

# Vigilance-News

Edition 18 – mai 2017

---

## Dans cette édition

---

- Syndrome de Cockayne et métronidazole en utilisation systémique : risque d'hépatotoxicité sévère
- Myopathies nécrosantes à médiation immune (IMNM) sous statines
- « Big data » et pharmacovigilance
- Back reporting des annonces à Swissmedic

## 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)

---

## Impressum

---

### La rédaction

Martina Schäublin, Eva Eyal, Helena Bill, Joy Diggelmann

### Les auteurs

Véronique Ditesheim, Dirk Essers, Eva Eyal, Christine Lucas, Thomas Schwartz, Valeriu Toma, Stefan Weiler

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

### Contact

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

[news.vigilance@swissmedic.ch](mailto:news.vigilance@swissmedic.ch).

## Contenu

<b>Editorial</b>	<b>3</b>
<b>Flash: Signaux de sécurité des médicaments</b>	<b>4</b>
Syndrome de Cockayne et métronidazole en utilisation systémique : risque d'hépatotoxicité sévère	4
Myopathies nécrosantes à médiation immune (IMNM) sous statines	7
Médicaments contre la toux et le refroidissement contenant de la codéine ou de la dihydrocodéine : adaptations des informations sur les médicaments	14
<b>« Big data » et pharmacovigilance</b>	<b>17</b>
<b>Regulatory</b>	<b>22</b>
Industrie pharmaceutique : Back reporting des annonces à Swissmedic	22
Formations à ELViS	22
<b>Informations sur le site web de Swissmedic</b>	<b>23</b>
Health Professional Communication	23
Communications	23

---

## Editorial

---

Chère lectrice, cher lecteur,

La 18<sup>e</sup> édition des Swissmedic Vigilance-News a fait peau neuve. La mise en page du document a, en effet, été simplifiée et les contrastes accentués. Quant aux modifications typographiques et structurelles, elles améliorent l'accessibilité et marquent une avancée vers une communication sans barrière en matière de risques liés aux médicaments.

La communication sans barrière vise à permettre aux personnes handicapées (p. ex. malvoyantes, malentendantes ou ayant des handicaps moteurs ou cognitifs) et aux personnes âgées dont certaines facultés se sont altérées avec l'âge d'accéder à l'information sans avoir besoin de recourir à des aides supplémentaires.

Il est, en effet, important, et surtout dans le domaine des médicaments, que les professionnels de la santé de même que les patientes et patients puissent, indépendamment de tout handicap, utiliser rapidement les informations relatives au rapport bénéfice-risque et aux effets indésirables potentiels des médicaments concernés. Swissmedic veillera donc à constamment améliorer l'accès sans barrière à son site web et aux documents électroniques qui y sont mis en ligne.

En matière de pharmacovigilance, l'importance de la diversité des données ne cesse de se vérifier. Nous vous invitons donc à lire à ce sujet l'article « Big data » et pharmacovigilance : l'essentiel en bref.

Vous trouverez, en outre, sous la rubrique « Flash : Signaux de sécurité des médicaments » des informations sur l'utilisation systémique du métronidazole chez les patients atteints du syndrome de Cockayne, sur les nouvelles contre-indications des médicaments à base de codéine et de dihydrocodéine, ainsi que sur la myopathie nécrosante à médiation immune sous statines.

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

La rédaction

## Flash: Signaux de sécurité des médicaments

### Syndrome de Cockayne et métronidazole en utilisation systémique : risque d'hépatotoxicité sévère

Il apparaît opportun à Swissmedic, au travers de cette communication, d'informer les professionnels de santé concernés sur les risques d'hépatotoxicité sévère survenue rapidement après l'initiation du métronidazole en utilisation systémique chez les patients atteints du syndrome de Cockayne. Il est important de préciser que le métronidazole devrait être utilisé chez ces patients après une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque et seulement si aucun traitement alternatif n'est disponible.

### Syndrome de Cockayne (SC) : prévalence, étiologie, clinique, pronostic, traitement

Le syndrome de Cockayne (SC) est une maladie rare dont la prévalence en Europe est estimée à environ 1 cas pour 200'000 naissances.

Il s'agit d'une maladie génétique due à une mutation de l'un des gènes ERCC6 (situé sur le chromosome 10) ou ERCC8 (situé sur le chromosome 5) qui entraînent des anomalies des systèmes de réparation et de « décodage » de l'information (transcription) de l'ADN. Sa transmission se fait de façon autosomique récessive. La maladie peut apparaître aussi bien chez un garçon que chez une fille.

Le syndrome de Cockayne est cliniquement caractérisé par des troubles de la croissance, un déficit intellectuel de sévérité variable, des difficultés motrices (troubles neurologiques) et une atteinte de la vision et de l'audition. Les enfants ont un visage qui apparaît prématurément vieilli et sont d'une très grande maigreux (cachexie).

La symptomatologie montre une grande variabilité dans la sévérité et l'âge d'apparition des manifestations.

La forme du SC la plus fréquente appelée forme classique (type I) se manifeste durant la première année de vie par un retard de croissance et des troubles neurologiques, puis par une baisse de la vue et de l'audition. Des cas de début plus précoce avec des symptômes plus sévères (type II) comme des anomalies oculaires et des troubles neurologiques présents d'emblée à la naissance ont été décrits. Enfin des cas de début plus tardif avec des symptômes plus modérés (type III) ont également été évoqués.

Le syndrome cérébro-oculo-facio-squelettique (COFS) correspond à la forme extrême, prénatale du spectre clinique du SC et se caractérise par de très graves malformations du cerveau (microcéphalie), des yeux (microphthalmie et cataracte) et des articulations (arthrogrypose).

Il existe aussi une autre forme de la maladie appelée syndrome de Cockayne – xeroderma pigmentosum associant toutes les manifestations du syndrome de Cockayne et une sensibilité extrême de la peau et des yeux aux rayons ultraviolets (UV), entraînant des lésions importantes de la peau et un risque accru de cancer de la peau.

Le pronostic varie selon le type de SC. L'espérance de vie est limitée et peu de personnes atteintes de la forme classique du syndrome (type I) atteignent leur vingtième année. Le pronostic est encore plus sévère chez les enfants atteints du type II. En revanche, les personnes atteintes du type III vivent jusqu'à l'âge adulte.

Il n'existe hélas à ce jour pas de traitement permettant de guérir les malades. La prise en charge est d'ordre symptomatique.

### **Métronidazole en utilisation systémique**

Le métronidazole, dérivé synthétique du groupe des nitro-imidazoles, est actif contre la majorité des bactéries strictement anaérobies ainsi que contre les protozoaires. L'activité antibactérienne et antiparasitaire du métronidazole est due à une inhibition de la synthèse des acides nucléiques des bactéries et protozoaires sensibles.

Le métronidazole en utilisation systémique est indiqué pour le traitement des infections si la présence de bactéries anaérobies est prouvée ou suspectée, cela en tenant compte du spectre d'activité du métronidazole.

Le métronidazole peut, de plus, être utilisé en cas d'amibiase (intestinale ou hépatique), d'infections à *Trichomonas* des voies urogénitales, d'infections à *Gardnerella vaginalis* et en cas de lambliaose.

### **Risque d'hépatotoxicité sévère**

Il est important de signaler que des cas d'hépatotoxicité sévère / insuffisance hépatique aiguë, y compris des cas avec une issue fatale, survenus rapidement après l'initiation du traitement, ont été rapportés chez les patients atteints du syndrome de Cockayne lors d'un traitement contenant du métronidazole en utilisation systémique. Pour cette population, le métronidazole devrait être utilisé après une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque et seulement si aucun traitement alternatif n'est disponible.

