostic. Par ailleurs le dépistage du JCV ou la PCR (polymerase chain reaction), associés à certains critères cliniques et radiologiques, peuvent être considérés comme suffisants pour confirmer le diagnostic.

Diagnostic différentiel :

Chez les patients souffrant de SEP, on pensera tout d'abord à une nouvelle poussée. Il convient, pour les malades du SIDA, d'exclure une encéphalopathie à VIH et une infection du SNC par des agents pathogènes opportunistes. Chez les autres patients, il faudra exclure le syndrome PRES (Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible) en raison d'une durée plus courte et de la régression des symptômes. Il est notamment à mettre en relation avec des traitements immunosuppresseurs, des cytokines et des inhibiteurs de l'*endothelial growth factor*.

Traitement :

Il n'existe aucun antiviral spécifique contre le JCV. Le traitement diffère selon que les patients sont séropositifs ou non, ou qu'ils ont reçu une transplantation d'organe. La mise en route précoce d'échanges plasmatiques chez les patients atteints de SEP semble apporter certains résultats.

Pronostic :

La survie médiane s'est allongée de plusieurs mois au cours de ces dernières années. Cependant, même si certains patients ont vécu plusieurs années encore après le diagnostic de LEMP, le pronostic reste généralement défavorable.

Où trouve-t-on des laboratoires de référence ?

En Suisse, l'entreprise Biogen-Dompé est recommandée au titre d'intermédiaire avec des laboratoires spécialisés.

En Allemagne, le laboratoire de référence est l'*Institut für Virologie und Immunbiologie* de l'université de Würzburg. Aux Etats-Unis, il s'agit du NIH (National Institutes of Health).

Associations professionnelles en neurologie :

Il n'existe actuellement, à notre connaissance, aucune prise de position accessible au public ou de directives éditées par des Associations professionnelles en neurologie.

Conclusion :

D'un point de vue scientifique, la LEMP soulève de nombreuses questions. Le diagnostic devrait être confirmé par des centres spécialisés. Le traitement dépend de la maladie sous-jacente. Il n'existe encore aucune directive dans ce domaine. À l'instar des autorités étrangères, Swissmedic suit de très près l'évolution de la situation concernant différentes préparations. Cette maladie rare mais très grave survenant généralement en relation avec une immunosuppression marquée, peut cependant aussi être provoquée par des médicaments utilisés pour une indication vitale ou en cas de maladie très grave. Les conditions d'administration d'un traitement impliquant de tels médicaments comportent le respect strict des indications qui doivent être régulièrement réexaminées, mais aussi l'examen régulier du patient (pour le natalizumab p. ex. dans le cadre d'un programme spécial de gestion du risque) et la mise à sa disposition de documents explicatifs.

Procédure de révision des contraceptifs oraux combinés (COC) clôturée - information professionnelle et information patient actualisées

L'information professionnelle des contraceptifs oraux combinés (COC) contenant de la drospirénone (Yasmin[®], Yasminelle[®] et YAZ[®]) ainsi que l'information destinée aux patients, ont été mises à jour selon l'état des connaissances actuelles et comprennent les informations les plus récentes et les avertissements concernant le risque de thromboembolie veineuse (TEV). Les adaptations principales concernent:

- Les chiffres actuels de risque de TEV chez les femmes prenant des COC en général, les femmes n'en prenant pas et les femmes enceintes.
- Le risque relatif de TEV des COC contenant de la drospirénone par rapport à celui des COC de 2^{ème} génération (contenant du lévonorgestrel) et des COC de 3^{ème} génération (contenant du désogestrel ou du gestodène).
- Le risque de TEV accru lors de la reprise d'une contraception orale après une interruption de 4 semaines au moins.
- Une présentation plus claire et une description détaillée des symptômes d'alerte de TEV.

Les nouveaux textes ont été publiés fin avril 2010 (<http://www.documed.ch/>). Les adaptations sont le résultat de la réévaluation complète du risque thromboembolique sous contraceptifs oraux que Swissmedic avait communiquée aux professionnels et au public en octobre 2009¹. La procédure de révision ouverte en août 2009 s'est terminée par cette actualisation de l'information sur les COC contenant de la drospirénone.

¹ De Geyter C, Meier CR, Pavelic Ferretti D, Kwan HY, Stoller R. Thromboembolies veineuses sous contraceptifs oraux combinés - Etat des lieux. Publié dans: *pharmaJournal* 2009;21:4-6, *Bulletin des médecins suisses* 2009;43:1654-1657, Swissmedic site web 22.10.2009.

Veillez vous référer au site web de Swissmedic, au *pharmaJournal* et au *Bulletin des médecins suisses*²: vous y trouverez des extraits de la section « Mises en garde et précautions » de l'information professionnelle actualisée de Yasmin[®], Yasminelle[®] et YAZ[®] concernant le risque de TEV.

² Swissmedic clôture la procédure de révision des contraceptifs oraux contenant de la drospirénone. Publié dans: *pharmaJournal* 2010;9:14, *Bulletin des médecins suisses* 2010;17:671, Swissmedic site web 25.03.2010.

