

Sécurité du médicament en Suisse

Sélection de cas issus des centres régionaux de pharmacovigilance

Dr méd. Stefan Weiler^a, Ph.D.; PD Dr méd. Anne B. Taegtmeyer^b, Ph.D.; Dr méd. Sabine Müller^c; Dr pharm. Victoria Rollason^d, Ph.D.; Dr méd. Françoise Livio^e; PD Dr méd. Alessandro Ceschi^{a,f}; Prof. Dr méd. Gerd A. Kullak-Ublick^a; pour la collaboration CRPV suisse

^a Regionales Pharmacovigilance-Zentrum Zürich, Klinik für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, UniversitätsSpital Zürich und Universität Zürich

^b Regionales Pharmacovigilance-Zentrum, Klinische Pharmakologie & Toxikologie, Universitätsspital Basel

^c Regionales Pharmacovigilance-Zentrum, Universitätsklinik für Nephrologie, Hypertonie und Klinische Pharmakologie, Inselspital Bern

^d Centre régional de pharmacovigilance, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève

^e Centre régional de pharmacovigilance et Swiss Teratogen Information Service STIS, Division de pharmacologie clinique, Lausanne CHUV

^f Centro regionale di farmacovigilanza, Servizio di farmacologia e tossicologia clinica EOC, Ospedale Regionale di Lugano

Outre l'efficacité d'un nouveau médicament, c'est également la sécurité des substances qui est étudiée de manière aussi approfondie que possible avant que ne soit délivrée l'autorisation de mise sur le marché. Cependant, c'est seulement une fois le médicament sur le marché, lorsqu'il a été administré à un échantillon de population bien plus important et non sélectionné, que des effets indésirables plus rares peuvent être révélés.

Sécurité du médicament en Suisse

La principale méthode d'identification des effets indésirables (EI) médicamenteux est le système de déclaration spontanée: les EI sont systématiquement collectés et saisis dans le cadre de la pharmacovigilance. Cette surveillance continue a pour objectif de réduire les risques liés aux médicaments. Tout comme dans la pratique clinique quotidienne, cela consiste à soupeser le bénéfice souhaité et le poids des risques potentiels que présente un traitement médicamenteux. A partir d'un faible nombre de cas bien documentés, des mesures visant à réduire les risques et des décisions rapides quant à la protection des patients peuvent parfois déjà être prises.

Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) sont chargés du recensement, de l'évaluation et de la documentation des déclarations d'EI ainsi que de leur saisie codée dans la base de données. Les déclarations majeures à valeur de signal sont transmises rapidement au Centre national de pharmacovigilance de Swissmedic. Les retours, y compris les conseils à l'annonceur primaire, sont également assurés par les CRPV.

Jusqu'à la fin de l'année 2015, six CRPV dans l'ensemble de la Suisse étaient chargés par Swissmedic de recueillir les déclarations d'EI des professionnels, patients et consommateurs et de les traiter selon les instructions. En avril 2015, un appel d'offres OMC (selon l'Organisa-



tion mondiale du commerce) a été émis par Swissmedic pour ces prestations de pharmacovigilance. Tous les CRPV de Suisse ont reproposé leurs services dans le cadre de la sécurité du médicament et leurs réponses à l'appel d'offres ont été prises en compte. L'attribution des prestations de service en matière de pharmacovigilance est revenue au service de pharmacologie et toxicologie cliniques des hôpitaux universitaires de



Stefan Weiler

Zurich, Bâle, Berne, Genève et Lausanne, ainsi qu'à l'association d'hôpitaux EOC (Ente Ospedaliero Cantonale) dans le Tessin. Ainsi, le système de pharmacovigilance suisse tel que nous le connaissons, qui s'était historiquement construit de cette manière et qui a fait ses preuves, se trouve consolidé pour les années à venir. Dans le présent article sont présentées des déclarations d'EI ayant une valeur de signal pertinente, c'est-à-dire en rapport avec des thématiques actuelles dans la sécurité des médicaments, issues des différents CRPV suisses. Il s'agit de véritables déclarations de pharmacovigilance: des cas cliniquement pertinents, éducatifs, instructifs ou hors du commun, à valeur de signal.

