

# Vigilance - News

Junin 2011

## Dans cette publication :

- Anesthésiques locaux et MetHb..... 3
- Rosiglitazone..... 4
- Neuf: Vaccino-vigilance..... 14
- DIA EuroMeeting..... 27
- Contact.....33

I: Editorial.....	1
II: Flash : Signaux de sécurité des médicaments issus de la banque de données suisses au sein de l'Unité Vigilance .....	3
III: Rétrospective statistique 2010 .....	7
IV: Congrès.....	27
V: Informations concernant la sécurité des médicaments publiées sur le site web de Swissmedic.....	32

## I: Editorial

### Sécurité des médicaments – bilan et perspectives

Chère lectrice, cher lecteur,

Swissmedic reçoit régulièrement des demandes d'informations de professionnels de la santé, de patients, de journalistes ou de responsables politiques concernant la sécurité des produits thérapeutiques. Si la majorité d'entre elles concernent des produits autorisés en Suisse, certaines concernent des médicaments qui n'y sont plus autorisés ou qui ne l'ont jamais été, mais qui sont considérés comme importants pour la sécurité des patients. Les questions ne portent pas uniquement sur les effets indésirables annoncés à Swissmedic, mais aussi sur leur degré de gravité et sur les groupes de population concernés. Pour répondre à ces demandes, nous consultons notre banque de données pour y rechercher les informations et les analyses statistiques pertinentes.

En 2010, Swissmedic a publié des statistiques annuelles de pharmacovigilance concernant:

- Vigilance des médicaments à usage humain
- L'hémovigilance
- La vaccinovigilance
- Vigilance des médicaments à usage vétérinaire

Vous trouverez dans la présente publication une brève synthèse de ces statistiques.

Nous présentons par ailleurs deux signaux de sécurité et les mesures de réduction des risques qui en ont découlé: ils concernent la rosiglitazone et l'association prilocaïne/lidocaïne destinée à un usage topique.

Dans cette édition, nous avons également voulu vous faire part de quelques impressions du Congrès européen annuel de la Drug Information Association (DIA), qui s'est tenu du 28 au 30 mars 2011, à Genève. La DIA est une association à but non lucratif, comptant environ 18 000 membres issus de l'industrie pharmaceutique, du secteur des technologies médicales et des domaines connexes.

Lors de cette manifestation, Swissmedic et l'OMS ont organisé conjointement un Symposium satellite consacré à leur mutuelle collaboration. L'« Overview of cooperation between Swissmedic and WHO » a permis de présenter le travail mené en commun par les 2 organisations dans plusieurs domaines, en particulier entre la division Pharmacovigilance de Swissmedic et l'Uppsala Monitoring Center (UMC) lors de la mise en place et du développement des banques de données ainsi que dans le cadre de la formation au plan international. Nous vous invitons également à lire la synthèse dans laquelle nous avons repris les principaux points du thème central du Symposium : « Counterfeit Medical Products: the way forward ».

Nous espérons que vous apprécierez ce panorama des derniers développements dans le domaine de la pharmacovigilance que nous avons voulu vous offrir au travers de la présente lettre d'information et attendons avec intérêt votre feedback ([vigilance@swissmedic.ch](mailto:vigilance@swissmedic.ch)).

La rédaction

**N o t e :**

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

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

### Un effet indésirable particulier des anesthésiques locaux à base de prilocaïne / lidocaïne : la méthémoglobiniémie (MetHb)

#### Résumé

L'administration d'importantes quantités d'anesthésiques locaux à base de prilocaïne / lidocaïne (Emla®) peut entraîner chez les patients de graves complications dont la méthémoglobiniémie est un exemple. Le personnel non médical exerçant dans des centres de soins esthétiques doit absolument en être informé afin d'utiliser ce type de préparation conformément aux recommandations du Compendium.

#### Histoire clinique et physiopathologie

Le passage à travers la barrière cutanée de prilocaïne et lidocaïne contenues dans des préparations anesthésiques locales peut être la cause de réactions locales (cutanées, oculaires) généralement de faible intensité, mais également d'événements indésirables graves. Ces derniers sont rarement de type allergique (ex : urticaire, angioedème, bronchospasme, choc anaphylactique), indépendants de la dose administrée, ou comportent l'un ou l'autre des symptômes suivants secondaires alors à un surdosage :

- Atteinte du système nerveux central : excitation ou dépression (sommolence voire perte de connaissance),
- Manifestations cardio-vasculaires : bradycardie, hypotension ou collapsus cardio-vasculaire,
- Méthémoglobiniémie.

C'est ce dernier point que nous allons expliciter brièvement ci-dessous.

La méthémoglobine (MetHb) est la forme oxydée de l'hémoglobine, contenant une molécule de Fe<sup>+++</sup> au lieu de Fe<sup>++</sup>, lui conférant une coloration brunâtre. Elle n'a pas la capacité de lier l'oxygène à l'hème et provoque en conséquence une anémie fonctionnelle. Elle est réduite par un système enzymatique comprenant la cytochrome b5-réductase dépendant du NADH. A l'état normal, une petite fraction (2 % environ) de l'hémoglobine contenue dans les hématies se transforme en méthémoglobine. Si son taux reste inférieur à 15 %, les patients restent asymptomatiques. Au-delà, on constate l'apparition d'une cyanose, d'étourdissements et de céphalées. Un taux supérieur à 40 % provoque un tableau clinique plus sévère encore avec convulsions, somnolence, voire coma. Le risque vital apparaît pour des taux de MetHb voisins de 70–80 %.

Sur le plan thérapeutique, l'abstention est de règle lorsque les patients restent asymptomatiques. Si des symptômes apparaissent, on a alors recours au Bleu de méthylène par voie intraveineuse. Cette substance agit comme accepteur d'électrons et permet d'utiliser une voie enzymatique accessoire par le NADPH, réduisant la MetHb en oxyhémoglobine. Par ailleurs, on peut être amené à utiliser l'oxygénothérapie voire la transfusion afin de corriger une anémie fonctionnelle mal supportée.

Une méthémoglobiniémie peut survenir à la suite de l'utilisation d'agents oxydants (tels les sulfamides, la chloroquine mais aussi les anesthésiques locaux à base de prilocaïne et lidocaïne). L'Emla® utilisée sous forme de crème ou de patch est une préparation anesthésique locale de ce type pour laquelle le Compendium Suisse des Médicaments nous rappelle qu'en cas de surdosage chez les enfants de « rares cas de méthémoglobiniémie cliniquement significative ont été rapportés ». Les surfaces maximales d'application cutanée y sont clairement définies (entre 10 et 200 cm<sup>2</sup> selon l'âge).

La survenue de ce type de complication chez l'adulte n'est pas exceptionnelle : un tel cas nous a été récemment rapporté chez un adulte de 19 ans hospitalisé en raison d'une cyanose et de vertiges apparus quelques heures après une épilation au laser dans un centre de soins esthétique précédée de l'application sur les zones à épiler (soit 30–40 % de la surface corporelle) de grandes quantités de crème. Le taux de méthémoglobine est de 19,5 % et l'évolution rapidement résolutive sous simple oxygénothérapie.

Ce cas vient s'ajouter à une série de 3 autres rapportés en Suisse à la suite de l'application d'Emla® et 2 cas après administration de Xylonest® (prilocaine injectable). Trois cas concernaient des enfants (de 2 et 4 ans) et 2 cas des adultes. Lorsque l'Emla® a été utilisé, la quantité de crème dépassait toujours les doses maximales prescrites. Le taux de MetHb variait entre 15 et 22 % et l'évolution – dès lors qu'elle était documentée – a toujours été favorable soit sous oxygénothérapie, soit après perfusion de Bleu de méthylène.

Au plan international, une recherche dans la base de données de l'OMS a permis de retrouver 21 cas de MetHb chez des enfants et 6 cas chez des adultes qui faisaient également suite, dans la majorité des cas, à un surdosage. L'évolution a toujours été favorable chez tous les patients.

## Conclusion

Ce dernier cas clinique met clairement en lumière l'une des complications potentiellement graves d'un surdosage aux anesthésiques locaux appliqués sur peau intacte chez l'adulte. Largement administrés dans le milieu médical, leur utilisation croissante dans les centres de soins esthétiques impose une large diffusion des précautions d'emploi à un personnel non médical. L'information professionnelle du Compendium a été adaptée pour l'adulte mentionnant maintenant une surface maximale d'application de 600 cm<sup>2</sup> soit 60 g.

## Références

1. Nicastro N., Franke T., Tagan D. *Du centre esthétique aux soins intensifs. Forum médical suisse* 2011 ;11 :125 – 26
2. Umbreit J., *Methemoglobin - It's not just blue: A Concise Review. American Journal of Hematology* 2007;82:134–44.
3. [Swissmedic met en garde contre les dangers d'utilisation abusive des préparations topiques anesthésiques](#) (25.06.2010)

## Rosiglitazone (Avandia®, Avandamet®) : suspension de l'autorisation au 1er décembre 2010

*Le présent article revient de manière synthétique sur l'histoire du deuxième retrait du marché, qui a eu lieu en 2010 dans la plupart des pays et qui a suscité de vives réactions dans le monde entier. Le premier retrait du marché avait concerné la sibutramine (Reductil®) et un article lui avait été consacré l'an dernier dans la newsletter No. 5.*

La rosiglitazone était un principe actif très largement utilisé dans le monde entier, une sorte de « blockbuster pharmaceutique ». Elle a été autorisée pour la première fois en Suisse en septembre 1999, sous le nom commercial Avandia®, dans le traitement du diabète de type 2, en monothérapie ou en association avec des sulfonurées hypoglycémiantes ou des biguanides. De nombreuses modifications ayant trait à l'efficacité et à la sécurité ont ensuite été apportées à son autorisation :

Ainsi, dès octobre 1999, puis à nouveau en 2002 et en 2008, des mises en garde ou mesures de précaution concernant l'insuffisance cardiaque ont été introduites dans l'information sur le médicament. Ce même problème a conduit en 2006 à une modification de la posologie initiale et à l'introduction en 2007 des insuffisances cardiaques de classe III et IV de la NYHA parmi les contre-indications. En septembre 2007, une circulaire (Healthcare Professional Communica-

tion, HPC) a d'ailleurs été envoyée à ce sujet aux médecins et pharmaciens.

La rétention hydrique et le risque d'insuffisance cardiaque qui y est associé sont aujourd'hui considérés comme un risque établi de la classe de substances des glitazones (ou thiazolidindiones), mais ils n'ont pas été des facteurs déterminants pour le retrait du marché de la rosiglitazone. C'est pourquoi la pioglitazone (Actos® et la préparation combinée Competact®), l'autre glitazone commercialisée en Suisse, est encore autorisée avec les mises en garde appropriées<sup>1</sup>.

Ajoutons qu'en 2005 et 2006 des extensions d'indications ont été autorisées, qui concernaient des associations officiellement autorisées avec d'autres antidiabétiques.

Une modification de l'information sur le médicament a toutefois été nécessaire en mars 2007 avec envoi d'une nouvelle HPC en raison de la suspicion d'un risque accru de fractures chez les femmes.

C'est également en 2007 que la mise en évidence de risques cardiovasculaires (événements ischémiques) a pour la première fois conduit à plusieurs adaptations de l'information sur le médicament selon les conclusions d'analyses présentant alors un faible niveau de preuve scientifique. Ces changements ont été communiqués dans l'HPC de septembre 2007 déjà mentionnée (avec les risques d'insuffisance cardiaque).

La même année, un débat public s'est engagé après la publication de Nissen, Wolski et al. (NEJM 2007;356:2457-71) d'une méta-analyse de 42 études contrôlées qui montrait des taux accrus d'infarctus du myocarde, sans élévation de la mortalité associée à la rosiglitazone. Depuis, ce sujet est régulièrement au centre de débats controversés dans les médias spécialisés et grand public et a pris une dimension politique majeure, en particulier aux Etats-Unis.

<sup>1</sup> Information actualisée avant la clôture de la rédaction: Une procédure de réexamen a été ouverte pour les préparations contenant de la pioglitazone en raison de nouvelles données confirmant la suspicion d'une incidence augmentée de cancer de la vessie chez les personnes sous traitement avec ces produits (v. chapitre V).

D'autres adaptations importantes de l'information sur le médicament, y compris la nouvelle contre-indication « syndrome coronarien aigu », ont été portées à la connaissance des professionnels de santé par le biais d'une nouvelle HPC qui leur a été adressée en octobre 2008.