III: Activités internationales

Coopération internationale en pharmacovigilance : état des lieux ou modalités de fonctionnement de l' « International Pharmacovigilance Work-Sharing Group » (IPWG)

Dans le cadre de la globalisation, des contacts au plus haut niveau entre les directions des Autorités de contrôle australiennes (Therapeutic Goods Administration, TGA), du Canada (Health Canada), de Singapour (Health Science Authority, HSA) et suisses (Swissmedic) sont formalisés en mai 2008 sous forme de Memoranda of Understanding, dont l'objectif est de bâtir un réseau d'échange mutuel d'informations et de partage des tâches.

A Swissmedic, la coopération en pharmacovigilance est confiée à l'unité « Sécurité des médicaments » qui est chargée de sa réalisation. Un groupe de travail nommé: « International Pharmacovigilance Work-Sharing Group » ou IPWG est créé dont le cahier des charges est le suivant :

- identification et comparaison des procédures de pharmacovigilance dans chaque pays et
- publication des travaux de chaque agence qui, en retour, obtient la possibilité de suivre voire participer à ceux réalisés par les autres membres du groupe.

Afin de faciliter les échanges documentaires, une plateforme Internet sur un site dédié mis à disposition par l'OMS (MedNet) est créée. Par ailleurs des conférences téléphoniques trimestrielles, réunissant les chefs de service en charge de la pharmacovigilance de chaque pays ainsi que leurs collaborateurs directs sont organisées afin de traiter des sujets d'actualité et prendre les décisions nécessaires.

Lors des 4 premières conférences téléphoniques (organisées par Health Canada entre juillet 2008 et juillet 2009) on met en évidence de nombreux obstacles et problèmes à surmonter en relation avec d'importantes différences structurelles et procédurales tels :

- les niveaux d'expertise scientifique et d'expérience au sein de chaque agence,
- les priorités de chaque agence et l'absence d'intérêt commun pour des thèmes spécifiques,
- les méthodes de contrôle et de revue dépendant des législations nationales et entraînant de larges différences d'interprétation des objectifs et de la compréhension du travail effectué,
- les ressources allouées (humaines et matérielles), une traduction préalable à l'échange de documents étant indispensable pour Swissmedic.

Etat des lieux et prévisions

Cette première année de fonctionnement a permis au groupe de prendre la mesure du défi qu'il avait à affronter. Des résultats ont été obtenus :

- les conditions cadre de la coopération ont été déterminées (TOR du groupe, des téléconférences, de Mednet),
- la plateforme d'échange fonctionne, à la satisfaction de ses utilisateurs,
- des signaux ainsi que des rapports d'évaluation de PSURs ont été échangés.

Néanmoins, si les échanges de signaux fonctionnent, leur forme doit être améliorée ainsi que leur traçabilité afin de les rendre compatibles et facilement utilisables par chacun des membres du groupe. A dater du mois de mai 2010, ils feront l'objet d'une actualisation régulière (mensuelle).

Si l'ensemble des rapports d'évaluation de PSURs ne peut être mis en ligne, nous allons mettre à disposition des membres du groupe une sélection de documents et les analyses de certains produits sensibles effectuées localement et traduites en anglais.

Ainsi, après une pause de quelques mois imputable à la pandémie grippale qui a drainé la plus grande partie de nos ressources, nous franchissons maintenant une étape supplémentaire en direction du partage des tâches. L'étape suivante comporte l'adaptation / actualisation de nos procédures ainsi que la formation du personnel qui vont les utiliser. Elle devrait être achevée fin 2010.

IV: Rétrospective statistique 2009

VIGILANCE DES MÉDICAMENTS À USAGE HUMAIN :

Rétrospective 2009

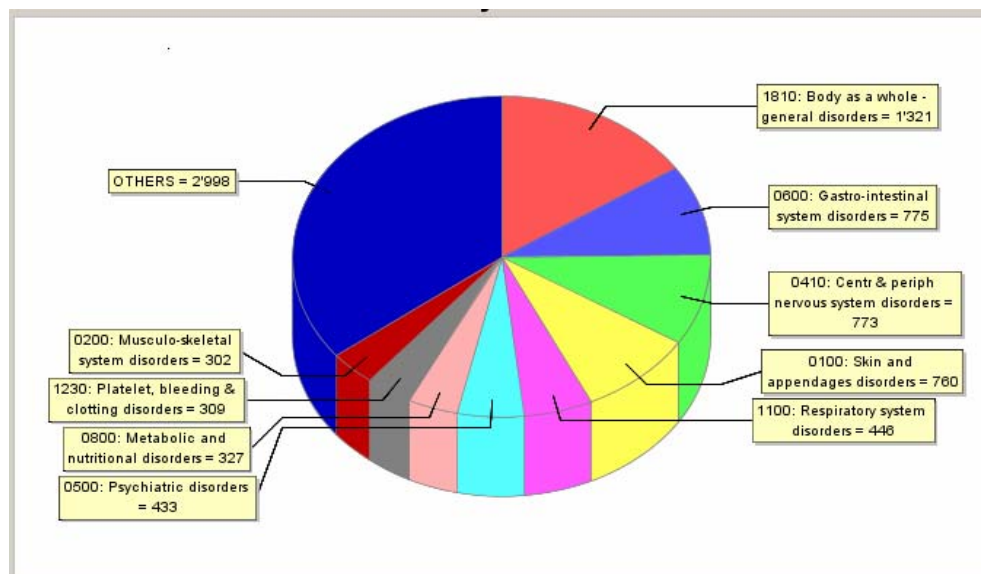
Statistiques descriptives des effets indésirables dus à des médicaments en Suisse