Des tests des fonctions hépatiques doivent être effectués avant l'initiation du traitement, pendant et après la fin du traitement jusqu'à un retour à la normale des fonctions hépatiques ou jusqu'à ce que les valeurs cibles soient atteintes. Si les tests de la fonction hépatique montrent une élévation significative au cours du traitement, celui-ci doit être arrêté.

Les patients atteints du syndrome de Cockayne devraient être invités à signaler immédiatement à leur médecin tout signe pouvant évoquer une atteinte de la fonction hépatique, comme une douleur abdominale, une anorexie, des nausées, des vomissements, une fièvre, un malaise, une fatigue, une jaunisse, des urines foncées, des selles de couleur mastic ou des démangeaisons, et arrêter leur traitement au métronidazole.

En revanche, les lésions hépatiques ne sont décrites que très rarement chez les patients traités par métronidazole ne souffrant pas du syndrome de Cockayne.

### **Conclusion**

Swissmedic souhaite rendre les professionnels de santé traitant les patients atteints de syndrome de Cockayne attentifs au fait qu'il existe un risque d'hépatotoxicité sévère après l'initiation du métronidazole en utilisation systémique. Il est important de préciser que le métronidazole devrait être utilisé chez ces patients après une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque et seulement si aucun traitement alternatif n'est disponible.

Il est par ailleurs prévu d'adapter la rubrique « Mise en garde et précautions » des informations sur les médicaments à base de métronidazole en utilisation systémique afin de refléter le risque d'hépatotoxicité décrit précédemment.

### **Annnonce d'effets indésirables suspectés d'un médicament**

Pour annoncer des effets indésirables liés aux médicaments (EI), Swissmedic recommande aux professionnels de santé d'utiliser le portail d'annonce développé à cet effet. Les EI peuvent être directement enregistrés sur le portail de vigilance et d'annonce électronique (Electronic Vigilance System – EIViS).



Vous trouverez toutes les informations nécessaires sur [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) > Surveillance du marché > Pharmacovigilance. Déclaration des effets indésirables

Les informations les plus récentes sur les médicaments sont accessibles sur le site web de Swissmedic : [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch).

#### Bibliographie

- (1) B. T. Wilson et al., Metronidazole Toxicity in Cockayne Syndrome: A Case Series, Pediatrics Volume 136, number 3, September 2015
- (2) B. T. Wilson et al., The Cockayne Syndrome natural History (CoSyNH) study: clinical findings in 102 individuals and recommendations for care, Genetics in medicine, Volume 13, Number 5, May 2016

## Myopathies nécrosantes à médiation immune (IMNM) sous statines

### Remarques générales

L'intérêt médical énorme des traitements par statines est évident. Dans leurs lignes directrices à ce sujet, les associations professionnelles internationales recommandent cette classe de principes actifs en indiquant qu'il s'agit de médicaments de première intention particulièrement efficaces dans le cadre de la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires (1).

Le **tableau 1** présente un aperçu des statines autorisées en Suisse. La prise de ces substances peut toutefois occasionner des effets indésirables qui, dans certains cas, peuvent aussi nécessiter l'interruption du traitement avec la préparation en question. À cet égard, il faut savoir qu'un large éventail d'effets indésirables qui peuvent apparaître au niveau du système musculaire sont potentiellement liés à cette classe de substances.

Les symptômes peuvent aller de douleurs musculaires peu marquées, accompagnées ou non d'une évolution des valeurs relevées lors des analyses, à des complications graves dont l'apparition de rhabdomyolyses avec insuffisance rénale aiguë. Dans la plupart des cas, les myopathies sous statines sont auto-limitées et disparaissent lors de l'interruption du traitement médicamenteux (2).

Cependant, sur 100 000 patients traités avec des statines, l'on estime que 2 ou 3 peuvent contracter une maladie appelée « myopathie nécrosante à médiation auto-immune » (IMNM) (3).

## Épidémiologie de la myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM)

Selon la littérature scientifique, une IMNM ne peut apparaître qu'après une exposition de deux à trois ans en moyenne (4) à une médication à base de statines, même si ce laps de temps peut varier fortement d'un individu à l'autre. Avec la polymyosite, la dermatomyosite, la myosite à inclusions et le syndrome des antisynthétases, l'IMNM fait partie d'un sous-groupe qui rassemble les myopathies inflammatoires idiopathiques (MII) (5). Même si l'on dénombre quelques cas d'IMNM chez des enfants, ce sont surtout les adultes qui sont touchés par cette maladie.

À l'exception des IMNM sous statines, l'on estime de manière générale que les femmes sont deux fois plus nombreuses à contracter une MII que les hommes. Quant à l'IMNM, la probabilité de souffrir de cette maladie est légèrement plus élevée chez les femmes que chez les hommes jusqu'à l'âge de 50 ans. Mais ensuite, l'on n'observe aucune différence liée au sexe au niveau de la prévalence de cette affection (6, 7).

### Auto-anticorps et IMNM

Deux tiers des patients atteints d'une IMNM présentent des auto-anticorps spécifiques (8). À cet égard, les anticorps dirigés contre la particule de reconnaissance du signal (PRS) sont connus depuis longtemps (9). En revanche, ce n'est que bien plus tard que l'on a découvert l'existence des auto-anticorps dirigés contre la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme-A réductase (HMGCR), que l'on trouve en règle générale, mais pas nécessairement, chez les patients qui présentent une IMNM sous statines. L'on estime en effet que 30 à 40 % des patients qui ont contracté une IMNM ne développent pas d'auto-anticorps (8).

**Tableau 1 : statines autorisées en Suisse (1)**

PRINCIPE ACTIF/ noms commerciaux en Suisse (sélection)	Dose journalière orale (mg)	Mode d'administration	Biodisponibilité (%)	DVE (h)	Ø LDL <sub>L</sub> (%) pour une dose journalière max. / puissance (2)	Métabolisation	Propriété : lipophile (L), hydrophile (H)	Contre-indications
<b>ATORVASTATIN</b> Sortis® Atorvastax®	10–80	À tout moment, alimentation sans importance	12	14	61 haute	CYP3A4	L	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Affection hépatique active ou accroissement prolongé et inexpliqué des transaminases</li> <li>• Cholestase</li> <li>• Myopathies</li> <li>• Grossesse / allaitement</li> </ul>
<b>FLUVASTATIN</b> Lescol®	20–80	<b>Forme retard :</b> à tout moment, alimentation sans importance  <b>Forme non retard :</b> le soir, alimentation sans importance	20– 30	<3	34 (après 24 sem.) modérée	CYP2C9	H	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Affection hépatique active ou accroissement prolongé et inexpliqué des transaminases</li> <li>• Grossesse / allaitement</li> </ul>
<b>ROSUVASTATIN</b> Crestor® Crestastatin®	5–40	À tout moment, alimentation sans importance	20	19	63 (après 4 sem.) haute	10 % seulement la plupart du temps en un dérivé du N-desméthyl	H	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Affection hépatique active ou accroissement prolongé et inexpliqué des transaminases</li> <li>• Atteinte grave à la fonction rénale (&lt;30 ml/min)</li> <li>• Myopathies</li> <li>• Admin. simultanée de ciclosporine</li> <li>• Grossesse / allaitement</li> </ul>
<b>PRAVASTATIN</b> Mevalotin® Pravastax® Selipran®	10–40	À tout moment, alimentation sans importance	17	3	34 (après 8 sem.) faible	Hépatique par isomérisation et hydroxylation	H	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Affection hépatique active ou accroissement prolongé et inexpliqué des transaminases</li> <li>• Grossesse / allaitement</li> </ul>
<b>SIMVASTATIN</b> Zocor® Sicora® Simvasin®	20–80	Le soir, alimentation sans importance	<5	1,5	53 modérée	CYP3A4	L Pro-médicament	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Affection hépatique active ou accroissement prolongé et inexpliqué des transaminases</li> <li>• Administration simultanée d'inhibiteurs puissants de la CYP3A4, gemfibrozil, ciclosporine ou danazole</li> <li>• Grossesse / allaitement</li> </ul>
<b>PITAVASTATIN</b> Livazo®	2–4	À tout moment, alimentation sans importance	51	12	46,5 (après 12 sem.) modérée	UGT1A3 UGT2B7	L	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Affection hépatique active ou accroissement prolongé et inexpliqué des transaminases</li> <li>• Myopathie</li> <li>• Admin. simultanée de ciclosporine</li> <li>• Grossesse / allaitement</li> </ul>

**Légende :** **faible** = baisse du taux de cholestérol LDL inf. à 30 % ; **modérée** = baisse du taux de cholestérol LDL de 30–49 % ; **élevée** = baisse de 50 % ou plus du cholestérol LDL ; **sem.** = semaines

## Références

(1) Information sur le médicament Suisse <http://www.swissmedicinfo.ch> (du 21.04.2017)  
Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al: 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014; 129 (25 Suppl 2):S1-45.