La restriction de l'indication et la communication d'informations aux professionnels de santé et au grand public étaient pratiquement les seules mesures qui pouvaient être prises. Ajoutons qu'aucune des grandes autorités sanitaires dans le monde, y compris l'EMA (UE) et la FDA (Etats-Unis), ne considéraient à cette époque que le rapport bénéfices-risques était globalement négatif. Swissmedic considérait d'ailleurs aussi que les données alors disponibles étaient insuffisantes pour justifier un retrait du marché.

Mais en juin 2010, deux publications (Graham et al. dans le JAMA, analyse de cohortes rétrospective ; Nissen et al. dans Arch int Med, nouvelle méta-analyse) ont encore renforcé les doutes sur la sécurité. Le 9 juillet 2010, l'EMA, l'Agence européenne des médicaments, a donc ouvert une procédure de réévaluation du rapport bénéfices-risques. De son côté, la FDA américaine a procédé les 13 et 14 juillet 2010 à une audition publique, lors de laquelle un collège d'experts s'est prononcé majoritairement en faveur de restrictions radicales de l'utilisation et de la remise du médicament ; seule une minorité d'entre eux a voté pour un retrait complet du marché. Pour sa part, Swissmedic a ouvert une procédure de réexamen le 29 juillet 2010.

Le 23 septembre 2010, les décisions de l'EMA et de la FDA ont été rendues publiques simultanément, preuve de la très grande importance accordée à ce dossier. L'EMA a recommandé la suspension dans l'UE de l'autorisation de tous les produits ayant pour principe actif la rosiglitazone. En revanche, la FDA a décidé de laisser ces produits sur le marché américain, mais dans le cadre d'un programme d'accès restreint (restricted access program). La FDA a minutieusement examiné les nombreuses études épidémiologiques et les études cliniques randomisées et contrôlées, en procédant à des échantillon-

nages des données brutes de l'étude RECORD qui était considérée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché comme la plus favorable à son produit. RECORD est une vaste étude de non-infériorité ouverte, randomisée et contrôlée sur au moins 5 ans et dont le critère d'évaluation primaire combine « décès ou hospitalisations cardiovasculaires ». Cette étude n'a mis en évidence aucune augmentation du risque cardiovasculaire, mais présente certains problèmes. Elle suscite en outre d'importantes réserves sur les conclusions qu'il est possible d'en tirer en raison de son design ouvert et d'un faible taux d'événements. La FDA a par conséquent demandé à un comité indépendant d'effectuer un réexamen complet et une vérification des données.

Le 30 septembre 2010, Swissmedic ordonnait la suspension de l'autorisation de mise sur le marché qui entrait en vigueur le 1er décembre 2010. Une HPC a été envoyée dès le 4 octobre 2010 à tous les médecins et pharmaciens. Elle est parue peu après dans les organes de publication officiels. Le délai transitoire de deux mois a été consenti d'entente avec les sociétés suisses de diabétologie, afin de permettre une substitution ordonnée du médicament et d'éviter les risques liés à un arrêt précipité du traitement. Cette mesure était motivée principalement par le degré de risque de la substance et par la disponibilité d'un nombre suffisant d'alternatives thérapeutiques ; précisons qu'elle a été prise bien qu'il n'était toujours pas possible de disposer d'une évaluation définitive basée sur des résultats de recherche clinique avec un niveau de preuve aussi élevé que possible. Compte tenu de l'accumulation et de la cohérence des différents résultats d'étude, les doutes ont toutefois dépassé un niveau critique.

Le problème de fond a été largement débattu dans les principaux médias spécialisés : cet antidiabétique a été autorisé sur la base du critère habituel et largement utilisé du contrôle satisfaisant de la glycémie confirmé par la mesure du taux d'HbA1c. Ce n'est qu'ultérieurement que la suspicion de risque cardiovasculaire s'est renforcée. Le traite-

ment antidiabétique vise principalement à prévenir les complications à long terme comme l'augmentation du risque de maladies cardiovasculaires. Aussi ne peut-on dissocier ce problème de sécurité de l'efficacité. Il serait souhaitable, malgré les nombreux problèmes pratiques qui pourraient en découler, d'exiger pour l'autorisation des antidiabétiques que l'efficacité soit démontrée à l'aune de critères d'efficacité durs, tels que les événements cardiovasculaires. Une directive de la FDA relative à l'autorisation des antidiabétiques de type 2, rédigée en 2008, constitue d'ailleurs un premier pas dans cette direction.

### III: Rétrospective statistique 2010

#### VIGILANCE DES MÉDICAMENTS À USAGE HUMAIN : Statistiques des effets indésirables graves dus à des médicaments en Suisse

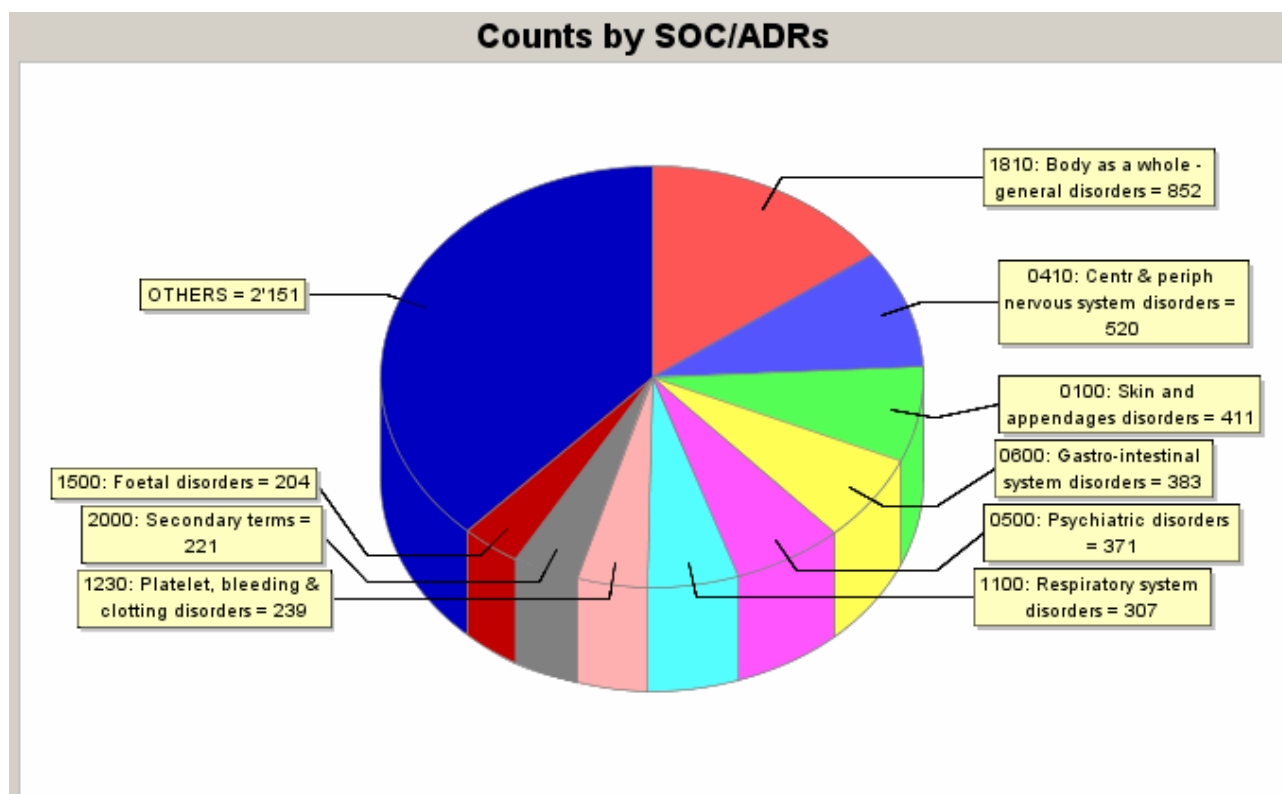
##### 1. Annonces des effets indésirables (EI) graves<sup>1</sup> réparties par Système de classe d'organes (System Organ Class, SOC)

De janvier à décembre 2010 (données enregistrées jusqu'au 28 février 2011 inclus), Swissmedic a saisi au total 4829 annonces d'EI dans sa banque nationale de données ; 3103 d'entre elles au moins concernaient des effets indésirables graves liés à des médicaments. Les effets indésirables sont considérés comme « graves » lorsqu'ils entraînent un décès, engagent le pronostic vital, entraînent une hospitalisation, des séquelles voire une invalidité irréversible, une anomalie congénitale et lorsque l'EI est considéré comme médicalement important.

La présente analyse n'inclut pas les annonces en cours de traitement, ni celles faisant suite à une vaccination contre la « grippe pandémique (H1N1) 2009 », qui sont colligées dans une banque de données distincte.

En moyenne, une annonce comporte 3,6 EI (EI non-graves inclus).

**Diagramme 1: Annonces d'EI graves réparties par Système de classe d'organes, 2010**



Comme mentionné sur le **diagramme 1**, la majorité des EI graves rapportés dans les 3103 annonces concernent les classes d'organes suivantes (SOC / terminologie des effets indésirables de l'OMS) :

- Corps dans son ensemble – troubles généraux
- Affections du système nerveux central et périphérique
- Affections de la peau et de ses annexes
- Affections du système gastro-intestinal
- Troubles psychiatriques
- Affections du système respiratoire
- Troubles de la coagulation
- « Termes secondaires »
- Affections fœtales

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

**Tableau 1 : Annonces d'EI reçues en 2010 réparties par degré de gravité et par annonceur (à Swissmedic)**

Sender Type	Death n (%)	Life Threatening n (%)	Hospita- lization n (%)	Disabling n (%)	Congenital Anomaly n (%)	Medically Important n (%)	Total n (%) Reports
<b>Total<sup>a)</sup></b>	<b>170 (5.5)</b>	<b>185 (6.0)</b>	<b>1236 (40.0)</b>	<b>113 (3.6)</b>	<b>7 (0.2)</b>	<b>1680 (54.0)</b>	<b>3103 (100)</b>
Direct report to Swissmedic by Health Profes- sional	0	1 (0.05)	1 (0.05)	0	0	0	<b>2 (0.1)</b>
Pharmaceutical Company	94 (3.0)	51 (1.6)	341 (11.0)	45 (1.4)	2 (0.1)	903 (29.1)	<b>1347 (43.4)</b>
Regional PV Center	76 (2.5)	133 (4.3)	894 (29.0)	68 (2.2)	5 (0.2)	776 (25.0)	<b>1753 (56.5)</b>
No Data	0	0	0	0	0	1	<b>1 (0.05)</b>

<sup>a)</sup> **Important** : Il convient de souligner qu'une annonce peut inclure plusieurs critères de gravité différents. C'est pourquoi le nombre total des annonces (3103 – 100 %) n'est pas égal au nombre d'annonces par degré de gravité.

Le **Tableau 1** comporte la répartition des 3103 annonces d'EI graves reçues par Swissmedic en 2010, envoyées dans 56,5 % des cas par les centres régionaux de pharmacovigilance et dans 43,4 % des cas par les entreprises pharmaceutiques. 54 % des annonces comportaient des EI médicalement importants, 6 % une situation pour laquelle le pronostic vital du patient était engagé avec hospitalisation dans 40 % des cas; dans 3,6 % des annonces, on a relevé des séquelles ou



une invalidité permanente et dans 0,2 % des cas une anomalie congénitale. Par ailleurs, 5,5% (n=170) de l'ensemble des annonces rapportaient un décès pour lequel l'imputabilité médicamenteuse était considérée comme probable dans 43,3 % des cas et possible dans 41,0 % des cas. Dans 15,7 % des cas, aucun lien de causalité n'a pu être établi.

## **2. Annonces d'effets indésirables graves de médicaments : mention dans l'information professionnelle sur le médicament<sup>2</sup> et cas d'interactions**

Dans 34 % des annonces d'EI (n=1050), un EI grave au moins était signalé qui n'était pas mentionné de manière adéquate dans l'information professionnelle sur le médicament en vigueur. Dans 156 cas (5 %), il s'agissait d'interactions ayant eu des conséquences graves sur la santé des patients.