1. Effets indésirables* (EI) répartis par classe de systèmes d'organes (SOC) et par degré de gravité

Entre janvier et décembre 2009 (date limite de prise en compte des données : 27 avril 2010), Swissmedic a saisi 4914 annonces dans sa banque de données nationales d'EI (la présente analyse n'inclut pas les annonces d'EI en cours d'analyse, ni celles faisant suite à une vaccination contre la grippe pandémique (H1N1) 2009 qui ont été colligées et saisies dans une banque de données *ad hoc*).

Une annonce d'EI comporte au minimum un EI ; celles reçues en 2009 en comptaient en moyenne trois.

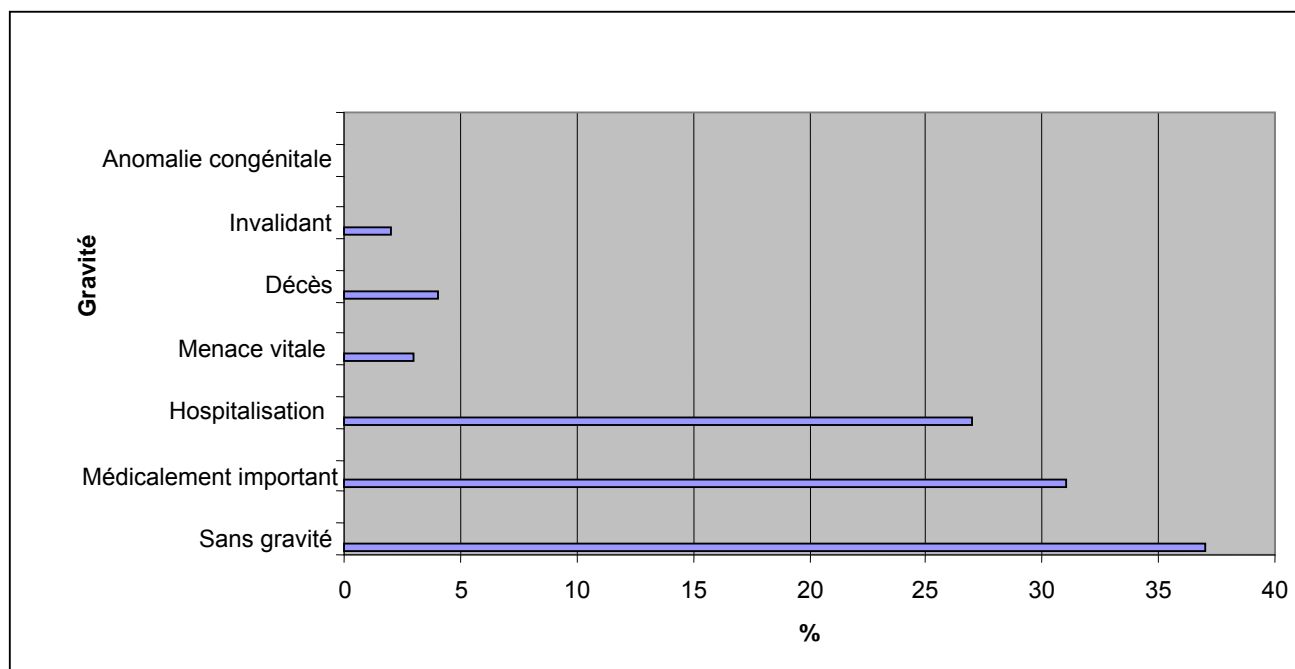
Diagramme 1: Annonces d'EI réparties par classes de systèmes d'organes, 2009



Comme indiqué dans le Diagramme 1, la plupart des EI rapportés dans les 4914 annonces sont répartis en fonction des classes de systèmes d'organes (SOC / terminologie des effets indésirables de l'OMS) les plus fréquemment concernées suivantes :

- Corps dans son ensemble – troubles généraux
- Troubles gastro-intestinaux
- Troubles du système nerveux central et périphérique
- Troubles cutanés et de ses annexes
- Troubles respiratoires
- Troubles psychiatriques
- Troubles du métabolisme et de la nutrition
- Troubles des plaquettes/hémorragies & troubles de la coagulation
- Troubles de l'appareil musculo-squelettique

Tous les autres EI sont regroupés dans la catégorie « Autres » et ne sont pas spécifiés plus avant.

Diagramme 2: Répartition des EI rapportés par degré de gravité, 2009


Les 4914 annonces d'EI sont réparties par degré de gravité dans le Diagramme 2 : 37 % des annonces ont été considérées comme sans gravité (non serious), 31 % ont été classées comme « médicalement importantes » et 32 % comme « graves » (dont 27 % ayant donné lieu à une hospitalisation, 3 % ayant mis en danger la vie du patient, 2 % ayant entraîné une invalidité et 0,1 % étant liées à une anomalie congénitale). 3,6 % (n=178) du nombre total d'annonces ont entraîné un décès, avec recherche de causalité : 28 % des décès ont pu être directement imputés au médicament, le médicament peut avoir contribué à l'issue fatale dans 61 % des cas et dans 17 % des cas, aucun lien de causalité n'a pu être établi.