(2) Micromedex® 1.0 (Healthcare Series), (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com) (du 21.04.2017)



## Pathophysiologie de l'IMNM

La pathophysiologie de l'IMNM sous statines n'a pas été éclaircie avec certitude. Des auto-anticorps anti-HMGCR sont dirigés contre le domaine catalytique de la HMGCR, qui est une protéine appartenant à la membrane du réticulum endoplasmatique. Il y a lieu de noter que la HMGCR est impliquée dans la biosynthèse du cholestérol et qu'elle est inhibée par les statines (10). L'on suppose que les statines peuvent déclencher l'apparition d'une IMNM du fait d'une régulation à la hausse de l'expression de la HMGCR, et qu'en fonction de certains paramètres immunogénétiques, l'organisme réagit en déclenchant une réponse auto-immune. Ainsi, chez 70 % des patients, l'on a pu identifier l'allèle de l'antigène HLA DRB1\*11:01 de classe II, que l'on ne retrouve que dans 10 % de la population normale. Il faut savoir que les fibres musculaires qui se régénèrent expriment la protéine HMGCR en grande quantité. Avec l'exposition à des statines, il en résulte une concentration constamment élevée de cette protéine et une rupture de l'équilibre entre la destruction et la réparation cellulaires. L'on pense également qu'une carence en vitamine D pourrait être un autre facteur prédisposant à une IMNM (11).

## Diagnostic histologique de l'IMNM

Histologiquement, l'IMNM se distingue par une nécrose nette des fibres musculaires, associée à une régénération simultanée de ces fibres. Lors de l'examen histologique, les signes d'inflammation ne sont que faiblement apparents, voire complètement absents (12). En outre, des biopsies musculaires ont permis de mettre en évidence une augmentation de l'expression des MHC-I au niveau de fibres musculaires nécrotiques et non nécrotiques, ainsi qu'une morphologie anormale des vaisseaux capillaires (13). Lors des essais cliniques, les patients positifs aux anti-HMGCR présentaient comme type dominant de cellules inflammatoires à l'histologie des

macrophages qui infiltrent le muscle. De plus, ils se distinguaient par la présence de quelques cellules positives au CD4 et au CD8 ainsi que de cellules dendritiques plasmacytoïdes, notamment dans les tissus périvasculaires et endomyosiaux. En revanche, l'atrophie périfasciculaire et le nombre particulièrement élevé de cellules B – deux caractéristiques typiques des dermatomyosites – faisaient en l'occurrence défaut (6). En comparaison avec d'autres maladies musculaires, l'on retrouve surtout des auto-anticorps dirigés contre la HMG-CoA réductase dans le matériel bioprotique des patients atteints d'une IMNM.

## Aspects cliniques

Sur le plan clinique, l'IMNM se manifeste par une faiblesse musculaire symétrique et proximale au niveau des bras et des jambes, qui constitue le symptôme de l'atrophie musculaire et de la myopathie. L'on observe une corrélation entre l'activité pathologique et le tonus musculaire mesurable et objectivable du patient. La maladie peut débuter de manière aiguë (sur quelques jours à quelques semaines) ou subaiguë (sur plusieurs mois). Et les examens en laboratoire peuvent mettre en évidence une élévation importante de la concentration en créatine kinase (CK) jusqu'à 13 000 U/l, alors que cette dernière est normalement de 170 chez les femmes et de 190 chez les hommes en fonction de la méthode d'analyse utilisée (14).

Cependant, la concentration en créatine kinase peut avoir été (nettement) plus élevée depuis plusieurs mois déjà sans que les patients n'aient ressenti subjectivement de douleurs musculaires (15). La CK est donc un paramètre qui ne permet de suivre l'évolution de la maladie que de manière limitée dans la mesure où aucune corrélation avec le tonus musculaire n'a pu être démontrée à ce jour dans le cadre d'une IMNM (15). Quant à l'électromyographie (EMG) réalisée chez les patients concernés, elle met en évidence des décharges électriques spontanées (potentiel de

fibrillation) ainsi que des ondes en forte augmentation (13). Et l'IRM révèle chez les patients en question un œdème musculaire au niveau de la cuisse qui laisse présumer une inflammation active marquée – parfois en contradiction avec ce qu'indique la biopsie (8, 16).

En cas d'IMNM, les extrémités de l'appareil musculo-squelettique ne doivent pas toujours être les seules touchées. Des cas isolés de dyspnée due à une atrophie des muscles respiratoires ont ainsi été décrits (17). En outre, il est question dans la littérature scientifique de patients souffrant de faiblesse musculaire bulbaire accompagnée de dysphagie symptomatique (18).

### Complications

Selon certaines informations, les IMNM sous statines peuvent aller de pair avec un accroissement du risque de tumeur maligne (13). De premières études à ce sujet ont été réalisées dans certains pays. Par ailleurs, une étude menée en France a comparé le risque de tumeur maligne chez les patients atteints d'une myopathie positive aux anti-HMGCR et chez ceux qui souffraient d'une myopathie positive aux anti-PRS. Les patients atteints d'une IMNM, et surtout, semble-t-il, ceux chez qui la présence d'auto-anticorps anti-HMGCR était avérée, présentaient un risque accru de contracter un cancer (23).

### Diagnostic différentiel de l'IMNM et manifestations extra-musculaires

La principale caractéristique qui permet probablement de distinguer les IMNM sous statines des myopathies classiques sous statines est la progression des symptômes cliniques même après l'interruption du traitement. Contrairement à d'autres formes de MII – dont la dermatomyosite et le syndrome des antisynthétases – il est plutôt rare que des

symptômes extra-musculaires dominant en cas d'IMNM (6).

La terminologie MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) classe les maladies musculaires auto-immunes conformément au **tableau 2**. Cependant, la littérature scientifique décrit également des symptômes extra-musculaires chez des patients atteints d'une IMNM : en effet, dans certains cas, des arthralgies et un phénomène de Raynaud sont apparus (19). En outre, une maladie pulmonaire interstitielle peut également se développer chez les patients qui souffrent d'une IMNM, mais plutôt chez ceux qui ont une IMNM positive aux anticorps anti-PRS. Chez les patients présentant la variante avec anticorps anti-HMGCR, des maladies pulmonaires interstitielles n'ont été observées que rarement jusqu'à présent (13, 16).

### Traitement

Aucune ligne directrice internationale n'a encore été publiée à ce jour à propos du traitement de l'IMNM. Chez certains patients atteints de myopathies auto-immunes déclenchées par des statines et associées à des auto-anticorps anti-HMG-CoA-réductase, l'on a constaté des rémissions spontanées suite à l'arrêt du traitement sous statines sans qu'aucune autre mesure ne soit prise. Cela laisse supposer que selon l'évolution et la gravité des symptômes, une interruption des statines conjuguée à un suivi clinique des troubles ainsi qu'à une période d'attente avant d'initier un éventuel traitement à effet immunosuppresseur peut aussi être une option thérapeutique chez les patients présentant des symptômes légers. Mais chez la plupart d'entre eux, l'interruption du traitement sous statines doit être combinée à une immunosuppression par analogie avec d'autres formes de maladies musculaires auto-immunes.