Bâle: le rivaroxaban

Hémorragie digestive sous rivaroxaban en cas d'insuffisance rénale avec administration concomitante d'amiodarone

Un patient de 70 ans est hospitalisé en urgence pour chutes récidivantes. Celles-ci surviennent chaque fois avec prodrome (léger vertige, sensation de chaleur de plus en plus importante) et présyncope. En outre, le patient ne s'est que peu alimenté et hydraté en raison d'une absence d'appétit et d'un affaiblissement, et il a récemment constaté des traces de sang dans les selles. Les examens de laboratoire révèlent un taux de créatinine à 142 mmol/l (eGFR 43 ml/min/1,73 m²) et une hémoglobine à 90 g/l. L'hémorragie du tractus gastro-intestinal inférieur a cessé à l'arrêt du Xarelto®; une coloscopie réalisée dans la foulée n'a révélé aucune anomalie. D'autres diagnostics posés sont ceux d'une cardiopathie arythmogène et coronarienne avec fibrillation auriculaire paroxystique ainsi qu'une bronchopneumopathie chronique obstructive de classification Gold II. Traitement médicamenteux au moment de l'hospitalisation: Xarelto® (rivaroxaban) 20 mg/jour, amiodarone 200 mg/jour, Aldactone® (spironolactone), atorvastatine, Duodart® (tamsulosine/dutastéride), Seroquel® (quétiapine; la nuit), Seretide® (salmétérol/fluticasone), Spiriva® (tiotropium).

L'hémorragie constatée au niveau du tractus gastro-intestinal inférieur a probablement été déclenchée par une action renforcée du rivaroxaban survenue en présence d'une insuffisance rénale aiguë dans le cadre d'une déshydratation. Il existe une corrélation négative entre l'exposition croissante au rivaroxaban et la dégradation de la fonction rénale. Selon le Compendium suisse des médicaments (www.compendium.ch), l'AUC («area under the curve») est multipliée par 1,5 en cas de dysfonction rénale modérée (GFR 30–50 ml/min) et l'effet pharmacodynamique l'est encore de manière plus nette (inhibition totale de l'activité du facteur Xa multipliée par 1,9 en cas de trouble modéré de la fonction rénale). Selon l'information professionnelle, la dose de rivaroxaban doit être réduite à 15 mg/jour pour la prophylaxie de l'accident vasculaire cérébral avec un GFR de 30–49 ml/min; pour l'indication

de prophylaxie secondaire d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire, la dose est toutefois maintenue à 20 mg/jour.

Selon la notice d'information, des interactions avec les inhibiteurs du CYP3A4 et la P-gp tels que les antifongiques azolés ou certains médicaments pour le traitement du virus de l'immunodéficience humaine sont connues, et une AUC multipliée par env. 2,5 et un C_{max} moyen multiplié par env. 1,6 ont été observés, ce qui conduit à un risque accru d'hémorragie et à une recommandation de surveillance des paramètres hémorragiques (rubrique «Mesures de précaution»). Pour l'amiodarone, un inhibiteur de la plupart des CYP ainsi que de la P-gp, l'interaction n'était pas explicitement indiquée dans l'information professionnelle de Xarelto® au moment de la déclaration, tandis que l'interaction potentielle, notamment dans un contexte de dysfonction rénale, était mentionnée dans l'information professionnelle américaine (Product Information Xarelto® oral tablets, 2011).

Cette hémorragie ayant entraîné une anémie et des épisodes de présyncope a été considérée comme un effet indésirable possible (selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé [OMS]) du rivaroxaban, ce dernier étant relativement surdosé compte tenu de l'insuffisance rénale et de l'interaction avec l'amiodarone. Le taux exact de rivaroxaban n'était pas disponible dans ce cas.

Le cas a été enregistré et traité comme un signal par Swissmedic. Le fabricant a adapté la rubrique «Mises en garde et Précautions» de l'information professionnelle en novembre 2015, en ajoutant: «Xarelto doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un trouble modéré de la fonction rénale (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) et recevant simultanément d'autres médicaments qui entraînent une élévation des taux plasmatiques de rivaroxaban».

Par ailleurs, la rubrique Interactions a été complétée comme suit: «Selon une analyse des données de l'étude ROCKET AF, l'administration concomitante de rivaroxaban et de médicaments qui sont simultanément des inhibiteurs de la P-gp et des inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A4 (p.ex. amiodarone, diltiazem, vérapamil, chloramphénicol, cimétidine et érythromycine) n'a entraîné aucune augmentation des taux d'hémorragie chez les patients présentant un trouble modéré de la fonction rénale (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min). La prudence est de rigueur chez ces patients car des taux élevés de rivaroxaban sont possibles».

Cet ajout reste néanmoins un peu ambigu. Les médecins et les centres de pharmacovigilance doivent par conséquent rester particulièrement vigilants concernant le traitement de rivaroxaban chez les patients

présentant un trouble de la fonction rénale et recevant un traitement concomitant d'amiodarone.