Important: Il convient de souligner qu'une annonce peut inclure plusieurs critères de gravité.

2. Annonces d'EI analysées par degré de gravité et mention dans l'information professionnelle**

Dans 21 % des annonces d'EI (n=1061), un EI grave au moins était considéré comme non pertinent par rapport aux EI mentionnés dans l'information professionnelle. Dans environ 20 % des annonces (n=906), un EI sans caractère de gravité au moins était considéré comme non mentionné dans l'information professionnelle ou était mentionné de manière inadéquate.

Les EI graves, qu'ils soient mentionnés de manière inadéquate dans l'information professionnelle ou non mentionnés, sont des réactions critiques qui peuvent donner lieu à des signaux et à des actions, telles que la publication de « Healthcare Professional Communications », des révisions de l'information professionnelle ou toute autre action appropriée. Les cas d'EI non graves et non mentionnés dans l'information professionnelle peuvent également avoir des répercussions, à l'instar d'une modification de l'information sur le produit.

3. Annonces d'EI classées par âge, sexe et responsable de l'annonce

- Sur les 4914 annonces d'EI reçues en 2009, 59 % (n=2883) concernaient des femmes et 36% (n=1766) des hommes. Dans 5,4 % (n=265) des annonces, le sexe du patient n'était pas précisé.
- Près de trois quarts (72 %) des annonces d'EI avaient trait à des personnes âgées/adultes, 4 % à des adolescents/enfants et 2 % à des nourrissons/enfants en bas âge. Et dans 23 % des annonces, l'âge n'était pas mentionné.
- 46 % des annonces d'EI ont été envoyées par des centres régionaux de PV et 54 par des entreprises pharmaceutiques.

* Source : Banque de données de pharmacovigilance de Swissmedic

** Note : Le terme « non mentionné » recouvre également les EI « mentionnés de manière inadéquate »

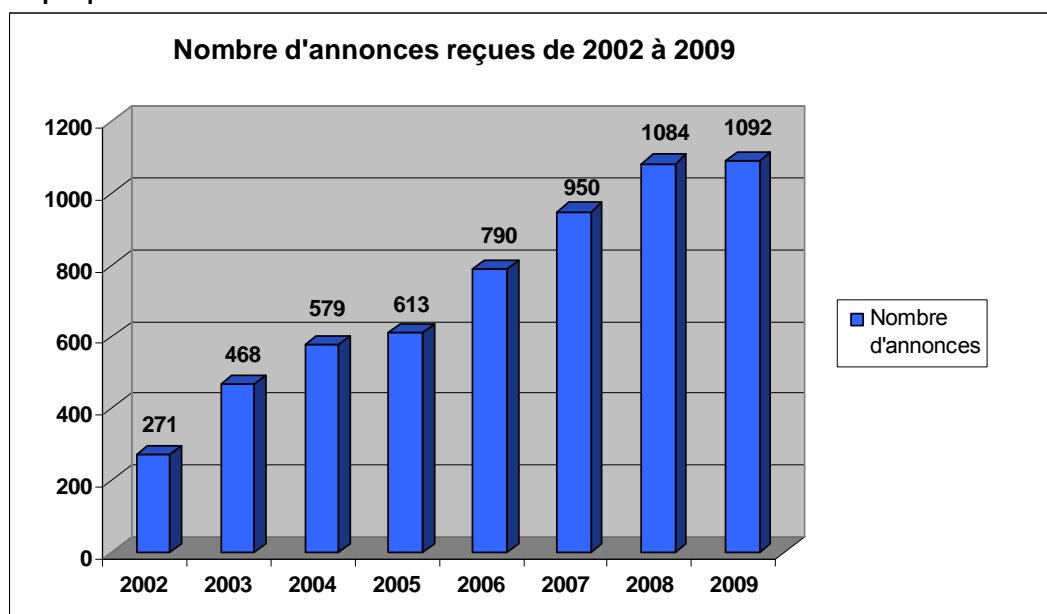
HÉMOVIGILANCE : Rétrospective 2009

Le terme hémovigilance recouvre la saisie, l'annonce, l'analyse et l'évaluation des incidents transfusionnels suspectés, le but étant *in fine* d'obtenir des réponses aux questions suivantes :

- Quels incidents sont survenus ?
- Quelle est leur fréquence / quel est leur danger ?
- Comment se produisent-ils ?
- Quels incidents sont évitables ?
- Comment peut-on les éviter ?

Ces réponses permettent de déterminer quelles mesures d'amélioration de la qualité et de la sécurité transfusionnelles doivent être prises pour renforcer la sécurité des patients.