**Tableau 2 : Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) System Organ Classes (SOC)**

**High Level Term (HLT) « Affections auto-immunes musculaires » avec les Preferred Terms (PT) et les Lowest Level Terms (LLT) correspondants**

Affections auto-immunes musculaires (HLT)
» myopathie nécrosante à médiation immune (PT)
» myopathie nécrosante à médiation immune (LLT)
» myopathie nécrosante à médiation immune (LLT)
» myosite à inclusions (PT)
» myosite à inclusions (LLT)
» myosite sporadique à inclusions (LLT)
» polymyosite juvénile (PT)
» polymyosite juvénile (LLT)
» syndrome de Morvan (PT)
» syndrome de Morvan (LLT)
» chorée fibrillaire de Morvan (LLT)
» myasthénie grave (PT)
» myasthénie grave (LLT)
» myasthénie grave aggravée (LLT)
» myasthénie grave paralytique (LLT)
» crise myasthénique grave (PT)
» crise myasthénique grave (LLT)
» myasthénie grave néonatale (PT)
» myasthénie grave néonatale (LLT)
» myasthénie grave néonatale (LLT)
» syndrome myasthénique (PT)
» syndrome myasthénique d'origine médicamenteuse (LLT)
» syndrome de Lambert-Eaton (LLT)
» syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (LLT)
» paralysie de type myasthénie grave (LLT)
» réaction de type myasthénie grave (LLT)
» syndrome de type myasthénie grave (LLT)
» syndrome myasthénique (LLT)
» réaction de type myasthénie grave (LLT)
» neuromyotonie (PT)
» syndrome d'Isaac (LLT)
» syndrome d'Isaac (LLT)
» neuromyotonie (LLT)
» myasthénie oculaire (PT)
» myasthénie oculaire (LLT)
» polymyalgie rhumatismale (PT)
» polymyalgie rhumatismale (LLT)
» polymyalgie rhumatismale aggravée (LLT)
» pseudo-polyarthrite rhizomélique (LLT)
» polymyositis (polymyosite) (PT)
» polymyosite (LLT)
» polymyosite hémorragique (LLT)
» polymyosite hémorragique (LLT)

Souvent prescrites en association, les approches thérapeutiques traditionnelles proposées aux patients sont les suivantes : corticostéroïdes (prednisone par voie orale à raison de 1 mg/kg de poids corporel par exemple), avec d'autres substances immunosuppressives (méthotrexate, azathioprine, mycophénolate, cyclosporine, tacrolimus), ainsi qu'avec des immunoglobulines (IVIg) en fonction de la gravité de l'atteinte (20). Selon certaines études, les immunoglobulines se sont également révélées efficaces en monothérapie, surtout en cas d'IMNM sous statines (21).

Et dans certaines publications, il est question de patients chez lesquels l'administration d'IVIg a pu avoir un effet bénéfique net alors qu'aucun traitement immunosuppresseur n'avait permis d'améliorer leur état de santé précédemment (22). C'est la raison pour laquelle les immunoglobulines peuvent aussi être envisagées en première intention même chez des patients dûment sélectionnés, qui sont atteints de diabète sucré notamment.

Selon certaines informations, de nombreux patients positifs aux anti-HMGCR n'affichaient initialement qu'une faible amélioration suite à l'administration de prednisone et avaient dès lors besoin d'un traitement d'association incluant en général deux immunosuppresseurs, jusqu'à ce que leur tonus musculaire s'améliore et que leurs taux de CK se normalisent (8).

Cependant, lorsque le traitement à base d'immunosuppresseurs est arrêté progressivement suite à une amélioration des symptômes, les récurrences sont fréquentes (12). L'administration de rituximab en complément peut également avoir un effet positif sur l'évolution de la maladie, surtout lorsque l'IMNM est associée à des anti-PRS, mais aussi face aux IMNM sous statines. La littérature recommande aussi la réalisation d'une plasmaphérese en tant que thérapie complémentaire (6, 18, 23).

Malheureusement, aucune étude clinique contrôlée sur le traitement des IMNM n'a été réalisée à ce jour. Les données disponibles actuellement s'appuient exclusivement sur l'expérience clinique et sur des rapports. Et à ce jour, seuls quelques rapports ont été publiés à propos de cette forme spécifique de myopathie, dont un à propos d'un patient suisse de 59 ans qui souffrait de cette pathologie (24).

Compte tenu du faible nombre de cas, il n'a donc pas été possible d'analyser des séries de cas, ni d'effectuer des études de cohorte ou des essais cliniques à plus grande échelle. Après un travail systématique effectué récemment, 100 cas d'IMNM issus de 16 publications de langue anglaise ont été identifiés suite à une recherche dans 4 banques de données bibliographiques. Les patients étaient en moyenne âgés de 65 ans et présentaient surtout une faiblesse musculaire proximale avec répartition principalement symétrique (dans 83% des cas) accompagnée d'une augmentation moyenne de la CK de 6800 U/l. La majorité des patients a reçu deux immunosuppresseurs ou plus après établissement du diagnostic (25).

La série de cas d'IMNM la plus importante qui existe actuellement est en cours d'analyse à l'aide de la banque de données de pharmacovigilance de l'OMS dans le cadre d'une coopération entre Swissmedic et le Centre régional de pharmacovigilance de Zurich, l'objectif de cette analyse étant de décrire de manière plus détaillée cette maladie rare associée aux traitements par statines. Le but de cette analyse est de décrire de façon plus détaillée cette maladie survenant rarement sous traitement par les statines.

Récemment, l'institut a informé les professionnels de la santé au sujet du nouveau risque lié à l'administration de statines qu'il avait découvert (26). Il est donc souhaitable que les médecins traitants fassent preuve d'une vigilance accrue en particulier à l'égard des patients âgés de 50 ans et plus qui suivent un traitement à base de statines et qui souffrent de troubles musculaires. En l'occurrence, il y a lieu de penser non seulement aux myopathies auto-limitées classiques sous statines, mais également à une genèse auto-immune en cas de douleurs musculaires qui perdurent malgré l'arrêt des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. Une analyse visant à détecter d'éventuels auto-anticorps anti-HMGCR doit être réalisée dans tous les cas incertains (6). Ce test est proposé par des laboratoires spécialisés dans le cadre du dépistage de la myosite.