Berne: vaccin contre la grippe

Amyotrophie névralgique de l'épaule après vaccination contre la grippe

Chez une femme âgée de 48 ans, une sensation de brûlure et de contraction du deltoïde gauche sont survenues immédiatement après une injection de Mutagrip® (vaccin contre la grippe). Deux jours plus tard, elle a ressenti des douleurs à l'épaule allant jusqu'à une EN de 9/10, une hypersensibilité du bras ainsi qu'une douleur à la pression au niveau de l'omoplate, de l'articulation acromio-claviculaire et du muscle deltoïde légèrement contracté. Par la suite sont survenues des paresthésies dans la région du nerf ulnaire et du nerf radial à gauche, ainsi qu'une sensation de tuméfaction de la partie supérieure du bras. En l'absence de signes inflammatoires et en présence de résultats normaux de l'échographie Doppler veineuse et de la neurographie, le diagnostic d'une amyotrophie névralgique de l'épaule consécutive à la vaccination contre la grippe a été posé. Après que l'effet des analgésiques non stéroïdiens, de la tizanidine et du complexe de vitamines B se soit avéré insuffisant, la prégabaline et la duloxétine ont finalement permis de réduire les douleurs et les dysesthésies. Au bout de 3 mois, la patiente ne ressentait plus aucune gêne. Il y a 8 ans, elle avait été victime d'une fracture de la tête humérale gauche, avec adhésiolyse arthroscopique 5 ans plus tard.

L'amyotrophie névralgique de l'épaule (également appelée syndrome de Parsonage-Turner, névrite du plexus brachial) est un syndrome rare affectant parfois le patient durant plusieurs mois, caractérisé par des douleurs neuropathiques, une faiblesse ou une atrophie musculaire ainsi qu'un déficit sensoriel dans les régions de la nuque, de l'épaule et du bras supérieur. L'intensité des symptômes peut différer d'un cas à l'autre; des formes indolentes sont également connues. Généralement, le nerf supra-scapulaire et donc les muscles sub-et suprascapulaires sont touchés, avec une faiblesse à l'abduction et en rotation externe. Les soupçons se portent sur une inflammation auto-immune du plexus brachial, dans certains cas, des anticorps anti-myéline ou bien des signes indicateurs d'un événement lié aux cellules T ou au système du complément ont été observés. Outre les infections et les traumatismes/opérations, divers vaccins sont associés à ce syndrome. La banque de données de pharmacovigilance de l'OMS répertorie 91 cas d'amyotrophie névralgique de l'épaule de par le monde survenus dans les quelques jours à semaines après la vaccination contre la grippe. Aucun facteur de risque clair n'a jusqu'à présent été identifié. Le lien causal avec Mutagrip® a été jugé «probable» dans le cas présent en raison du lien temporel évident, de l'absence d'explication non pharmacologique ainsi que de la men-

tion de névrite, névralgies, douleurs musculaires et douleurs articulaires dans la liste des effets indésirables de l'information professionnelle de Mutagrip®.

L'annonce d'EI idiosyncrasiques comme celui-ci est également utile pour l'identification des facteurs de risque. Ainsi se pose la question de savoir si, en cas d'articulations déjà fragilisées par une lésion traumatique, il serait préférable de réaliser l'injection du côté controlatéral. Dans le cas présent, aucune indication d'un problème de qualité sur ce lot particulier n'a été relevée.

Genève: la propafénone

Interaction entre la propafénone et le vérapamil et statut de métaboliseur lent du CYP2D6

Patiente de 70 ans, connue pour une hypertension traitée par Isoptin® retard 120 (vérapamil) et un antécédent d'accident ischémique transitoire dans le cadre d'une fibrillation auriculaire (FA). Elle est traitée par digoxine et vérapamil. Un nouvel épisode de FA motive une dose unique de 600 mg de Rytmonorm® (propafénone) qui est bien tolérée et restaure dans les heures qui suivent un rythme sinusal. Lors d'un contrôle cardiologique, un ECG montre une FA qui motive à nouveau une prescription unique de 600 mg de Rytmonorm® le jour même à 11 h. Aux alentours de 13 h 30, la patiente présente un malaise avec faiblesse et vomissements. Les secours trouvent à l'arrivée une patiente en arrêt cardio-respiratoire, la réanimation est un échec. Un génotypage de cette patiente a montré un métabolisme lent du CYP2D6 (*4/*4).

La propafénone est un anti-arythmique utilisé dans le traitement des arythmies ventriculaires et supra-ventriculaires. Elle est métabolisée principalement par le cytochrome 2D6, et dans une moindre mesure par les CYP1A2 et 3A4. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est de 3,6 h après une prise unique, mais elle peut être de 12–16 h chez les métaboliseurs lents du CYP2D6. De même, sa concentration plasmatique moyenne passe de 1,1 ng/ml/mg chez les bons métaboliseurs à 2,5 ng/ml/mg chez les métaboliseurs lents. Environ 10% de la population occidentale présente une activité CYP2D6 ralentie.