Graphique 1



Déclarations reçues en 2009

Tableau 1 : Nombre d'annonces d'hémovigilance en 2009

Catégorie	Nombre
Nombre d'annonces reçues concernant des effets indésirables post-transfusionnels	783
Nombre d'événements post-transfusionnels	798
Nombre d'annonces d'erreurs transfusionnelles (ET)	34
Nombre d'annonces de „Near Miss“ (quasi-erreurs)	275
Nombre total d'annonces	1092
Nombre total d'événements	1107

En 2009, Swissmedic a reçu 1092 déclarations. Au total, 832 incidents post-transfusionnels ont été décrits dans 817 annonces. Dans 15 cas, il s'agissait de doubles incidents, par exemple une réaction fébrile avec signes simultanés de surcharge volémique.

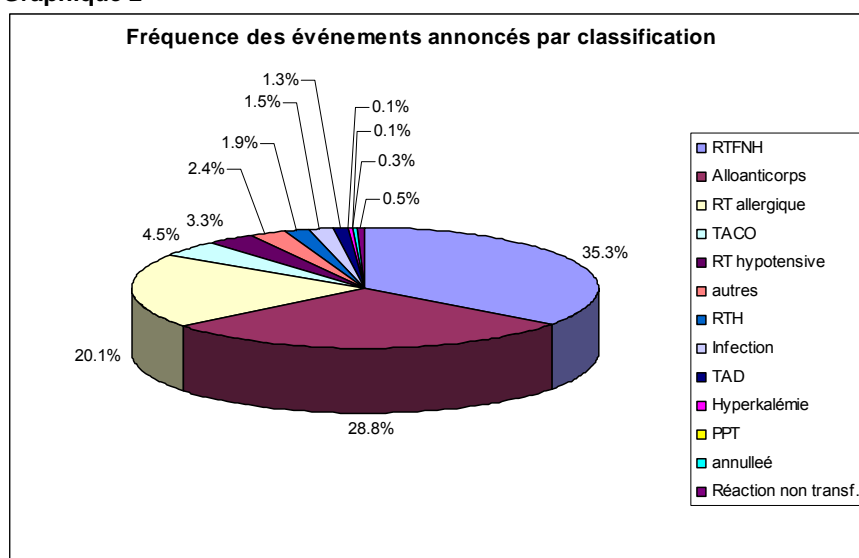
Soulignons en outre que les annonces d'erreurs transfusionnelles (ET : transfusion d'un produit sanguin inadapté) et de quasi-erreurs (near-miss) sont enregistrées séparément des réactions transfusionnelles (RT). En 2009, 34 ET et 275 quasi-erreurs ont été annoncées, d'où une progression de 15 % de ces dernières par rapport à l'année 2008.

