

# Vigilance-News

Edition 21 – novembre 2018

---

## Dans cette édition

---

- Mises à jour concernant l'isotrétinoïne et les AOD
- Confusions entre préparations à base d'amphotéricine B
- Tribune : CRPV Zurich et CRPV Tessin
- Assurance-qualité en pratique transfusionnelle
- Rétrospective statistique 2017

---

## Impressum

---

### La rédaction

Martina Schäublin, Eva Eyal, Helena Bill

### Les auteurs

Lorenz Amsler, Véronique Ditesheim, Dirk Essers, Thomas Munz, Martina Schäublin, Thomas Schochat, Thomas Schwartz, Valeriu Toma

Nous remercions tous nos collègues qui ont contribué à l'élaboration de cette édition des Swissmedic Vigilance-News.

### Auteurs invités

Stefan Weiler – CRPV Zurich

Laura Müller, Raffaella Bertoli, Markus Bissig, Alessandro Ceschi – CRPV Tessin

### Contact

Merci d'adresser vos suggestions et commentaires sur cette édition à l'adresse suivante :  
[news.vigilance@swissmedic.ch](mailto:news.vigilance@swissmedic.ch).

---

## S'abonner à la newsletter

---

Abonnez-vous aux Vigilance-News de Swissmedic et inscrivez-vous à la **newsletter sur la sécurité des médicaments** !

Vous recevrez régulièrement par e-mail des informations actuelles dans le domaine de la pharmacovigilance (Health Professional Communication) et du contrôle du marché des médicaments (rappels de lots, ruptures de stock) : [www.swissmedic.ch/newsletter-fr](http://www.swissmedic.ch/newsletter-fr)

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

Swissmedic recommande d'utiliser l'outil de déclaration développé à cet effet (saisie manuelle ou téléchargement de fichiers XML).

Portail de vigilance ELViS :  
[www.swissmedic.ch/elvis](http://www.swissmedic.ch/elvis)

## Contenu

<b>Editorial</b>	<b>3</b>
<b>Sécurité des médicaments et signaux</b>	<b>4</b>
Surveillance médicale des troubles psychiatriques chez les patients atteints d'acné sévère sous isotrétinoïne orale – mise à jour	4
Développement, autorisation et sécurité des antidotes des substances de la classe des anticoagulants oraux directs (AOD) – mise à jour	9
Morclofone : un profil de toxicité aiguë favorable chez les enfants	11
Cas clinique intéressant : cause inattendue d'un état de choc chez un patient souffrant de tachycardio-myopathie	12
Confusions entre préparations à base d'amphotéricine B : risque de surdosage	13
<b>Tribune</b>	<b>16</b>
Pharmacovigilance, sécurité des médicaments et transfert de connaissances : l'approche des CRPV suisses	16
Utilisation, emploi hors indication et prescripteurs de quétiapine dans les EMS (établissements médico-sociaux) tessinois	24
<b>Regulatory</b>	<b>29</b>
Guide d'assurance-qualité dans la pratique transfusionnelle – une introduction avec exemples	29
Periodic Safety Update Reports (PSUR) : un pilier important de la sécurité des médicaments	32
<b>Rétrospective statistique 2017</b>	<b>36</b>
Vigilance des médicaments à usage humain	36
Vaccinovigilance	37
<b>Informations sur le site web de Swissmedic</b>	<b>38</b>
Healthcare Professional Communication	38
Communications	38

## Editorial

Chère lectrice, cher lecteur,

Différentes phases et méthodes permettent de recenser les risques potentiels au cours du cycle de vie d'un médicament.

Lors de la procédure de première autorisation d'un médicament, le futur titulaire de l'autorisation présente une documentation sur l'efficacité, la qualité et la sécurité. Le rapport bénéfice/risque est alors établi sur la base de tests pharmacologiques et, en particulier, d'études cliniques menées pendant la phase d'autorisation.

Les études cliniques ne permettant pas d'identifier tous les risques d'une préparation, notamment chez des populations particulières de patients et/ou les risques rares, les annonces spontanées d'effets indésirables (EI) inattendus reçues après l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament sont toutefois des indicateurs précieux de l'existence d'un signal particulier de sécurité.

L'enregistrement de toutes les annonces d'EI et les études observationnelles réalisées à la suite de longues années d'utilisation ou d'un large emploi jouent un rôle important dans ce contexte. Les risques déjà connus et les mesures prévues pour les réduire doivent être régulièrement contrôlés, en vérifiant notamment si de nouvelles données seraient susceptibles de modifier le rapport bénéfice/risque. Cette règle s'applique aux nouveaux principes actifs, comme les antidotes pour les substances de la classe des anticoagulants oraux directs (AOD), mais aussi aux médicaments connus de longue date. Nous profitons de cette édition des Swissmedic Vigilance-News pour faire un point sur l'isotrétinoïne et les troubles psychiatriques, le risque de surdosage en cas de confusion entre les préparations à base d'amphotéricine B et le profil de toxicité de la morclofone.

Le *Periodic Safety Update Report* ou PSUR, qui est établi par le titulaire de l'autorisation, offre une vue d'ensemble périodique permettant l'évaluation des risques et signaux éventuels liés à un médicament. Un article consacré au PSUR illustre plus en détail ce point.

Les statistiques annuelles 2017 de la pharmacovigilance et de la vaccinovigilance mettent également en lumière les évolutions actuelles en matière de sécurité des médicaments.

La vigilance est un domaine dans lequel l'information et les commentaires du corps médical et des groupes de patients concernés sont essentiels. Le « Guide d'assurance-qualité dans la pratique transfusionnelle » a été créé pour protéger les patients contre les erreurs transfusionnelles et les dommages qu'elles entraînent.

La surveillance sur site assurée dans les hôpitaux et dans d'autres établissements est essentielle pour la sécurité des produits thérapeutiques. L'article sur la quétiapine dans les EMS tessinois, rédigé par le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) du Tessin, le montre d'ailleurs clairement.

Une autre tribune du CRPV de Zurich décrit par ailleurs en détail le travail collaboratif des CRPV à la lumière d'un rapport de cas. L'information et la communication entre les professionnels de la santé et les patients, entre les CRPV et le centre national de pharmacovigilance de Swissmedic, ainsi qu'avec les titulaires d'autorisation restent les facteurs clés pour évaluer les risques potentiels d'un médicament.

La rédaction

N'hésitez pas à nous faire part de vos suggestions et commentaires sur cette édition des Swissmedic Vigilance-News à l'adresse : [news.vigilance@swissmedic.ch](mailto:news.vigilance@swissmedic.ch).

## Sécurité des médicaments et signaux

### Surveillance médicale des troubles psychiatriques chez les patients atteints d'acné sévère sous isotrétinoïne orale – mise à jour

#### Introduction

Au cours du développement clinique d'un médicament, seuls les effets indésirables les plus fréquents, dus pour la plupart au mécanisme pharmacologique, peuvent être identifiés.

Une fois qu'un médicament se trouve sur le marché, les patients auxquels le médicament est administré deviennent plus nombreux et hétérogènes. A partir de là, une modification du profil de sécurité dudit médicament peut apparaître.

C'est pourquoi les effets indésirables de médicaments observés dans la pratique médicale quotidienne doivent être annoncés selon la loi sur les produits thérapeutiques en vigueur de façon à ce que les données de sécurité, inévitablement encore incomplètes au moment de l'introduction des médicaments sur le marché, puissent être recueillies par Swissmedic.

La matière de l'histoire du patient qui va suivre a été empruntée à une annonce d'effets indésirables transmise à Swissmedic par un centre régional de pharmacovigilance. Il s'agit, dans cet article, d'illustrer par un exemple concret le risque potentiel de survenue d'effets indésirables de type psychiatrique lors d'un traitement oral par l'isotrétinoïne.

Il est juste que, l'article terminé avec toute l'attention qu'il mérite, il soit publié afin que les professionnels de santé en prennent connaissance et puissent en tirer des informations pratiques et utiles pour les patients souffrant d'acné sévère et chez lesquels un

traitement oral par l'isotrétinoïne est indiqué.

#### Case narrative

Il s'agit d'un adolescent de 15 ans atteint d'une forme sévère d'acné résistante à des cycles thérapeutiques standard incluant des antibiotiques systémiques et un traitement topique. Un traitement par l'isotrétinoïne orale a été débuté en avril 2016. Il est à noter que le patient ne prend pas d'autres médicaments. Trois semaines après le début du traitement, en mai 2016, le patient fait un tentamen médicamenteux avec les comprimés antidouleur de sa mère, à savoir l'ibuprofène, tout en précisant que la dose totale ingérée n'est pas connue. Il est admis aux urgences le même jour, reste cliniquement stable, le laboratoire ne présentant aucune particularité. Il est transféré en milieu psychiatrique quelques jours plus tard. L'anamnèse avec le patient est difficile, car il est très renfermé, toutefois il ne décrit pas d'antécédent psychiatrique. L'hétéro-anamnèse avec les parents ne révèlent pas d'antécédents non plus. Le traitement par l'isotrétinoïne a été interrompu chez ce jeune patient suite à sa tentative de suicide. L'adolescent resté hospitalisé pendant quelques semaines a présenté une légère amélioration de la thymie avec une disparition des idées suicidaires, après l'introduction, selon l'anamnèse, d'un antidépresseur à base de quétiapine sous forme de comprimés.

#### Discussion

L'acné est une dermatose faciale invalidante, surtout lorsqu'elle est sévère, qui peut avoir des conséquences notables sur le plan social, psychologique, mais aussi sur le plan des activités de la vie quotidienne.

Le terme de dépression renvoie à une polysémie aussi vaste qu'hétéroclite. Les nuances vont de la tristesse au désespoir, en passant par l'inertie, le manque d'énergie, sans exclure les idées noires et l'évocation du suicide.

L'isotrétinoïne, traitement de choix des acnés sévères, appartient à la classe des rétinoïdes systémiques.

Bien que la littérature médicale soit abondante sur le sujet des troubles psychiatriques, sur l'apparition de dépressions et de troubles de l'humeur, l'imputabilité de l'isotrétinoïne orale continue pourtant d'être débattue. D'autant plus que l'acné en elle-même peut être inductrice de symptômes dépressifs. En effet, le taux de symptômes dépressifs est plus élevé chez les patients souffrant d'acné que chez les patients n'en souffrant pas. Il existe aussi une augmentation des idées suicidaires et des problèmes de santé psychique chez les adolescents ayant une acné sévère par rapport aux adolescents ayant peu ou pas d'acné. L'âge de la population cible en tant que facteur confondant se doit, par voie de conséquence, d'être pris en compte.

Il est reconnu que les données à disposition sur le thème des troubles psychiatriques et du traitement par l'isotrétinoïne orale comportent un nombre important de limitations qui rendent difficiles l'établissement d'un lien clair de causalité. Il faut savoir que de nombreux rapports spontanés d'effets indésirables font état de facteurs confondants, tels que les médications concomitantes et/ou une histoire médicale de troubles psychiatriques, ainsi que des études épidémiologiques ne permettant pas d'exclure les facteurs confondants selon l'indication. Néanmoins, les données présentées au niveau des séries de cas, des rapports spontanés d'effets indésirables et de l'expérience individuelle de patients sont considérées comme essentielles.

Dans le cas du patient dont l'histoire est décrite dans cet article, une chronologie compatible fait retenir une imputabilité possible de l'isotrétinoïne eu égard au tableau clinique actuel.

Par ailleurs, il est fait mention au niveau des informations sur les médicaments à base d'isotrétinoïne administrés par voie orale de la survenue rare de dépressions, d'aggravation d'une dépression préexistante, de fluctuation de l'humeur, de sentiment d'anxiété, de tendance à l'agressivité, et, très rarement, de tentatives de suicides et de suicides. Vous trouverez lesdites informations sur les médicaments au niveau du lien suivant : [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch).

Swissmedic prévoit, pour une large part et pour autant qu'elles soient judicieuses, l'application des mesures décidées en Europe (1) par rapport aux produits contenant de l'isotrétinoïne et plus globalement aux produits à base de rétinoïdes.

### Surveillance médicale

Tenant compte de la population cible et d'un risque sous-jacent possible de troubles psychiatriques, il est crucial que les professionnels de santé rendent leurs patients attentifs au risque potentiel de réactions psychiatriques dans le cadre d'un traitement par l'isotrétinoïne orale. Il s'agit, en particulier, de porter une attention spéciale aux patients qui ont souffert ou qui souffrent de dépression. Il est également primordial de rechercher en cours de traitement tous les signes et symptômes avant-coureurs de dépression et de procéder à une surveillance médicale de ces patients. Lors du développement de troubles d'ordre psychiatrique chez un patient, l'arrêt du traitement par l'isotrétinoïne orale peut être envisagé ainsi que l'instauration, si nécessaire, d'un traitement approprié.

Dans la littérature, il est généralement décrit que les symptômes surviennent de quelques jours à quelques semaines après le début du traitement et disparaissent après son arrêt. Mais, il se peut qu'un arrêt du traitement par l'isotrétinoïne orale ne suffise pas à atténuer les symptômes de type dépressif et que des mesures psychiatriques ou psychologiques doivent être mises en place. Des cas de réapparition de la symptomatologie lors de la réintroduction du traitement par l'isotrétinoïne orale ont également été signalés.

**Il n'y a donc que des raisons valables pour entreprendre une surveillance médicale attentive des patients traités par l'isotrétinoïne orale pour ce qui concerne l'apparition d'idées dépressives et suicidaires.** Idéalement, le médecin traitant du patient, ainsi que son dermatologue, devraient être impliqués dans cette surveillance. Les patients eux aussi doivent être avertis de l'existence des risques liés au traitement en général, ainsi que des risques d'effets indésirables d'ordre psychiatrique, en particulier, avant l'instauration du traitement.