Parmi ses EI, on note un effet pro-arythmogène (tachycardie ventriculaire, flutter ou fibrillation ventriculaire, torsades de pointes).

Le vérapamil est un puissant inhibiteur du CYP3A4. Chez cette patiente, le métabolisme de la propafénone dépendait donc presque exclusivement du CYP2D6.

L'interaction propafénone-vérapamil et le statut de métaboliseur lent du CYP2D6 ont tous deux contribué à une possible élévation de la concentration plasmatique de la propafénone et de son effet pro-arythmogène. Une recherche d'interaction et un génotypage prédictif auraient pu éviter cet effet indésirable.

Lausanne: le carfilzomib

Syndrome de détresse respiratoire et insuffisance rénale aiguë

Un patient de 60 ans reçoit deux premières administrations de Kyprolis® (carfilzomib) iv à 24 h d'intervalle pour un myélome multiple récidivant. Ces perfusions sont administrées à la posologie initiale recommandée (20 mg/m²). 48 heures après la première administration, le patient est hospitalisé pour une détresse respiratoire aiguë, des crachats hémoptoïques, une anurie et une hypertension artérielle nouvelle. Le CT-scanner thoracique montre des infiltrats en verre dépoli des deux côtés. Le liquide de lavage broncho-alvéolaire est hémorragique et stérile. On relève des anomalies biologiques (non préexistantes): thrombocytes 10 G/l; hémoglobine 87 g/l; schistocytes 7%; haptoglobine 0,16 g/l (0,3–2,0); LDH 2504 UI/l (135–225); créatinine 546 µmol/l; albuminurie 7,8 g/l. Le patient est rapidement intubé. Une hémodiafiltration continue est débutée. L'évolution est favorable sur le plan respiratoire permettant une extubation après 5 jours. L'hémodiafiltration, relayée par une hémodialyse intermittente, est maintenue pendant 3 semaines. Le patient récupère ensuite très progressivement sa fonction rénale jusqu'aux valeurs de base (créatinine env. 100 µmol/l). Les autres examens biologiques reviennent aux valeurs de base environ 2 semaines après l'admission. Le diagnostic retenu est un syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte sur une hémorragie alvéolaire et une insuffisance rénale aiguë sur microangiopathie thrombotique liés au carfilzomib.

Ce patient a présenté une défaillance respiratoire et une insuffisance rénale aiguë 48 h après l'introduction de carfilzomib. En l'absence d'autre cause évidente, cette séquence chronologique parle fortement en faveur d'un EI du médicament. L'évolution favorable après l'arrêt du carfilzomib est un argument supplémentaire en faveur de son implication.

Le carfilzomib est un inhibiteur de protéasome de 2^{ème} génération admis par Swissmedic en novembre 2015 pour le traitement du myélome multiple récidivant. Des cas de microangiopathie thrombotique (MAT) rénale ont été observés sous carfilzomib dans les essais cliniques et après commercialisation. Ces cas surviennent généralement en début de traitement (jours-semaines). Les signes biologiques de MAT (anémie, hémolyse, schistocytes) peuvent être plus discrets que lors de MAT non médicamenteuse. La prise en charge consiste en un traitement de soutien. Les échanges plasmatiques semblent inefficaces, comme pour la majorité des autres MAT médicamenteuses. L'évolution des cas rapportés est généralement favorable avec réversibilité des troubles quelques semaines après l'arrêt du carfilzomib.

Le mécanisme en cause n'est pas établi, mais l'hypothèse d'un lien avec l'action anti-VEGF du carfilzomib a été avancée. En effet, le carfilzomib inhibe la transcription du VEGF, or ce facteur produit par les podocytes

est nécessaire au maintien de l'intégrité de la barrière de filtration glomérulaire.

Le carfilzomib a également été incriminé dans des cas de détresse respiratoire aiguë sur hémorragie alvéolaire, parfois d'évolution fatale.

L'association d'une MAT rénale et d'une hémorragie alvéolaire observée chez un même patient traité par carfilzomib n'a jusqu'ici pas été rapportée. Du fait de l'atteinte simultanée, la question d'un mécanisme pathophysiologique commun ou d'EI en cascade est soulevée: MAT pulmonaire?, hémorragie alvéolaire favorisée par la thrombopénie sévère sur MAT?