Les EI graves non mentionnés ou décrits de manière insuffisante dans l'information professionnelle sur le médicament peuvent être des événements critiques, révélant un nouveau risque lié au médicament et donner alors lieu à des mesures appropriées telles que la publication d'une « Healthcare Professional Communications », une révision de l'information professionnelle et de celle destinée aux patients en vigueur en Suisse ou une réévaluation approfondie du rapport bénéfice-risque du médicament. Quant aux EI non graves, qui ne sont pas mentionnés dans l'information professionnelle sur le médicament, ils peuvent également donner lieu à des mesures, en particulier la mise à jour de l'information professionnelle et de celle destinée aux patients.

## **3. Annonces d'effets indésirables graves de médicaments classées par sexe et groupe d'âge**

- Sur les 3103 annonces d'EI graves reçues en 2010, 53 % (n=1638) concernaient des patientes et 38 % (n=1191) des patients. Dans 9 % (n=272) des cas, le sexe du patient n'était pas précisé.
- Près de trois quarts (73 %) des annonces concernaient des adultes / personnes âgées, 3,5 % des enfants / adolescents et 2,5 % des nouveau-nés / enfants en bas âge. Enfin, dans 21 % des cas, l'âge n'était pas précisé.

<sup>1</sup> Source : Banque de données de pharmacovigilance de Swissmedic

<sup>2</sup> Note : L'expression « EI non mentionné dans l'information sur le médicament » recouvre aussi les EI mentionnés de manière inadéquate.

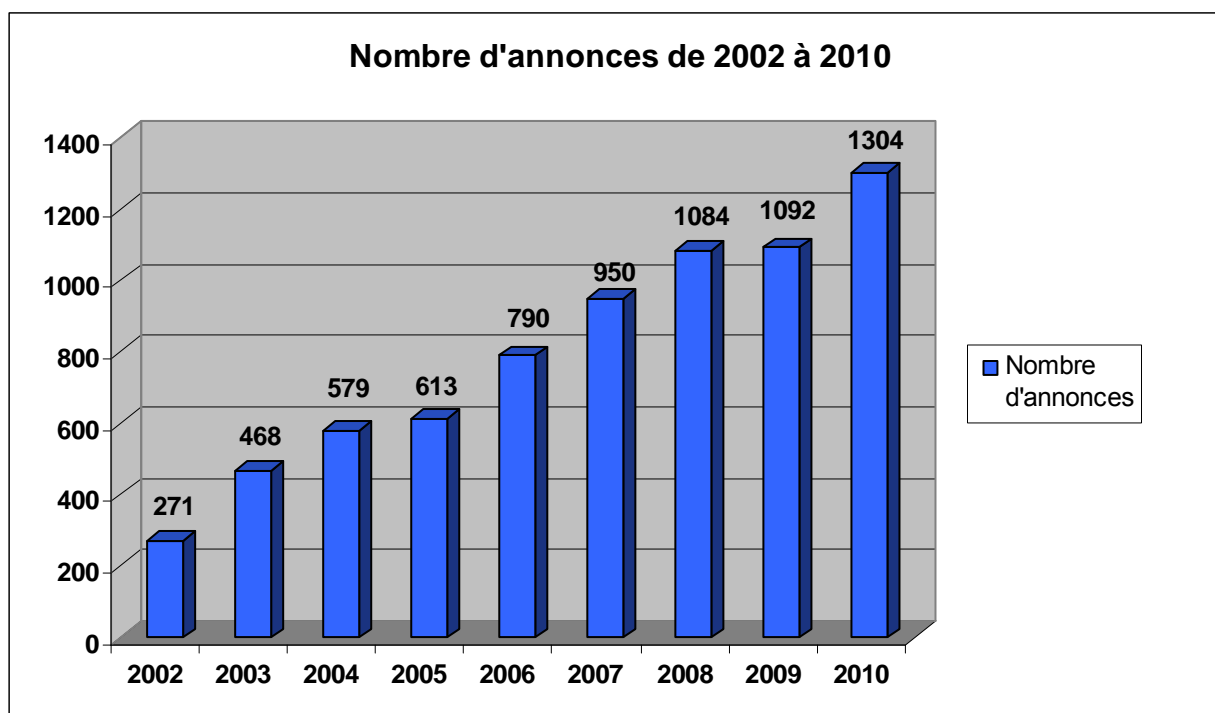
## HÉMOVIGILANCE

Le terme hémovigilance (HV) recouvre la saisie, l'annonce, l'analyse et l'évaluation des incidents transfusionnels suspectés, le but étant de définir des mesures permettant d'améliorer la qualité et la sécurité des transfusions. A cette fin, il est particulièrement important de dépister les incidents qui auraient pu être évités.

Les risques liés aux produits eux-mêmes ayant pu être considérablement réduits au cours de ces dernières décennies, ceux qui sont inhérents à l'utilisation des produits sanguins sont désormais au premier plan.

Le dépistage et l'annonce d'incidents transfusionnels supposent que les utilisateurs de composants sanguins disposent des connaissances correspondantes et soient attentifs à ces événements. Au fil des années, nous constatons une sensibilisation croissante du personnel hospitalier aux risques transfusionnels, comme l'attestent les chiffres en constante progression du nombre des annonces reçues.

**Diagramme 1 :**

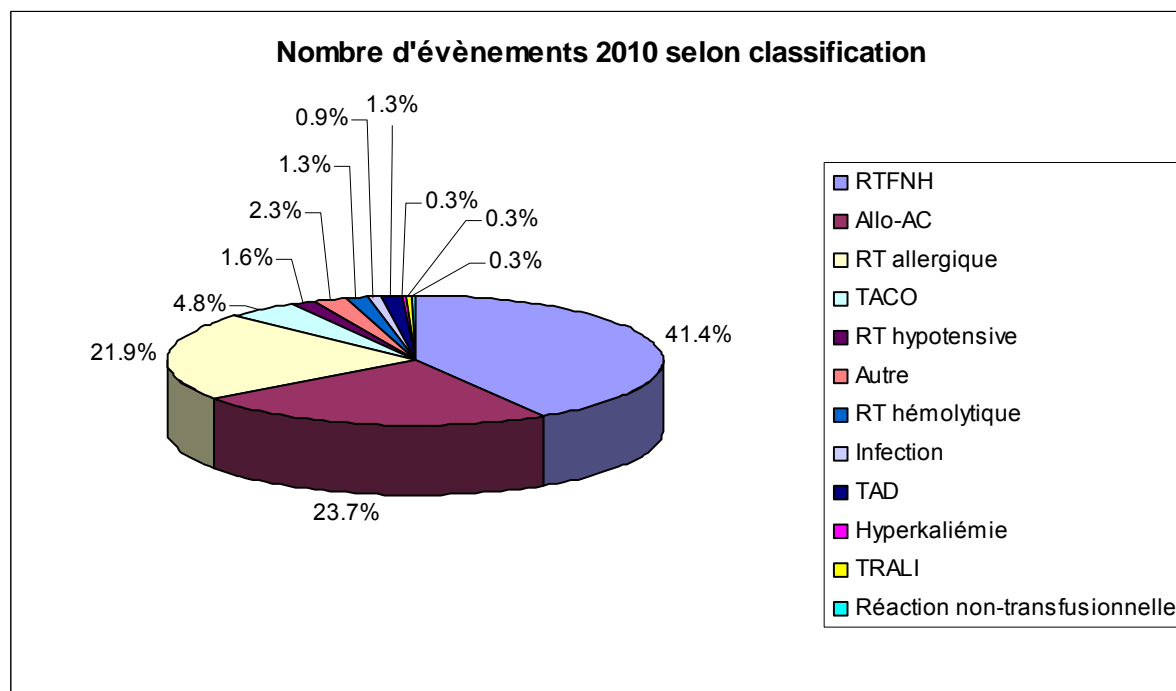


Le taux d'annonces global pour la Suisse (nombre d'annonces pour 1000 transfusions) était en 2010 de 3,25 (soit environ 1 annonce pour 300 transfusions). A noter que la fréquence des annonces reste très variable parmi les quelque 200 hôpitaux qui effectuent des transfusions.

**Tableau 1 : Nombre des réactions transfusionnelles (RT) annoncées en 2010, par type et par fréquence**

Type de réaction transfusionnelle	Nombre de cas
RT fébriles non hémolytiques, RTFNH	388
Allo-immunisation	222
RT allergique	205
Surcharge volémique (transfusion associated circulatory overload, TACO)	45
RT hypotensive	15
Autres	22
RT hémolytique, RTH	12
Infection	8
Dyspnée associée à une transfusion, (transfusion associated dyspnoea, TAD)	12
Hyperkaliémie	3
TRALI (transfusion related acute lung injury)	3
Réaction non transfusionnelle	3
<b>Nombre total de réactions transfusionnelles</b>	<b>938 (y.c. 12 doublons)</b>

**Diagramme 2 : Pourcentage des réactions transfusionnelles annoncées en 2010**



Comme l'illustrent le **Tableau 1** et le **Diagramme 2**, les 3 types de RT les plus fréquents représentent à eux seuls plus de 85 % des réactions transfusionnelles annoncées. Les autres types d'incidents surviennent rarement, d'où la nécessité d'être d'autant plus attentif afin de les diagnostiquer de manière fiable.

Un lien de cause à effet jugé certain ou probable (« high imputability ») a pu être établi entre la transfusion et la réaction dans 63 % de toutes les RT annoncées.

### Degré de gravité des incidents survenus en 2010:

57 % des événements annoncés présentant un « haut degré d'imputabilité » (« high imputability ») n'étaient pas graves et n'ont pas laissé de séquelles durables. 38 % étaient graves ou ont laissé des séquelles durables. Enfin, 5 % des annonces concernaient des incidents potentiellement mortels. Mais en 2010, aucun incident à « haut degré d'imputabilité » ayant entraîné un décès n'a été enregistré.

Les annonces d'IBCT (« incorrect blood component transfused ») et de quasi-erreurs (Near-Miss, NM) ont été saisies séparément des RT. Ainsi, en 2010, 41 IBCT ont été annoncées (dont 2 ont été annulées) et 337 NM ont été signalées, d'où une nette augmentation du nombre des annonces par rapport à l'année précédente (2009 : IBCT 34, Near-Miss 275).

Les réactions transfusionnelles présentant une « haut degré d'imputabilité » précitées et le nombre des produits sanguins transfusés chaque année en Suisse permettent de calculer les risques transfusionnels actuels et de comparer certaines catégories.

### Principaux risques transfusionnels

VIH	1:3'400 000 dons <sup>1)</sup>
VHC	1:3'200 000 dons <sup>1)</sup>
VHB	1:170 000 dons <sup>1)</sup>
Septicémie due à une contamination bactérienne du produit	1:11 000 concentrés plaquettaire (CP) <sup>2)</sup>
IBCT	1:20 000 <sup>3)</sup> transfusions
RT allergique sévère	1:20 000 <sup>3)</sup> transfusions
TRALI	1:140 000 <sup>4)</sup> (2002-2007) 1:400 000 <sup>5)</sup> (2008-2010)
TACO	1:14 000 <sup>3)</sup> transfusions
RT hémolytique	1:80 000 <sup>3)</sup> transfusions

1) Centre de Référence Nationale pour les infections transmises par le sang et les produits sanguins, 2010

2) Données suisses d'hémovigilance 2005–2010

3) Données suisses d'hémovigilance 2010

4) Données suisses d'hémovigilance 2002–2007

5) Données suisses d'hémovigilance 2008–2010

## Mesures préventives

Concernant les risques transfusionnels énumérés dans le tableau ci-dessus, les mesures suivantes (qui s'appuient également sur les données nationales d'hémovigilance) visant à renforcer la sécurité transfusionnelle ont pu être prises en Suisse (présentées par ordre chronologique) :

### TRALI

Depuis le 1er janvier 2007, le plasma destiné à la transfusion provient exclusivement de donneurs masculins (et de donneuses qui certifient ne jamais avoir été enceintes ou dont les tests de dépistage des anticorps anti-HLA et anti-HNA sont négatifs). Les cas de TRALI provoqués par ces anticorps (c'est-à-dire TRALI d'origine immunologique) peuvent être évités grâce à cette mesure, d'où une probable baisse du risque correspondant.

### Transmission du virus de l'hépatite B

Parmi les infections virales transmissibles par voie transfusionnelle systématiquement dépistées, c'est l'hépatite B qui présente actuellement le risque le plus élevé, avec une incidence d'environ 1:170 000 dons de sang. Pour réduire ce taux, un dépistage supplémentaire de tous les dons à l'aide de techniques d'amplification génomique (NAT) (avec une limite de détection  $\leq 25$  UI/ml) a été introduit.