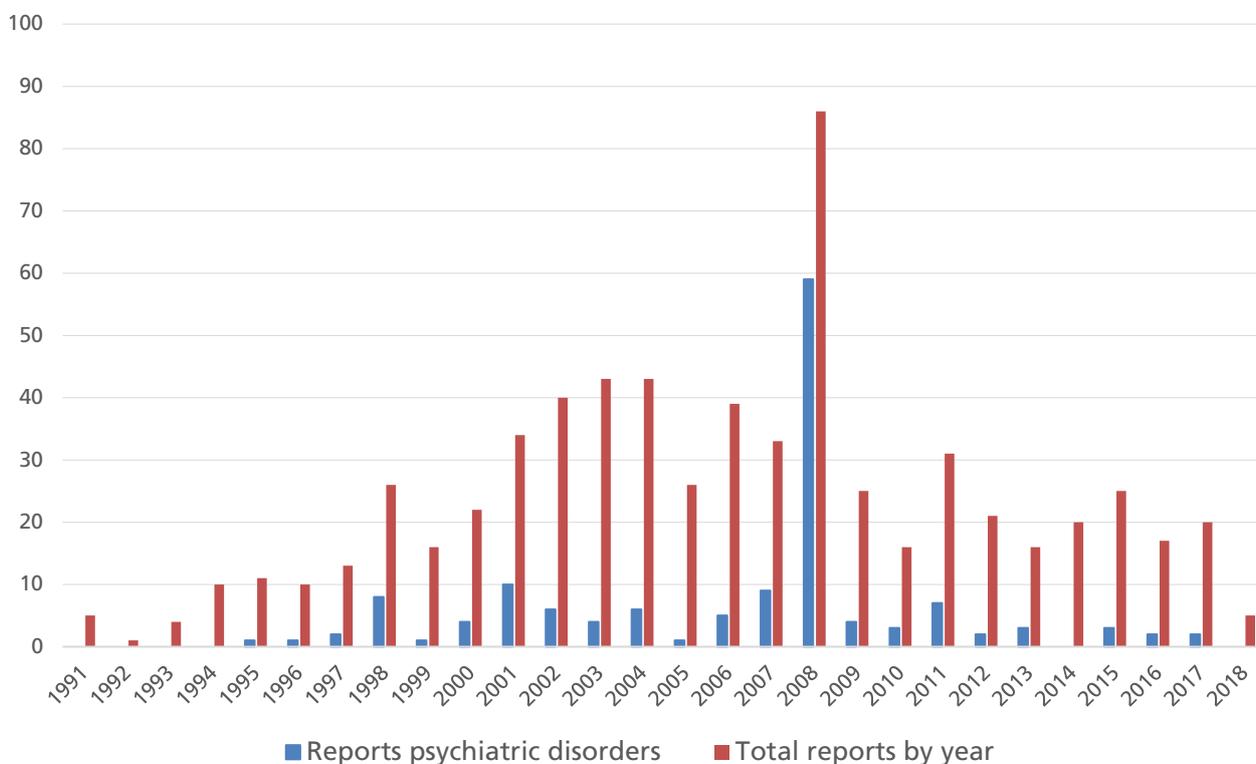
### **Données de pharmacovigilance en Suisse concernant l'isotrétinoïne orale et les troubles psychiatriques**

Depuis les années 1991 jusqu'en avril 2018, un total de 658 rapports, dont 143 concernent des effets indésirables d'ordre psychiatrique, sont parvenus à Swissmedic. Dans lesdits rapports, l'isotrétinoïne orale était considérée comme médicament suspecté.

Dans la plupart des cas, les annonces sont rapportées de façon spontanée. Toutefois, en 2008, à la suite d'un appel dans les médias d'une organisation de patients, un nombre augmenté d'annonces d'effets indésirables ont été transmises à Swissmedic de manière sollicitée comme le montre le **graphique 1**. En dehors de cette période, le taux d'annonces des effets indésirables d'ordre psychiatrique est relativement stable et indique en moyenne moins de 10 annonces par an. Les rapports faisant état de troubles d'ordre psychiatrique représentent environ 20 % de toutes les annonces transmises à Swissmedic en ce qui concerne l'isotrétinoïne orale.

Il s'agit de préciser que le système d'annonces spontanées ne permet ni une évaluation de l'incidence des effets indésirables de type psychiatrique à partir des données cumulées (**graphique 1**), ni l'établissement d'une relation de causalité claire et définitive entre les symptômes psychiatriques et la prise d'un traitement oral à base d'isotrétinoïne.

**Graphique 1 : isotrétinoïne orale – annonces en Suisse à partir de 1991 jusqu’en avril 2018**



### Conclusion

L’acné sévère est loin d’être une maladie triviale. Elle peut avoir, en effet, des conséquences significatives sur le plan socio-psychologique pour les patients qui en sont atteints.

Lorsque ces patients sont traités par l’isotrétinoïne administrée par voie orale, il est et reste important pour les professionnels de santé d’être tout particulièrement vigilants aux signes éventuels de dépression et/ou de symptômes similaires afin de les déceler de façon précoce, d’en assurer la surveillance médicale attentive et d’éventuellement débiter un traitement approprié.

### Annonce d’effets indésirables

Pour annoncer des effets indésirables de médicaments (EI), Swissmedic recommande d’utiliser le portail d’annonce en ligne conçu à cet effet. Le Système Electronique de Vigilance (EIViS) permet de signaler des EI. Toutes les informations requises sont disponibles sur [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

### Bibliographie

- (1) European Medicines Agency, 23/03/2018: Updated measures for pregnancy prevention during retinoid use; Warning on possible risk of neuropsychiatric disorders also to be included for oral retinoids: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2018/03/news\\_detail\\_002928.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/03/news_detail_002928.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

- (2) M. Le Moigne et Al, Rétinoïdes systémiques et troubles psychiatriques : une revue systématique de la littérature, Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 143, Issue 12, Décembre 2016, pages S262-S263
- (3) Sundström A et Al, J. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: retrospective Swedish cohort study. BMJ. 2010 Nov 11 ; 341 :c5812
- (4) Bremner JD et Al, Retinoic acid and affective disorders: the evidence for an association. J Clin Psychiatry. 2012 Jan; 73(1):37-50.

## Développement, autorisation et sécurité des antidotes des substances de la classe des anticoagulants oraux directs (AOD) – mise à jour

Face à l'utilisation croissante des AOD dans la pratique clinique (1), il est crucial pour le corps médical de disposer d'antidotes efficaces. Ils sont indiqués en cas d'hémorragies mettant en jeu le pronostic vital, d'interventions chirurgicales urgentes et d'interventions électives, afin de réduire le temps nécessaire pour mettre un terme à l'anticoagulation (1). Nous vous proposons un aperçu de la situation actuelle.

**Praxbind®** (principe actif : idarucizumab), l'antidote de l'inhibiteur du facteur IIa Pradaxa® (principe actif : dabigatran), a été autorisé en Suisse en juillet 2016. Nous vous avons déjà rendu compte des études d'autorisation dans notre édition n° 16 des Vigilance-News parue en mai 2016. Depuis l'autorisation de ce produit, Swissmedic a reçu au total quatre annonces (état au 12.06.2018) d'effets indésirables classés comme graves. Ces effets concernaient le système nerveux et le système cardio-vasculaire, avec notamment un événement thromboembolique. Pour les quatre annonces, un lien de causalité avec la prise de Praxbind® s'est révélé possible. Il convient de noter que, pour pouvoir s'exprimer sur la sécurité et la tolérance d'un médicament, il faudrait également prendre en considération les chiffres sous-jacents relatifs aux prescriptions, qui ne sont pas à notre disposition.

Jusqu'à récemment, l'on ne disposait pas encore d'antidote spécifique pour les inhibiteurs du facteur Xa à l'échelle mondiale. La situation a changé en mai 2018 avec l'autorisation de l'**andexanet alfa** par la *Food and Drug Administration (FDA)* américaine (2). Cet antidote est en mesure de stopper l'action des inhibiteurs directs (apixaban, édoxaban et rivaroxaban) et indirects (fon-

daparinux et héparines de bas poids moléculaire) du facteur Xa (3). L'efficacité et la sécurité de l'andexanet alfa ont été évaluées chez 145 volontaires sains âgés de 50 à 75 ans au cours d'une étude de phase III contrôlée contre placebo avec deux groupes, ANNEXA-A pour l'apixaban et ANNEXA-R pour le rivaroxaban (3). On a alors constaté une réduction médiane de l'activité du facteur Xa de 97 % chez les sujets traités par le rivaroxaban et de 92 % chez les sujets traités par l'apixaban (4). Aucun événement thrombotique n'a été enregistré chez les participants de l'étude. De plus, aucun des sujets ne présentait d'anticorps dirigés contre le facteur Xa. Des anticorps neutralisants dirigés contre l'andexanet n'ont pas non plus été détectés. En revanche, des anticorps non neutralisants dirigés contre l'andexanet ont été observés chez un patient sur 44 sous placebo et chez 17 patients sur 101 à qui on a prescrit l'andexanet. La disparition de ces anticorps au bout de 15 à 30 jours laisse supposer que l'immunogénicité de l'andexanet n'est pas significative. Des D-dimères et des fragments de prothrombine ont été détectés en quantité accrue de manière transitoire. Toutefois, un retour à des valeurs normales a été enregistré après 24 à 72 heures (3).

Le **ciraparantag** est un troisième antidote qui fait encore l'objet d'études cliniques. Du point de vue structurel, il s'agit d'une petite molécule synthétique hydrosoluble qui devrait être capable d'annuler l'action des inhibiteurs du facteur IIa (Pradaxa®) dans une mesure encore supérieure à celle de l'andexanet alfa et ainsi constituer un antidote pour tous les AOD et les héparines non fractionnées et de faible poids moléculaire (1, 5). Une étude de phase I a été menée pour évaluer l'action et la sécurité du ciraparantag (100–300 mg) après l'administration d'une dose initiale d'édoxaban (60 mg). Cette étude comprenait 83 volontaires sains âgés de 18 à 65 ans, parmi lesquels 67 ont reçu du

ciraparantag et 16 un placebo. Une seule administration de ciraparantag a permis de mettre un terme à l'action de l'édoxaban pendant 24 heures dans un délai de 10 minutes (5). Aucun effet indésirable grave n'a été observé et aucun sujet n'a prématurément mis fin à sa participation à l'étude en raison de tels effets. Aucune modification significative de la formule sanguine ou de l'électrocardiogramme (ECG) n'a été relevée. Aucune activité procoagulante, mesurée sur la base de modifications spécifiques des D-dimères et des fragments 1-2 de la prothrombine, n'a par ailleurs été constatée. Une rougeur du visage a été observée chez quelques sujets immédiatement après l'administration du ciraparantag par voie intraveineuse (5). Une étude de phase II évaluant l'efficacité et la sécurité du ciraparantag après l'administration de rivaroxaban devrait se terminer en juillet 2018 (6).

Espérons que de nombreux patients dont le pronostic vital est menacé en raison d'une hémorragie pourront désormais être traités en temps voulu et de manière adéquate par ces nouvelles substances disponibles et être ainsi sauvés. Pour que le profil de sécurité des antidotes évoqués puisse être évalué, il faudra attendre la fin des études cliniques sur le ciraparantag, puis, en principe, les données post-commercialisation à long terme pour tous les nouveaux antidotes.

## Bibliographie

- (1) Hu TY, Vaidya VR, Asirvatham SJ. Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa and idarucizumab. *Vascular Health and Risk Management*. 2016; 12:35-44.
- (2) <http://www.mdmag.com/medical-news/fda-gives-nod-to-andexanet-alfa-reversal-agent-for-rivaroxaban-apixaban>
- (3) Kaatz S, Bhansali H, Gibbs J, Lavender R, Mahan CE, Paje DG. Reversing factor Xa inhibitors - clinical utility of andexanet alfa. *Journal of Blood Medicine* 2017; 8:141-149.
- (4) Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FJ, Gold A, Crowther MA. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *New England Journal of Medicine* 2015; 373(25): 2413-2424.
- (5) Ansell JE, Bakhru SH, Lailicht BE, Steiner SS, Grosso MA, Brown K, Dishy V, Lanz HJ, Mercuri MF, Noveck RJ, Costin JC. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. *Thrombosis and Haemostasis* 2017; 117(2): 238-245
- (6) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03172910?term=per977&rank=6>

## Morclofone : un profil de toxicité aigüe favorable chez les enfants

Le morclofone est utilisé depuis les années 1980 comme antitussif à action centrale, en particulier comme sirop pour les enfants en cas de toux sèche et irritative. La dose unique usuelle est de 50 mg chez les enfants jusqu'à 3 ans et de 150 mg chez les enfants plus âgés.

Un groupe de travail de *Tox Info Suisse* a analysé rétrospectivement 29 cas de mono-intoxications aigües au morclofone chez des enfants, qui lui ont été annoncées entre janvier 1997 et juin 2016. L'étude a porté sur 10 fillettes et 19 garçons âgés en moyenne de 3 ans (1,6–6 ans).

Huit enfants étaient asymptomatiques et 21 ne présentaient que des symptômes légers. La dose ingérée, connue dans 21 cas, était comprise entre 31 et 171 mg/kg de poids corporel (moyenne : 64 mg/kg de poids corporel), ce qui correspond à 4 à 36 fois la dose thérapeutique unitaire. Les symptômes observés – vomissements (n=15), nausées (n=4), douleurs abdominales (n=4), somnolence (n=6), ataxie (n=1) et tachycardie (n=1) – étaient de courte durée et se sont résorbés spontanément. Chez 9 patients, une décontamination gastro-intestinale a été réalisée par la prise unique de charbon actif, qui s'est accompagnée de symptômes légers chez 7 patients.

**Conclusion :** le morclofone présente un profil de toxicité aigüe favorable et des surdosages significatifs allant jusqu'à 171 mg/kg de poids corporel n'ont entraîné que de légers troubles. La surveillance à domicile sans décontamination gastro-intestinale lors de la prise de doses inférieures à 171 mg/kg de poids corporel semble donc raisonnable.

## Bibliographie

Hofer KE, Kupferschmidt H, Rauber-Lüthy C. National Poisons Centre, Tox Info Suisse, Associated Institute of the University of Zurich. Favorable acute toxicity profile of morclofone in children. *Clinical Toxicology* 55.5 (2017): 460 of the 37th International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists

## Cas clinique intéressant : cause inattendue d'un état de choc chez un patient souffrant de tachycardiomyopathie

Un groupe de travail de l'Hôpital universitaire de Bâle a rapporté le cas d'un patient de sexe masculin âgé de 76 ans ayant été hospitalisé en urgence par son médecin traitant pour une dyspnée d'effort (de stade II selon le NYHA) perdurant depuis 10 jours. Il ne prenait aucun médicament et n'avait eu aucun traitement médical depuis 25 ans.

Son médecin avait décelé une tachycardie (140 bpm) ainsi qu'une hypertension (146/107 mmHg). Les veines jugulaires étaient légèrement obstruées, la gazométrie artérielle et la fréquence respiratoire étant normales.

Une fibrillation auriculaire ayant été constatée par ECG, le patient a reçu 1 mg de métoprolol toutes les cinq minutes par voie intraveineuse pour réguler sa fréquence cardiaque. Une orthopnée massive est survenue après administration de 3 mg de métoprolol. Pression artérielle et fréquences cardiaque et respiratoire (jusqu'à 50/min) étaient fortement accrues et les veines jugulaires nettement obstruées. L'échographie a montré des signes d'une insuffisance ventriculaire droite et a permis d'exclure dans le même temps pneumothorax et tamponnade péricardique. Ensuite, la pression artérielle n'a plus pu être mesurée et les extrémités du patient étaient froides. Les médecins traitants ont supposé que le choc avait été causé par une embolie pulmonaire et ont traité le patient avec 10 mg de rt-PA (activateur tissulaire recombinant du plasminogène), à la suite de quoi l'état clinique du patient s'est amélioré. Puis, l'embolie pulmonaire a été exclue par tomodensitométrie. L'échocardiographie a fait apparaître une tachycardiomyopathie de cause inconnue avec une fraction d'éjection du ventricule gauche de 17 % seulement.

**Conclusion :** même à faible dose, un bêta-bloquant peut provoquer un état de choc chez des patients souffrant de tachycardiomyopathie avec une très faible fraction d'éjection du ventricule gauche. Les auteurs présumant que l'amélioration clinique a été due à la courte demi-vie du métoprolol administré par voie intraveineuse ou à une interaction hypothétique avec le rt-PA, qui entraîne une atténuation de l'effet du métoprolol.

Ce rapport sur des données de la littérature nous a été communiqué par une entreprise pharmaceutique qui distribue le métoprolol en Suisse. Swissmedic évalue en continu des rapports de ce type, tout comme les annonces spontanées classiques, et examine ces documents afin d'établir s'il y a valeur de signal.

### Bibliographie

Spiegel R, Haefelfinger R, Sutter R, Bingisser R. An unexpected cause of shock in a patient with tachycardiomyopathy. *Critical Care Medicine*. 2018;46(1):143. DOI: 10.1097/01.ccm.0000528341.94497.d1.