Ce cas a été transmis au Centre régional de pharmacovigilance par le prescripteur. Ces annonces sont importantes car elles contribuent à mieux caractériser le profil d'EI des médicaments, en particulier lorsque ceux-ci sont nouveaux comme le carfilzomib.

Tessin: la mirtazapine

Syndrome sérotoninergique après monothérapie

Une patiente de 74 ans s'est vu prescrire un traitement par Remeron® (mirtazapine, 15 mg) en raison d'une dépression. Après 36 heures, elle présentait une confusion et était de plus en plus agitée et désorientée. L'examen clinique a révélé une rigidité, notamment dans la région de la nuque, chez une patiente fébrile. Les examens complémentaires visant à déceler une méningite ou encéphalite se sont avérés négatifs. Le diagnostic présumé était celui d'un syndrome sérotoninergique. La mirtazapine a été aussitôt arrêtée et la patiente a été surveillée en soins intensifs. La patiente ne prenait aucun autre médicament sérotoninergique et aucune interaction pharmacocinétique avec les autres médicaments n'a été constatée. En l'espace de 24 heures, l'état général de la patiente s'est progressivement amélioré et elle a pu être transférée dans un service standard. Il s'agissait dans le cas présent d'une déclaration provenant du médecin traitant au CRPV.

La mirtazapine est un antagoniste central des récepteurs α₂ présynaptiques qui augmente la transmission noradrénergique et sérotoninergique centrale. Les récepteurs 5-HT₁ sont spécifiquement impliqués dans l'augmentation de l'activité de la sérotonine, vu que la mirtazapine bloque les récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃.

Le syndrome sérotoninergique est un tableau clinique engageant potentiellement le pronostic vital; il se déclenche suite à une sur-stimulation sérotoninergique centrale. Cliniquement, il se caractérise par une triade classique d'excitation neuromusculaire (myoclonies, hyperreflexie, rigidité), une instabilité du système nerveux autonome, une excitation (hyperthermie, tachycardie) et une altération de la conscience (agitation, confusion). Un syndrome sérotoninergique peut survenir lorsque plusieurs médicaments sérotoninergiques

sont administrés concomitamment ou bien, plus rarement, lors d'une monothérapie par substance sérotoninergique. Dans la plupart des cas de syndrome sérotoninergique grave, un inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO) tel que le moclobémide, qui inhibe le métabolisme sérotoninergique, est impliqué.

Dans le cas présent, l'information professionnelle du Remeron® ne faisait, avant cette déclaration, aucune mention de la possibilité de survenue d'un syndrome sérotoninergique sous monothérapie par Remeron®. Cette annonce a contribué à l'adaptation de l'information professionnelle: il a ainsi été ajouté aux expériences post-marketing qu'un syndrome sérotoninergique peut survenir très rarement chez les patients sous monothérapie par Remeron®.

L'essentiel pour la pratique est de bien connaître les médicaments aux effets sérotoninergiques les plus puissants (par ex. certains antidépresseurs, antiémétiques, antalgiques ou certaines drogues) afin d'éviter de les associer, dans la mesure du possible.

Zurich: la phénazone

Derrière des médicaments avec des noms identiques peuvent se cacher différents composants

En présence de troubles migraineux, cette patiente de 39 ans a pris la préparation combinée Migraine-Kranit®, contenant du paracétamol, de la caféine et de la chlorphénamine. Cette préparation a toujours été bien tolérée par la patiente, sans survenue d'événements indésirables. Le médicament n'étant plus disponible en Suisse par la suite, la patiente s'est mise à commander la préparation du même nom à l'étranger. Par la suite, elle a souffert à quatre reprises d'angioedème survenant après la prise de la substance, avec tuméfaction de la langue et une «inflammation de la cavité buccale». Le produit importé contenait notamment de la phénazone, un inhibiteur de la synthèse de la prostaglandine, et non pas les constituants originaux, à savoir le paracétamol, la caféine et la chlorphénamine. Il s'agissait dans ce cas de figure d'une déclaration directe de la patiente au Centre régional de pharmacovigilance.

Migraine-Kranit® n'est plus disponible sur le marché suisse. La phénazone est un dérivé de la pyrazolone qui possède des propriétés analgésiques, antipyrétiques et légèrement antiphlogistiques ainsi que spasmolytiques. La phénazone est un inhibiteur de la synthèse de la prostaglandine ainsi qu'un inhibiteur réversible de l'agrégation plaquettaire. Selon l'information professionnelle allemande, un traitement par Migraine-Kranit® contenant de la phénazone peut rarement provoquer des œdèmes avec accumulation de liquide, des inflammations et des tuméfactions de la muqueuse – notamment au niveau de la gorge – des éruptions cutanées, et même des œdèmes angio-neurotiques. Le produit Mi-

graine-Kranit®, autrefois disponible en Suisse, contenait cependant des substances tout à fait différentes, à savoir du paracétamol, de la caféine et de la chlorphénamine.