### Contamination bactérienne des CP

Le procédé Intercept d'inactivation des agents pathogènes sera appliqué dès le milieu de l'année 2011 à tous les CP fabriqués en Suisse. Cette mesure permettra d'éviter de manière fiable une contamination bactérienne symptomatique de CP pour tous les groupes de patients.

En mars/avril 2011 un autre séminaire consacré aux « Etapes critiques du processus de la transfusion », a été organisé auquel ont pris part 45 personnes. Cette manifestation a été pour elles une formidable plate-forme d'échange d'expériences.

Enfin, Swissmedic présentera le 9 septembre 2011 au matin le volet Hémovigilance du congrès annuel « Swisstransfusion 2011 » du STS CRS (Service de transfusion sanguine de la Croix-Rouge suisse) et de l'ASMT (Association Suisse de Médecine Transfusionnelle) organisé à Fribourg les 8 et 9 septembre.

De plus amples informations seront mises en ligne en temps utile sur le site web de Swissmedic à ces deux adresses :

<http://www.swissmedic.ch/aktuell/00051/01249/index.html?lang=fr> et

<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00159/00160/00438/index.html?lang=fr>

ou sur le site web de Swisstransfusion : [www.swisstransfusion.ch](http://www.swisstransfusion.ch)

**NEUF : VACCINOVIOLANCE****Synthèse des annonces des effets indésirables suspectés liés à une vaccination en Suisse au cours des dix dernières années (2001–2010)****Contexte**

Parce qu'elle permet de surveiller et de prendre rapidement les mesures qui s'imposent en cas de doute sur la sécurité d'un vaccin, la vaccinovigilance est un élément essentiel de tout programme de vaccination. Depuis 1988, l'obligation d'annoncer les effets indésirables suspectés de médicaments est inscrite dans la législation suisse. Jusqu'en juin 2001, l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) et le Centre suisse de pharmacovigilance étaient tous deux en charge de la réception des annonces spontanées d'effets indésirables suspectés survenant après une vaccination (AEFI). L'analyse des annonces reçues entre 1988-1990<sup>1</sup> et 1991-2001<sup>2</sup> ont d'ailleurs été publiées.

La responsabilité de la surveillance des AEFI a ensuite été transférée à Swissmedic, Institut suisse des produits thérapeutiques, dès son entrée en fonction en 2001. Ainsi, en Suisse, la vaccinovigilance est du ressort de l'instance nationale de contrôle des produits thérapeutiques, qui est indépendante à la fois de l'Autorité nationale de santé publique, des recommandations vaccinales émises et des programmes de vaccination définis.

Une vue d'ensemble du système suisse de pharmacovigilance ainsi que le formulaire d'annonce d'effets indésirables suspectés à adresser à un centre régional de pharmacovigilance sont disponibles en ligne sur le site [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) → Surveillance du marché → Annonces d'effets indésirables (Pharmacovigilance).

**Synthèse**

La présente synthèse des annonces d'AEFI reçues entre 2001 et 2010 inclut des données sur les vaccins contre la grippe *non-pandémique* enregistrées dans la banque de données de pharmacovigilance de Swissmedic. Rappelons qu'une évaluation spécifique de la surveillance des vaccins contre la grippe pandémique a été publiée en 2010<sup>3</sup>. En conséquence, par « tous » les vaccins, il est fait référence dans le présent document à la totalité des vaccins autorisés en Suisse, à l'exception de ceux contre la grippe pandémique (H1N1) 2009.

De 2001 au 13 décembre 2010 (date limite de réception des annonces), Swissmedic a enregistré 1565 annonces spontanées faisant état de 4615 AEFI, soit 2,9 AEFI en moyenne par annonce. Environ 35 millions de doses de vaccins administrées en routine ont été distribuées à la population suisse au cours de la période 1991-2001<sup>2</sup> et il est probable que ce chiffre pour la période 2001–2010 soit dépassé du fait de l'augmentation de la population et de l'introduction et du développement de programmes de vaccination en routine.

On constate au vu du **Diagramme 1** que le nombre annuel d'annonces a globalement augmenté jusqu'en 2009. En 2009, 630 annonces ont été reçues pour l'ensemble des vaccins, dont plus de la moitié (371) concernaient ceux contre la grippe pandémique. En 2010, 351 annonces d'AEFI ont été enregistrées, celles concernant les vaccins contre la grippe pandémique étant plus nombreuses que les annonces reçues pour tous les autres vaccins.

Quant au **Diagramme 2**, il compare par groupes d'âge et sexe le nombre d'annonces relatives à l'ensemble des vaccins confondus reçues sur deux périodes : 2001–2005 et 2006–2010. Ainsi, on observe globalement une hausse du nombre d'annonces spontanées d'AEFI dans tous les groupes d'âges, et en particulier un doublement du nombre d'AEFI rapportées chez les adolescents et les adultes au cours de la deuxième période, qui s'explique par l'introduction de la vaccination en routine contre la méningite à méningocoque et le papillomavirus humain (VPH) chez les adolescentes. La croissance de la population (+7,3 % en 10 ans) concourt elle aussi en partie à la hausse du nombre d'annonces. De plus, les vaccins récemment autorisés et les nouveaux groupes de population-cible ont conduit à la mise en place de nouveaux programmes de vaccination et probablement contribué à ce phénomène, de même qu'une plus grande prise de conscience tant dans la population que chez les professionnels de santé de la nécessité d'annoncer les effets indésirables suspectés de médicaments. Au cours de la seconde période, c'est-à-dire entre 2006 et 2010, les annonces concernaient davantage les femmes que les hommes, aussi bien chez les adolescents que chez les adultes, ce qui est sans doute dû au fait que le premier programme de vaccination ne s'adressait qu'aux personnes de sexe féminin. En effet, le vaccin contre le VPH a été autorisé en Suisse en 2007 et intégré en 2008 au programme de vaccination des filles et des jeunes femmes de moins de 20 ans ; il a été également proposé jusqu'à l'âge de 26 ans, après évaluation individuelle.

Le **Diagramme 3** illustre le nombre d'annonces d'AEFI classées par sous-groupes de vaccins et par degré de gravité. Précisons que le nombre de doses administrées pour chaque vaccin n'est pas disponible, si bien que ce diagramme n'indique pas quel vaccin est associé au plus grand nombre d'AEFI (pour 100 000 doses). Une annonce est classée comme « grave » dès lors qu'elle fait état d'un décès, d'une hospitalisation rendue nécessaire/prolongée, d'une incapacité persistante ou significative, d'une mise en danger de la vie du patient ou d'une anomalie congénitale. Par ailleurs, on entend par « médicalement important » toute annonce qui ne peut être considérée comme grave, mais qui rapporte un événement médicalement significatif. Enfin, toutes les autres annonces ont été jugées comme « non graves » (par exemple, effets indésirables attendus ou bénins, suivis d'une guérison). Sur les 1565 annonces spontanées reçues, 52,9 % étaient non graves, 25,2 % étaient médicalement importantes et 21,9 % avaient des conséquences plus graves (p. ex. hospitalisation).

Le **Diagramme 4** offre une vue d'ensemble des 1565 annonces réparties par système de classe d'organes (System Organ Classes, SOC). Les cinq SOC les plus fréquemment concernées par les AEFI étaient : Organisme dans son ensemble (Body as a Whole), Système nerveux central et périphérique (Central & Peripheral Nervous System), Réactions au point d'injection (Application Site Disorders), Peau et annexes cutanées (Skin and Appendages) et Troubles gastro-intestinaux (Gastro-intestinal System Disorders). Les événements indésirables classés dans le groupe « Autres » (Others) ne sont pas spécifiés plus avant. Le **Tableau 1** indique les dix AEFI les plus fréquemment signalées pour tous les vaccins : fièvre, réaction au point d'injection, céphalées, éruption cutanée, nausées, myalgies, vomissements, vertiges, arthralgies, œdèmes. Enfin, le **Tableau 2** résume les dix AEFI les plus fréquemment rapportées qui ont été considérées comme graves ou médicalement importantes. Il convient d'observer que les deux tableaux sont très semblables, même si les AEFI neurologiques classées comme graves étaient plus nombreuses que celles considérées comme médicalement importantes.

Sur les 54 personnes ayant présenté des convulsions à la suite de vaccins, 40 avaient complètement récupéré ou étaient en voie de récupération, 7 n'avaient pas récupéré et on ignorait l'issue pour 7 d'entre elles au moment de l'envoi de l'annonce. De nombreuses convulsions étaient par ailleurs associées à de la fièvre. Sur les 33 jeunes enfants ayant souffert de « convulsions fébriles » et fait l'objet d'une annonce, 31 avaient complètement récupéré ou étaient en voie de récupé-

ration, 1 n'avait pas récupéré et on ignorait l'issue pour l'un d'entre eux au moment de l'envoi de l'annonce, aucune donnée de suivi n'ayant ensuite été transmise.

Sur les 37 annonces de paralysie ou de parésie qui faisaient état chacune en moyenne de 1,4 AEFI, 18 faisaient état d'une paralysie faciale, 14 d'une parésie, 4 d'une hémiparésie et 3 d'une encéphalite. Parmi ces 37 personnes, 24 avaient pleinement récupéré ou étaient en phase de récupération, 8 n'avaient pas récupéré et on ignorait l'issue pour 5 d'entre elles au moment de l'envoi de l'annonce. Les annonces spontanées considérées comme « graves » ou « médicalement importantes » faisant état d'AEFI neurologiques étaient très souvent associées à une encéphalite à tique et aux vaccins antigrippaux. Sur la période de dix années sous revue (n'apparaît pas dans le **Tableau 2**), 9 annonces spontanées signalaient un syndrome de Guillain-Barré survenu après l'administration de différents vaccins, 5 cas s'étant produits après une vaccination contre la grippe saisonnière.

Le **Diagramme 5** indique les trois principaux systèmes de classes d'organe par groupe de vaccins. Les expositions pendant ou avant la grossesse sont classées dans la catégorie SOC « Anomalies fœtales ». Pour ce qui est des vaccins contre la rubéole, les cas d'anomalies fœtales étaient associés à deux expositions pendant la grossesse, à 2 expositions avant la grossesse et à une interruption médicale de grossesse. Aucune anomalie congénitale n'a en revanche été rapportée en tant qu'AEFI secondaire à une exposition à un vaccin contre la rubéole.

Au total, 20 décès ont été rapportés entre 2001 et 2010. Une analyse minutieuse et approfondie est toujours nécessaire pour déterminer les causes d'un décès et une relation de causalité avec le vaccin ne peut être établie sans diagnostic confirmé et des investigations complètes visant à identifier d'autres causes possibles. Une relation chronologique entre un événement indésirable grave et la vaccination peut par conséquent être une pure coïncidence, étant donné qu'il y a un taux attendu d'événements qui vont se produire naturellement, sans exposition à un vaccin. Toutes les annonces de décès font l'objet d'une analyse pour obtenir le maximum d'informations possible. Sur les 20 annonces, une seule était considérée comme une conséquence directe de la vaccination. Il s'agissait d'un enfant ayant reçu un vaccin vivant atténué contre le BCG, qui a ensuite développé une infection disséminée par le BCG qui, malgré le traitement entrepris, a entraîné le décès. Il s'est par la suite avéré que cet enfant avait une immunodéficiência congénitale rare suspectée, mais qui n'avait pas été diagnostiquée avant la vaccination. Par ailleurs, trois annonces ont été jugées « possiblement » liées à la vaccination, et ce notamment en raison du manque d'informations disponibles. Un jeune enfant ayant reçu la série complète d'injections contre l'infection à *S. pneumonia* a développé une infection invasive à *S. pneumonia*. Malheureusement, l'information sur le sérotype de la bactérie n'était pas disponible. On ignore donc s'il y avait discordance ou concordance avec les sérotypes vaccinaux et donc une inefficacité vaccinale potentielle. Le deuxième cas concerne une adolescente qui n'avait pas terminé sa série de vaccinations contre l'encéphalite à tique et qui n'était donc que partiellement immunisée lorsqu'elle a été mordue par une tique ; elle a ensuite développé cette pathologie avérée et en est décédée. Le dernier cas était celui d'un homme en bonne santé âgé de 75 ans, qui présentait une insuffisance cardiaque modérée qui est décédé brutalement. Enfin, l'analyse des seize autres annonces a conclu à une causalité « improbable » (quatre cas de mort subite du nourrisson et douze annonces expliquées par d'autres causes médicales, telles qu'un cancer connu, des pathologies cardiaques, pulmonaires ou neurologiques, un anévrisme aortique ou un suicide).