## Bibliographie

- (1) Megson, IL et al. Lipids and cardiovascular disease: where does dietary intervention sit alongside statin therapy? *Food Funct.* 2016;7(6):2603-14
- (2) Mammen, AL & Mohasel, P. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies: a review: *Muscle Nerve* 2013;48:477-83
- (3) Mammen, AL. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. *N Engl J Med.* 2016;374(7):664-9
- (4) Salort-Campana et al. Necrotizing myopathies: From genetic to acquired forms. *La revue de médecine interne* 2014;35:430-436
- (5) Dalakas MC Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med.* 2015;372:1734-1747
- (6) Mammen, AL Autoimmune Myopathies. *Continuum* 2016;22(6):1852-1870
- (7) Liang, WC et al. Pediatric necrotizing myopathy associated with anti-3-hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies. *Rheumatology* 2017;56(2):287-293
- (8) Christopher-Stine, L et al. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):2757-2766
- (9) Reeves, WH et al. Human autoantibodies reactive with the signal-recognition particle. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:9507-9511
- (10) Mammen AL et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum.* 2011;63:713-721
- (11) Taylor BA, Thompson PD, Muscle-related side-effects of statins: From mechanisms to evidence-based solutions. *Curr Opin Lipidol* 2015;26:221-7
- (12) Allenbach, Y & Benveniste, O. Acquired necrotizing myopathies. *Curr Opin Neurol* 2013;26:554-560
- (13) Basharat, P & Christopher Stine, L. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy: Update on Diagnosis and Management. *Curr Rheumatol Rep* 2015;17(12):72
- (14) Laccarino, L et al. Assessment of patients with idiopathic inflammatory myopathies and isolated creatin-kinase. *Auto Immun Highlights* 2014;5(3):87-94
- (15) Allenbach Y et al. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:150-157
- (16) Bergua, C et al. Immune-mediated necrotizing myopathy. *Z Rheumatol* 2016; 75:151-156
- (17) Liu, X et al. Statin induced Necrotizing Myopathy: A rare cause of Respiratory Failure. *San Diego Convention Centre* 2015; D48 Case Vignettes in Critical Care II
- (18) Ong, D & Ding, J. Patient with statin-associated immune-mediated necrotizing myopathy presenting with subcutaneous edema, persistent bulbar weakness and absent Anti-HMGCR. *Int. Journal of Rheumatic Diseases* 2015. doi: 10.1111/1756-185X.12814
- (19) Albayda, J. Identifying statin-associated autoimmune necrotizing myopathy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2014;81:(12):736-741
- (20) Kassardjian, CD et al. Clinical features and treatment outcomes of Necrotizing Autoimmune Myopathy. *JAMA Neurol* 2015;72(9):996-1003
- (21) Mammen, A. Tiniakou E. Intravenous immune globulin for statin-triggered autoimmune myopathy. *N Engl J Med* 2015;373(17):1680-1682
- (22) Mammen, AL. Necrotizing myopathies: beyond statins. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26:679-83
- (23) Mammen, AL & Tiniakou, E. Idiopathic inflammatory myopathies and malignancy: A comprehensive review. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2017;52:20-33
- (24) Kipfer, S et al. Immune-mediated necrotizing myopathy linked to statin use. *Lancet* 2015;386(10005):1707-1794
- (25) Nazir, S et al. Statin-associated autoimmune myopathy. A systematic review of 100 cases. *Journal of Clinical Rheumatology* 2017;23: 149-154
- (26) <https://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00157/03016/index.html?lang=fr>



## Médicaments contre la toux et le refroidissement contenant de la codéine ou de la dihydrocodéine : adaptations des informations sur les médicaments

Comme convenu avec Swissmedic, les titulaires d'autorisation de médicaments contre la toux et le refroidissement contenant de la codéine ou de la dihydrocodéine ont procédé à des modifications au niveau des contre-indications et des limitations des indications ainsi qu'à d'autres adaptations au niveau des informations professionnelles et destinées aux patients.

**Les médicaments contre la toux et le refroidissement contenant de la codéine ou de la dihydrocodéine ne doivent pas être utilisés :**

- chez les enfants de moins de 12 ans ;
- chez les patients de tout âge connus comme étant des « métaboliseurs ultra-rapides » ;
- chez les femmes qui allaitent.

De plus, ils ne sont pas recommandés chez les adolescents de 12 à 18 ans présentant des troubles de la fonction respiratoire.

### Contexte

#### Codéine

Après la prise, la codéine est transformée en morphine (métabolite actif) par les isoenzymes hépatiques CYP2D6, dont il existe plusieurs polymorphismes génétiques.

Chez certaines personnes (appelées « métaboliseurs ultra-rapides »), la codéine est transformée en morphine plus rapidement que la normale.

Ces patients avec un phénotype « métaboliseur ultra-rapide du CYP2D6 » ont une activité élevée de CYP2D6, de sorte que des taux sériques toxiques de la morphine peuvent se développer même à faible dose et entraîner de graves complications, dont la plus importante est la dépression respiratoire.

D'autres symptômes de surdosage sont des vertiges, une sédation profonde, une respiration lente ou superficielle, des nausées et vomissements, voire un arrêt respiratoire et cardiaque.

Bien que ces effets secondaires graves puissent apparaître chez les patients de tous les groupes d'âge, les enfants de moins de 12 ans sont exposés à un risque particulier, car la conversion de la codéine en morphine est plus variable et moins prévisible à cet âge.

Chez les femmes qui allaitent qui sont des « métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6 » et reçoivent un traitement à base de codéine, il y a un risque de surdosage et de décès du nouveau-né, étant donné que ce dernier reçoit une quantité très élevée de morphine par le biais du lait maternel.

En cas de signes de toxicité des opioïdes, il est extrêmement important de surveiller étroitement le patient.

**De ce fait, les médicaments contre la toux et le refroidissement contenant de la codéine ne doivent plus être utilisés chez l'enfant de moins de 12 ans, les patients de tout âge connus comme étant des « métaboliseurs ultra-rapides » et les femmes qui allaitent.**

En outre, la codéine n'est pas recommandée chez les adolescents de 12 à 18 ans qui présentent une fonction respiratoire réduite, car un tel traitement peut entraîner des symptômes de surdosage des opioïdes. Si un médicament contre la toux et le refroidissement contenant de la codéine est malgré tout utilisé, il convient de prêter une attention particulière aux symptômes de dépression respiratoire.

## Médicaments contre la toux et le refroidissement contenant de la dihydrocodéine

Les contre-indications et les mesures de précaution citées pour la codéine s'appliquent également aux médicaments contre la toux et le refroidissement contenant de la dihydrocodéine. Il existe des réserves comparables concernant la sécurité de ces médicaments et l'on ne dispose pas d'expériences suffisantes chez les groupes à risque mentionnés.

### Recommandations pour les professionnels / patients

En cas de prise de médicaments contre la toux et le refroidissement contenant de la codéine ou de la dihydrocodéine, les symptômes suivants doivent être surveillés : respiration lente ou superficielle, confusion, somnolence, rétrécissement des pupilles, nausées ou vomissements, constipation, perte d'appétit. En présence de l'un de ces symptômes, la prise du médicament doit être interrompue et un médecin doit être consulté immédiatement.

Les informations sur les médicaments contre la toux et le refroidissement contenant de la codéine ou de la dihydrocodéine (informations professionnelles et destinées aux patients) ont été adaptées. L'information actuelle sur les médicaments est disponible sur le site web de Swissmedic à l'adresse [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch).

### Annonce d'effets indésirables

S'agissant des annonces d'effets indésirables liés à des médicaments (EI), Swissmedic recommande d'utiliser le portail d'annonces conçu à cet effet. Les EI peuvent être saisis directement sur le système électronique de vigilance ELViS.

Toutes les informations nécessaires sont disponibles en suivant le lien [www.swissmedic.ch/elvis](http://www.swissmedic.ch/elvis).