Entre la prise de phénazone et la survenue de l'angioedème avec inflammation de la cavité buccale, il existe un lien temporel plausible, d'autant plus lorsque les mêmes symptômes surviennent après une nouvelle prise, phénomène appelé «positive rechallenge».

En 2015, les organes douaniers ont signalé 1134 envois soupçonnés de contenir des médicaments importés illégalement, en provenance de 62 pays différents. En outre, la prise de substances faussement déclarées ou non déclarées est un problème croissant. Dans le cas présent cependant, des produits portant le même nom contiennent des substances différentes.

D'une part, il est déconseillé de commander des médicaments sur internet, d'autre part, ce cas montre de manière saisissante le danger que représentent les différentes substances pouvant se cacher derrière un même nom. Il est également possible qu'au fil du temps, la composition du médicament soit modifiée. Les choses sont compliquées par le fait qu'en Suisse, les emballages des produits ne comportent souvent aucune déclaration de la substance. Il est donc indispensable de consulter la notice d'information du produit pour obtenir ce renseignement. Les soignants, mais également les patients eux-mêmes doivent être particulièrement attentifs aux substances réellement contenues dans les médicaments.

Réglementation et informations cliniques pertinentes en cas d'EI

Les cas présentés ici couvrent le vaste spectre de la pharmacovigilance. Ils vont des réactions dose-dépendantes (calculables) aux réactions indépendantes de la dose (idiosyncrasiques, inattendues). Les facteurs de risque tels que les interactions médicamenteuses (notamment via cytochrome P450 ou glycoprotéine-P) ou une insuffisance d'organe (principalement des troubles de la fonction rénale) peuvent conduire à une exposition accrue aux médicaments et ainsi à un risque accru d'EI. Des facteurs génétiques individuels jouent également un rôle essentiel dans la sensibilité aux médicaments. Les erreurs médicamenteuses de tout type constituent un autre risque potentiel d'EI. Une pharmacothérapie personnalisée, adaptée à chaque individu, améliore la sécurité du médicament et ainsi la sécurité du patient.

En Suisse, en 2002, la Loi sur les produits thérapeutiques (LPTh) a rendu obligatoire l'annonce de certains EI pour le personnel médical (tab. 1). Les professionnels de santé et tous les professionnels qui fabriquent,

administrent à titre professionnel ou délivrent des médicaments sont dans l'obligation de notifier à Swissmedic la survenue d'EI graves ou inconnus jusqu'alors (art. 59, al. 3 de la LPTh). La seule suspicion d'un EI sans facteur de causalité évident suffit pour justifier sa déclaration. Des défauts de qualité suspectés – idéalement avec indication du numéro de lot – doivent également être déclarés.

Depuis 2002, Swissmedic travaille dans la pharmacovigilance en collaboration avec les services de pharmacologie clinique des hôpitaux universitaires de Berne, Bâle, Zurich, Genève et Lausanne ainsi que de l'Ente Ospedaliero Cantonale, qui dispose depuis 2015 d'un service de pharmacologie clinique (fig. 1).

Adresses e-mail des centres régionaux de pharmacovigilance:

Bâle: vigilance@usb.ch
 Berne: vigilance@insel.ch
 Genève: medvig@hcuge.ch
 Vaud (Lausanne): vigil@chuv.ch
 Tessin (Lugano): farmacovigilanza@bluewin.ch;
farmacovigilanza.EOC@eoc.ch
 Zurich: medi.info@usz.ch

Tableau 1: Effets indésirables (EI) graves et médicalement pertinents.

EI graves

Décès ou engageant le pronostic vital

Hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation nécessaire

Lésion persistante ou causant des troubles pertinents et sur le long terme

Défauts congénitaux chez l'enfant lors de la grossesse

EI médicalement pertinents

Le patient se trouve exposé à un risque majeur

Une intervention est nécessaire pour prévenir une issue plus grave

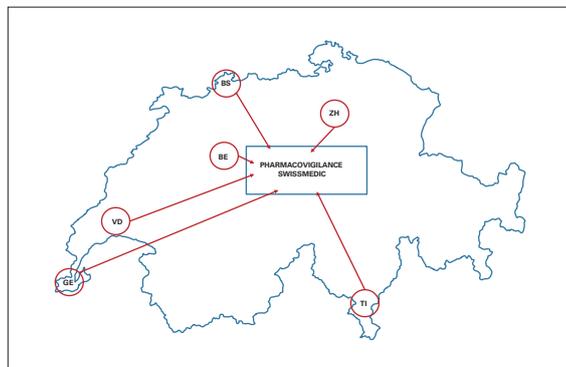


Figure 1: Les centres régionaux de pharmacovigilance en Suisse.