## Confusions entre préparations à base d'amphotéricine B : risque de surdosage

### L'amphotéricine B

L'amphotéricine B fait partie du groupe des antibiotiques polyènes et est extraite de *streptomyces nosodus*. Son mécanisme d'action repose sur sa réaction avec les stérols présents dans la membrane cytoplasmique des champignons sensibles, qui perturbe la fonction de cette membrane et l'endommage partiellement. L'amphotéricine B est indiquée dans le traitement des patients atteints de mycoses invasives. Font partie des effets indésirables potentiels les plus fréquents les réactions d'hypersensibilité, les inflammations de la langue, les nausées, les vomissements, la diarrhée et les éruptions cutanées ; le potentiel néphrotoxique marqué de cette substance pose problème en particulier (1, 2).

Dans la mesure où elle n'est pratiquement pas résorbée au niveau du système gastro-intestinal, l'amphotéricine B destinée à traiter les mycoses systémiques doit être administrée par voie parentérale. À cette fin, l'amphotéricine B est disponible sur le marché sous forme liposomale et non liposomale.

Même s'ils renferment le même principe actif et se caractérisent par le même spectre d'activité antimycosique, les différents produits présentent chacun un dosage spécifique d'amphotéricine B qui ne peut pas être appliqué à d'autres médicaments contenant cette substance. Pour l'amphotéricine B conventionnelle (non liposomale), la dose journalière maximale ne peut pas excéder 1,5 mg/kg de poids corporel (1), tandis que pour l'amphotéricine B liposomale, la posologie maximale oscille entre 3 et 6 mg/kg/jour (2).

Des descriptions de confusion entre médicaments renfermant de l'amphotéricine B et de l'amphotéricine B liposomale dont il est

question dans la littérature scientifique font état d'effets indésirables graves, avec décès dans certains cas (3, 4).

### DHPC publiée en France

Le 22 mai 2017, Bristol-Myers Squibb (BMS), Gilead Sciences et Acino Pharma ont publié en France, de concert avec l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), l'autorité française, une *Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)* au sujet du risque de surdosage de l'amphotéricine B (5) suite à des confusions entre les formes parentérales non liposomales et liposomales de cette substance. Compte tenu des différences au niveau des modes de préparation des solutions pour perfusion ainsi qu'au niveau des posologies, des débits et des durées d'administration des différentes formulations, il y a un risque d'erreur médicamenteuse. Une telle erreur se produit essentiellement lors de l'utilisation de Fungizone®, car le surdosage de l'amphotéricine B suite à une confusion peut provoquer de graves atteintes cardiaques ou rénales.

### Situation en Suisse

#### Mesures prises jusqu'à ce jour pour réduire les risques

Dans tous les pays où plusieurs formulations à base d'amphotéricine B sont commercialisées, les titulaires des autorisations et les autorités de contrôle des médicaments compétentes ont vérifié, suite à la publication de la DHPC en France, s'il fallait adapter les textes d'information destinés aux professionnels de la santé et s'il convenait d'avertir, comme en France, les milieux spécialisés à propos des risques en question au moyen d'une DHPC.

Les formulations parentérales à base d'amphotéricine B commercialisées en Suisse sont les suivantes : Bristol-Myers Squibb SA distri-

bue la préparation Fungizone® (amphotéricine B non liposomale), qui est la forme conventionnelle à base d'amphotéricine B desoxycholate, et Gilead Sciences Switzerland Sàrl commercialise la préparation AmBisome®, qui renferme de l'amphotéricine B liée à des liposomes.

Afin d'attirer l'attention sur le risque de confusion, l'information suisse sur le médicament de Fungizone® comporte déjà les mises en garde suivantes :

*« Il existe plusieurs formes parentérales de la substance amphotéricine B. Prière de vérifier le nom et la posologie de ce produit avant de l'utiliser. La prudence est de rigueur en dosant Fungizone : la dose quotidienne maximale de 1,5mg/kg de poids corporel ne doit en aucun cas être dépassée. Un surdosage pourrait provoquer l'arrêt cardiaque ou respiratoire, potentiellement à évolution fatale. »*

Compte tenu de la posologie plus élevée qui est admise pour la préparation AmBisome®, le problème de surdosage survient lorsque la préparation Fungizone® est administrée en suivant la posologie prévue pour AmBisome®. À l'inverse, le fait d'administrer AmBisome® au lieu de Fungizone® entraîne un sous-dosage. L'information sur le médicament relative à AmBisome® attire explicitement l'attention sur cet aspect à la rubrique « Posologie » :

*« La posologie d'AmBisome est spécifique au produit et NE doit par conséquent PAS être appliquée à d'autres médicaments contenant de l'amphotéricine B. »*

### Cas recensés

Les textes d'information sur le médicament et les éléments d'emballage de Fungizone® et d'AmBisome® comportent déjà des indications suffisantes au sujet du risque de confusion et du danger de surdosage qui en découle. Cependant, il y a eu en Suisse deux cas

dans lesquels les recommandations posologiques de l'amphotéricine B liposomale ont été appliquées lors de l'administration d'amphotéricine B non liposomale :

En 2015, un surdosage d'amphotéricine B non liposomale chez une femme de 39 ans a provoqué de nombreux effets indésirables engageant son pronostic vital (tachycardie ventriculaire, arrêt cardiaque, hyperkaliémie, atteinte rénale aiguë, atteinte des cellules hépatiques, anémie hémolytique, et thrombocytopénie). Au moment de la rédaction du rapport, la patiente s'était remise de l'arrêt cardiaque et de l'hyperkaliémie, mais elle souffrait encore d'atteintes hépatiques aiguës, d'anémie hémolytique et de thrombocytopénie.

Un autre rapport publié en 2016 à propos d'un incident survenu en Suisse concernait un patient immunodéprimé de 9 ans après une transplantation de moelle épinière, qui a commencé à souffrir de diarrhée, de vomissements, d'insuffisance rénale aiguë, de fièvre et de frissons suite à un surdosage d'amphotéricine B. Du Fungizone® avait été substitué à l'AmBisome® qui lui avait été prescrit en intraveineuse, de sorte que la dose qui avait été administrée à l'enfant était dix fois supérieure à la posologie recommandée. Ce dernier s'est rétabli complètement après une nouvelle hospitalisation et plusieurs semaines de traitement (6).

### Conclusion

Une *Direct Health Professional Communication (DHPC)*, que l'on appelait *Dear Doctor Letter* dans le passé, a pour but d'informer les milieux spécialisés à propos des nouveaux risques importants que l'on découvre à propos de certains médicaments – qui plus est lorsqu'il s'agit de risques inattendus – ainsi que des mesures prises pour les réduire, afin de faire évoluer les comportements de manière adéquate. En l'occurrence, les textes d'information et les éléments d'emballage

des médicaments concernés comportent déjà suffisamment d'indications à propos du risque de confusion et des dangers de surdosage qui en découlent. Le risque de confusion est bien connu des milieux spécialisés et a fait l'objet de publications dans la littérature scientifique. Les professionnels de la santé qui utilisent cette substance devraient déjà tenir compte des informations qui figurent dans ces textes. En l'occurrence, l'institut a donc décidé de ne pas envoyer de DHPC, mais il tient à rappeler l'existence du risque de confusion entre les formes parentérales non liposomales et liposomales de l'amphotéricine B. La posologie des solutions préparées à base d'amphotéricine B est spécifique à un produit donné et ne doit par conséquent pas être appliquée à d'autres médicaments contenant cette substance. Compte tenu de l'utilisation parallèle de différentes solutions renfermant de l'amphotéricine B dans les hôpitaux, des mesures devraient être prises de manière à rendre toute confusion entre préparations impossible ou du moins hautement improbable.

## Bibliographie

- (1) Information professionnelle relative à Fungizone (mise à jour : mai 2012) sur [www.swissmedicinfo.ch/](http://www.swissmedicinfo.ch/)
- (2) Information professionnelle relative à AmBisome (mise à jour : décembre 2016) sur [www.swissmedicinfo.ch/](http://www.swissmedicinfo.ch/)
- (3) Injectable amphotericin B: mix-ups between lipid and non-lipid formulations. *Prescribe Int.* 2009 Dec;18(104):258-60.
- (4) Koczmar C, Richardson H, Hyland S, Lee CS, Hillebrand N: ALERT: mix-ups between conventional and lipid formulations of amphotericin B can be extremely dangerous. *Dynamics*, 2011 Spring;22(1):24-6
- (5) <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Risques-d-erreurs-medicamenteuses-avec-les-differentes-formulations-d-amphotericine-B-injectable-Abelcet-R-AmBisome-R-et-Fungizone-R-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
- (6) Fleury M, Fonzo-Christe C, Normand C, Bonnabry P: Confusion between Two Amphotericin B Formulations Leading to a Paediatric Rehospitalisation. *Drug Saf Case Rep.* 2016 Dec;3(1):4

## Tribune

### Pharmacovigilance, sécurité des médicaments et transfert de connaissances : l'approche des CRPV suisses

Stefan Weiler (1), (2)

Dans le cadre de la collaboration des CRPV suisses, regroupant les centres régionaux de pharmacovigilance de Genève, Lausanne, Berne, Bâle, Zurich et du Tessin

(1) Centre régional de pharmacovigilance de Zurich, clinique de pharmacologie et toxicologie cliniques, hôpital universitaire de Zurich et université de Zurich

(2) Tox Info Suisse, Institut associé de l'Université de Zurich

*"The doctor prescribes medicines about which he knows little to patients about whom he knows even less."*

Ahmed Wilfried Waba, WHO, 1984

#### Diagnostic d'un « effet indésirable médicamenteux »

Les effets indésirables médicamenteux (EIM) sont des affections induites par des médicaments. Ils imitent des symptômes qui peuvent être intrinsèquement engendrés par des maladies. Céphalées, vertiges, diarrhée ou vomissements sont des troubles qui apparaissent notamment lors d'une infection virale et sont alors temporaires et réversibles. Dans d'autres cas, notamment dans le cadre de la genèse tumorale, il s'agit en revanche de longs processus favorisés par différents facteurs. Il est souvent difficile de distinguer les différentes étiologies et d'évaluer les facteurs de risque les uns par rapport aux autres. Les médecins sont formés pour diagnostiquer, définir et traiter « avec succès » des maladies. Les médicaments sont développés et fabriqués pour guérir des patients ou, au moins, améliorer leur état. Le revers

de la médaille pharmacologique est rapidement oublié.

*« Lorsqu'on affirme qu'une substance n'a aucun effet secondaire, on peut sérieusement se demander si elle a un effet principal. »*

Gustav Kuschinsky, 1904–1992

Les investigations menées pour diagnostiquer les effets indésirables ont généralement pour objectif d'exclure d'autres causes. Pour de nombreuses réactions, on ne dispose d'aucun marqueur de laboratoire qui permette d'établir clairement qu'il s'agit d'un effet indésirable. Ce type de procédés diagnostiques, comme la recherche d'anticorps caractéristiques de la thrombopénie induite par l'héparine (TIH), présente, comme d'autres tests, une certaine sensibilité et spécificité qui peut donner lieu à des résultats faux-positifs ou faux-négatifs. Il n'est donc pas simple d'accuser le médicament suspect !

C'est ce qui fait la spécificité de la pharmacovigilance : le temps de latence, l'évolution de la réaction, la fréquence, le degré de gravité, la reproductibilité, le mécanisme ou le type des effets indésirables sont autant de critères qui permettent d'asseoir le diagnostic d'une affection d'origine médicamenteuse.

#### Sortir de sa tour d'ivoire : transfert de connaissances dans le domaine de la pharmacovigilance

En Suisse, les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) sont mandatés par Swissmedic pour enregistrer et traiter les annonces d'EIM provenant de professionnels, de patients et de consommateurs. La plupart des CRPV sont rattachés au département de pharmacologie et toxicologie cliniques des hôpitaux universitaires. La pharmacologie clinique est une discipline médico-scientifique bien établie en Suisse qui a pour objet

l'emploi rationnel et sûr des médicaments chez l'être humain. Les axes principaux de travail en pharmacologie et toxicologie cliniques sont ainsi la sécurité des médicaments et la pharmacovigilance. Les CRPV disposent d'experts qui aident au recensement, au classement par ordre de priorité et au traitement des EIM, mais apportent aussi leur soutien dans la détection de signaux potentiels et la diffusion d'informations à l'annonceur primaire, aux autorités et, dans certains cas, au grand public. Les auteurs d'annonces d'EIM sont souvent des patients qui sont et ont été personnellement touchés – ou des professionnels qui utilisent ou remettent des produits thérapeutiques à titre professionnel. En présence d'EIM graves ou encore inconnus, ces professionnels sont aussi soumis à l'obligation d'annoncer en vertu de la loi fédérale suisse sur les produits thérapeutiques. Malgré tout, certains invoquent les motifs les plus divers pour ne pas se soumettre à cette obligation. Citons notamment les suivants :

- hypothèse erronée selon laquelle seuls des médicaments sûrs sont mis sur le marché et que des EIM ne sont de toute façon pas possibles ;
- crainte d'être impliqué dans une bataille juridique ou de perdre la confiance des patients ;
- sentiment subjectif de culpabilité avec impression qu'au lieu d'aider, la prescription du médicament a entraîné encore davantage de dommages ;
- ambition personnelle de rassembler des cas et de les publier (*publish or perish*) ;
- répugnance à signaler un facteur médicamenteux déclencheur sur la seule base d'une suspicion non fondée sur des éléments sûrs ou tout simplement un manque de temps ou d'intérêt : « *La bureaucratie et les formulaires à remplir n'aident pas mon patient.* » De plus, l'investissement intellectuel de l'annonceur

primaire et le temps qu'il consacre à l'annonce ne sont pas indemnisés.

Beaucoup de ces justifications potentielles sous-entendent une opposition active à l'annonce d'EIM. Mais n'oublions pas que les annonces peuvent aussi être freinées par des facteurs inconscients : l'ignorance par le corps médical des principes pharmacologiques, l'explication pathophysiologique d'effets dose-dépendants et d'effets indésirables, l'intégration fondamentale d'un EIM dans le diagnostic différentiel lors de la clarification de symptômes. En 2017, la Suisse comptait 36 900 médecins en exercice dans des domaines les plus divers, soit 32 586 équivalents temps plein (SMF 2018; 99 (13-14): 408-413). 51 % d'entre eux travaillent dans le secteur ambulatoire, 47 % dans le secteur hospitalier. Beaucoup de ces professionnels utilisent des médicaments pour traiter leurs patients – mais combien possèdent une solide connaissance des bases pharmacologiques au-delà de l'indication, de la posologie et des mises en garde particulières du produit employé ?

En 2016, les différents CRPV de Suisse et *Tox Info Suisse*, service d'information officiel pour toutes les questions liées aux intoxications, ont donc décidé d'unir leurs forces et de collaborer afin d'attirer l'attention sur la sécurité des médicaments (cf. SMF 2016;16(37):757–763). Avec le centre national de pharmacovigilance de Swissmedic, il a été décidé de publier régulièrement des articles éducatifs comprenant un exposé de cas de pharmacovigilance cliniquement pertinents, puis une justification pharmacologique ou toxicologique. Le média retenu a été l'organe officiel de formation continue de la Fédération des médecins suisses (FMH), soit la revue de formation continue médicale suisse la plus lue : *Swiss Medical Forum*. Cette revue hebdomadaire tirée à 38 110 exemplaires est publiée en français et en allemand en Suisse. Ce choix devrait donc garantir la diffusion la plus efficace possible de sujets

pertinents relatifs à la sécurité des médicaments. Cette publication vise par ailleurs à utiliser l'expertise pharmacologique et toxicologique existante pour rafraîchir les connaissances des médecins en matière de médicaments, les remettre dans un contexte clinique et les présenter de manière claire et concise au travers d'analyses de cas. L'objectif supérieur de cette démarche est d'améliorer la sécurité des médicaments en Suisse et de garantir des prescriptions de qualité, mais aussi d'améliorer la sécurité des patients au niveau national.