## Liste des médicaments contre la toux et le refroidissement contenant de la codéine ou de la dihydrocodéine autorisés en Suisse (mise à jour : mai 2017)

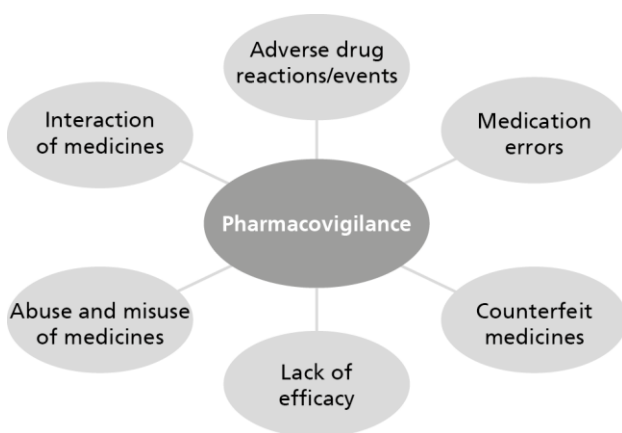
Société	Produit	Forme galénique
BGP Products GmbH	Codein Knoll®	Comprimés
DR. BÄHLER DROPA AG	Dr. Bähler pastilles pour les bronches avec codéine	Pastilles à sucer
Coop Vitality Health Care GmbH	Coop Vitality pastilles pour les bronches avec codéine	Pastilles à sucer
FARMACEUTICA TEOFARMA SUISSE SA	Paracodin®	Gouttes
GEBRO PHARMA AG	Makatussin Comp., sirop antitussif Makatussin, gouttes contre la toux	Sirop Gouttes
GSK Consumer Healthcare	Resyl® plus Tossamin® plus	Gouttes, sirop Capsules pour le jour et la nuit
Hänseler AG	Sirop pectoral contre la toux « S » avec sucre	Sirop
Interdelta SA	Néo-Codion® N	Comprimés pelliculés
Iromedica AG	Pastilles pour les bronches VA avec codéine GEM pastilles pour les bronches avec codéine Iropect® pastilles pour les bronches MAKU pastilles pour les bronches avec codéine Pharmacieplus pastilles pour les bronches avec codéine Rotpunkt Apotheke pastilles pour les bronches avec codéine Swidro pastilles pour les bronches avec codéine Zürcher Bahnhof Apotheke pastilles pour les bronches avec codéine	Pastilles à sucer Pastilles à sucer Pastilles à sucer Pastilles à sucer Pastilles à sucer Pastilles à sucer Pastilles à sucer Pastilles à sucer
Janssen-Cilag AG	Benylin® avec codéine N Sirop	Sirop
Streuli Pharma AG	Escotussin	Gouttes
Vifor Consumer Health SA	Pectocalmine® N, sirop Pectocalmine® N sans sucre, sirop	Sirop Sirop
Dr. Heinz Welti AG, Fabrikation chemisch-pharmazeutischer Produkte	Codicalm® Sano-Tuss N Sanotussin	Sirop Sirop Comprimés pelliculés

## « Big data » et pharmacovigilance : l'essentiel en bref

### Introduction

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) définit la pharmacovigilance comme « la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables et de tout autre problème liés aux médicaments » (1).

Le champ de la pharmacovigilance est complexe et inclut les effets indésirables (EI) de médicaments ou les incidents causés par des médicaments, les erreurs de prescription, les médicaments contrefaits ou de mauvaise qualité, le manque ou l'absence d'efficacité, le mésusage et/ou l'usage abusif ainsi que les interactions médicamenteuses (voir diagramme ci-dessous) (2).



La pharmacovigilance repose en grande partie sur les déclarations spontanées de suspicions d'effets indésirables (EI) de médicaments émanant de professionnels de santé, de fabricants ou directement de patients. Les systèmes de déclaration spontanée (SDS) sont la source principale d'informations sur la sécurité des patients liées aux produits eux-mêmes ou à leur utilisation. La fonction majeure d'un SDS est la détection précoce des signaux de sécurité (3).

L'OMS définit un signal comme une « information reçue sur une possible relation causale entre la prise d'un médicament et un effet indésirable, cette relation étant auparavant inconnue ou non documentée. »

Bien que les SDS soient des composants cruciaux et essentiels de la pharmacovigilance, ils ne suffisent pas à donner une vue d'ensemble complète de l'information sur la sécurité des médicaments, notamment pour les raisons suivantes (4) :

- Le nombre de déclarations reçues ne peut servir de base pour déterminer l'incidence d'une réaction, étant donné qu'on ignore le nombre total de réactions dans la population et le nombre de patients exposés au produit thérapeutique concerné.
- Les données fournies sont souvent limitées pour ce qui concerne les antécédents médicaux du patient, le(s) traitement(s) concomitant(s), les conditions préexistantes, le délai d'apparition de l'EI, etc.
- On observe une sous-déclaration des effets indésirables, que les systèmes de surveillance prévoient une déclaration obligatoire ou volontaire. Quant aux taux de déclarations, ils varient grandement selon les médicaments et les juridictions.
- Il n'est pas possible de comparer les chiffres des réactions associées à différents produits thérapeutiques à partir des données de simples listes.
- Les données fournies ne représentent pas l'intégralité des données de sécurité connues par rapport au(x) produit(s) thérapeutique(s) suspecté(s) et elles ne peuvent être utilisées individuellement pour prendre des décisions relatives au traitement médical d'une personne ; d'autres sources d'informations, y compris les informations relatives à la prescription du produit considéré, doivent être consultées.

Les agences de contrôle des médicaments sont donc tenues de trouver de nouvelles solutions pour améliorer la qualité et la quantité des déclarations d'EI, ce qui inclut l'utilisation de « big data » (mégadonnées) dans le domaine de la pharmacovigilance.

## Qu'entend-on par «Big Data and Analytics»?

---

### Les « big data » dans le domaine de la pharmacovigilance

Le terme « big data » désigne la collecte d'un volume potentiellement gigantesque (jusqu'à plusieurs milliards de gigabits) de données structurées et non structurées. Dans le domaine de la surveillance post-marketing, les données structurées peuvent inclure les SDS, les dossiers de santé électroniques (DSE), les dossiers médicaux électroniques (DME), les données médico-administratives, les registres, etc. Peuvent à l'inverse être considérées comme des données non structurées les médias sociaux tels que Twitter, Facebook, les forums de patients, les descriptions cliniques faites dans les DME, etc.

On relèvera qu'une définition des « big data » dans le domaine de la surveillance post-marketing fait cependant toujours défaut, même si l'EMA considère que « big data » est un « terme générique décrivant de grands ensembles de données provenant de n'importe quelle source. »

Plusieurs agences de contrôle sanitaire, dont la Food and Drug Administration américaine (US FDA) (5) et l'Agence européenne des médicaments (EMA) (6) ont déjà intégré les données médico-administratives et les DME dans leurs systèmes de surveillance post-marketing. Mais de plus amples recherches sont nécessaires pour apporter la preuve de l'intérêt de l'utilisation de données non structurées en matière de surveillance post-marketing.

Enfin, si l'intérêt des « big data » pour la surveillance post-marketing est de plus en plus reconnu, son intégration et son utilisation dans les systèmes actuels de surveillance post-marketing exigent des objectifs, plans et ressources financières clairement définis.

## Sources de données pertinentes

---

### Déclaration spontanée

Les SDS ont pour fonction de colliger les rapports de sécurité concernant des cas individuels (ICSR) d'EI suspectés. Ces rapports proviennent de diverses sources, dont les médecins, pharmaciens et autres professionnels de santé, les entreprises pharmaceutiques, la littérature médicale, les patients et le grand public. Ils restent la pierre angulaire de la pharmacovigilance et couvrent tous les types de médicaments utilisés. Leur fonction est de permettre d'identifier le plus précocement possible les éventuels problèmes de sécurité ainsi que de les surveiller et de les évaluer en permanence par rapport aux EI notifiés.

L'augmentation du nombre d'ICSR dans les SDS a permis l'application de techniques d'exploration de données et de techniques statistiques à des fins de détection de signaux. Cependant, le succès de la détection de signaux dans les SDS est entravé par le concept de déclaration volontaire, y compris par des facteurs susceptibles d'influencer le taux de déclaration et la qualité des données, par le manque de quantification précise de la fréquence des événements ou encore par l'impossible identification de facteurs de risque favorisant leur survenue et l'absence de dénominateurs. Pour pallier ces carences, la FDA américaine (7) et l'EMA recourent à d'autres sources de bases de données, dont les dossiers médicaux électroniques et les données médico-administratives (8).



