PHARMA-FLASH

Volume 33, N° 1-2, 2006

ISSN 0378-7958

Actualités de pharmacovigilance

Chantal Violand, Rudolf Stoller, Centre national de pharmacovigilance, Swissmedic

L'importance de la pharmacovigilance et les bases légales à l'origine de l'obligation faite à tout professionnel de la santé d'annoncer les effets indésirables graves, nouveaux ou médicalement pertinents, ainsi que le fonctionnement du réseau suisse de pharmacovigilance ont déjà été détaillés (1). Une statistique des annonces reçues, et surtout les risques qu'elles ont permis d'identifier, feront l'objet de cet article. Les risques identifiés par le centre national de pharmacovigilance (ci-après, CNP) en 2005 seront présentés selon la nature des effets indésirables et des classes thérapeutiques les plus représentées et illustrés par quelques actualités de pharmacovigilance pertinentes pour l'ensemble des professionnels de la santé.

Signaux – définition, origine, interprétation et conséquences

Le terme «signal» fait référence à une information qui relate un lien possible entre un effet indésirable et un médicament, lien jusqu'alors inconnu ou insuffisamment documenté (2). En d'autres termes, il s'agit d'un «risque» médicamenteux potentiel qui requiert toujours une évaluation exhaustive avant de pouvoir être confirmé ou réfuté. Les caractéristiques d'un signal sont variées:

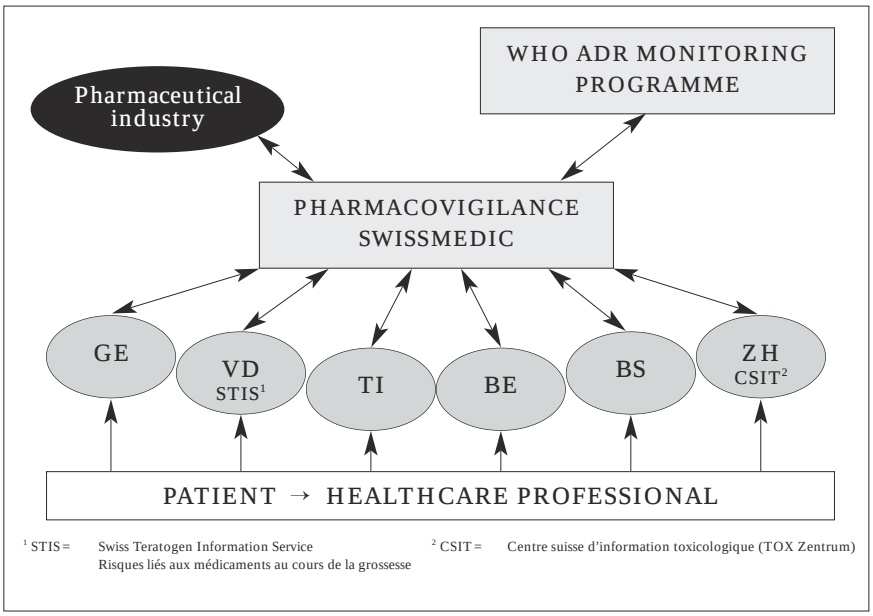
– effet indésirable encore inconnu;

– changement de nature (sévérité, spécificité, fréquence, évolution, issue, etc.) d'un effet indésirable connu;

– identification de nouveaux facteurs de risque;

– problème relatif à l'utilisation ou la prescription d'un médicament.

Table 1: Réseau suisse de pharmacovigilance.



Les signaux évalués conjointement par le CNP et d'autres divisions de Swissmedic sont issus de différentes sources suisses et internationales, la majeure partie consistant en annonces transmises par les centres régionaux suisses de pharmacovigilance.

Habituellement, plusieurs annonces sont nécessaires à l'identification d'un signal, sous réserve de la gravité de l'effet indésirable et de la nature des informations à disposition.

Différents facteurs interviennent dans l'interprétation et l'évaluation de signaux identifiés à partir d'annonces spontanées d'effets indésirables ainsi que dans la décision des mesures de sécurité à implémenter.

En effet, seule une partie des effets indésirables graves ou nouveaux effectivement survenus sont notifiés. La propension des prescripteurs à annoncer dépendra notamment de la nature de l'effet indésirable, de la pathologie et des comorbidités du patient. Il est à cet égard important de rappeler que, si la suspicion clinique seule est suffisante pour justifier la notification d'un effet indésirable, la confirmation préalable d'une relation de cause à effet entre un médicament et un événement indésirable n'est ni nécessaire ni requise.

Le nombre de notifications pourrait au contraire être fortement augmenté pour un effet indésirable, un médicament ou une condition particulière qui auraient été surmédiatisés, par exemple.

Lorsqu'un signal est confirmé, les mesures prises varient, la plus fréquente étant l'adaptation de la monographie du produit, parfois associée à une information destinée aux professionnels de la santé (communiqués, publications, etc.), en fonction de la gravité et de la nature du signal. Certains cas requièrent le retrait du marché de la substance.