### Faire décanter et mettre en carafe : le choix du bon contenant

Chaque jour, les médecins recueillent d'innombrables anamnèses. Ils interrogent les patients concernant leurs troubles actuels, leurs antécédents médicaux et familiaux, leur profession, leurs facteurs de risque et de nombreux autres points. Ce faisant, ils écoutent un nombre considérable de récits de patients. Mais les médecins aiment aussi lire l'histoire de patients, car leur pratique clinique quotidienne les rend beaucoup plus familiers de rapports de cas que de mesures statistiques ou d'indicateurs méthodologiques. Les CRPV collaboratifs sont donc convenus d'opter pour une courte description de cas d'EIM : âge du patient ? Gravité ? Quel médicament a été utilisé et à quelle dose ? Quels symptômes sont apparus après quel temps de latence ? Quelles clarifications ont été menées dans le cadre du diagnostic différentiel ? Que s'est-il passé par la suite ? Des mesures ont-elles été prises ? Existait-il des facteurs prédisposants comme des allergies, une insuffisance rénale ou une maladie hépatique ?

Le rapport de cas est suivi d'une évaluation du point de vue de la pharmacologie ou de la toxicologie clinique, avec une présentation de sources classiques utiles pour s'informer. L'information suisse sur le médicament, qui, contrairement à ses équivalents publiés

dans de nombreux autres pays, est librement accessible sur le site [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch), constitue la base. Selon le cas clinique et l'EIM, les interactions avec des médicaments (*drug-drug interactions*), avec des produits de phytothérapie (*drug-herb interactions*), des denrées alimentaires (*drug-food interactions*) ou même des maladies concomitantes (*drug-disease interactions*) sont aussi discutées, la non-identification de telles interactions risquant d'entraîner des prescriptions en cascade. Les facteurs de risque comme un âge avancé, une observance limitée, l'emploi de substances avec une marge thérapeutique étroite, une polymorbidité, une insuffisance rénale ou hépatique et une polypharmacie sont aussi analysés pour l'EIM exposé. Ces facteurs peuvent être associés chez le patient à un risque accru de modification de la pharmacodynamique qui peut se traduire par une réponse renforcée, des interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ou des mécanismes restreints de compensation. D'autres causes médicales qui n'ont peut-être pas été exclues auparavant sont aussi présentées avec des données probantes en rapport avec le cas évoqué et la plausibilité pathophysiologique de la réaction. Mais une question se pose également souvent : comment aurait-on pu éviter la réaction ? Existait-il des sources d'erreur potentielles comme des facteurs de risque inhérents au système avec des erreurs de transmission, des confusions, une prise incorrecte ou des prescriptions multiples ? Dispose-t-on d'alternatives médicales ou pharmacologiques au médicament potentiellement à l'origine de la réaction ?

Voici un exemple d'un tel rapport de cas et de l'évaluation présentée ensuite.

### Le cas clinique : hépatite aiguë sous amoxicilline/acide clavulanique

Un patient de 58 ans se présente à l'hôpital avec un ictère fortement prurigineux et dans un état de malaise général. Après s'être fait

vacciner contre la fièvre jaune (trois mois plus tôt), il est parti en Tanzanie, où il a commencé à développer des troubles de la déglutition il y a deux semaines. À ces troubles se sont ajoutés une obstruction nasale et des douleurs dans les oreilles. Le patient a pris le traitement suivant : spray nasal Triofan® (carbocistéine, xylométazoline), Mebucaïne® f (tyrothricine, cétylpyridinium, oxybuprocaine), Voltaren® Dolo liquid Caps 12,5 mg (diclofénac) et deux sachets de Neo-Citran® (phényléphrine, phéniramine, acide ascorbique, paracétamol). Face à l'aggravation continue de ses symptômes, le patient a décidé au bout de quelques jours de revenir prématurément et de consulter un médecin, qui a diagnostiqué une infection des voies respiratoires supérieures et une otite moyenne bilatérale. Le taux de protéine C-réactive (CRP) était de 48 mg/l (valeur normale <5 mg/l). Le test rapide de détection des streptocoques était négatif et rien n'indiquait une infection aiguë dans la sérologie EBV. Un traitement antibiotique par Co-

Amoxi Mepha® (amoxicilline/acide clavulonique) à raison de 1 g deux fois par jour a été mis en place. Le patient a par ailleurs utilisé Spiricort® (prednisolone) 5 mg, le spray nasal Neo Spirig® HC (xylométazoline) et Olfen® 50 mg (diclofénac) pour décongestionner. Pendant l'antibiothérapie, que le patient a poursuivie jusqu'à une semaine avant son admission à l'hôpital, une amélioration des symptômes a été constatée. Au bout de quelques jours, le patient a toutefois commencé à avoir les urines colorées comme de la bière et à mal dormir. Les premières démangeaisons sont apparues deux jours avant l'hospitalisation du patient. Le matin suivant, il se sentait de plus en plus fatigué et avait peu d'appétit. Au cours de la semaine précédente, il avait perdu deux kilos malgré une alimentation normale.

Lors de son entrée à l'hôpital, les selles du patient sont devenues blanchâtres. Des analyses de laboratoire ont alors mis en évidence une élévation des valeurs hépatiques :

	Référence	Admission	+4 jours	+8 jours	+15 jours	+26 jours
<b>ALAT</b>	<50 U/l	395	253	330	81	22
<b>ASAT</b>	<50 U/l	120	120	137	25	22
<b>GGT</b>	<61 U/l	494	360	246	126	65
<b>PAL</b>	40-129 U/l	403	488	329	170	98
<b>Bilirubine totale</b>	<21µmol/l	72	37,5	19,4	14,1	13,8

**Tableau 1 :** Évolution des paramètres de la fonction hépatique à partir de la date d'admission. ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; GGT : gamma glutamyl-transférase ; PAL : phosphatase alcaline

Le dépistage sérologique des hépatites, du VIH, du CMV, du HSV et de l'EBV était négatif, de même que le dépistage de la syphilis et le test rapide de dépistage du paludisme. L'INR était de 1,2, le taux d'albumine était

normal et le taux de filtration glomérulaire estimé était de 79 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

À l'exception d'un hémangiome connu au niveau du lobe hépatique gauche, le foie est apparu normal à l'échographie abdominale.

Au vu des résultats des analyses de laboratoire et des symptômes, une hépatite aiguë a été diagnostiquée (tableau 1). Dès le cinquième jour après l'admission à l'hôpital, soit 11 jours après l'arrêt de l'antibiothérapie, le prurit a quelque peu régressé et les selles étaient moins blanchâtres. Les urines du patient restaient néanmoins foncées. Une régression des valeurs hépatiques a aussi été observée par la suite, les taux de transaminases, de bilirubine et de PAL ayant retrouvé des valeurs normales au bout de 32 jours après l'arrêt de l'antibiothérapie.

Trois années auparavant, le patient avait déjà présenté une hépatite cholestatique aiguë. À l'époque, on avait supposé qu'elle avait été induite par le céfuroxime. De plus, la mère du patient avait été touchée par un ictère dans le passé.

### Évaluation pharmacologique et toxicologique clinique

Dans la plupart des cas, les lésions hépatiques d'origine médicamenteuse ou « *drug-induced liver injury* » (DILI), en anglais, sont idiosyncratiques et ne dépendent pas de la dose des substances administrées – ce qui les rend comparables à une réaction d'hypersensibilité comme une néphrite interstitielle. L'action hépatotoxique du métabolite N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) du paracétamol est une DILI dose-dépendante exceptionnelle. En l'absence de biomarqueurs spécifiques dans la pratique clinique, le diagnostic des DILI reste à ce jour un diagnostic d'exclusion (Weiler et al. 2015). On distingue trois catégories de lésions hépatiques : les lésions hépatocellulaires, cholestatiques ou mixtes. Le type de lésion est déterminé à l'aide de la valeur R ( $R = \text{ALAT/LSN\_ALAT/PAL/LSN\_PAL}$ ), qui correspond à la constellation enzymatique constituée de l'alanine aminotransférase et de la phosphatase alcaline. Une valeur  $R \geq 5$  indique une atteinte hépatocellulaire. Ce type

de lésion est souvent observé lors d'intoxications au paracétamol, sous anti-infectieux comme la ciprofloxacine et l'isoniazide, avec des principes actifs anti-hypertenseurs comme le lisinopril, mais aussi sous statines. Il est fréquent que l'association amoxicilline/acide clavulanique, l'érythromycine, les stéroïdes, les contraceptifs oraux, le clopidogrel, l'irbésartan et les antidépresseurs tricycliques entraînent des lésions de type cholestatique ( $R \leq 2$ ). Les formes mixtes de lésion hépatique ( $R > 2$  et  $< 5$ ) surviennent notamment sous traitement par la nitrofurantoïne, les stéroïdes anabolisants, le vérapamil, l'énalapril, la carbamazépine et la phénytoïne, mais aussi sous érythromycine ou sous amoxicilline/acide clavulanique. Dans le cas présent, on a constaté une lésion de type mixte ( $R$  lors de l'admission = 2,5) avec un taux de bilirubine élevé lors de l'arrivée à l'hôpital. Les analyses sérologiques et l'échographie réalisées chez ce patient dans le cadre du diagnostic différentiel n'indiquent aucune autre cause possible.

L'information professionnelle suisse relative à l'association amoxicilline/acide clavulanique fait état des EIM pertinents suivants :

«Co-Amoxi® Mepha :

*Occasionnel : une élévation modérée de l'ASAT et/ou de l'ALAT a été observée chez des patients recevant Co-Amoxi-Mepha. Élévation transitoire de la lactate-déshydrogénase et de la phosphatase alcaline.*

*Rare : hépatite et ictère cholestatique. »*

Généralement, un traitement par le diclofénac et le paracétamol entraîne des lésions purement hépatocellulaires, tandis que les antibiotiques de la classe des bêta-lactamines comme l'association amoxicilline/acide clavulanique sont à l'origine d'atteintes hépatiques principalement de type mixte, voire cholestatique (Hussaini et al. 2014).

L'incidence de cet effet indésirable est environ cinq fois plus élevée sous amoxicilline/acide clavulanique que sous amoxicilline seule et est estimée à environ 1 cas pour 2500 prescriptions. Selon la base de données *Livertox du National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)*, l'association amoxicilline/acide clavulanique est actuellement la cause médicamenteuse de DILI la plus fréquente dans la plupart des grandes séries de cas en Europe et aux États-Unis. Typiquement, l'apparition de fatigue, d'une légère fièvre, de nausées et de douleurs abdominales marque le début de la phase symptomatique. Suivent un prurit et un ictère. Le temps de latence est compris entre quelques jours et huit semaines après le début du traitement, soit généralement après la fin de l'antibiothérapie. On ignore le mécanisme de l'atteinte hépatique, mais on suppose une genèse immunoallergique. Une fièvre, des arthralgies, des éruptions cutanées et une éosinophilie sont décrites au cours de l'évolution. Le risque semble légèrement accru en cas de traitement prolongé, chez les patients de 65 ans et plus et chez l'homme. Une association avec des antigènes HLA est supposée (DRB1\*15:01-DRB5\*01:01-DQB1\*06:02). Les symptômes et anomalies des valeurs de laboratoire (élévations de l'ALAT et de la GGT, principalement) sont généralement réversibles – au bout d'environ un mois après l'arrêt de l'antibiothérapie, comme dans le cas décrit ci-dessus.

Une relation temporelle avec l'administration de Triofan®, Mebucaïne®f, Voltaren® Dolo, NeoCitran®, Spiricort®, Neo Spirig® HC et Olfen® est aussi formellement établie. Au moins deux ans auparavant, le patient avait déjà présenté une hépatite cholestatique dont la cause supposée était le céfuroxime. Comme l'amoxicilline/acide clavulanique, qui est une pénicilline à large spectre, le céfuroxime, en tant que céphalosporine, est aussi un antibiotique de type bêtalactamine avec une structure semblable (Weiler, Corti

2014). Köklü et coll. ont décrit le cas d'un patient de 23 ans touché par une hépatite cholestatique après l'administration de céfuroxime. Le même patient avait déjà présenté auparavant une hépatite cholestatique sous ampicilline. Une réactivité croisée d'une réaction idiosyncrasique due à des métabolites toxiques avait été supposée dans ce cas.

En présence d'une relation temporelle, du tableau typique d'une lésion hépatique, d'une très bonne documentation dans la littérature et d'antécédents d'hépatite sous céfuroxime (bêtalactamine), la relation de causalité entre l'hépatite aiguë et l'association amoxicilline/acide clavulanique a été formellement évaluée comme étant probable selon les critères du groupe de travail CIOMS/OMS.

La délivrance d'un certificat d'allergie aux bêtalactamines, le recours à d'autres groupes d'antibiotiques sans similarité structurelle (macrolides ou fluoroquinolones, p. ex.) en alternative et l'administration de bêtalactamines uniquement en cas de menace vitale ont été recommandées.

### **L'approche des CRPV suisses : enseignements pour l'avenir**

Le système suisse d'annonce spontanée, qui vise à surveiller la sécurité après la mise sur le marché, permet aux professionnels de la santé de signaler des EIM suspectés aux centres de pharmacovigilance. Les systèmes de ce type permettent l'engagement direct des médecins et pharmaciens dans le système de surveillance de la sécurité et peuvent les aider à satisfaire à leur obligation d'annoncer en vertu de la loi fédérale suisse sur les produits thérapeutiques. Ils donnent au corps médical la possibilité de rapporter des informations détaillées relatives aux symptômes pertinents, aux résultats diagnostiques, aux détails anamnestiques, à la comédication et à l'évolution clinique de l'EIM. En particulier pour les EIM graves ou

très rares, ces indications détaillées directement fournies par des professionnels de la santé sont primordiales et représentent des éléments essentiels du système de pharmacovigilance post-commercialisation.

Le champ d'action est très vaste et englobe tous les médicaments qui sont utilisés dans l'ensemble de la population (tableau 2).