## Banques de données et système de santé

Les banques de données utilisées par les systèmes de santé peuvent inclure les éléments suivants :

- **DSE** : Dossier électronique contenant des informations relatives à la santé d'une personne, qui est conforme aux standards nationaux d'interopérabilité et qui peut être créé, géré et consulté par des médecins et personnels autorisés de plusieurs établissements de soins. Il s'agit de dossiers de santé complets placés sous la garde de fournisseurs de soins de santé, qui contiennent toutes les informations relatives à la santé d'une personne tout au long de sa vie. Souvent décrit comme un dossier de santé centré sur une personne, il peut être utilisé par de nombreux fournisseurs de soins de santé ou établissements de soins autorisés (9). Le DSE peut inclure toutes les informations de santé personnelles d'un individu ; les fournisseurs de soins de santé autorisés peuvent y accéder et le consulter électroniquement tout au long de la vie d'une personne ; il n'est pas limité aux situations de prise en charge médicale aiguë stationnaire et s'étend aux structures de soins ambulatoires où le patient est pris en charge médicalement (10).
- **DME** : Dossier électronique contenant des informations relatives à la santé d'une personne, qui peut être créé, consolidé, géré et consulté par des médecins et personnels autorisés d'un même établissement de soins. Ce sont des dossiers de santé partiels, placés sous la garde d'un fournisseur de soins de santé qui conserve une partie des informations de santé pertinentes d'une personne tout au long de sa vie. Il est souvent décrit comme un dossier de santé centré sur le fournisseur de soins ou sur l'établissement de soins. Le système DME contient des informations sur le patient qui incluent des données sociodémographiques, des antécédents médicaux et pharmaco-

thérapeutiques, des informations diagnostiques, y c. résultats de laboratoire, traitements et résultats thérapeutiques (11).

- **Données médico-administratives** : Elles découlent de la gestion usuelle des programmes de soins de santé. Ces bases de données incluent des caractéristiques de membres individuels, des données démographiques de base, des procédures thérapeutiques, des traitements et résultats, des diagnostics posés lors d'admissions à l'hôpital, des prescriptions de médicaments remboursés, etc.
- **Registres** : Contiennent des informations standardisées sur un groupe de patients qui ont en commun un état de santé ou une expérience.

Même si ces banques de données sont destinées en premier lieu à la prise en charge clinique usuelle, elles ont été fréquemment utilisées pour des études d'observation. Du fait de leur représentativité de la pratique clinique courante, elles peuvent servir à l'étude des données de sécurité réelles, de l'efficacité et des usages en matière de prescription. De plus, ces banques de données ont été utilisées dans le domaine de la pharmacovigilance principalement pour confirmer des signaux provenant de SDS sur une base ad hoc (12).

De telles banques de données constituent également une importante source de données pour la détection d'EI. Cependant, l'identification de signaux à partir de ces banques de données exige l'application de méthodes spécifiques d'analyse des problèmes proprement liés à l'utilisation de données qui ne proviennent pas d'ICSR.

## Sources de données non conventionnelles

Les sources de données non conventionnelles sont pour l'essentiel des données non structurées, qui peuvent être utilisées en complément des SDS. Les sources de données non conventionnelles incluent la littérature biomédicale (y c. la presse grand public), les médias sociaux (y c. Twitter, Facebook, forums de patients, etc.) et les mots clés de recherche sur Internet. Mais des recherches complémentaires sont nécessaires pour démontrer l'intérêt de l'utilisation de ces données à des fins de détection de signaux post-marketing.

## Opportunités offertes par les « big data » en pharmacovigilance

L'évaluation de l'analyse des mégadonnées à des fins de pharmacovigilance suscite un intérêt grandissant, car elle pourrait offrir de nouvelles opportunités qui s'ajoutent aux systèmes de déclaration traditionnels :

- (Ré)utilisation à moindre coût de données administratives existantes afin de permettre une surveillance active ;
- Détection des signaux plus rapide qu'avec les systèmes de déclaration spontanée traditionnels ;
- Outil complémentaire aux systèmes traditionnels (tels que les essais cliniques et les SDS) utilisant des données en provenance du monde réel ; permet, grâce à l'application de méthodes épidémiologiques, d'estimer l'incidence des effets indésirables dans diverses populations ;
- Capacité accrue à identifier et étudier les effets indésirables de médicaments qui surviennent sur une longue période (et qui pourraient ne pas être identifiés par les SDS) ;
- Capacité accrue à détecter les signaux dans différentes sous-populations et à contrôler les facteurs confondants.

## Défis

Bien que les bénéfices potentiels des « big data » pour la surveillance post-marketing soient reconnus, un certain nombre de défis ont été pointés, en particulier concernant l'intégration et l'utilisation des « big data » dans le cadre actuel de la pharmacovigilance. Les **défis communs** identifiés incluent :

### Sécurité et confidentialité des données

- Questions juridiques et liées à la confidentialité des données en vue du partage de données entre pays et même entre différentes bases de données nationales ou détenteurs de données.

### Partenariats

- Instauration de partenariats nationaux et internationaux pour accéder à des sources de données détenues par le législateur.

### Infrastructure et ressources

- Mise à disposition de ressources internes pour exploiter de nouvelles sources de données, ce qui inclut à la fois l'infrastructure IT et l'expertise pour l'utiliser de manière efficiente ;
- Conception d'une infrastructure et de modèles de données communs pour traiter les ensembles de données et développer des méthodes innovantes pour relier différentes sources de données ;
- Besoin potentiellement important en ressources nécessaires au développement, à l'évaluation et à l'utilisation de données, qui nécessitera la collaboration d'équipes pluridisciplinaires.

### Normes

- Développement de normes internationales, de principes et de meilleures pratiques pour partager, combiner et valider des données provenant de multiples sources et bases de données ;
- Instauration d'une norme internationale harmonisée pour accepter les résultats

d'analyses de mégadonnées faites par d'autres agences de réglementation ;

- Développement de modèles de données communs pour partager des données ;
- Différents systèmes de codage destinés à des bases de données issues de déclarations spontanées d'EI et à des données sanitaires ; nécessite l'extraction et la modélisation des EI.

### Analyse de données

- Etablissement de méthodes et de normes pour évaluer efficacement les données en vue d'utilisations secondaires, qui pourraient être biaisées par un faisceau de facteurs, dont le comportement des praticiens ainsi que le fait que les données administratives servent principalement à des objectifs financiers et que le DME soit destiné essentiellement à la prise en charge clinique ;
- Données incomplètes en raison de la participation d'une partie seulement des fournisseurs de soins de santé (public vs. privé) ;
- Difficultés pour convertir les données disponibles sous forme de texte libre en données structurées ;
- Changement possible à l'avenir des règles régissant la collecte de données et restriction éventuelle de l'accès électronique aux archives.

Même si des défis de taille ont été identifiés, plusieurs projets de recherche et programmes de collaboration internationaux ont été lancés dans le but d'explorer et d'exploiter le gigantesque potentiel et les bénéfices escomptés des « big data » dans le domaine de la pharmacovigilance.

A l'heure actuelle, Swissmedic participe activement à divers projets de collaboration visant à renforcer et à tirer profit de l'analyse des « big data » dès que des systèmes de pharmacovigilance idoines seront mis en place.