Parmi les avantages qu'offre le système de déclaration spontanée figurent la surveillance de l'ensemble de la pharmacopée à laquelle est exposée une population

substantielle, y compris des groupes de patients spécifiques et vulnérables tels que les enfants, les personnes âgées et les femmes enceintes, la collecte d'événements rares, une observation sur le long terme sans influence sur la prescription pour un investissement financier comparativement faible. Les inconvénients sont notamment la dépendance de la qualité de la déclaration, une perception potentiellement influencée, une difficulté à établir un lien de causalité en cas d'informations lacunaires, ainsi que l'adéquation limitée des données recueillies pour les questions pharmaco-épidémiologiques.

Les déclarations d'EI peuvent être rapportées au CRPV par l'annonceur primaire grâce au formulaire Swissmedic ou bien par voie électronique (Electronic Vigilance System, portail d'annonce ElViS) (tous deux sur www.swissmedic.ch/marktueberwachung/01420/index.html?lang=fr). Certains CRPV traitent également les déclarations reçues par e-mail, par téléphone ou via le système d'information numérique de l'hôpital. Le CRPV peut alors récupérer les informations complémentaires nécessaires directement dans le dossier du patient. Le temps que doit y consacrer l'annonceur est ainsi minimisé.

Les déclarations doivent rapporter toutes les données disponibles et pertinentes pour l'évaluation de l'EI. Outre le lien temporel entre l'exposition médicamenteuse et l'EI, le déroulement d'un éventuel «dechallenge/rechallenge», le degré de gravité de l'EI ainsi que sa mention dans l'information professionnelle du produit en Suisse, c'est principalement l'évolution clinique et l'«outcome» qui représentent les informations pertinentes (tab. 2).

Tableau 2: Facteurs d'évaluation des effets indésirables (EI).

Facteurs intrinsèques

Lien temporel

«Dechallenge/rechallenge» avec le médicament (arrêter puis reprendre la substance mise en cause avec réduction/amélioration de l'EI ou réapparition de l'EI)

Exclusion de causes autres

Plausibilité physiopathologique

Présence de facteurs de risque

Preuves spécifiques sur la base de résultats diagnostiques

Facteurs extrinsèques

Information professionnelle suisse (www.swissmedicinfo.ch)

Informations dans les banques de données de pharmacovigilance

Autres banques de données médicales (PubMed, Micromedex™, Rote Liste, Pharmavista, etc.)

Dans l'évaluation de la causalité (imputability) entre l'exposition au médicament et l'EI, les CRPV utilisent des preuves extrinsèques et intrinsèques analogues

Correspondance:
Dr méd. Stefan Weiler,
PhD, MHBA
Facharzt Allgemeine
Innere Medizin,
Klinische Pharmakologie
und Toxikologie
Mitglied der FMH
Klinik für Klinische Pharma-
kologie und Toxikologie
UniversitätsSpital Zürich
CH-8091 Zürich
Stefan.Weiler[at]usz.ch

aux critères OMS valables internationalement. Ils regroupent la chronologie des événements, la physiopathologie et les facteurs de risque ainsi que la description de l'EI dans l'information professionnelle et/ou la littérature scientifique.

Après l'identification de signalements potentiels, différentes mesures peuvent être prises par les autorités en fonction de la législation (LPTh art. 66) (tab. 3).

Tableau 3: Mesures prises par les autorités en cas de signalements pertinents pour la sécurité médicamenteuse selon la LPTh art. 66.

Intervenir en cas de non-conformité et fixer un délai approprié au rétablissement de l'état de droit
Suspendre ou révoquer des autorisations
Fermer des établissements
Saisir, garder en dépôt ou détruire des produits thérapeutiques dangereux pour la santé ou non conformes aux prescriptions de la présente loi
Interdire la distribution et la remise de produits thérapeutiques, leur importation et leur exportation ainsi que le commerce à l'étranger de ces produits à partir de la Suisse et ordonner le retrait immédiat du marché de produits thérapeutiques ou la diffusion de recommandations sur la manière de prévenir les dommages

Ce sont justement les EI graves, rares ou peu connus ou inconnus qui doivent être déclarés à l'un des six centres régionaux de pharmacovigilance.

Les déclarations y sont évaluées selon des critères intrinsèques (notamment la chronologie, la physiopathologie et les facteurs de risque) et extrinsèques (description dans l'information professionnelle et la littérature scientifique) et transmises sous forme anonymisée à Swissmedic.