Tableau 2 : Nombre de RT annoncées en 2009 par classification et fréquence

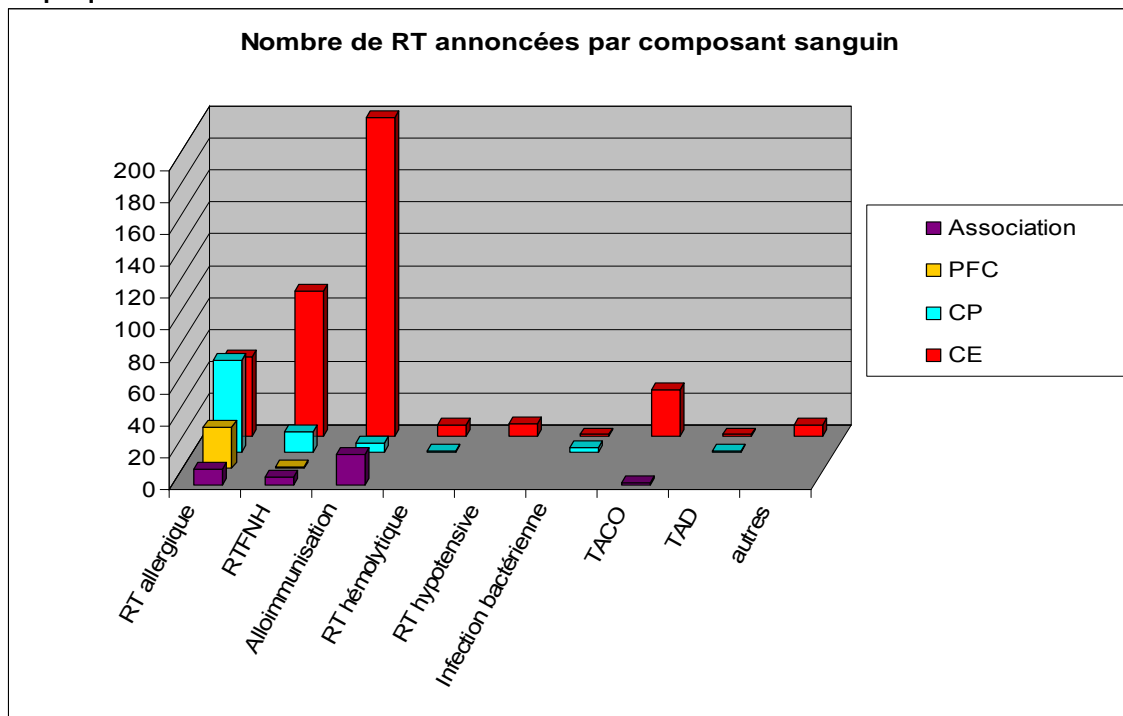
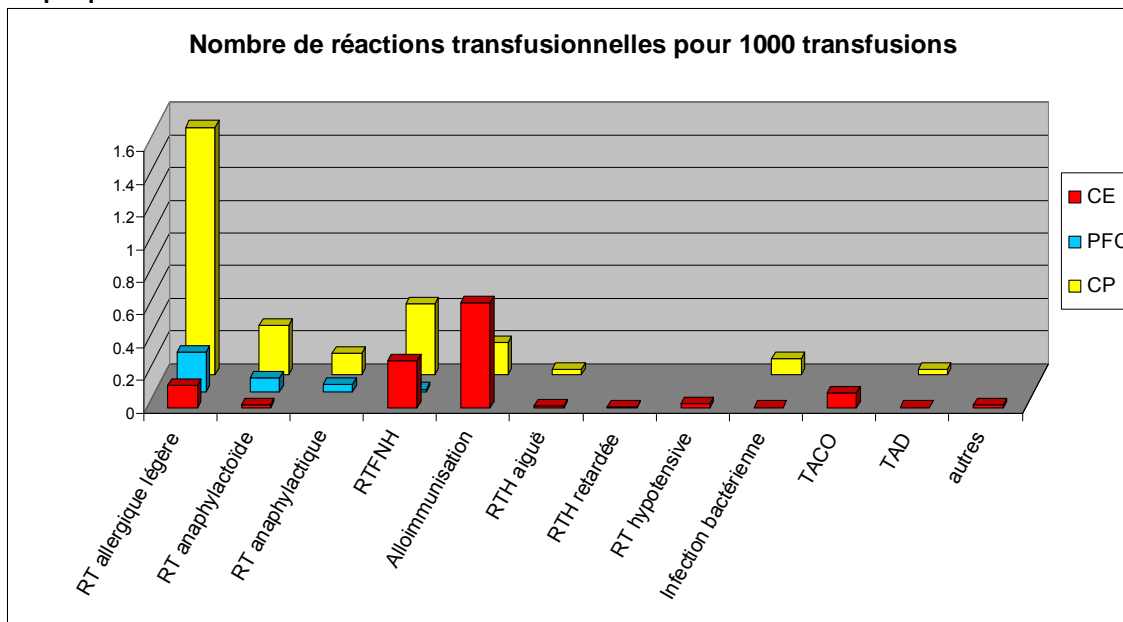
Classification	Nombre de cas	Pourcentages
RT fébrile non hémolytique (RTFNH)	282	35.3
Alloimmunisation	230	28.8
RT allergique	160	20.1
Surcharge volémique (transfusion associated circulatory overload, TACO)	36	4.5
RT hypotensive	26	3.3
Autres	19	2.4
RT hémolytique (RTH)	15	1.9
Infection transmise par transfusion (ITT)	12	1.5
Dyspnée associée à la transfusion (transfusion associated dyspnoea, TAD)	10	1.3
Hyperkaliémie	1	0.1
Purpura post-transfusionnel (PPT)	1	0.1
Annulée	2	0.3
Evénements non-transfusionnels	4	0.5
Nombre total d'événements	798	100.0

Par rapport à 2008, on observe une légère redistribution des fréquences des déclarations d'allo-immunisation et de RTFNH qui, avec les réactions allergiques un peu moins fréquemment annoncées, représentent cependant toujours les catégories principales. D'une manière générale, les variations sont minimes.

Graphique 2



En Suisse quelque 300'000 concentrés érythrocytaires (CE), env.70'000 unités de plasma frais congelé (PFC) et 30'000 concentrés plaquettaires (CP) sont transfusés chaque année. Le nombre de concentrés érythrocytaires (CE) ayant été transfusés étant supérieur à celui des autres produits sanguins (chaque année en Suisse, quelque 300 000 CE, 70 000 PFC (plasma frais congelé) et 30 000 concentrés plaquettaires (CP) sont transfusés), c'est logiquement avec les CE que la plupart des réactions transfusionnelles sont rapportées. Cependant, les réactions transfusionnelles surviennent en général à une fréquence deux fois plus élevée avec les CP qu'avec les CE (taux de survenue avec les CE : 1,26 ; avec le plasma : 0,4 ; avec les CP : 2,7).

Graphique 3

Graphique 4


Le taux d'annonces (nombre de réactions transfusionnelles pour 1000 transfusions) varie selon la classification des différents produits sanguins. Ainsi, le taux d'annonces des réactions allergiques bénignes à moyennement graves liées à des CP est de 1,8 et de 0,17 pour les CE. Les RTFNH se produisent à une fréquence 1,4 fois supérieure après transfusion de CP qu'après transfusion de CE. Des réactions anaphylactiques n'ont en outre été rapportées qu'en lien avec des transfusions de plasma ou de CP. Il convient par ailleurs de souligner que les transfusions de plasma n'ont été associées, à l'exception d'une RTFNH, qu'à des réactions allergiques (cf. tableau et graphiques).

Observons également qu'en 2009, aucune réaction n'a été annoncée qui remplissait avec certitude les critères correspondant à un cas de TRALI. Cinq cas suspects ont été annoncés, mais leur analyse a conduit chaque fois à un changement de catégorie ou à l'évaluation que la symptomatologie n'était pas due à la transfusion.