Au cours de ces dix dernières années, plusieurs signaux de sécurité concernant des vaccins ont été étudiés en Suisse. Ils provenaient de la base de données de pharmacovigilance de Swissmedic et de sources internationales (autres autorités sanitaires ou titulaires d'autorisations de mise sur le marché). En matière de pharmacovigilance, Swissmedic entend par « signal » tout nouveau risque suspecté ou nouvel aspect pertinent qui nécessite d'être analysé en détail dans la perspec-



tive de la mise en place éventuelle de mesures visant à minimiser les risques. A titre d'exemple, citons l'accumulation d'annonces faisant état de paralysies faciales après administration d'un vaccin antigrippal par voie nasale au cours de l'hiver 2000/2001, qui a conduit au retrait du marché du produit ; les données épidémiologiques issues d'une étude cas-témoins menée ultérieurement ont renforcé l'hypothèse d'un lien de causalité entre cet AEFI et le produit<sup>4</sup>. Autre exemple : en 2005, un vaccin hexavalent (contre le tétanos, la diphtérie, la polio, l'*Haemophilus influenzae*, la coqueluche et l'hépatite B) a été retiré du marché en raison de la faible efficacité vaccinale du composant hépatite B du produit. Du fait d'un nombre considérable d'AEFI neurologiques associées à l'encéphalite à tique, ce problème a été analysé de manière approfondie et l'étiquetage de ces vaccins a été modifié en Suisse en 2009. Enfin, plusieurs cas incluent des signaux de sécurité en lien avec la qualité, qui ont entraîné des contrôles de certains lots pour y déceler d'éventuels défauts de qualité et pour établir le cas échéant un lien de causalité entre un lot déterminé de vaccins et une série ou une augmentation du nombre d'annonces d'AEFI.

## Conclusions

Entre 2001 et 2010, un total de 1565 annonces spontanées d'effets indésirables liées aux vaccins non pandémiques ont été reçues, d'où un taux d'annonces spontanées très faible au regard des dizaines de millions de personnes à qui des vaccins ont été administrés en Suisse au cours de cette décennie. Il n'en reste pas moins que la sous-déclaration des AEFI demeure un problème récurrent du système d'annonce spontané. Swissmedic entend sensibiliser davantage la population et les professionnels de santé à l'importance des annonces, afin qu'elles soient non seulement plus nombreuses, mais aussi de meilleure qualité et plus complètes. Ainsi, des efforts ont été faits pour améliorer la déclaration des numéros de lots dans les annonces d'AEFI suspectés, ce qui permet de mener des investigations au niveau de la production et de réaliser des analyses en cas de nécessité. Enfin, depuis 2010, Swissmedic a mis en place au sein de son Human Medicines Expert Committee, un comité consultatif d'experts scientifiques et cliniques spécialisés dans les produits thérapeutiques, des réunions périodiques et *ad hoc* afin de passer en revue les questions d'actualité dans le domaine de la vaccinovigilance.

## Références

1. Bundesamt für Gesundheit. Impfkomplicationen – Meldungen von zeitlich mit Impfungen assoziierten Symptomen. BAG Bulletin 1993;13:236-43.
2. Schumacher Z, Bourquin C, Heininger U. Surveillance for adverse events following immunization (AEFI) in Switzerland – 1991-2001. Vaccine;28(24):4059-64.
3. Swissmedic. Abschlussbericht: Analyse der Datenbank PaniFlow® über vermutete unerwünschte Wirkungen nach Impfungen gegen die "pandemische Grippe (H1N1) 2009" in der Schweiz, Juli 2010. <http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/01315/index.html?lang=fr>.
4. Mutsch M, Zhou W, Rhodes P, Bopp M, Chen RT, Linder T, et al. Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland. N Engl J Med 2004;350(9):896-903.

Diagramme 1 : Nombre d'annonces annuelles d'AEFI en Suisse, 2001–2010

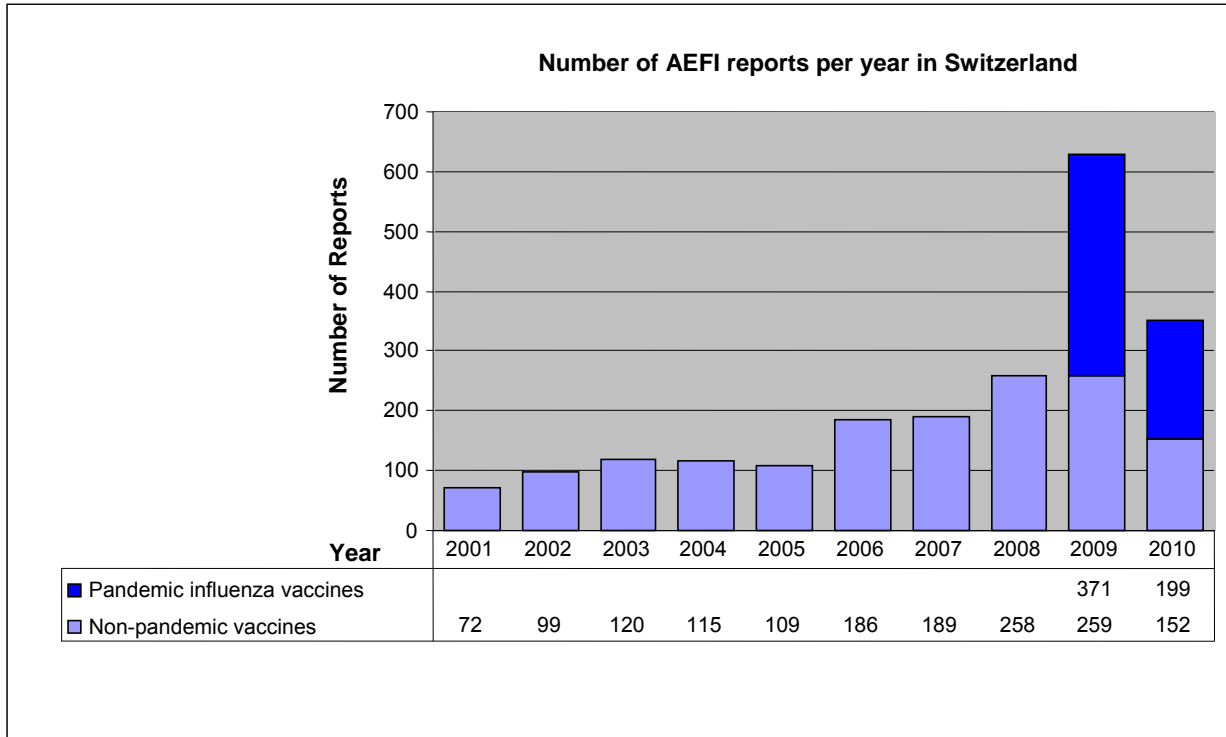
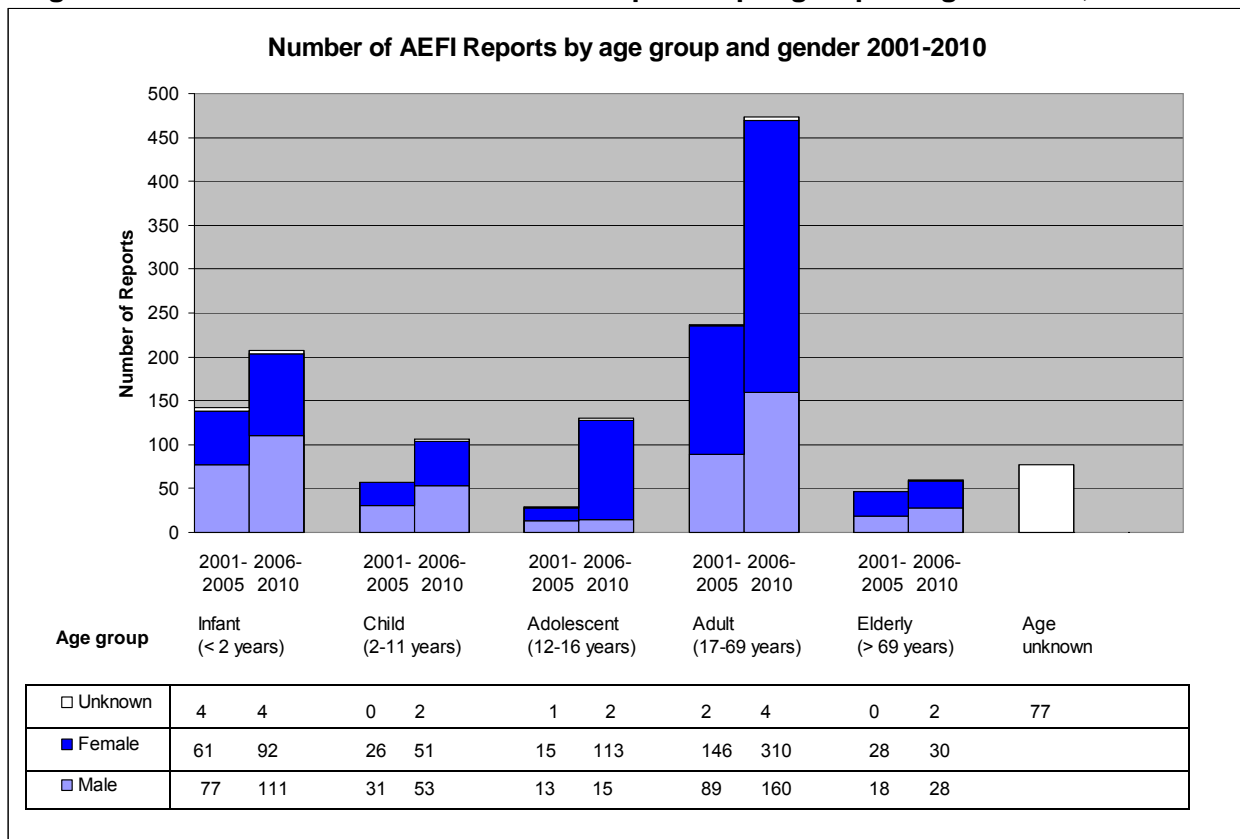
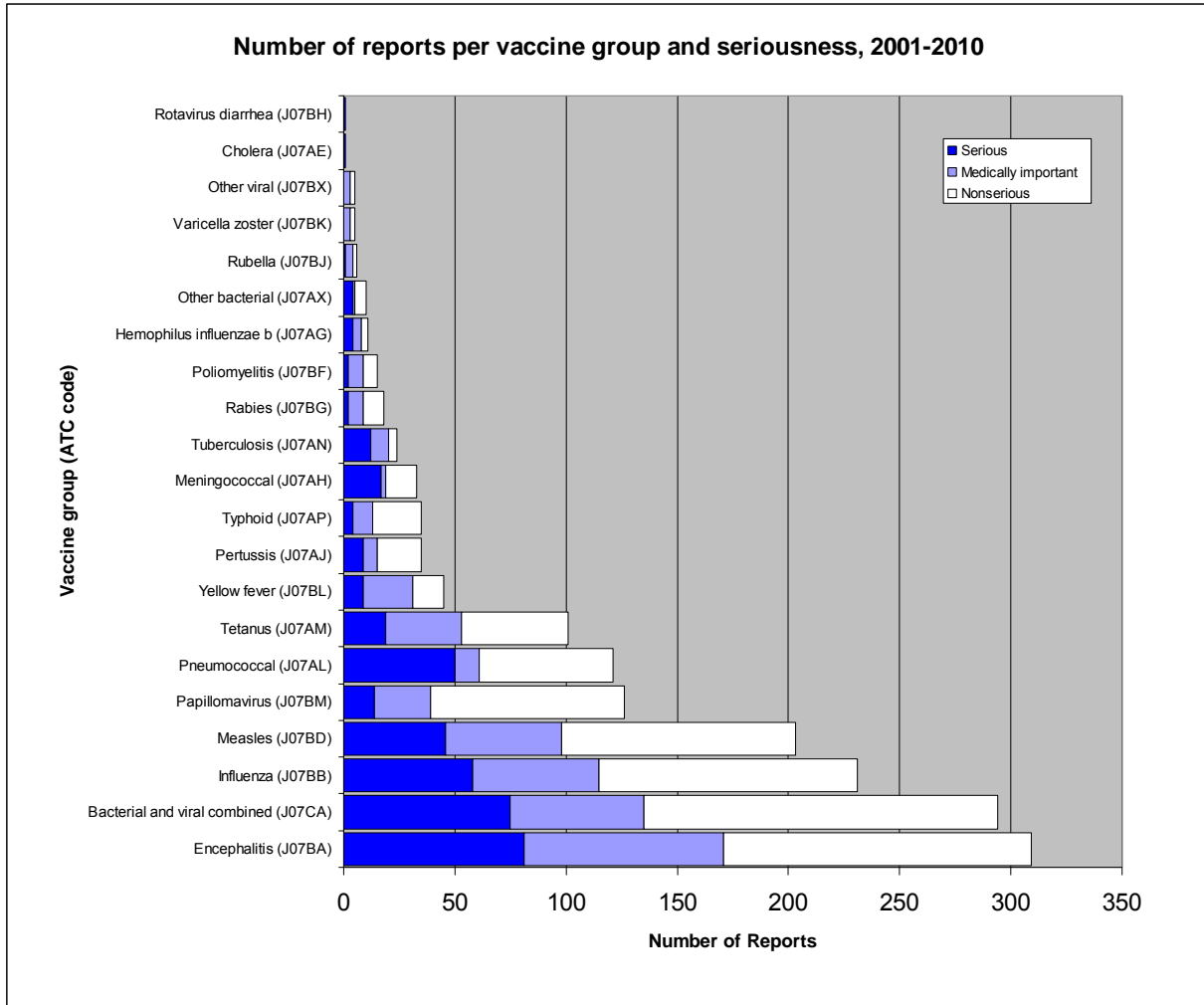