Des mesures réglementaires telles que la documentation et la mention dans l'information professionnelle (version mise à jour sur www.swissmedicin.ch) ou d'autres mesures visant à réduire le risque sont mises en œuvre par les autorités si cela s'avère nécessaire.

La communication ouverte sur les thèmes pertinents de la sécurité des médicaments permet de sensibiliser les professionnels et augmente la sécurité du patient, aussi bien à l'échelle individuelle qu'à celle de la communauté dans son ensemble, dans le sens de la «santé publique» (public health).

Remerciements

Les auteurs remercient les collaborateurs des CRPV suivants: Raffaella Bertoli, Laura Andreocchi, Marco Bissig, Enos Bernasconi, Ursula Winterfeld, Alexandra E. Rätz Bravo, Sarah Hofmann

Disclosure statement

Les auteurs indiquent qu'aucun conflit d'intérêt n'est à signaler. Swissmedic a été préalablement informé de la présente publication. Les aspects évoqués reflètent l'avis des auteurs et non pas celui d'une autorité de régulation.

Crédit photo

Image décorative à la page 757: © Jean Paul Chassenet | Dreamstime.com

Références

- Site internet de Swissmedic: Pharmacovigilance www.swissmedic.ch/marktueberwachung/01420/index.html?lang=fr
- Informations sur le médicament suisses mises à jour: www.swissmedicin.ch
- Uppsala Monitoring Centre. VigiBase™ - WHO individual case safety report (ICSR) database system. Disponible sur: <https://vigilyze.who-umc.org/>

Références complémentaires

Vous trouverez les références complémentaires pour les cas 2 et 4 dans la version PDF de cet article, en ligne sur www.medicalforum.ch.

L'essentiel pour la pratique

- Le système de pharmacovigilance suisse a fait ses preuves, ce qui a été confirmé en 2015 par un renouvellement de contrat avec les mêmes partenaires, entré en vigueur le 1.1.2016 avec de nouveaux engagements.
- La détection d'effets indésirables médicamenteux est essentielle pour garantir la sécurité du médicament pour le patient, pour l'évaluation du rapport bénéfice-risque d'une substance ainsi que pour une pharmacothérapie au service de la santé publique (public health) et tenant compte de la pharmaco-économie.
- Les effets indésirables médicamenteux jusqu'alors inconnus ou graves, tout comme les effets indésirables et les défauts de qualité des médicaments non ou insuffisamment décrits dans l'information professionnelle doivent donc être déclarés à un des six centres régionaux de pharmacovigilance de Suisse, conformément à la législation en vigueur.
- Ces centres examinent les déclarations et les transmettent de façon anonyme à Swissmedic, où des mesures très diverses peuvent être prises afin de réduire les risques.

Références complémentaires pour les cas 2 und 4**Cas 2:**

1. Shaikh MF, Baqai TJ, and Tahir H., Acute brachial neuritis following influenza vaccination. *BMJ Case Rep*, 2012. 2012.
2. Feinberg JH and Radecki J. Parsonage-turner syndrome. *HSS J*. 2010;6(2): 199-205.

Cas 4:

1. Lendvai N, Hilden P, Devlin S, Landau H, Hassoun H, Lesokhin AM, et al. A phase 2 single-center study of carfilzomib 56 mg/m² with or without low-dose dexamethasone in relapsed multiple myeloma. *Blood*. 2014 ;124(6) :899-906.
2. Hobeika L, Self SE, Velez JCQ. Renal thrombotic microangiopathy and podocytopathy associated with the use of carfilzomib in a patient with multiple myeloma. *BMC Nephrol*. 2014 ;15 :156.
3. Sullivan MR, Danilov AV, Lansigan F, Dunbar NM. Carfilzomib associated thrombotic microangiopathy initially treated with therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher*. 2015;30:308-10.
4. Qaqish I, Schlam IM, Chakkera HA, Fonseca R, Adamski J. Carfilzomib: a cause of drug associated thrombotic microangiopathy. *Transfus Apher Sci*. 2016.
5. Lodhi A, Kumar A, Saqlain MU, Suneja M. Thrombotic microangiopathy associated with proteasome inhibitors. *Clin Kidney J*. 2015;8(5):632-6.
6. Lataifeh AR, Nusair A. Fatal pulmonary toxicity due to carfilzomib (Kyprolis™). *J Oncol Pharm Pract*. 2015.
7. Kwong YL. Fatal pulmonary hemorrhage after carfilzomib treatment in multiple myeloma. *Ann Hematol* 2015;94:1425-6.