3 des 4 infections bactériennes transmises par transfusion ont été causées par des concentrés plaquettaires contaminés. L'introduction de procédures d'inactivation des pathogènes est prévue dans le cadre de la production de concentrés plaquettaires en Suisse.

Plusieurs ateliers de travail ont été organisés par le team Hémovigilance de Swissmedic. Ils ont été très bien fréquentés et une nouvelle édition de la Journée Hémovigilance est prévue le 26 août 2010. Toutes les personnes intéressées sont bien entendu cordialement invitées à y participer.

Pour de plus amples informations, veuillez vous référer au site web suivant :
<http://www.swissmedic.ch/aktuell/00051/01249/index.html?lang=fr>

VIGILANCE DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES :
Rétrospective 2009

Au cours de l'année 2009, 134 annonces d'effets indésirables dus à des médicaments vétérinaires ont été reçues, ce qui représente une hausse d'environ 26 % par rapport à l'année précédente (2008 : 106 annonces). La plupart de ces annonces (69, soit 52 %) ont été colligées par des distributeurs ou des fabricants dans le cadre des activités de pharmacovigilance prescrites par la loi, puis transmises à Swissmedic. 45 annonces (34 %) ont par ailleurs été envoyées directement par des vétérinaires praticiens. Enfin, les annonces restantes provenaient du Centre Suisse d'Information Toxicologique sis à Zurich (11), de détenteurs d'animaux (6) ou de divers offices (3).

Vue d'ensemble par espèces animales et classes de médicaments

Le Tableau 1 donne une vue d'ensemble de la répartition des annonces par espèces animales. Les proportions sont comparables à celles des années précédentes : Chiens et chats constituent en effet toujours le plus grand groupe, puisqu'ils représentent 65 % de l'ensemble des annonces (61 annonces concernant des chiens et 25 des chats). Suivent par ordre décroissant les vaches et veaux (30 annonces, 23 %), puis les chevaux et les porcs avec 4 % chacun. Quelques annonces d'effets indésirables survenus chez des moutons, petits rongeurs ou chez les utilisateurs ont également été envoyées.

Le Tableau 2 présente quant à lui une répartition des annonces par classes de médicaments (selon le système ATCvet). A l'instar des années précédentes, les réactions les plus fréquemment déclarées ont été observées suite à l'utilisation d'antiparasitaires (40, 30 %) et d'anti-infectieux (26, 19 %). Ces deux classes constituent les plus importants groupes de médicaments à usage vétérinaire autorisés en Suisse. Pour ce qui est des antiparasitaires à usage externe (colliers et spot-on), les réactions étaient principalement locales (prurit ou rougeurs cutanées) et rarement systémiques (symptômes d'atteintes du CNS tels que léthargie, ataxie, tremblements et crampes). Dans la plupart des cas, ces symptômes ont spontanément disparu lorsque le produit a été enlevé. Concernant les anti-infectieux, de nombreux cas de réactions allergiques ont été rapportés, telles que des prurits et des gonflements au point d'injection, et dans de rares cas de la tachypnée et une mort subite. Parmi les réactions allergiques qui nous ont été signalées, citons plusieurs réactions locales au niveau des pis après l'utilisation d'injecteurs contenant des dérivés de pénicilline. Après l'injection, les pis des vaches étaient en effet douloureux, gonflés et dans certains cas, les animaux avaient de la fièvre (jusqu'à plus de 40° C). Le lien de causalité ayant été considéré comme « possible » dans tous ces cas, des adaptations idoines ont été apportées aux notices d'emballage. Cinq autres annonces ont par ailleurs concerné des résidus indésirables d'antibiotiques dans la viande ou le lait après respect du délai d'attente prescrit. Il n'y a que dans un cas d'« off-label use » (deux administrations au lieu d'une) que le lien a pu être indubitablement établi.

En 2009, on a observé une légère évolution concernant d'autres classes de médicaments. Aux troisième et quatrième places arrivent les annonces de réactions liées à des préparations des classes QH (préparations à base d'hormones) et QG (système urogénital et hormones sexuelles). Pour ce qui est de la classe QH, l'explication réside dans le fait que 2 nouvelles préparations ont été introduites sur le marché en mai 2008 et juin 2009. La deuxième est un nouveau système d'administration avec un principe actif qui n'était jusqu'alors pas utilisé en médecine vétérinaire. De telles nouvelles autorisations conduisent toujours à un taux d'annonces d'EI plus élevé, car le profil de risque des nouvelles préparations est encore mal connu des vétérinaires praticiens. Aucune

explication n'a par contre pu être trouvée pour l'heure à l'augmentation du taux d'annonces pour les préparations de la classe QG. Ajoutons que pour tous les autres groupes ATCvet, à l'exception des préparations reconverties (classe « QZ* », un groupe très hétérogène), moins de 10 annonces ont été reçues. Dans 18 % des annonces, un lien de cause à effet a pu être démontré entre l'administration et la réaction (« probable ») et dans 36 % des cas, il a été jugé « possible ». Malheureusement, dans les autres annonces, les informations étaient insuffisantes (38%) ou un lien de causalité a pu être exclu avec certitude (8 %).