Diagramme 2 : Nombre d'annonces d'AEFI réparties par groupe d'âge et sexe, 2001–2010

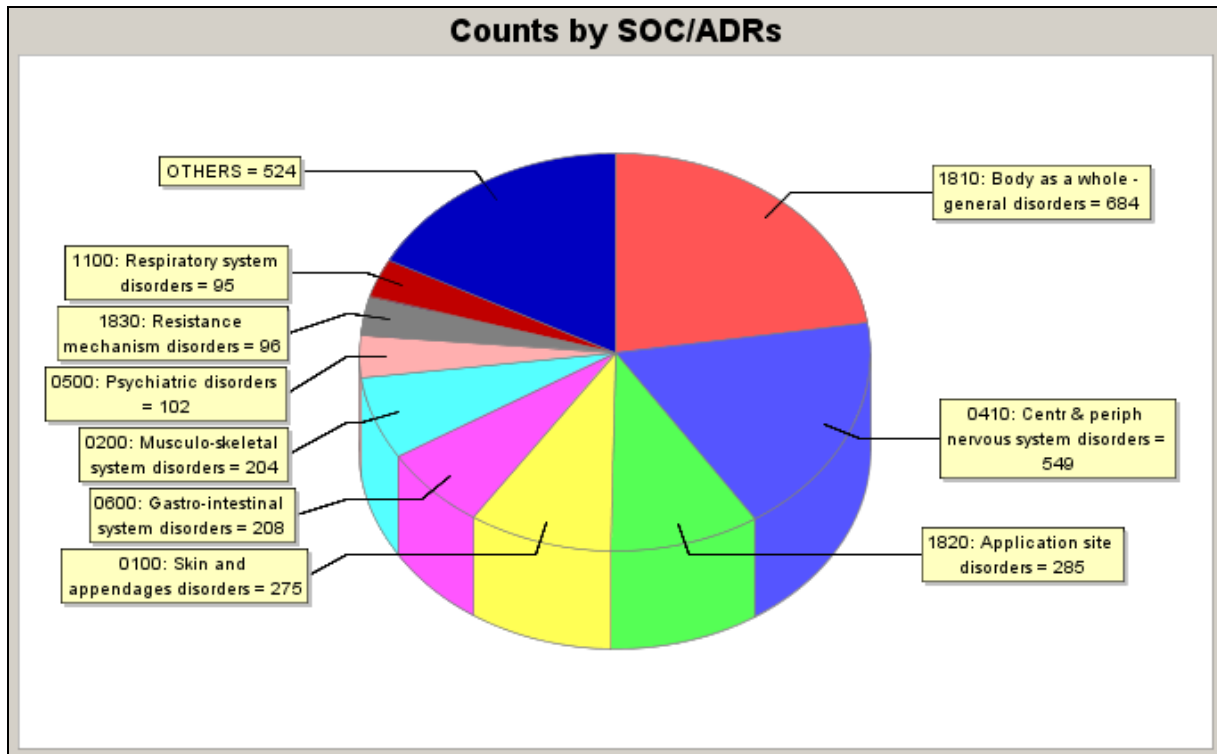


**Diagramme 3 : Nombre d’annonces d’AEFI réparties par groupe de vaccins et degré de gravité, 2001–2010**

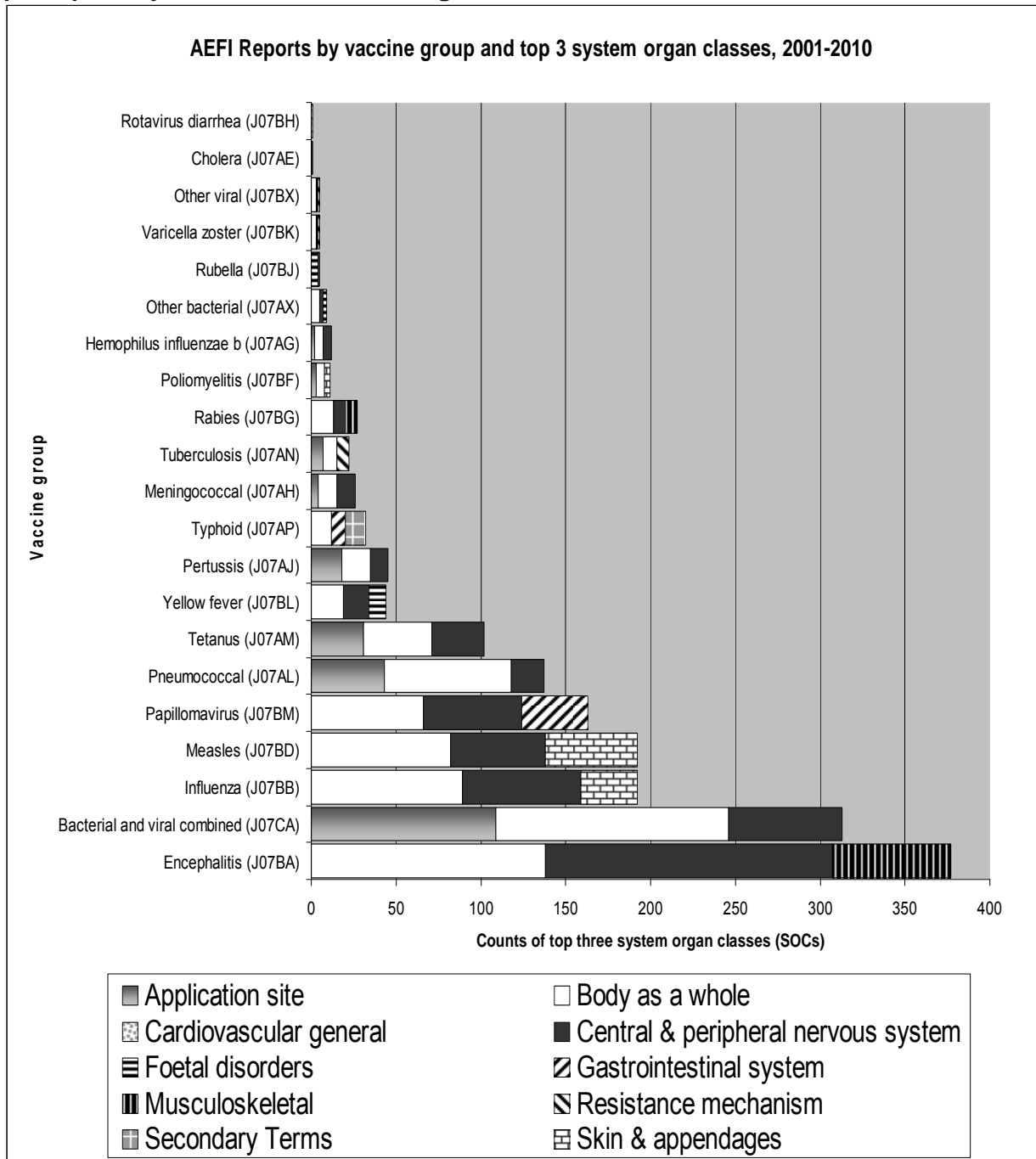


La base de données est structurée selon le système de classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) des médicaments de l’OMS, J07 désignant le sous-groupe des vaccins. Le code ATC J07BA attribué aux vaccins contre l’encéphalite inclut les vaccins contre l’encéphalite à tiques et ceux contre l’encéphalite japonaise. Quant au code J07CA “Bacterial and viral vaccines, combined”, il regroupe différentes associations de vaccins multivalents contre les toxoïdes du tétanos/de la diphtérie, l’*Haemophilus influenzae de type b*, la poliomyélite, la coqueluche et/ou l’hépatite B.

**Diagramme 4 : Nombre d'annonces d'AEFI en Suisse par système de classes d'organes, 2001–2010**



**Diagramme 5 : Nombre d’annonces d’AEFI réparties par groupe de vaccins et pour les 3 principaux systèmes de classes d’organe, 2001–2010**



**Tableau 1 : Les 10 AEFI les plus fréquemment signalés pour tous les vaccins, 2001–2010**

Adverse event	System Organ Class	Number of Reports
Fever	Body as a Whole	297
Injection site reaction	Application site disorder	261
Headache	Central & Peripheral Nervous System	163
Rash	Skin and Appendages	143
Nausea	Gastrointestinal System	102
Muscle aches (myalgia)	Musculoskeletal System	92
Vomiting	Gastrointestinal System	70
Dizziness	Body as a Whole	68
Joint pains (arthralgia)	Musculoskeletal System	62
Swelling (oedema)	Body as a Whole	63

**Tableau 2 : Les 10 AEFI les plus fréquemment rapportés comme « graves » ou « médicalement importants », 2001–2010**

Adverse event	System Organ Class	Number of Reports
Fever	Body as a Whole	129
Injection site reaction	Application site disorder	69
Headache	Central & Peripheral Nervous System	61
Rash	Skin and Appendages	55
Convulsions	Central & Peripheral Nervous System	54
Swelling (oedema)	Body as a Whole	63
Paralysis	Central & Peripheral Nervous System	37
Muscle aches (myalgia)	Musculoskeletal System	34
Fever convulsions	Central & Peripheral Nervous System	33
Drug exposure in pregnancy	Foetal disorders	29

## VIGILANCE DES MÉDICAMENTS À USAGE VÉTÉRIINAIRE

Au cours de l'année 2010, 160 annonces d'effets indésirables ont été reçues, ce qui représente une forte hausse par rapport à 2009 (environ 20 %). Sur les deux années 2009-2010, l'augmentation cumulée s'établit donc à 48 %. A l'instar des années précédentes, la majorité des annonces ont été envoyées par des distributeurs ou des fabricants (83 annonces, soit 52 % du nombre total d'annonces). Elles portaient essentiellement sur des événements qui avaient initialement été annoncés par des vétérinaires praticiens aux titulaires des autorisations. Mais, en vertu des articles 34 et 35 de l'ordonnance sur les médicaments (OMéd), les titulaires des autorisations sont tenus de transmettre ces annonces à Swissmedic dans des délais prescrits. 25 % des annonces (40) nous sont parvenues directement des praticiens, tandis que les derniers 23 % des annonces émanaient de détenteurs d'animaux (3 %, 5 annonces), d'autorités (également 3 %, 5 annonces) et du Centre Suisse d'Information Toxicologique (CSIT) sis à Zurich (17 %, 27 annonces).

### Vue d'ensemble par espèces animales et classes de médicaments

Le **Tableau 1** donne une vue d'ensemble de la répartition des annonces reçues par espèces animales. Soulignons que les proportions sont comparables à celles des années précédentes : les petits animaux, dont font partie les chiens et chats, constituent en effet toujours le plus grand groupe (chiens : 88 annonces ; chats : 33 annonces). Suivent par ordre décroissant les vaches et les veaux (27 annonces) et les porcs (5 annonces). Pour toutes les autres espèces, moins de 5 annonces ont été reçues sur toute l'année. Le **Tableau 2** présente quant à lui la répartition des annonces par classes de médicaments (selon le système ATCvet) qui est très semblable à celle des années précédentes : les réactions les plus fréquemment déclarées ont été observées suite à l'administration d'antiparasitaires (48 annonces, 30 % du nombre total) ou d'anti-infectieux (29 annonces, 18 % du nombre total).