Finalement, il est important de relever qu'il n'est pas possible d'évaluer la fréquence/incidence de l'effet indésirable à l'origine du signal sur la seule base d'annonces spontanées d'effets indésirables. Cette estimation requiert la prise en considération de la fréquence/incidence de l'effet indésirable dans une population de base, le nombre de patients exposés ou le nombre de médicaments administrés.

Statistique des signaux évalués en Suisse en 2005

En 2005, des 3313 rapports de pharmacovigilance émis en Suisse, 76 signaux sur 124 (61%) ont été identifiés par le CNP (3), témoignant d'un accroissement de l'activité signal de 19% par rapport à 2004.

Les atteintes d'ordre général ont été les plus représentées. Cette catégorie regroupe les effets indésirables non spécifiques à un système, tels que syndrome de sevrage, augmentation/diminution de taux plasmatique d'une substance, réaction d'hypersensibilité, inefficacité d'un traitement, douleurs, etc. Viennent ensuite les atteintes cardiaques/troubles du rythme, puis les atteintes hépatiques et neurologiques. Un nombre considérable de signaux a concerné la tératovigilance, en particulier les risques de malformations. Les interactions, essentiellement de type pharmacocinétique, ont été contributives pour 8 signaux. Les «secondary terms» regroupent ensuite les effets indésirables de type «erreur médicamenteuse» et «emploi hors indication reconnue».

Les psycholeptiques (antipsychotiques, anxiolytiques, hypnotiques et sédatifs) ont été à l'origine des signaux les plus fréquents. Les psychoanaleptiques (antidépresseurs, psychostimulants et traitements antidémence) arrivent en seconde position, juste avant les agents antinéoplasiques/immunomodulants et les vaccins. Viennent ensuite les hormones sexuelles et les antiviraux systémiques puis les analgésiques. Les produits phytothérapeutiques ont également été représentés.

Ces différents signaux ont conduit à la publication de 17 lettres aux professionnels de santé («Dear Healthcare Professional Letter, DHCPL») ainsi qu'à la réévaluation et l'adaptation de plus de 35 monographies de produits.

Sous la loupe

Certains signaux énumérés ci-dessous sont en cours d'investigation. Il serait donc très utile de rapporter tout effet indésirable qui puisse leur être lié.

Tératovigilance

Lamotrigine (Lamictal®) et malformations

La société GlaxoSmithKline SA a signalé une nette augmentation des malformations congénitales majeures (MCM) liées à la lamotrigine, dose-dépendantes, à des doses journalières de 200 mg (4). Les données suggèrent aussi, pour la première fois, une augmentation significative du taux de fentes palatines. Ces informations encore non publiées proviennent d'un rapport préliminaire du «North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry». La survenue de fentes palatines, ainsi que la relation de dose-dépendance par rapport aux malformations, n'ont à ce jour pas été confirmées par les autres banques de données; il est néanmoins probable que le risque de malformations congénitales majeures soit légèrement augmenté pour les nouveau-nés exposés in utero à la lamotrigine par rapport aux enfants non exposés. Ce risque est apparemment inférieur à celui inhérent aux anticonvulsivants «plus anciens» tels que la phénytoïne, le phénobarbital ou l'acide valproïque.

En Suisse, on n'a signalé aucune fente palatine après exposition à la lamotrigine. La base de données suisse contient une annonce rapportant une atrésie œsophagienne avec fistule trachéo-œsophagienne après une exposition à de la primidone (500 mg/j), de la lamotrigine (50 mg/j) et du topiramate (300 mg/j) durant les 10 premières semaines de grossesse. L'imputabilité de ces trois substances a été jugée possible par l'annonceur. A l'instar de tous les anticonvulsivants, la lamotrigine ne devrait être administrée durant la grossesse que si l'indication est clairement établie, et à la dose la plus faible possible. La monographie du produit a été adaptée en conséquence et un communiqué publié en date du 20 mars 2006 (5).

Paroxétine – risque de malformations — exposition au 1er trimestre de la grossesse

La firme GlaxoSmithKline a transmis l'an dernier les résultats préliminaires d'une étude épidémiologique rétrospective portant sur 3581 femmes ayant pris des antidépresseurs au cours de leur grossesse. Il s'agissait de répertorier les malformations chez des nouveau-nés de patientes ayant pris du a) bupropion durant le 1er trimestre, b) durant la grossesse à l'exception du 1er trimestre et c) d'autres antidépresseurs (AD) durant la grossesse. L'analyse par

PHARMA-FLASH
Volume 33, N°1-2, 2006

sous-groupes de cette dernière catégorie a identifié un risque augmenté de survenue de malformations majeures (OR: 2,20 95% CI: 1,34 – 3,63) pour la paroxétine par rapport aux autres AD. Le risque de malformations cardiovasculaires s'est également révélé augmenté pour la paroxétine (OR: 2,08 95% CI: 1,03 - 4,23) par rapport aux autres AD, avec en particulier 10 enfants présentant des anomalies du septum interventriculaire sur les 14 malformations cardiovasculaires objectivées.