EIM	Médicament(s)	Référence(s)	Lien(s)
Pancytopenie	Méthotrexate	Swiss Medical Forum 2017;17(2829):594-596	<a href="https://medicalforum.ch/fr/article/doi/smf.2017.03013/">https://medicalforum.ch/fr/article/doi/smf.2017.03013/</a>
Thrombopénie de type II	Héparine	Swiss Medical Forum 2017;17(33):676-677	<a href="https://medicalforum.ch/fr/article/doi/smf.2017.03036/">https://medicalforum.ch/fr/article/doi/smf.2017.03036/</a>
Perforation d'ulcère duodénal	Naproxène	Swiss Medical Forum 2017;17(36):756-759	<a href="https://medicalforum.ch/fr/article/doi/smf.2017.03053/">https://medicalforum.ch/fr/article/doi/smf.2017.03053/</a>
Surdosage après erreur d'utilisation	Buprénorphine	Swiss Medical Forum 2017;17(38):806-807	<a href="https://medicalforum.ch/fr/article/doi/smf.2017.03055/">https://medicalforum.ch/fr/article/doi/smf.2017.03055/</a>
Achillodynie bilatérale	Ciprofloxacine	Swiss Medical Forum 2018;18(06):123-124	<a href="https://medicalforum.ch/fr/article/doi/smf.2018.03201/">https://medicalforum.ch/fr/article/doi/smf.2018.03201/</a>
Hémiballisme	Cinnarizine	Swiss Medical Forum 2018;18(07):145-146	<a href="https://medicalforum.ch/fr/article/doi/smf.2018.03198/">https://medicalforum.ch/fr/article/doi/smf.2018.03198/</a>
Agitation, malaise et tremblements dans le cadre d'un syndrome de sevrage aux opiacés	Nalméfène	Swiss Medical Forum 2018;18(1314):295-296	<a href="https://medicalforum.ch/fr/article/doi/smf.2018.03206/">https://medicalforum.ch/fr/article/doi/smf.2018.03206/</a>
Palpitations	Xylométazoline	Swiss Medical Forum 2018;18(1920):415-416	<a href="https://medicalforum.ch/fr/article/doi/smf.2018.03255/">https://medicalforum.ch/fr/article/doi/smf.2018.03255/</a>
Symptômes extra-pyramidaux	Métoclopramide	Swiss Medical Forum 2018;18(10):220-221	<a href="https://medicalforum.ch/fr/article/doi/smf.2018.03204/">https://medicalforum.ch/fr/article/doi/smf.2018.03204/</a>
Faiblesse, bradycardie troubles de vue, hyperkaliémie	Digoxine	Swiss Medical Forum 2018;18(22):460-462	<a href="https://medicalforum.ch/fr/article/doi/smf.2018.03200/">https://medicalforum.ch/fr/article/doi/smf.2018.03200/</a>
Saignement par manque de vitamine K	Orlistat	Swiss Medical Forum 2018;18(23):479-481	<a href="https://medicalforum.ch/fr/article/doi/smf.2018.03293/">https://medicalforum.ch/fr/article/doi/smf.2018.03293/</a>
Insuffisance hépatique aiguë	Prise répétée de paracétamol	Swiss Medical Forum 2018;18(21):437-439	<a href="https://medicalforum.ch/fr/article/doi/smf.2018.03257/">https://medicalforum.ch/fr/article/doi/smf.2018.03257/</a>

**Tableau 2 :** Exemples d'effets indésirables avec les médicaments correspondants

Malgré les avancées accomplies en matière de biomarqueurs ou dans les domaines de la pharmacogénétique et de la pharmacogénomique, il ne fait aucun doute qu'il restera impossible à l'avenir de faire l'impasse sur une anamnèse complète recensant les antécédents d'intolérance. Même si l'on dispose de tests et biomarqueurs spécifiques pour déceler les effets indésirables, il faut poser les bonnes questions là aussi.

Le transfert de connaissances de l'expert au médecin prescripteur avec des notions de pharmacologie en ce qui concerne les effets indésirables vise à renforcer le système et à contribuer par la suite à détecter davantage de signaux grâce aux connaissances acquises sur la base de la pratique clinique quotidienne. L'avenir nous dira comment le développement des divers moyens de communication pourra contribuer à optimiser la

sécurité des médicaments et des patients et à améliorer l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour l'individu, mais aussi pour des groupes plus vastes de la population.

## Bibliographie

- Information sur le médicament de Swissmedic [www.swissmedicin.ch](http://www.swissmedicin.ch)
- [Site Internet de Swissmedic : pharmacovigilance](#)
- Schäublin M. Pharmakovigilanz – Das Spontanmeldesystem in der Schweiz. Ther Umschau 2015; 72: 743-748.
- Weiler S, Taegtmeyer AB, Müller S, Rollason Gumprecht V, Livio F, Ceschi A, Kullak-Ublick GA. Sélection de cas issus des centres régionaux de pharmacovigilance. Swiss Medical Forum 2016; 37: 757-763.
- Weiler S, Kullak-Ublick GA, Jetter A. Conseils pratiques : Interactions médicamenteuses indésirables. SMF Swiss Medical Forum 2015, 07: 152-156.
- Uppsala Monitoring Centre (2010). The use of the WHO-UMC system for standardised care causality assessment. [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/WHOcausality\\_assessment.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf)
- World Health Organization (2002). The Importance of Pharmacovigilance. Safety Monitoring of Medicinal Products. Geneva: WHO.
- Weiler, Merz, Kullak-Ublick: "Drug-induced liver injury: the dawn of biomarkers?" F1000Prime Reports 2015, 7:34.
- Weiler, Corti: "Antibiotic therapy: impact and resistance". Med Klin Intensivmed Notfmed. 2014;109(3):167-74.
- Hussaini SH, Farrington EA. Idiosyncratic drug-induced liver injury: an update on the 2007 overview." Expert Opin Drug Saf. 2014 Jan;13(1):67-81.
- Köklü S, Yüksel O, Yolcu OF, Arhan M, Altıparmak E. Cholestatic attack due to ampicillin and cross-reactivity to Cefuroxime. Ann Pharmacother. 2004 Sep;38(9):1539-40.
- NIDDK Livertox [www.livertox.nih.gov](http://www.livertox.nih.gov)
- Hostettler S, Kraft E. FMH-Ärzttestatistik 2017 –aktuelle Zahlen. SCHWEIZERISCHE ÄRZTEZEITUNG – BULLETIN DES MÉDECINS SUISSES – BOLLETTINO DEI MEDICI SVIZZERI 2018;99(13-14):408-413.

## A propos de l'auteur

L'auteur est aussi membre du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC*) de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Les aspects et points de vue présentés sont le reflet de l'opinion de l'auteur et ne peuvent être compris ou cités comme représentant le PRAC ou la position du PRAC. L'auteur déclare qu'il n'existe aucun conflit d'intérêts.

## Adresse de correspondance

Dr Stefan Weiler, privat-docent, PhD, MHBA  
Clinique de pharmacologie et toxicologie cliniques  
Hôpital universitaire de Zurich &  
Tox Info Suisse, Institut associé de l'Université  
de Zurich  
CH-8091 Zurich  
Stefan.Weiler[at]usz.ch

## Utilisation, emploi hors indication et prescripteurs de quétiapine dans les EMS (établissements médico-sociaux) tessinois

L. Müller (1), R. Bertoli (1), M. Bissig (2), A. Ceschi (1)

(1) Clinica di farmacologia e tossicologia clinica, Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana, Ente Ospedaliero Cantonale

(2) Servizio Centrale di Farmacia Ospedaliera, Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana, Ente Ospedaliero Cantonale

### Introduction

Ces dernières années, l'emploi de neuroleptiques de deuxième génération, également appelés neuroleptiques atypiques, n'a cessé d'augmenter dans les pays occidentaux, notamment dans le cadre de prescriptions dites « off-label-use », c'est-à-dire en dehors des indications officiellement autorisées (traitement de la schizophrénie et d'épisodes maniaque-dépressifs en relation avec des troubles bipolaires), pour soigner en particulier l'agitation, la démence, l'insomnie, les troubles de la personnalité, les troubles anxieux généralisés, les troubles obsessionnels compulsifs, les troubles alimentaires, les syndromes de stress post-traumatique et l'abus de substances. Dans ces indications, la quétiapine fait partie des neuroleptiques atypiques les plus fréquemment prescrits « off-label », en particulier à faibles doses (1–6). Cette situation est particulièrement significative pour les personnes âgées puisque, en raison de nombreuses comorbidités et des multiples médications qui en résultent, le risque de prise de médicaments inadaptés est plus élevé. Des cas de ce type ont en particulier été observés chez des personnes âgées résidant dans des EMS (2–3, 5, 7–11).

La quétiapine est un médicament qui n'est pas exempt d'effets secondaires et son emploi chez les personnes âgées, même à faibles doses, s'accompagne de nombreux effets indésirables sévères, notamment de

fractures de la hanche, d'hypotension orthostatique ou de pneumonies (2–3, 5–8, 12). Sans parler du risque d'interactions médicamenteuses découlant des fréquentes médications multiples de ces patients (7, 11, 13). Plusieurs études montrent une mortalité accrue de 1 à 2 % chez les patients âgés atteints de démence traités par des neuroleptiques, même à faibles doses. Cette situation a d'ailleurs poussé l'autorité sanitaire américaine (*Food and Drug Administration, FDA*) à émettre un avertissement en ce sens dès 2005 (2–5, 7–8). De plus, il n'y a quasiment aucune preuve de l'efficacité de la quétiapine dans les différentes indications « off-label ». Diverses études ont par exemple montré l'absence de supériorité statistique et clinique de la quétiapine administrée à des personnes âgées souffrant de démence pour le traitement de l'agitation ou de psychoses (15–20), mais aussi que, par rapport à des groupes de comparaison n'ayant pas été traités par quétiapine, un usage prolongé de quétiapine chez des personnes âgées souffrant de démence s'accompagnait de pertes fonctionnelles et des facultés cognitives significatives (15–17).

Si la problématique de la prescription fréquente de quétiapine et de son emploi hors indication fait l'objet de discussions internationales approfondies, elle n'est pas dénuée d'importance non plus au plan local. Un rapport rédigé en 2011 sur l'état de santé de personnes âgées séjournant dans des EMS du Tessin a en effet montré que des neuroleptiques y étaient nettement plus souvent prescrits que dans les autres cantons en moyenne (14). L'emploi hors indication répandu de ce médicament dans le Tessin a en outre été confirmé dans les hôpitaux : un projet mené en 2016 sur les principaux sites du réseau hospitalier cantonal Ente Ospedaliero Cantonale (EOC) a révélé que 54,6 % des prescriptions de quétiapine qui avaient été étudiées ne concernaient pas des indications officiellement autorisées.

## Objectif

Ce projet visait à déterminer la situation qui prévaut en matière d'emploi de quétiapine dans les EMS du Tessin, en analysant des données concernant l'utilisation de ce médicament et en particulier ses indications et ses prescripteurs.

## Méthode

Les données recueillies, entièrement anonymisées, ont été transmises par les pharmacies de 15 EMS tessinois. Le relevé portait sur les traitements par quétiapine par rapport au total de résidents des EMS, sur la dose prescrite et la posologie (traitement de base et/ou de réserve), l'indication, le prescripteur ainsi que sur des données démographiques.

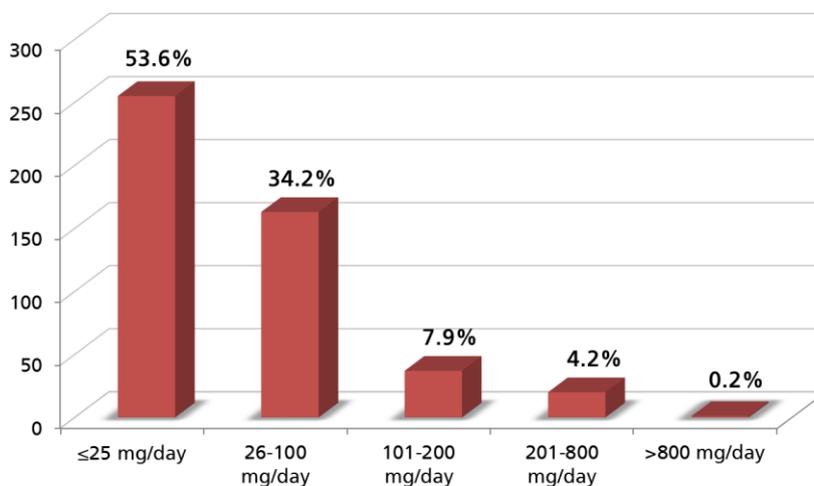
L'étude, couvrant la période de septembre à novembre 2016, incluait tous les résidents des EMS à la date de collecte des données qui recevaient un traitement de base et/ou de réserve par quétiapine. L'analyse statistique de la fréquence des traitements hors indication par quétiapine et par prescripteur (médecins généralistes et spécialistes) a été réalisée par un tableau de contingence 2x2 avec calcul de l'odds ratio et un intervalle de

confiance de 95 % ainsi qu'une détermination de la valeur p par test exact de Fisher.

## Résultat

Ont été analysées les données de 1173 résidents d'EMS. 379 (32,3 %) d'entre eux ont été traités par quétiapine, pour un total de 476 ordonnances disponibles (traitement de base et/ou de réserve). 73,4 % (n=278) des patients traités par quétiapine étaient des femmes et l'âge moyen des patients était de 85,8 ans. Pour 58,8 % (n=223) des résidents des EMS, la quétiapine était le traitement de base, pour 15,6 % (n=59), il s'agissait du traitement de réserve seulement, et pour 25,6 % (n=97), la quétiapine était administrée à la fois comme traitement de base et de réserve.

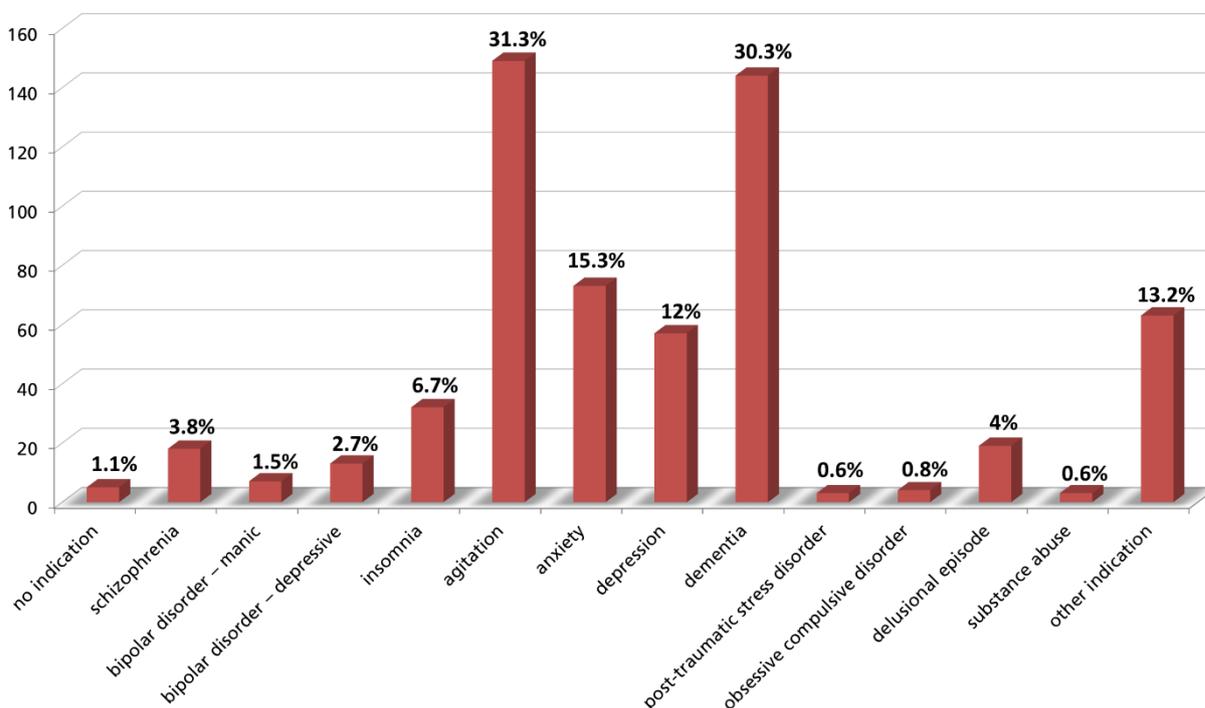
Sur la majorité des ordonnances (87,8 %, n=418), la dose de quétiapine était inférieure à 100 mg/jour, les doses les plus fréquemment prescrites étant de moins de 25 mg/jour (53,6 %, n=255). Les doses de plus de 200 mg/jour telles que recommandées dans les indications reconnues officiellement par Swissmedic représentaient 4,4 % (n=21) des prescriptions (voir graphique 1).