### Prise de comprimés à croquer en quantités excessives

En 2010, les anti-inflammatoires non stéroïdiens arrivent pour la première fois en troisième position (ATCvet QM), avec 23 annonces (14 %). Nombre de ces cas annoncés par le CSIT décrivent la prise d'une dose excessive par des chiens et quelques chats et ont tous été enregistrés lors de conseils prodigués par téléphone, puis transmis sous 15 jours à Swissmedic, conformément à une convention contractuelle. Au moment des contacts téléphoniques, la plupart des animaux ne présentaient pas de symptômes et avaient même déjà vomi les comprimés avalés. La prise de doses excessives s'explique par les efforts déployés par les fabricants pour améliorer l'acceptation des comprimés par les petits animaux, notamment en y introduisant des arômes. Outre le terme « arômes » figurant dans la déclaration des composants, ce type de comprimés est associé à des désignations telles que « comprimés à croquer », « flavour » ou « comprimés à base de levures ». Grâce aux arômes ajoutés, l'acceptation est telle que de nombreux chiens (et aussi quelques chats) associent les comprimés à une récompense et les recherchent activement. De plus, certaines préparations anti-inflammatoires sont vendues en grands conditionnements (p. ex. 100 comprimés), car elles servent au traitement à long terme de pathologies chroniques. Ainsi, si un chien parvient à trouver la boîte, à l'ouvrir ou à la déchirer avec ses dents ou si des comprimés se trouvent hors de leur boîte ou du blister, l'animal peut en avaler des quantités énormes. Le cas le plus extrême enregistré en 2010 était celui d'un chihuahua de 6 kg qui avait avalé 20 comprimés contenant chacun 100 mg de carprofène, d'où une dose 83 fois supérieure à celle recommandée,

qui est de 4 mg/kg ! Les autres surdosages se situaient entre 5 et 80 fois la dose recommandée. L'évolution des cas ayant fait l'objet des annonces n'est que très rarement connue. Le CSIT a cependant constaté empiriquement que des surdosages uniques, même massifs, sont plutôt bien supportés. Le traitement en pareils cas est déterminé en fonction des symptômes : si les comprimés ont été avalés depuis peu de temps et que le chien ne les a pas vomis, il est possible de provoquer un vomissement par l'administration d'apomorphine. Il est également possible de donner du charbon actif, de veiller à une bonne hydratation et de corriger le cas échéant l'équilibre acide-base. Enfin, pour protéger la muqueuse gastrique, il est possible d'administrer du misoprostol, un analogue synthétique de la prostaglandine E<sub>2</sub>.

### Effets indésirables de médicaments reconvertis

En médecine vétérinaire, on entend par « reversion » l'utilisation d'une préparation chez une autre espèce ou dans une autre indication que celles autorisées. 15 annonces d'effets indésirables suspectés survenus après administration de préparations reconverties ont été envoyées, dont 11 concernant des cas de réactions allergiques après injection intraveineuse d'associations amoxicilline-acide clavulanique chez des chiens, qui ont été envoyées par l'hôpital vétérinaire de Zurich. Les préparations concernées sont destinées à un usage chez l'être humain et ont été utilisées faute de médicament vétérinaire similaire pour cette voie d'administration. Les réactions décrites, telles que l'urticaire, l'œdème des paupières, l'œdème facial, la tachypnée et la tachycardie sont survenues dans un contexte de manifestations allergiques. Après de premiers cas de ce type observés avec une première préparation, les vétérinaires traitants ont décidé d'utiliser une autre préparation qui n'a cependant pas apporté l'amélioration escomptée, étant donné que la deuxième préparation était un générique de la première ne contenant aucun excipient et donc identique à celle-ci. Aussi tous les effets indésirables ont-ils été considérés comme une réaction allergique à l'amoxicilline ou à l'acide clavulanique. Ces principes actifs peuvent en effet tous deux déclencher des réactions. De récentes publications font état de réactions d'hypersensibilité à l'acide clavulanique survenues chez l'être humain, qui se manifestent sous forme d'urticaire, d'anaphylaxie ou d'exanthème maculopapulaire<sup>1</sup>. Aucune publication similaire relevant du domaine de la médecine vétérinaire n'a pu être trouvée et l'incidence précise de telles allergies chez les petits animaux reste inconnue.

### Analyse du lien de causalité

Un lien de causalité entre l'administration et la réaction a pu être considéré dans 16 % des annonces comme « probable » et comme « possible » dans 33 % des cas. Par ailleurs, dans 41 % des annonces, les informations fournies étaient insuffisantes pour établir un tel lien, et il a même pu être clairement exclu dans 10 % des annonces.

### Effets indésirables de vaccins vétérinaires

En sus des annonces relatives à des médicaments vétérinaires autorisés par Swissmedic, 261 annonces d'effets indésirables liés à des vaccins vétérinaires ont été adressées au service compétent de l'IVI (Institut de Virologie et d'Immunoprophylaxie, sis à Mittelhäusern, qui est l'autorité compétente en matière d'autorisation et de surveillance). 179 de ces annonces concernaient des réactions survenues suite à la vaccination contre la maladie de la langue bleue chez les ruminants,

<sup>1</sup> Sanchez-Morillas et al.: Selective allergic reactions to clavulanic acid: a report of 9 cases, *J Allergy Clin Immunol*, 126: 177-179, 2010; José-Torres et al.: Clavulanic acid can be the component in amoxicillin-clavulanic acid responsible for immediate hypersensitivity reactions, *J Allergy Clin Immunol*, 125: 502-505, 2010



qui a eu lieu dans le cadre d'une campagne organisée par la Confédération, alors que 82 autres réactions faisant suite à l'administration de plusieurs autres vaccins ont été signalées.

Aucune analyse plus approfondie de ces annonces n'a été faite à ce jour

**Tableau 1 : Annonces reçues en 2010, classées par espèce animale**

<b>Espèce animale</b>	<b>Nom- bre</b>	<b>% du nombre total</b>
Chien	88	55 %
Chat	33	20 %
Cheval / âne	3	2 %
Vache / veau	27	17 %
Mouton	1	1 %
Porc	5	3 %
Volaille	1	1 %
Animaux domestiques, animaux de zoo	2	1 %
<b>Total</b>	<b>160</b>	<b>100 %</b>

**Tableau 2 : Annonces reçues en 2010, classées selon le code ATCvet. Le code QZ est fictif et regroupe les EI survenus avec des préparations reconverties (c'est-à-dire utilisées chez une espèce animale / dans une indication non autorisée)**

<b>Groupe de médicaments selon le système ATCvet</b>	<b>Nombre d'annonces (en % du nombre total)</b>
QA : Tractus gastro-intestinal	10 (6 %)
QB : Sang et organes hématopoïétiques	1 (1 %)
QC : Système cardiovasculaire	3 (2 %)
QD : Dermatologie	1 (1 %)
QG : Système urogénital, hormones sexuelles	3 (2 %)
QH : Préparations hormonales (sauf les hormones sexuelles et dérivés d'insuline)	12 (7 %)
QJ : Anti-infectieux	29 (18 %)
QL : Préparations antinéoplasiques et immunomodulatrices	4 (3 %)
QM : Système musculo-squelettique	23 (14 %)
QN : Système nerveux	5 (3 %)
QP : Antiparasitaires	48 (30 %)
QR : Système respiratoire	3 (2 %)
QS : Organes sensoriels	3 (2 %)
QV : Divers	1 (1 %)
« QZ » : Préparations reconverties	15 (9 %)
Produits enregistrés par l'ALP, produits de soins à usage vétérinaire,...	1 (1 %)
<b>Total</b>	<b>160 (100 %)</b>

## IV: Congrès

### DI A EuroMeeting de la Drug Information Association 28–30 mars 2011 à Genève

#### Extraits choisis des présentations sur la sécurité des médicaments

##### Session 0808 : Médicaments pour les femmes enceintes et allaitantes

- Présidence de session : Viveca Odling, PDCO, Adjunct Professor of Obstetrics and Gynaecology, University of Uppsala; Senior Expert, Medical Products Agency (MPA), Sweden : « **Surveillance of use of medicines during pregnancy – The Swedish Medical Birth Register as an example** »

Le registre médical des naissances (Medical Birth Register, MBR) comprend tous les enfants nés en Suède : environ 100 000 par an depuis 1973. Des copies de tous les dossiers médicaux sont envoyées pour analyse à l'Office suédois de la santé (National Board of Health). L'enregistrement de l'usage de médicaments pendant la grossesse a commencé en 1994. Cette base de données contient actuellement des informations sur l'exposition aux médicaments d'environ 1,4 million de nouveau-nés. Seule l'exposition au cours du premier trimestre de la grossesse est disponible pour être analysée : 24 % des femmes enceintes ont pris des médicaments pendant leur premier trimestre de grossesse.

**Conclusions** : L'expérience suédoise est concluante pour ce qui est de l'exposition en début de grossesse. En revanche, il est plus difficile de tirer du MBR des informations adéquates et fiables sur l'exposition au cours des derniers trimestres de la grossesse. D'autres études sont par conséquent nécessaires pour étudier les effets des médicaments pris en fin de grossesse.

- Klaus Olejniczak, Preclinical Assessor, Director and Professor (retired), Germany : « **Pre-clinical Aspects of Medicines During Pregnancy** »

Des données de haute qualité et relatives à plus de 1000 grossesses exposées, collectées de préférence de manière prospective, sont nécessaires pour démontrer que le risque de malformation est inférieur à un facteur deux par rapport au risque de malformation spontané.

## Integration of human and animal data (risk)

Human data	Animal data Effects present	Animal data No effects
Demonstrated malformations	Proven risk in humans	Proven risk in humans
Suspected malformations	Strong suspicion of risk in humans	Risk is possible in humans
No or less than 300 outcomes and no increase	Risk is possible in humans, not confirmed	Malformative risk unlikely in humans, but low evidence
Between 300 and 1000 outcomes and no increase	Malformative risk unlikely in humans, but low evidence	Malformative risk unlikely in humans with moderate to substantial evidence
At least 1000 outcomes and no increase	Malformative risk unlikely in humans with strong evidence	Malformative risk unlikely in humans with strong evidence

- Eva Jirsova, M.D., Pharmacovigilance Unit, State Institute for Drug Control, Czech Republic :  
« **Assessment of Safety of Medicines during Breastfeeding** »

La quasi-totalité des médicaments passent dans le lait maternel.

Principes d'étiquetage : Les justifications des recommandations devraient être fournies. Lorsque l'interruption de l'allaitement maternel est recommandée, la raison devrait en être donnée.

### Commentaires de Swissmedic :

- L'imposante quantité de données issues du registre suédois des naissances (MBR) n'est probablement pas encore exploitée de manière optimale. Lors des futures publications sur les risques liés à la prise de médicaments pendant la grossesse, il conviendra de regarder si les auteurs font des comparaisons avec le MBR ;
- Certains experts souhaitent que les données figurant dans l'information sur le médicament soient justifiées de manière adéquate, tant pour ce qui est des restrictions d'utilisation et des contre-indications que pour l'approbation éventuelle d'une utilisation pendant la grossesse et l'allaitement ;
- La quasi-totalité des principes actifs passent dans le lait maternel. Les avantages attribués à l'allaitement maternel sont généralement subordonnés à la sécurité. Il en va également ainsi du point de vue juridique. Or, il n'est presque jamais fait mention des risques liés au sevrage médicamenteux ;
- Swissmedic soutient les efforts déployés pour que les données figurant dans l'information sur le médicament soient étayées par les justifications correspondantes.

## La problématique des contrefaçons de médicaments

La problématique de la prolifération des contrefaçons de médicaments dans le monde entier a été abordée lors du sommet annuel de la DIA qui s'est tenu à Genève. Selon des estimations fiables, jusqu'à 700 000 personnes sont décédées ces dernières années dans les pays en développement suite à la prise d'antipaludéens et d'antituberculeux contrefaits. Même si, en Europe, les retraits du marché de médicaments importants contrefaits ont été rares jusqu'à présent et si, en Suisse, aucun médicament contrefait n'a été découvert à ce jour dans les canaux de distribution légaux, le problème se pose néanmoins ici aussi. Ainsi, en Suisse, l'importation de médicaments illégaux par des particuliers constitue la source de préoccupation majeure.