Cas intéressants

Parmi les cas intéressants, on peut citer le cas d'un chat présentant une lymphopénie de haut grade ainsi qu'une granulocytopenie avec glissement vers la gauche régénératif 4 jours après l'administration par voie orale de chloramphénicol (possible) et la surdité survenue chez un Schnauzer âgé de 8 ans après administration de gouttes auriculaires à base de gentamicine (possible). Dans le dernier cas, la situation s'est améliorée au bout de deux semaines, mais sans rétablissement complet. Une autre annonce faisait état de la survenue d'une myasthénie sévère chez un berger allemand après administration d'un inhibiteur NK1 à des fins antiémétiques. Le lien de causalité n'a pu être confirmé : jusqu'à présent, aucune réaction comparable n'a été rapportée dans le monde, elle ne correspond pas non plus au profil de sécurité du principe actif et cette race de chien présente une prédisposition à cette pathologie. Enfin, deux annonces relatives à de possibles réactions à des antiparasitaires survenues chez les utilisateurs ont été reçues. Il s'agissait dans un cas d'une irritation locale au niveau de l'œil et, dans l'autre cas, l'utilisateur s'était piqué par inadvertance avec l'aiguille, sans que cela n'ait eu de conséquence.

En sus des annonces relatives à des médicaments à usage vétérinaire autorisés par Swissmedic, 912 annonces d'effets indésirables liés à des vaccins vétérinaires ont été adressées au service compétent de l'IVI (Institut de Virologie et d'Immunoprophylaxie, sis à Mithelhäusern, qui est l'autorité compétente en matière d'autorisation et de surveillance). La grande majorité des annonces (866) concernaient des réactions secondaires à une vaccination contre la maladie de la langue bleue chez les ruminants, qui a eu lieu dans le cadre d'une campagne organisée par la Confédération, alors que 46 réactions faisant suite à l'utilisation de plusieurs autres vaccins vétérinaires chez d'autres espèces animales nous ont été rapportées. Aucune analyse plus approfondie de ces annonces n'a cependant été faite à ce jour

Tableau 1: Annonces reçues en 2009, classées par espèce animale.

Espèce animale	Nombre	% du total
Chien	61	46%
Chat	25	19%
Cheval / âne	6	4%
Vache / veau	30	23%
Mouton	2	1%
Porc	6	4%
Animaux domestiques, animaux de zoo	2	1%
Utilisateurs	2	1%
Total	134	100%

Tableau 2: Annonces reçues en 2009, classées selon le code ATCvet

Groupe de médicaments selon le système ATCvet	Nombre d'annonces (en % du nombre total)
QA: Tractus gastro-intestinal	7 (5%)
QB: Sang et organes hématopoïétiques	1 (1%)
QC: Système cardiovasculaire	3 (2%)
QD: Dermatologie	1 (1%)
QG: Système urogénital, hormones sexuelles	14 (10%)
QH: Préparations hormonales (sauf les hormones sexuelles et dérivés d'insuline)	17 (13%)
QJ: Anti-infectieux	26 (19%)
QL: Préparations antinéoplasiques et immunomodulatrices	1 (1%)
QM: Système musculo-squelettique	4 (3%)
QN: Système nerveux	6 (4%)
QP: Antiparasitaires	40 (30%)
QS: Organes sensoriels	2 (1%)
QV: Divers	1 (1%)
« QZ* » : Préparations reconverties	10 (7%)
Produits enregistrés par l'ALP, produits de soins à usage vétérinaire, ...	1 (1%)
Total	134

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

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

11.06.2010	HPC: Risperdal Consta (risperidonum)
04.06.2010	Rotarix® (vaccin contre les infections à rotavirus) peut être utilisé sans limitations
31.05.2010	HPC: Exelon Patch (Rivastigmine) – Usage inapproprié avec risque de surdosage
20.05.2010	HPC: Avastin (Bévacizumab)
19.05.2010	HPC: Rapamune® (sirolimus)
21.04.2010	Swissmedic met en garde contre les produits amincissants suivants vendus illégalement
16.04.2010	La conférence internationale sur les contrefaçons de produits médicaux pose la pierre angulaire d'une convention primordiale dans le domaine de la protection de la santé publique
08.04.2010	3ième Journée d' Hémovigilance (26 août 2010)
30.03.2010	HPC: Communication importante concernant Reductil® (sibutramine) – Suspension de l'autorisation de mise sur le marché ; interdiction de toute nouvelle prescription, tout renouvellement ou remise de Reductil®
25.03.2010	Swissmedic clôture la procédure de révision des contraceptifs oraux contenant de la drospirénone
09.02.2010	Aristolochiaceae: Médicaments fabriqués avec les espèces de la famille des Aristolochiaceae
09.02.2010	Nouvelle augmentation massive des importations illégales de médicaments
21.12.2009	Mise en garde de Swissmedic contre des principes actifs dangereux présents dans certains produits pour culturistes
09.12.2009	Swissmedic informe de la mise en place de registres de vaccination pour les femmes enceintes
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.

Equipe de rédaction :

Eva Eyal, Tippi Mak, Thomas Munz, Helena Bill

Nous remercions toutes et tous les collègues, qui ont apporté leur part à cette Vigilance-Newsletter.