**Graphique 1 :** dose journalière prescrite de quétiapine (N<sub>tot</sub>=476), traitements de base et de réserve

En ce qui concerne les indications, la quétiapine a été prescrite dans 4,8 % des cas (n=23) dans les indications officiellement autorisées (in-label-use), et dans 94,3 % (n=449) des cas dans une indication off-label, en particulier pour le traitement de l'agitation (31,3 %, n=149), de la démence (30,3 %, n=144), de l'anxiété (15,3 %, n=73), de la dépression (12 %, n=57), de l'insomnie (6,7 %, n=32) et d'épisodes confusionnels (4 %, n=19). La

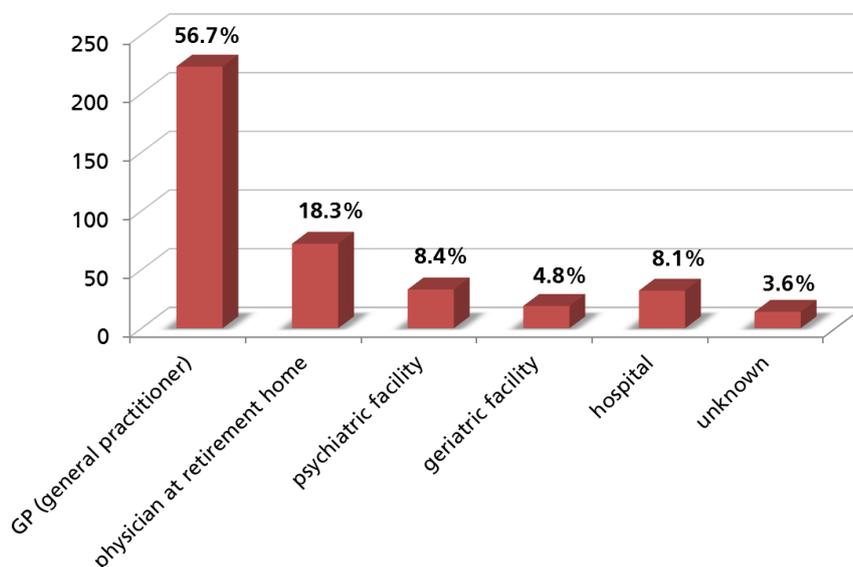
quétiapine a également été prescrite dans des proportions moindres pour d'autres indications telles que l'abus de substances, des syndromes de stress post-traumatique ou des troubles obsessionnels compulsifs (voir graphique 2).



**Graphique 2 :** indications de quétiapine (N<sub>tot</sub>=476)

En ce qui concerne les prescripteurs, la quétiapine a été prescrite dans 75 % (n=295) des cas par des médecins généralistes (médecins traitants ou médecins responsables des EMS) et dans 13,2 % (n=52) des cas par des spécialistes (en gériatrie ou psychiatrie). Dans 11,7 % (n=46) des cas, il n'a pas été possible de déterminer le prescripteur, soit parce que les données faisaient défaut, soit parce qu'il

s'agissait d'une prescription datant d'une hospitalisation précédente (voir graphique 3). L'étude a montré une relation statistiquement significative entre la prescription hors indication de quétiapine et la prescription par des médecins généralistes (OR : 3,01 ; IC à 95 %, 1,09 – 8,31 ; p=0,039).



**Graphique 3 :** prescripteurs de quétiapine (N<sub>tot</sub>=476)

## Conclusion

Les résultats confirment que l'utilisation de quétiapine est très répandue dans les EMS du Tessin : un tiers des résidents sont traités par ce médicament. La quétiapine a été principalement administrée à des doses faibles dans une indication « off-label », en particulier pour le traitement de l'agitation et de la démence.

Il y avait en outre une corrélation significative entre la prescription hors indication officiellement autorisée de quétiapine et la prescription par des médecins généralistes par rapport à la prescription par des spécialistes.

Des actions de sensibilisation des généralistes à l'emploi « off-label » de la quétiapine et une augmentation éventuelle de l'implication de spécialistes lors de la prescription de médicaments dans les EMS pourraient permettre de réduire la fréquence de prescription de ce médicament dans des cas inadaptés et d'améliorer ainsi la prise en charge des personnes âgées.

## Bibliographie

- (1) Alexander GC, Gallagher SA, Mascola A, Moloney RM, Stafford RS. Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995-2008. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Feb;20(2):177-84
- (2) McKean A, Monasterio E. Indications of atypical antipsychotics in the elderly. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2015 Jan;8(1):5-7.
- (3) McKean A, Monasterio E. Off-label use of atypical antipsychotics: cause for concern? *CNS Drugs.* 2012 May 1;26(5):383-90.
- (4) Maglione M, Maher AR, Hu J, Wang Z, Shanman R, Shekelle PG, Roth B, Hilton L, Suttrop MJ, Ewing BA, Motala A, Perry T. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Sep.
- (5) Brett J. Concerns about quetiapine. *Aust Prescr.* 2015 Jun;38(3):95-7.
- (6) Pharmaceutical Care Research Group ([www.imail-offizin.ch](http://www.imail-offizin.ch)), Les indications off-label de la quétiapine, 2015.
- (7) El-Saifi N, Moyle W, Jones C, Tuffaha H. Quetiapine safety in older adults: a systematic literature review. *J Clin Pharm Ther.* 2016 Feb;41(1):7-18.

- (8) Marston L, Nazareth I, Petersen I, Walters K, Osborn DP. Prescribing of antipsychotics in UK primary care: a cohort study. *BMJ Open*. 2014 Dec 18;4(12):e006135.
- (9) Morin L, Laroche ML, Texier G, Johnell K. Prevalence of Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Living in Nursing Homes: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc*. 2016 Sep 1;17(9):862.e1-9.
- (10) Brekke M, Rognstad S, Straand J, Furu K, Gjelstad S, Bjørner T, Dalen I. Pharmacologically inappropriate prescriptions for elderly patients in general practice: How common? Baseline data from The Prescription Peer Academic Detailing (Rx-PAD) study. *Scand J Prim Health Care*. 2008;26(2):80-5.
- (11) Herr M, Grondin H, Sanchez S, Armaingaud D, Blochet C, Vial A, Denormandie P, Ankri J. Polypharmacy and potentially inappropriate medications: a cross-sectional analysis among 451 nursing homes in France. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 May;73(5):601-608.
- (12) Coe HV, Hong IS. Safety of low doses of quetiapine when used for insomnia. *Ann Pharmacother*. 2012 May;46(5):718-22.
- (13) Voigt K, Gottschall M, Köberlein-Neu J, Schübel J, Quint N, Bergmann A. Why do family doctors prescribe potentially inappropriate medication to elderly patients? *BMC Fam Pract*. 2016 Jul 22;17:93.
- (14) Tomada A, Quaglia J, Casabianca A. Lo stato di salute delle persone anziane in istituzioni in Ticino (seconda parte). *Dati, statistiche e società*. 2011.
- (15) Kurlan R, Cummings J, Raman R, Thal L; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology*. 2007 Apr 24;68(17):1356-63.
- (16) Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E, Douglas S, Swann A, Thomas A, O'Brien J, Everratt A, Sadler S, Maddison C, Lee L, Bannister C, Elvish R, Jacoby R. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ*. 2005 Apr 16;330(7496):874.
- (17) Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, Ryan JM, Stroup TS, Sultzer DL, Weintraub D, Lieberman JA; CATIE-AD Study Group. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2006 Oct 12;355(15):1525-38.
- (18) Maher AR, Maglione M, Bagley S, Suttrop M, Hu JH, Ewing B, Wang Z, Timmer M, Sultzer D, Shekelle PG. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011 Sep 28;306(12):1359-69.
- (19) Greenblatt HK, Greenblatt DJ. Use of Antipsychotics for the Treatment of Behavioral Symptoms of Dementia. *J Clin Pharmacol*. 2016 Sep;56(9):1048-57.
- (20) Koenig AM, Arnold SE, Streim JE. Agitation and Irritability in Alzheimer's Disease: Evidenced-Based Treatments and the Black-Box Warning. *Curr Psychiatry Rep*. 2016 Jan;18(1):3.

## Regulatory

### Guide d'assurance-qualité dans la pratique transfusionnelle – une introduction avec exemples

#### Introduction

Disposer d'une bonne assurance-qualité est essentiel lors des transfusions sanguines afin de pouvoir traiter au mieux les patients mais aussi éviter les erreurs transfusionnelles et prévenir les lésions chez les patients. C'est pourquoi le groupe de travail suisse « Assurance-qualité dans l'utilisation de produits sanguins » a été fondé en 2015. Ce groupe a publié la première édition du *Guide d'assurance-qualité dans la pratique transfusionnelle* en juin 2017.

#### Composition du groupe de travail

Le groupe de travail est composé de représentants des médecins cantonaux, des pharmaciens cantonaux, de responsables de l'hémovigilance et d'experts de Swissmedic. La version finale du guide a été approuvée par les instances compétentes en matière de surveillance des activités transfusionnelles : l'Association des médecins cantonaux de Suisse, l'Association des pharmaciens cantonaux, Swissmedic, et l'Association Suisse de Médecine Transfusionnelle (ASMT).

#### Caractère obligatoire du guide

Ce guide tient compte des dernières avancées législatives et des dernières connaissances acquises au moment de sa parution. Il a pour objet d'aider les établissements chargés des transfusions (utilisateurs) dans la mise en place ou le réexamen du système d'assurance-qualité (AQ) requis par la loi. Les utilisateurs pourront appliquer des procédures qui diffèrent de ces recommandations lorsqu'ils esti-

ment de façon fiable, sur la base des connaissances scientifiques actuelles, que cette démarche leur permettra d'atteindre, voire de dépasser, les objectifs de qualité et de sécurité visés dans le guide.

#### Classification et délimitation

L'article 39, alinéa 4 de l'ordonnance fédérale sur les médicaments (OMéd) définit les prescriptions applicables aux utilisateurs :

*« Les établissements qui utilisent des produits sanguins labiles mettent en place à cet effet un système d'assurance-qualité conformément à l'état des connaissances techniques et scientifiques. Ils désignent un responsable chargé d'assumer l'obligation d'annoncer. »*

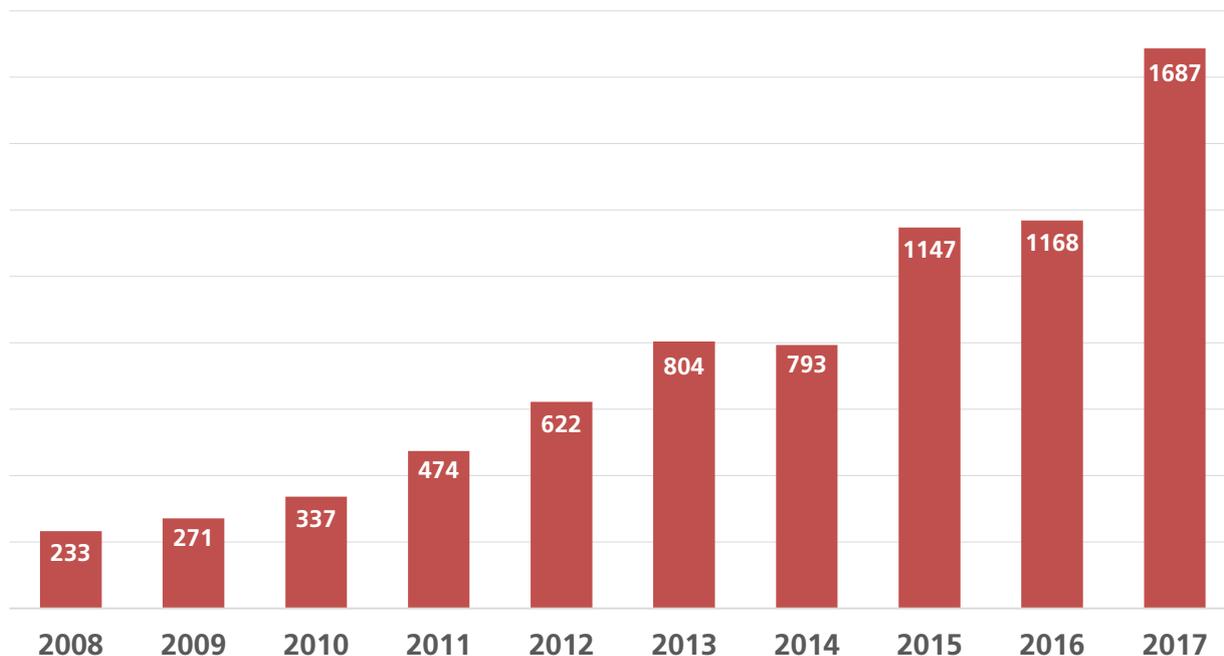
Le *Guide d'assurance-qualité dans la pratique transfusionnelle* définit, sous forme d'une liste de critères, les exigences minimales d'assurance-qualité dans la pratique transfusionnelle, et complète d'autres prescriptions et recommandations. En l'occurrence, il convient de mentionner en particulier les [Analyses de médecine transfusionnelle chez le patient](#); recommandations de l'ASMT et de T-CH CRS à l'attention du personnel de laboratoire et des établissements de soin sur les analyses immuno-hématologiques et moléculaires des échantillons de sang des patients. Ces recommandations et le guide se complètent largement et couvrent tous les processus de la chaîne transfusionnelle au niveau des utilisateurs.

#### Données relatives à l'hémovigilance

Les aspects clés du guide et les points abordés dans ce dernier ont été déterminés en tenant compte – en sus des données et lignes directrices internationales – de données suisses d'hémovigilance. Il s'agit en l'occurrence d'annonces des hôpitaux qui, outre les réac-

tions transfusionnelles, concernent également des erreurs de transfusion et des *near-miss*. Les *near-miss* sont des erreurs ou des déviations par rapport aux prescriptions ou aux lignes directrices, qui sont découvertes avant le début d'une transfusion et qui auraient pu

entraîner une erreur de transfusion ou une réaction transfusionnelle chez le receveur si l'erreur/la déviation était restée inaperçue et n'avait pas été corrigée.



**Graphique 1:** near-miss 2008–2017 en Suisse

Le **graphique 1** présente les near-miss annoncés depuis 2008 :

Dans 15 % des cas environ, il s'agit de near-miss de grade 3, ce qui signifie que ces erreurs auraient pu entraîner le décès du patient (en chiffres absolus : 2015 : 147 ; 2016 : 150 ; 2017 : 272).

La majorité des near-miss de grade 3 correspondent à des cas dits *Wrong Blood in Tube (WBIT)* – confusion entre les patients ou les échantillons au moment du prélèvement sanguin avant la transfusion (1).

Ces confusions peuvent générer des erreurs de transfusion avec incompatibilité ABO

lorsqu'elles ne sont pas identifiées avant la transfusion.

Compte tenu des incidents non signalés, l'on peut estimer que plusieurs centaines de confusions de cette nature se produisent en Suisse chaque année et mettent des patients en danger. Des mesures d'assurance-qualité sont donc indispensables.