De fait, les patientes et patients suisses commandent de plus en plus de médicaments de qualité douteuse sur Internet. D'après les actions coup de poing menées ces dernières années par Swissmedic en collaboration avec les autorités douanières, on estime à au moins 50 000 par an le nombre d'envois illégaux destinés à des particuliers résidant en Suisse. Il faut encore y ajouter quelque 50 000 importations de produits en petites quantités<sup>1</sup>. Outre des stimulants de la fonction érectile, il s'agit le plus souvent d'anabolisants hormonaux, de médicaments amaigrissants ainsi que d'autres médicaments soumis à ordonnance, tels que des somnifères, des contraceptifs et des antalgiques. Citons également les médicaments prétendument « naturels » ou « d'origine 100 % végétale » ou certains compléments alimentaires qui contiennent souvent des principes actifs soumis à ordonnance non déclarés dans la composition du produit.

Les analyses de laboratoire effectuées par Swissmedic sur les médicaments saisis confirment que la qualité des médicaments achetés sur Internet est souvent médiocre, la moitié d'entre eux étant même d'une qualité si mauvaise qu'ils en sont dangereux pour la santé de leurs utilisateurs. Il s'avère également qu'il s'agit souvent de contrefaçons, c'est-à-dire de médicaments dont les indications quant à la provenance ou à la composition sont délibérément erronées. Ainsi, ces produits ne contiennent souvent aucun principe actif ou un principe actif autre que celui déclaré ou encore des quantités trop faibles ou au contraire trop fortes de principe actif. Enfin, ils sont fabriqués dans des conditions non contrôlées et ne font l'objet d'aucun test clinique.

Des analyses réalisées dans nos laboratoires sur de nombreux produits amaigrissants dits « naturels » ont montré que ceux-ci contiennent souvent de fortes doses non déclarées de sibutramine ou d'autres principes actifs soumis à ordonnance. Une étude menée en Allemagne confirme d'ailleurs ces observations : l'analyse de 17 hospitalisations dues à des EI annoncés entre 2005 et 2008 aux centres de toxicologie de Göttingen et de Fribourg a en effet montré que chacune des capsules présentées comme d'origine purement végétale contenait en fait le double de la dose journalière maximale de sibutramine<sup>2</sup>. Or, l'autorisation de médicaments contenant de la sibutra-

<sup>1</sup> L'importation par des particuliers de médicaments destinés à leur usage personnel est autorisée par le droit sur les produits thérapeutiques. Elle est donc légale, pour autant que la quantité importée corresponde à un mois de traitement. Cette disposition prévue au départ pour les étrangers venant en séjour touristique en Suisse est de plus en plus utilisée aussi par des citoyens suisses pour se procurer des médicaments soumis à ordonnance qu'ils commandent sur Internet dans des pays étrangers. Rappelons que l'importation de grandes quantités de médicaments ou de stupéfiants sans ordonnance correspondante est par contre illégale.

<sup>2</sup> Müller, Dieter; Weinmann, Wolfgang; Hermanns-Clausen, Maren (2009): Chinese slimming capsules containing sibutramine sold over the Internet: a case series. - *Deutsches Ärzteblatt international*; Vol. 106, No. 13, p. 218-22 (<http://goedoc.uni-goettingen.de/goescholar/handle/1/5791>)

mine a été suspendue l’an dernier en Suisse et dans l’UE en raison des risques cardiovasculaires associés à cette substance.

Par ailleurs, un réseau international de lutte contre la criminalité pharmaceutique a régulièrement transmis à Swissmedic des informations sur des contrefaçons découvertes ayant entraîné des effets indésirables graves. Au vu de la quantité relativement importante de médicaments achetés par des particulier sur le Net, il est important que le corps médical envisage la prise de médicaments importés comme cause possible d’effets indésirables ou d’incidents inattendus. En conséquence, il est impératif d’annoncer tous les cas suspects à Swissmedic, même si des médicaments non autorisés ou importés illégalement sont à l’origine d’un EI.

## Résumé de présentation

### **Session 0306 : L’imputabilité du produit : comment améliorer les performances des moyens actuels (L. Abenheim)**

Il n’existe pas actuellement de méthode idéale pour déterminer l’imputabilité médicamenteuse d’évènements indésirables. La recherche dans les bases de données électroniques actuelles (type VigiFlow gérée par l’UMC), ne permet pas d’effectuer une surveillance en temps réel. Par ailleurs, les bases de données prospectives mises en place pour la collecte de données cliniques en temps réel sont inappropriées lorsque les évènements indésirables sont rares et en cas de délai important entre la prise médicamenteuse et le déclenchement de la maladie. Enfin, il faut prendre en compte les facteurs environnementaux, le fait que les annonces faites par les patients eux-mêmes sont sujettes à caution (oublis d’éléments importants et autres biais) et que les prescriptions médicales ne prennent en compte ni la compliance du patient, ni l’utilisation éventuelle de médicaments non soumis à prescription (OTC).

C’est pourquoi un système original a été développé depuis 2008 par la « London School of Hygiene and Tropical Medicine » en Angleterre, l’Inserm en France et l’université Mc Gill au Canada : la « Pharmacoepidemiologic General Research eXtension » ou PGRx permettant d’appliquer systématiquement la méthode cas-témoins.

L’objectif est ici d’effectuer :

- une surveillance : collecte systématique d’évènements indésirables incidents
- une évaluation du risque relatif : comparaison avec des contrôles sélectionnés dans les panels de référence
- une évaluation bénéfice-risque : évènements positifs et négatifs estimés par rapport au même panel de référence

facilitant l’établissement de « Risk Management Plans », permettant de répondre rapidement aux alertes et d’effectuer des « Risk-Benefit Management Plans ».

En pratique, on maintient ici en permanence une base de données actualisée concernant 14 maladies dont 9 maladies auto-immunes (sclérose en plaques, Guillain Barré, diabète de type 1, maladie de Basedow, thyroïdites auto-immunes, polyarthrite rhumatoïde, lupus, myosites, purpura

thrombopénique idiopathique), l'infarctus du myocarde, la torsade de pointe, les atteintes hépatiques aiguës, la tentative de suicide et la dépression. Ainsi, un réseau de centres spécialisés a été mis en place en France, Grande-Bretagne et au Canada, où l'on a collecté prospectivement des cas incidents de 14 à 79 ans présentant les pathologies identifiées. Des définitions de cas spécialement adaptées à l'épidémiologie attribuées par des experts, ont été développées. Parallèlement et indépendamment on a collecté en médecine générale des patients « témoins » dont certains pourront être sélectionnés pour des comparaisons par appariement aux cas. Les cas et les témoins font l'objet d'un interrogatoire approfondi et standardisé, portant sur 300 médicaments et vaccins et sur les facteurs de risque suspectés ou connus de ces maladies. Des données sur l'histoire médicale et les prescriptions sont collectées auprès des médecins traitants des cas et des témoins. A ce jour, un pool de plusieurs milliers de témoins potentiels qui se sont prêtés à un interrogatoire approfondi a été collecté en médecine générale.

Les résultats obtenus sont intéressants. A titre d'exemple, nous sont présentés les résultats d'une enquête sur l'imputabilité du vaccin anti-H1N1 dans la survenue du syndrome de Guillain Barré (on a ainsi pu rapidement éliminer une imputabilité vaccinale). Lors d'une deuxième présentation, on a pu montrer comment réduire l'influence des facteurs environnementaux (BMI, période durant laquelle le BMI est augmenté, diabète gestationnel, marqueurs biologiques) lors de l'analyse épidémiologique du cancer du sein chez les femmes diabétiques.

PGRx constitue donc une base de données très utile pour la recherche sur certaines maladies rares ainsi que pour la surveillance des médicaments et vaccins.

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

[Rapport final concernant le Registre d'expositions au vaccin Celtura pendant la grossesse](#)

28.06.2011

[Nimésulide et atteintes hépatiques graves - Swissmedic rappelle les conditions correctes d'utilisation](#)

24.06.2011

[HPC – Incidence accrue de cancer de la vessie sous médicaments contenant de la pioglitazone \(Actos®, Competact®\)](#)

20.06.2011

[Suspension de l'utilisation des médicaments contenant de la pioglitazone \(Actos®, Competact®\) en France dès le 11 juillet 2011](#)

10.06.2011

[Lutte contre la contrefaçon de produits médicaux: Le Conseil fédéral approuve une nouvelle convention du Conseil de l'Europe](#)

10.06.2011

[HPC Caninsulin ad us. vet. – contamination de la chaîne de fabrication](#)

09.06.2011

[Résultats d'analyse alarmants: Nouveaux chiffres sur des produits amincissants dangereux vendus sur Internet](#)

06.06.2011

[Exemples de produits amincissants supposés végétaux mais en partie dangereux](#)

05.06.2011

[HPC - 52089 Permax \(Pergolid\) : renoncement à l'autorisation de mise sur le marché dès le 30 septembre 2011](#)

30.05.2011

[HPC - Topiramate \(Topamax®\) : Risque de fente labio-palatine en cas d'exposition pendant la grossesse - Mise à jour de l'information sur le médicament : contre-indications, mises en garde et précautions, grossesse/allaitement](#)

24.05.2011

[HPC – Efient® \(prasugrel\) – Réactions d'hypersensibilité incluant des réactions avec angioedème – Mise à jour de l'information sur le médicament \(Mise en garde et précautions, effets indésirables\)](#)

11.05.2011

[Traduction française du Code des Swissmedic Expert Committees](#)

09.05.2011

[HPC Anzemet® \(dolasetron\) – retrait du marché de la forme orale à 200 mg le 15 mai 2011 en raison du risque de troubles du rythme liés à la prolongation de l'intervalle QT](#)

29.04.2011

[HPC Zerit® \(stavudine\) : Restriction de l'indication et mise en garde complémentaire](#)

29.04.2011

[Actualisation des informations concernant le vaccin influenza \(H1N1\) 2009 pandémique \(Pandemrix®\) et la narcolepsie](#)

20.04.2011

[Lasix 250mg Précipitations de la substance active et de l'excipient \(furosemidum\)](#)

15.04.2011

[VIVAGLOBIN® \(subkutanes Immunglobulin-Präparat\) und Risiko von Thromboembolien](#)

05.04.2011

[Au Japon, il est possible d'utiliser à nouveau les vaccins Prevenar® et ActHIB®](#)

04.04.2011

[Entrée en vigueur du Supplément 7.1 de la Pharmacopée Européenne](#)

01.04.2011

[Gel de Kétoprofène \(Fastum® Gel\) et photoallergie](#)

31.03.2011



[Événements thromboemboliques sous VIVAGLOBIN®, solution injectable d'immunoglobulines administrée par voie sous-cutanée : la FDA demande l'envoi d'une Health Professional Communication](#)

18.03.2011

[Rotarix® Mise à jour concernant les invaginations intestinales \(intussusceptions\) s'appuyant sur des données intermédiaires issues d'une étude australienne](#)

15.03.2011

[Traitement du VIH par abacavir: une nouvelle méta-analyse ne montre pas de risque augmenté d'infarctus du myocarde](#)

11.03.2011

[Vaccins Prevenar® et ActHIB®: suspension momentanée au Japon](#)

07.03.2011

[L'Agence européenne des médicaments et Swissmedic prolongent leur accord relatif à l'échange d'informations](#)

14.02.2011

[Poursuite de l'augmentation des importations illégales de médicaments](#)

04.02.2011

[Prise de position de Swissmedic sur les articles et reportages diffusés dans les médias au sujet de l'Afssaps et du Mediator \(Mediaval\)](#)

27.01.2011

[Information actuelle sur l'utilisation d'Avastin® en cas de cancer du sein](#)

17.12.2010

La liste complète se trouve au niveau de l'adresse suivante:

<http://www.swissmedic.ch/aktuell/00003/index.html?lang=fr>

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

► Le formulaire d'EI peut maintenant être rempli électroniquement :

[MU101\\_20\\_001f\\_FO Annonce d'effets indésirables suspectés d'un médicament \(EI\)](#)

## Contact

Si vous avez des commentaires, des questions ou des suggestions en relation avec la publication, veuillez s.v.p. utiliser les adresses suivantes : [eva.eyal@swissmedic.ch](mailto:eva.eyal@swissmedic.ch) et/ou [helena.bill@swissmedic.ch](mailto:helena.bill@swissmedic.ch).

## La rédaction :

Eva Eyal, Tippi Mak, Thomas Munz, Helena Bill

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