### Références

- (1) <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf>
- (2) [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/EMP\\_PV\\_Indicators\\_web\\_ready\\_v2.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/EMP_PV_Indicators_web_ready_v2.pdf)
- (3) <http://www.dsru.org/consulting-on-risk-management/signal-detection/>
- (4) [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/databasdon/conditions\\_recherche-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/databasdon/conditions_recherche-eng.php)
- (5) <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/DataMiningatFDA/UCM443675.pdf>
- (6) [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guide-line/2009/11/WC500011434.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guide-line/2009/11/WC500011434.pdf)
- (7) <http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/UCM464043.pdf>
- (8) <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/clpt.2012.54/pdf>
- (9) <https://www.infoway-inforoute.ca/en/what-we-do/blog/digital-health-records/6852-emr-ehr-and-phr-why-all-the-confusion>
- (10) <http://www.wpro.who.int/publications/docs/EHRmanual.pdf>
- (11) [http://cdn.intechopen.com/pdfs/38579/InTech-Data\\_mining\\_techniques\\_in\\_pharmacovigilance\\_analysis\\_of\\_the\\_publicly\\_accessible\\_fda\\_adverse\\_event\\_reporting\\_system\\_aers.pdf](http://cdn.intechopen.com/pdfs/38579/InTech-Data_mining_techniques_in_pharmacovigilance_analysis_of_the_publicly_accessible_fda_adverse_event_reporting_system_aers.pdf)
- (12) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3685297/>

---

## Regulatory

---

### Industrie pharmaceutique : Back reporting des annonces à Swissmedic

---

Les centres régionaux de pharmacovigilance réceptionnent et traitent les annonces d'effets indésirables de médicaments que leur adressent les professionnels de santé et les patients. Ils les transmettent ensuite au centre national de pharmacovigilance de Swissmedic, où elles sont une nouvelle fois analysées, puis envoyées aux titulaires des autorisations de mise sur le marché des médicaments suspectés.

Swissmedic souhaite, par la présente, rappeler quelques règles :

- Ces rapports de cas individuels **ne doivent pas** être envoyés par les entreprises pharmaceutiques à Swissmedic (« back reporting »), car cela revient à annoncer deux fois un seul et même cas, d'où une surcharge de travail administratif considérable ;
- Les annonces transmises par Swissmedic aux entreprises pharmaceutiques sont déjà évaluées d'un point de vue médical. Donc même si l'évaluation faite par l'entreprise diverge de celle de Swissmedic, elle **ne doit pas** adresser son rapport à l'institut. Swissmedic peut, en revanche, demander à une entreprise pharmaceutique de lui adresser l'analyse médicale qu'elle a faite d'une annonce ou d'un état de faits ;
- Si une entreprise pharmaceutique dispose **d'informations de suivi pertinentes**, elle est tenue d'en faire part à Swissmedic sous forme d'un rapport de suivi qui se référera à l'annonce initiale.

### Formations à ELViS

---

Depuis le début 2017, les formations ELViS pour les titulaires d'autorisation n'ont plus lieu. Le document de formation (en anglais) est disponible sous :

[www.swissmedic.ch/elvis-training-manual](http://www.swissmedic.ch/elvis-training-manual).

---

## Informations sur le site web de Swissmedic

---

### Health Professional Communication

---

10.05.2017

[DHPC – Keytruda® \(pembrolizumab\): Réactions cutanées sévères](#)

Un cas mortel de syndrome de Stevens-Johnson et un cas mortel de nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés

03.05.2017

[DHPC – Cipralax® \(Escitalopram\), Seropram® \(Citalopram\)](#)

Ajout de la rhabdomyolyse comme effet indésirable dans l'information du médicament

03.04.2017

[Information importante – Carnitene sigma-tau, ampoules](#)

Un lot produit défectueux

31.03.2017

[DHPC – Rapifen® Solution injectable \(alfentanil\)](#)

Rapifen notice d'emballage – schéma incorrect

15.03.2017

[DHPC – Gilenya® \(Fingolimod\)](#)

Risque de mélanome et de lymphome

01.03.2017

[DHPC – Imnovid® \(Pomalidomide\)](#)

Nouvelle recommandation importante – la sérologie VHB doit être déterminée avant l'instauration du traitement par le pomalidomide

11.02.2017

[DHPC – Noxafil® \(posaconazole\)](#)

Comprimés et suspension orale de Noxafil® (posaconazole) ne sont pas interchangeables

27.01.2017

[HPC – Du bon usage des rétinoïdes en dermatologie](#)

Au vu du potentiel hautement tératogène des rétinoïdes, il est essentiel de suivre à la lettre les mesures de précaution chez les patientes en âge de procréer.

18.01.2017

[DHPC – Xarelto® \(Rivaroxaban\)](#)

Risque de syndrome de Stevens-Johnson et d'agranulocytose

21.12.2016

[DHPC – Prolia® \(denosumab\)](#)

Prolia® (denosumab) – risque de fractures vertébrales multiples (FVM) liées à la perte minérale osseuse après l'arrêt du traitement par Prolia®

01.11.2016

[HPC – Virus de l'hépatite E](#)

On observe en Europe des cas autochtones d'infection par le virus de l'hépatite E (VHE) par les aliments et, plus rarement, des contaminations par transfusion sanguine.

### Communications

---

09.05.2017

[Réunion d'information sur la réorganisation de la collaboration avec les associations et organisations du personnel paramédical et médical](#)

01.05.2017

[Révision urgente de la monographie de l'éthylsuccinate d'érythromycine dans la Pharmacopée Européenne](#)

Afin d'éviter d'éventuels difficultés d'approvisionnement sur le marché européen, une révision urgente de la Pharmacopée Européenne a été mise en vigueur le 1er mai.

10.04.2017

[Facilitation de l'automédication – adaptations de la remise des médicaments](#)

05.04.2017

[Réorganisation de la collaboration avec les associations et organisations du personnel paramédical et médical](#)



01.04.2017

[Entrée en vigueur du Supplément 9.1 de la Pharmacopée Européenne](#)

Le Conseil de l'institut a fixé l'entrée en vigueur du Supplément 9.1 de la Pharmacopée Européenne au 1er avril 2017

29.03.2017

[Le conseiller d'Etat Lukas Engelberger au Conseil de Swissmedic](#)

L'actuel chef du Département de la santé du canton de Bâle-Ville prendra la place de l'ex-conseiller d'Etat Carlo Conti au 1er avril

24.03.2017

[Modification de l'aide-mémoire «RMP / ICH E2E – Informations relatives à l'envoi des rapports»](#)

L'aide-mémoire a été remanié.

14.03.2017

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

Communiqué de presse

07.03.2017

[Importations illégales de médicaments 2016: risque élevé concernant les médicaments soumis à ordonnance](#)

Communiqué de presse

27.02.2017

[Produits contenant du Cannabidiol \(CBD\) - Vue d'ensemble](#)

Aide-mémoire à l'exécution élaborée par la plateforme technique pour les questions de délimitation de l'OFSP, de l'OSAV et de Swissmedic

06.02.2017

[Alcaloïdes pyrrolizidiniques présents dans les médicaments](#)

Une évaluation des risques et un contrôle des teneurs sont nécessaires pour garantir la qualité et l'innocuité

31.01.2017

[Critères de don du sang pour les HSH: levée de l'exclusion généralisée](#)

Swissmedic a autorisé une demande soumise par Transfusion CRS Suisse

30.01.2017

[Nouveautés concernant les annonces électroniques de pharmacovigilance](#)

A partir de 2017, les formations ELViS n'ont plus lieu.

01.01.2017

[Entrée en vigueur de la 9e Edition de la Pharmacopée Européenne](#)

Le Conseil de l'institut a fixé l'entrée en vigueur de la 9e Edition de la Pharmacopée Européenne au 1er janvier 2017.

22.12.2016

[Approche de Swissmedic de la gestion des certificats CE pour les dispositifs médicaux](#)

Swissmedic a décidé de se baser sur la procédure européenne harmonisée.

19.12.2016

[Groupe de travail de Swissmedic avec des associations de patients et de consommateurs](#)

Prolongation de la phase pilote de deux ans

14.12.2016

[Adaptation des exigences formelles applicables à l'identification / au marquage des modifications dans les projets de textes d'information sur les médicaments \(information professionnelle et information destinée aux patients\)](#)

Ces nouvelles exigences relatives à la présentation des projets de textes s'appliqueront à toutes les nouvelles demandes soumises à Swissmedic à partir du 1er janvier 2017.

01.12.2016

[Ajout de 35 nouvelles substances psychoactives au tableau des stupéfiants](#)

Le Département fédéral de l'intérieur (DFI) a complété le tableau des stupéfiants.

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