#### **Exemple n° 1 : double détermination du groupe sanguin (GS)**

Les erreurs de transfusion avec incompatibilité ABO peuvent être mortelles même si grâce à une meilleure surveillance pendant la transfusion, le taux de létalité observé dans le

passé (env. 10 %) ne devrait plus être d'actualité (2). Le taux actuel ne peut pas être déterminé précisément en raison de la faible fréquence de ces événements. Une des principales mesures permettant d'éviter les erreurs de transfusion en Suisse est la double détermination du GS, qui permet de limiter fortement le risque principal, à savoir la confusion entre les échantillons ou les patients lors du prélèvement sanguin. Contrairement à l'approche allemande, on ne contrôle par exemple que rarement le GS au chevet du patient (« bedside test ») en Suisse.

*Citation tirée du guide :*

« Toute transfusion de produit sanguin labile nécessite deux déterminations du groupe sanguin au moins, afin de prévenir toute erreur d'identification. Lorsque le groupe sanguin n'est pas encore connu, un groupage sanguin complet doit être réalisé sur deux échantillons différents, prélevés indépendamment l'un de l'autre et comportant une identification séparée du patient.

Le système d'AQ doit définir les documents externes qui sont acceptés comme justificatifs de la détermination du groupe sanguin (p. ex. carte de groupe sanguin) et ceux qui ne le sont pas... »

### Exemple n° 2 : contrôle avant le début de la transfusion (lors de l'accrochage de la poche de sang)

Les erreurs WBIT susmentionnées constituent les near-miss de grade 3 les plus fréquemment déclarés. Cependant, les transfusions erronées qui sont réellement effectuées sont principalement imputables à une autre cause : selon les données suisses d'hémovigilance, la moitié des erreurs de transfusion avec incompatibilité ABO (incompatibilité ABO à proprement parler ou compatibilité fortuite uniquement) sont dues à une identification lacunaire du patient avant le début de la transfusion (1).

*Citation tirée du guide :*

« Les contrôles qui précèdent la transfusion doivent être réalisés par deux infirmiers dûment diplômés (HES / ES). Ces personnes doivent avoir été spécialement formées à cette tâche et être habilitées à la réaliser, sachant que

*l'une d'elles peut être encore en formation. Elles doivent procéder chacune à un contrôle séparé ; la transfusion elle-même sera effectuée par un infirmier diplômé (HES / ES) [...].*

*Les contrôles d'identification du patient et du groupe sanguin (sur la poche et dans la documentation) doivent être réalisés au chevet du patient immédiatement avant la transfusion, et en règle générale par deux personnes :*

- *identification du patient par interrogation de celui-ci (si possible) ;*
- *contrôle de la compatibilité entre le groupe sanguin du patient et celui du produit ;*
- *contrôle de l'adéquation des données du patient (nom, prénom, date de naissance complète) figurant sur la dernière carte de groupe sanguin ou le résultat du laboratoire, le bulletin de livraison du produit et les données inscrites sur le produit sanguin ;*
- *contrôle de la validité des tests pré-transfusionnels.*

*Un système électronique d'identification des patients peut être utilisé au lit du malade avant la transfusion à titre de contrôle indépendant et peut ainsi remplacer une des deux personnes en charge du contrôle. En plus du contrôle électronique, l'infirmier diplômé HES / ES doit demander proactivement son identité entière au patient. »*

### Lien vers le guide

[Guide d'assurance-qualité dans la pratique transfusionnelle](#) (lien vers le PDF)

Ce guide a également été mis en ligne sur les sites Internet des instances suivantes, qui sont chargées de surveiller les activités en rapport avec les transfusions :

- Association des pharmaciens cantonaux
- Association des médecins cantonaux de Suisse
- Swissmedic
- Association Suisse de Médecine Transfusionnelle

### Bibliographie

- 1) [Atelier hémovigilance 2017](#) : présentations
- 2) Davenport DD. Hemolytic Transfusion Reactions. In: Popovsky M. (Ed.). Transfusion Reactions. Fourth Edition. AABB Press 2012
- 3) [Rapport annuel d'hémovigilance 2016](#)

## Periodic Safety Update Reports (PSUR) : un pilier important de la sécurité des médicaments

Depuis de nombreuses années, une partie de la surveillance du marché des médicaments autorisés repose sur le PSUR que les titulaires d'autorisation doivent présenter régulièrement à Swissmedic en tant que charge associée à l'autorisation de mise sur le marché. Cette obligation concerne les médicaments à usage humain et vétérinaire. Néanmoins, cet article s'intéressera uniquement aux médicaments à usage humain.

La procédure d'envoi de PSUR à Swissmedic a évolué avec le temps. Dans le passé, le PSUR devait être soumis une fois par semestre à compter de la date de l'autorisation de mise sur le marché en Suisse et couvrait une période de six mois. Swissmedic avait ensuite opté pour l'envoi annuel de deux PSUR établis à six mois d'intervalle. En règle générale, la durée de l'obligation d'envoi de PSUR était alors de cinq ans. En cas d'extension pertinente d'indication, pour qu'un médicament utilisé chez l'adulte puisse aussi être employé chez l'enfant, par exemple, l'obligation était prolongée pour cinq ans supplémentaires à compter de la date de la décision d'approbation de l'extension d'indication. Swissmedic a aussi la possibilité de prolonger l'obligation d'envoi de PSUR dans le cadre d'une procédure de réexamen ou de l'analyse d'un signal, ou de rétablir cette obligation alors même qu'elle était échue.

La structure du PSUR est fixée par la conférence internationale sur l'harmonisation (ICH). Pour de plus amples informations, nous vous renvoyons à la directive ICH E2C(R2) du 17 décembre 2012. Les points du PSUR directement ou indirectement liés à la sécurité des médicaments sont ceux portant sur les études cliniques terminées, le suivi à long terme, les données de sécurité relatives aux traitements combinés (*New Safety Data Related to Combination Therapies*) et les signaux.

En présence de signaux, l'auteur du PSUR est tenu de fournir une présentation claire et complète des éléments qui plaident en faveur ou contre l'existence d'un lien de causalité avec la préparation concernée et d'évaluer la situation afin de retenir l'une des trois possibilités suivantes :

- Le signal est réfuté au vu des éléments probants disponibles, qui plaident contre l'existence d'un lien de causalité.
- Le signal est qualifié de risque identifié, car les éléments probants disponibles sont suffisants pour établir un lien avec la préparation.
- Le signal est qualifié de risque potentiel. Il existe des raisons de supposer un lien avec la préparation, mais il n'est pas encore possible de le confirmer ou prouver.

La rubrique « *Actions Taken in the Reporting Interval for Safety Reasons* » est un point important et obligatoire du PSUR. Il faut y décrire les mesures prises pendant la période sous revue pour des raisons de sécurité par le titulaire de l'autorisation (*Marketing Authorisation Holder, MAH*), le promoteur d'une étude clinique, les comités de surveillance des données, les comités d'éthique et, bien entendu, les autorités. Cela englobe les mesures portant sur l'emploi courant de la préparation sur le marché, mais aussi sur les nouveaux domaines thérapeutiques (*investigational use*).

Le paragraphe « *Level of Detail Within PBREER* » de la directive ICH confère à l'auteur du PSUR une marge de manœuvre quant à l'étendue et au degré de détail de la description. Il est évident qu'on ne peut définir une norme uniforme pour la multitude de préparations soumises à l'obligation d'envoi de PSUR. Il incombe donc à l'auteur du PSUR de gérer correctement cette marge de manœuvre. Outre une description, il est avant tout demandé de fournir une évaluation médicale, qu'il convient de ne pas axer uniquement sur la préparation du titulaire de l'autorisation.

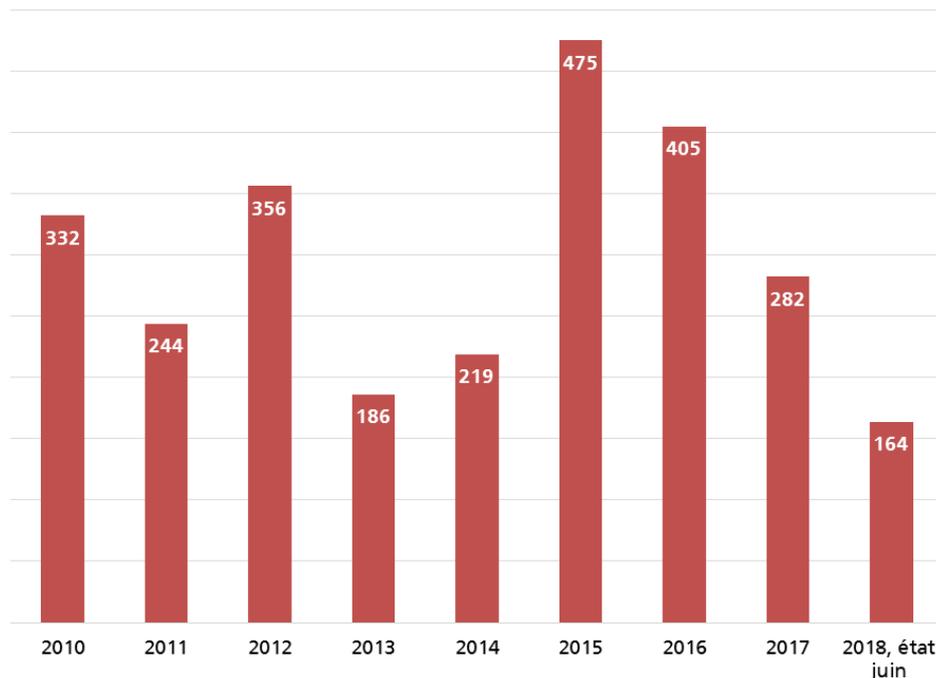
Dans son analyse, l’auteur du PSUR doit aussi envisager de manière rigoureuse des préparations similaires, d’autres options thérapeutiques, les nouveautés dans le domaine du diagnostic ou pour le traitement et les possibilités de prévention, en fonction du risque, des répercussions sur les patients, des possibilités des médecins et du cycle de vie de la préparation.

Il est par ailleurs souhaitable de penser aux destinataires du rapport, c’est-à-dire aux collaborateurs de l’autorité compétente qui le traiteront. Des textes et tableaux de bon aspect visuel et l’emploi d’illustrations pertinentes seront utiles aux Clinical Reviewers et peut-être même au titulaire de l’autorisation. La bonne présentation d’un PSUR portant sur

une préparation « difficile » laisse une bonne impression.

L’assemblée de l’ICH qui s’est tenue du 1<sup>er</sup> au 7 juin 2018 à Kobe, au Japon, a aussi été l’occasion pour l’E19 EWG intitulé « *Optimization of Safety Data Collection* » de se réunir aux côtés d’autres groupes de travail. L’objectif de l’optimisation de la collecte de données sur la sécurité est de « séparer le bon grain de l’ivraie » lors du recueil de données, c’est-à-dire de ne recenser que les données pertinentes relatives à la sécurité en respectant l’approche basée sur les risques (*risk-based approach*).

### Aperçu de l’évolution du nombre de PSUR revus entre 2012 et juin 2018

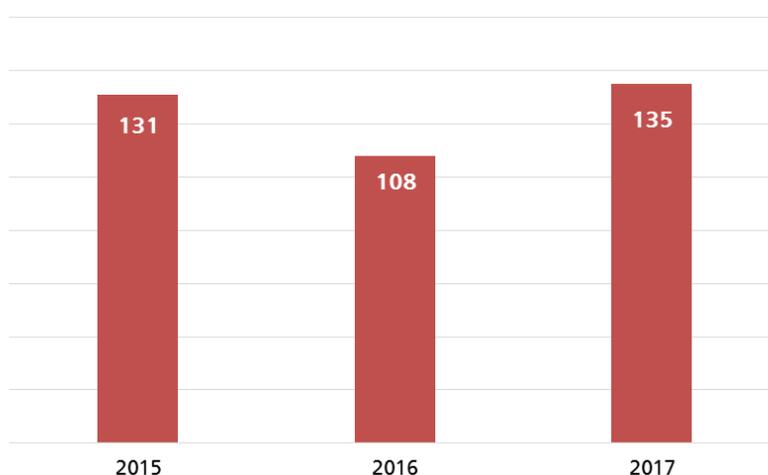


Le recours plus large à l'informatique et les optimisations entreprises par Swissmedic en interne au cours des dernières années ont permis de nettement raccourcir le **délai de traitement**, qui est désormais de six semaines (soit 42 jours civils) en moyenne.

Depuis quelques années, le PSUR soumis à Swissmedic doit être accompagné d'une version actualisée du plan de gestion des risques

(PGR ou, en anglais, RMP pour « *Risk Management Plan* ») appelée « RMP Update » ou mise à jour du PGR. Cet envoi simultané représente une simplification pour l'expert en charge du traitement du dossier tout en améliorant l'efficacité de l'évaluation et donc, au final, la sécurité des médicaments.

### Aperçu de l'évolution du nombre de mises à jour de PGR revues au cours des dernières années



Une nouvelle mise à jour de PGR permet non seulement de contrôler les modifications par rapport à la version précédente et ses répercussions sur le profil de sécurité, mais aussi de vérifier si des modifications doivent être prises en considération dans le résumé des PGR fourni à Swissmedic par les titulaires d'autorisation en vue d'une publication sur le site Internet de l'institut.

Le résumé des risques liés au médicament, ou « *Summary of Safety Concerns* » en anglais, est une partie essentielle du PGR. Les risques identifiés importants (*important identified risks*), les risques potentiels importants (*important potential risks*) et les informations manquantes (*missing information*) y

sont présentés sous forme de tableau et décrits dans une synthèse. La connexité de ce document avec le PSUR réside dans le fait que tous les points des *Safety Concerns* doivent être traités une nouvelle fois et réévalués dans chaque nouveau PSUR. Aucun risque ne peut donc être « caché » dans le PSUR, souvent très volumineux.

Les entreprises ont l'obligation de présenter uniquement des mises à jour pertinentes du PGR. La concrétisation dans le formulaire obligatoire de Swissmedic dédié au PSUR est utile en la matière, l'ajout d'une indication pratique dans la lettre d'accompagnement (*cover letter*) pouvant servir.

## Quel est l'objectif des envois de PSUR ? Quel est l'impact sur la sécurité des médicaments ?

- L'établissement du PSUR amène l'entreprise à constater que l'information suisse sur le médicament doit être modifiée en ce qui concerne un effet indésirable.
- Lors de l'évaluation du PSUR, Swissmedic peut établir qu'une action immédiate est nécessaire au regard d'un effet indésirable ou que certains points devront être clarifiés dans le PSUR suivant sur la base, par exemple, d'analyses complémentaires, d'une description plus détaillée (également graphique) et d'une évaluation plus approfondie de la question par l'entreprise.
- De plus, Swissmedic met en regard les risques liés aux médicaments (*Safety Concerns*) identifiés dans le PGR et ceux indiqués dans le PSUR et peut alors constater que les mesures décrites dans le PGR pour réduire les risques ne permettent pas d'atteindre le but recherché.
- L'efficacité (*effectiveness*) d'une préparation utilisée dans les conditions du marché est différente des résultats qui ont été obtenus lors d'études cliniques et ont conduit à l'autorisation.
- Pour les médicaments orphelins, la rareté de la maladie fait que la base de données est très limitée et ne commence à s'étoffer qu'après la mise sur le marché du produit. L'expérience acquise se reflète dans le PSUR.

Pour diverses raisons, il est inapproprié de publier des statistiques concernant des résultats relatifs à la sécurité des médicaments qui sont quantifiables ou visibles par des tiers. Citons notamment le chevauchement de telles statistiques et des procédures d'autorisation en termes de contenu ou même l'effet difficilement quantifiable de la publication d'une « *Direct Healthcare Professional Communication* » (DHPC).

En vertu de la nouvelle loi sur les produits thérapeutiques (LPT<sup>2</sup>), la durée ordinaire de l'obligation d'envoi de PSUR applicable en Suisse aux médicaments faisant l'objet d'une première autorisation est réduite de cinq à quatre ans. Swissmedic estime que cette disposition ne nuira pas à la sécurité des médicaments.

Un des facteurs pris en considération est l'amélioration de la pharmacovigilance et son caractère plus global :

- augmentation de la fréquence des annonces au cours de ces dernières années ;
- annonces d'effets indésirables provenant également de patients ;
- annonces de signaux émises par des titulaires d'autorisation indépendamment de leur obligation d'envoi de PSUR ;
- coopération internationale intensive.

**Conclusion :** Les PSUR restent un défi intellectuel et éthique pour leurs auteurs, mais aussi pour les personnes qui les évaluent.

## Rétrospective statistique 2017

### Vigilance des médicaments à usage humain

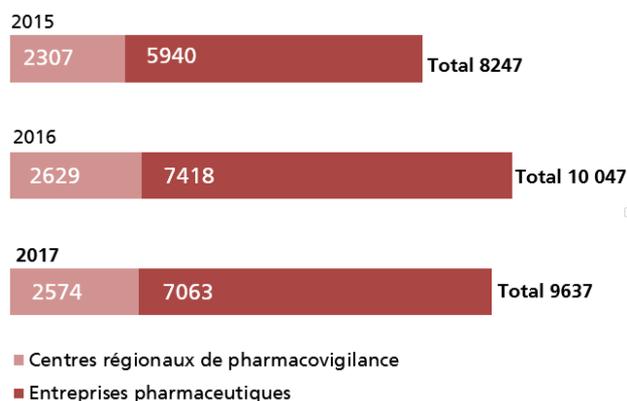
Dans le cadre du réseau de pharmacovigilance, les annonces directes d'effets indésirables émanant de professionnels et de patients sont évaluées et saisies dans la base de données nationale par six centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) agissant sur mandat de Swissmedic. Les professionnels dont proviennent ces annonces sont informés de la suite donnée à leur annonce. D'autres rapports d'effets secondaires constatés en Suisse sont transmis à Swissmedic par l'intermédiaire des entreprises pharmaceutiques.

#### Activités

- Au cours de l'année sous revue, Swissmedic a reçu, évalué et recensé dans la base de données nationale VigiFlow 9637 annonces initiales d'effets indésirables (EI) présumés de médicaments. Au total, 2574 annonces ont été transmises à l'institut par les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et 7063 par l'industrie pharmaceutique. De plus, Swissmedic a traité et évalué 4207 annonces de suivi.
- La part des annonces transmises par voie électronique par les entreprises a augmenté pour atteindre presque 100 %. Swissmedic a reçu 90 % des annonces via le portail de pharmacovigilance (25 entreprises). Les autres annonces faites par des entreprises ont été envoyées à Swissmedic par le biais du portail d'annonce en ligne ELVIS (Electronic Vigilance System).

- Les préparatifs pour le lancement en 2018 d'une nouvelle plateforme moderne de pharmacovigilance ont été menés en parallèle des affaires courantes. Ce défi particulier a marqué le travail quotidien en 2017.

#### Graphique 1 : Effets indésirables de médicaments à usage humain: nombre d'annonces initiales



---

## Vaccinovigilance

---

### Synthèse des effets indésirables liés à une vaccination annoncés en Suisse

En 2017, Swissmedic a reçu 232 annonces d'effets indésirables présumés liés à une vaccination (*AEFI, adverse events following immunization*) en Suisse, soit un chiffre plus élevé qu'en 2016 (209 annonces), mais inférieur à celui enregistré en 2015 (278 annonces). Cependant, sur les 278 annonces enregistrées en 2015, 80 avaient été envoyées rétrospectivement pour des incidents survenus au cours des années précédentes. En revanche, les 232 annonces reçues en 2017 concernent toutes des AEFI survenus récemment (il n'y a eu aucune annonce rétrospective l'année dernière). Il convient néanmoins de noter que l'on ne dispose pas de données précises concernant le nombre total de vaccins/doses

administrés en 2017 et qu'il est donc difficile de tirer des conclusions claires concernant les taux d'annonces d'AEFI. Swissmedic continue d'encourager la soumission d'annonces spontanées d'AEFI de qualité optimale, car elles permettent de détecter précocement de nouveaux signaux de sécurité. Depuis 2010, les experts du *Human Medicines Expert Committee (HMEC)* de Swissmedic débattent des principales problématiques de sécurité liées aux vaccins – y compris les risques potentiels – et les évaluent.

Lorsque le taux d'annonce d'AEFI augmente, l'évaluation scientifique des cas pertinents qui s'ensuit peut déboucher sur des mesures de réduction des risques destinées à renforcer la sécurité des vaccins, si nécessaire.

Rapport complet :

[Synthèse des effets indésirables liés à une vaccination annoncés en Suisse en 2017](#)

---

## Informations sur le site web de Swissmedic

---

### Healthcare Professional Communication

---

22.09.2018

[DHPC – Litak® 10 \(cladribine\)](#)

Risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

19.09.2018

[DHPC – Spinraza® \(nusinersen\)](#)

Cas d'hydrocéphalie communicante non liée à une méningite ou à des saignements

07.09.2018

[DHPC – Remodulin \(tréprostiniil\) solution pour perfusion](#)

Adaptation de l'information professionnelle

06.09.2018

[HPC – Clôture du réexamen des préparations contenant du sulfate de chondroïtine \(Condrosulf®, Structum®\)](#)

Actualisation de l'indication

24.08.2018

[DHPC – Esmya® \(acétate d'ulipristal\)](#)

Restriction de l'indication, nouvelle contre-indication et nécessité de réaliser un bilan de la fonction hépatique en cas d'utilisation de l'acétate d'ulipristal, Esmya® 5 mg comprimés

22.08.2018

[DHPC – Thiopental Inresa](#)

L'utilisation de Thiopental Inresa doit à titre préventif avoir lieu jusqu'à nouvel ordre seulement lors d'indication sévère

14.08.2018

[DHPC – ZINBRYTA® \(daclizumab bêta\)](#)

Rapports d'encéphalite à médiation immunitaire, y compris d'encéphalite à anticorps anti-récepteurs NMDA, signalés plusieurs mois après l'arrêt du traitement

08.08.2018

[DHPC – Cinryze® 500 IU, poudre et solvant](#)

La société Shire Switzerland GmbH informe des tensions d'approvisionnement de Cinryze® 500 IU, poudre et solvant.

13.06.2018

[DHPC – Perenterol 250 \(Saccharomyces boulardii\) capsules et sachets](#)

Nouvelle contre-indication de Saccharomyces boulardii chez les patients en état critique

13.06.2018

[DHPC – XGEVA \(Denosumab\)](#)

Risque de fractures vertébrales multiples (FVM) liées à la perte minérale osseuse après l'arrêt du traitement / Risque de nouvelles tumeurs malignes primitives (TMP)

08.06.2018

[DHPC - Tivicay® \(dolutégravir\) /Triumeq® \(dolutégravir/ abacavir/lamivudine\)](#)

Dolutégravir: défauts du tube neural chez les nouveau-nés de femmes qui ont été traitées avec le dolutégravir au moment de la conception, dans le cadre de l'étude Tsepamo

### Communications

---

05.11.2018

[Valsartan et NDMA: Les médicaments prêts à l'emploi à base de sartans disponibles sur le marché suisse sont sans danger](#)

Résultats des analyses pratiquées à ce jour sur les médicaments prêts à l'emploi ayant pour principes actifs le valsartan, le losartan, l'olmésartan, le candésartan et l'irbésartan

05.11.2018

[Résultats des analyses NDMA effectuées sur des médicaments à base de sartans](#)

Principes actifs valsartan, losartan, olmésartan, candésartan et irbésartan; résultats des analyses NDMA

05.11.2018

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

01.11.2018

[Autorisations d'exploitation: de nouveaux formulaires de demande seront disponibles](#)

01.11.2018

[Mise à jour des documents normatifs eCTD et eDok](#)

Ces documents sont valables dès à présent.

24.10.2018

[Le Conseil fédéral approuve les objectifs stratégiques de Swissmedic pour la période 2019-2022](#)

Swissmedic garantit un contrôle performant et indépendant des produits thérapeutiques.

23.10.2018

[Action « PANGEA XI » : la Suisse participe à la semaine d'action internationale contre le commerce illégal de produits thérapeutiques](#)

L'opération de lutte contre la vente illégale de produits sur Internet est un succès

01.10.2018

[Valsartan: élargissement de la portée des analyses – les produits vérifiés jusqu'à présent sur le marché suisse sont sans danger](#)

Aucune des préparations à base de losartan, d'olmésartan et de candésartan qui ont été examinées ne présente – à l'instar des produits à base de valsartan analysés précédemment – une concentration élevée en NDMA.

30.09.2018

[Marche à suivre jusqu'au 01.01.2019 pour soumettre des demandes en application du 4e train d'ordonnances sur les produits thérapeutiques \(OPTh4\)](#)

À partir du 01.12.2018, Swissmedic acceptera les soumissions effectuées avec les documents mis à jour en application des OPTh4.

30.09.2018

[Mise à jour de différents documents normatifs en rapport avec le 4e train d'ordonnances sur les produits thérapeutiques \(OPTh4\)](#)

Différents documents normatifs eDok et eCTD font actuellement l'objet d'une mise à jour.

30.09.2018

[Révision de la loi sur les produits thérapeutiques \(LPT\) : publication des documents prescriptifs et des formulaires pour les demandes d'autorisation](#)

Suite à la révision de la LPT et des ordonnances d'exécution correspondantes (4<sup>e</sup> train d'ordonnances sur les produits thérapeutiques), Swissmedic a adapté les documents prescriptifs et les formulaires pour les demandes d'autorisation.

25.09.2018

[Nouvelle procédure certificats GMP/GDP](#)

Commandes de certificats de GMP/GDP uniquement via le service eGov GMP-GDP à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2019

21.09.2018

[Quatrième train d'ordonnances sur les produits thérapeutiques: publication des ordonnances](#)

Le Conseil fédéral adopte le 4<sup>e</sup> train d'ordonnances sur les produits thérapeutiques. Swissmedic et l'OFSP publient les documents adaptés pour information préalable.

18.09.2018

[Publicité destinée au public pour les médicaments complémentaires sans indication autorisés](#)

Mesures réglementaires par Swissmedic

14.09.2018

[Autorisations d'exploitation: de nouveaux formulaires de demande seront disponibles à partir de novembre 2018](#)

14.09.2018

[Swissmedic et son partenaire néerlandais conviennent d'une coopération plus étroite dans le domaine des produits thérapeutiques](#)

Swissmedic et son partenaire aux Pays-Bas signent un protocole d'accord (memorandum of understanding)

13.09.2018

[Effets indésirables liés à une vaccination – rapport annuel vaccinovigilance](#)

Synthèse des effets indésirables liés à une vaccination annoncés en Suisse en 2017

07.09.2018

[Q&R sur le changement de catégorie de remise de certains médicaments](#)

06.09.2018

[Swiss eCTD: actualisation du module 1 à compter de janvier 2019](#)

Modification des spécifications (structure de dossier) du module 1 de Swiss eCTD suite à la révision des ordonnances sur les produits thérapeutiques

01.09.2018

[Adaptation des aide-mémoire « MB Portail eGov de Swissmedic – Fonctions standard »](#)

OS000\_00\_001f\_MB / OS000\_00\_00fdMB

31.08.2018

[Prestations de cyberadministration de Swissmedic: nouveautés](#)

Optimisations du système et nouveau service eGov à partir de septembre 2018

27.08.2018

[Infos & News 2018 division Stupéfiants](#)

Manifestation Swissmedic

24.08.2018

[Médicaments à base de valsartan : premiers résultats d'analyse disponibles](#)

Les préparations à base de valsartan actuellement sur le marché suisse répondent aux exigences applicables

17.08.2018

[Examen de médicaments à base de valsartan suite à la mise en évidence d'impuretés dans des principes actifs – état des lieux](#)

Nouveau rappel de lots en Europe – aucune préparation concernée en Suisse actuellement

15.08.2018

[Révision de la loi sur les produits thérapeutiques \(LPT\)](#)

Séance d'information 2018

09.08.2018

[Contraceptifs hormonaux et thromboembolies veineuses](#)

Annonces spontanées en Suisse et chiffres actualisés au 30.06.2018

07.08.2018

[Identifiants uniques et dispositifs de sécurité sur l'emballage des médicaments](#)

Code-barres en deux dimensions (Datamatrix)

03.08.2018

[Lymphome anaplasique à grandes cellules associé à un implant mammaire \(LAGC-AIM\) – informations mises à jour](#)

Produits concernés: implants mammaires de tous types, genres et modèles, de tous les fabricants

03.08.2018

[Avis de sécurité: retrait de préservatifs sans latex des gammes Durex Natural Feeling \(emballage de 10 préservatifs\), Durex Love Collection \(emballage de 31 préservatifs\) et Durex Natural Feeling Easy Glide \(emballage de 12 préservatifs\) de l'entreprise Reckitt Benckiser Healthcare \(UK\) Limited](#)

18.07.2018

[Adaptation du Guide complémentaire « Délais applicables aux demandes d'autorisation » à soumettre immédiatement](#)

ZL000\_00\_006f\_WL

12.07.2018

[Liste des préparations contenant la matière active valsartan](#)

Liste des préparations et des lots touchés par le rappel

10.07.2018

[Modification de la liste des substances asiatiques traditionnelles](#)

Liste SAT, annexe 10 OAMédcophy et de l'avant-propos

10.07.2018

[Adaptation du Guide complémentaire Délais applicables aux demandes d'autorisation](#)

Ces modifications entrent en vigueur avec effet immédiat.

06.07.2018

[Impuretés dans des préparations à base de valsartan : des clarifications quant au risque encouru sont en cours](#)

Certaines préparations contenant le principe actif valsartan et provenant d'un fabricant chinois sont retirées du marché en Europe

04.07.2018

[Réunion de l'ICH à Kobe \(Japon\) du 2 au 7 juin 2018](#)

L'ICH accueille encore de nouveaux membres et poursuit ses efforts en faveur d'une harmonisation des standards électroniques et de la qualité pharmaceutique

01.07.2018

[Entrée en vigueur du Supplément 9.5 de la Pharmacopée Européenne](#)

Le Conseil de l'institut a fixé l'entrée en vigueur du Supplément 9.5 de la Pharmacopée Européenne au 1<sup>er</sup> juillet 2018.

29.06.2018

[Contact oculaire avec le médicament vétérinaire Osurnia® ad us. vet. – avertissement](#)

Dans certains cas très rares, le gel auriculaire Osurnia ad. us. vet. peut occasionner des irritations et des rougeurs oculaires ainsi que des ulcères de la cornée chez l'être humain et le chien

18.06.2018

[Autotests du VIH désormais disponibles en Suisse](#)

Communiqué de presse

04.06.2018

[Rapport annuel 2017 de Swissmedic: La collaboration, clé de la réussite](#)

« L'institut accomplit sa mission de manière fiable et professionnelle. »

La liste complète se trouve à l'adresse suivante :  
[www.swissmedic.ch/updates-fr](http://www.swissmedic.ch/updates-fr)