Une analyse plus récente et portant sur un plus grand nombre de cas (5956 enfants nés de 5791 femmes ayant pris des AD pendant le 1er trimestre de grossesse), confirme un risque accru de malformations congénitales (OR: 1,82, 95% CI: 1,17-2,82) pour la paroxétine par rapport à d'autres antidépresseurs, en particulier de type cardiaque (OR: 1,54; 95% CI: 0,81-2,92).

Une étude sur les données du registre suédois des naissances a montré un risque deux fois plus élevé de malformations cardiaques chez les enfants exposés à la paroxétine par rapport à la population totale. Ces anomalies concernaient principalement le septum interventriculaire et le septum interauriculaire.

Les résultats préliminaires d'une étude danoise portant sur un registre de 150 000 femmes enceintes révèlent que 5% des 1054 femmes ayant pris des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI) durant le 1er trimestre ont donné naissance à un enfant présentant des malformations, contre 4% de celles n'y ayant pas été exposées (6).

Au vu des données actuelles, une interruption de grossesse lors d'exposition à la paroxétine n'est pas indiquée. Cette substance ne devrait toutefois pas être nouvellement prescrite aux femmes enceintes ou à celles qui envisagent de l'être. Une alternative thérapeutique est à envisager en cas de grossesse chez une femme sous traitement, ce dernier ne pouvant être poursuivi qu'en cas de nécessité absolue. L'interruption du traitement se fera de manière progressive afin d'éviter un syndrome de sevrage.

En Suisse, aucune malformation cardiaque n'a été identifiée sur un total de 326 rapports reçus pour la paroxétine. Deux rapports signalent une «anotia» et un «hydrops foetalis» respectivement.

Ces données ont fait l'objet de communications de Swissmedic, de l'envoi d'une DHCPL et les monographies des différents produits concernés ont été adaptées en conséquence (7).

Erythromycine — malformations cardiovasculaires – sténoses pyloriques

Une étude suédoise (8) a révélé une augmentation de la survenue de malformations cardiovasculaires (31 cas / 1844 femmes contre 17 attendus) chez des enfants exposés à de l'érythomycine au cours du premier trimestre de grossesse.

En Suisse, aucune malformation cardiovasculaire n'a été rapportée avec ce produit. Seuls ont été signalés un cas de fente palatine chez un enfant dont la mère a utilisé de l'érythromycine topique durant le 1er trimestre de grossesse et 1 avortement chez une patiente sous traitement d'érythromycine, métamizole et ciprofloxacine.

Au niveau international, 3 malformations cardiaques, 1 anomalie du septum interauriculaire, 1 anomalie du septum interventriculaire, 1 malformation vasculaire périphérique, 4 malformations multiples et 36 sténoses pyloriques ont été identifiées pour l'érythromycine.

Le risque de malformation sous érythromycine, substance réputée «sûre» durant la grossesse, est actuellement en cours d'évaluation et les données disponibles seront détaillées dans les monographies des produits concernés.

Actualités suisses et internationales de pharmacovigilance

Pimécrolimus (Elidel® Crème) Tacrolimus (Protopic® Pommade) – risque carcinogène

Ces deux substances sont des inhibiteurs de la calcineurine indiqués dans le traitement de la dermatite atopique. Des mises en garde contre le risque carcinogène (risque de lymphomes en particulier) et des recommandations d'utilisation de ces produits ont été publiées dans le Journal Swissmedic en avril 2003 et en 2005 (FDA, Swissmedic 18.03.05) en raison de leur mécanisme d'action (immunosuppresseur), de résultats d'expérimentation animale et de rares annonces d'événements indésirables.

La FDA a publié une mise à jour (19 janvier 2006) à ce sujet en signalant que les modifications suivantes étaient portées aux monographies de ces traitements: «*risque carcinogène, prescription uniquement en seconde intention, usage non recommandé en dessous de l'âge de 2 ans et chez les patients immunodéprimés, le profil de sécurité lors d'utilisation à long terme n'étant pas établi – administration sur la plus courte durée possible – ménager un intervalle libre si une plus longue période de traitement est nécessaire*» (9).

Une annonce directe d'un patient, pas encore confirmée médicalement, signale un lymphome de Hodgkin s'étant manifesté à proximité du lieu de l'application après deux ans de traitement d'un eczéma atopique avec Elidel® et Protopic®.

L'adaptation des monographies de ces produits est en cours en Suisse également.

Tacrolimus topique (Protopic®) – diabète

La survenue d'un diabète de type 1 «atypique» (anti-GAD et

anti-IA2 dans les normes) a été signalée chez un enfant de 3 ans après emploi intermittent de Protopic® durant une année. Selon le Compendium, les concentrations sanguines secondaires à l'administration unique ou répétée de tacrolimus topique sont habituellement inférieures à 1 ng/ml mais des concentrations supérieures ont été transitoirement observées. Des effets systémiques (intolérance à l'alcool) ont été mis en évidence lors d'application topique.

En administration systémique (patients greffés), où des concentrations supérieures à 5 ng/ml sont recherchées, la survenue de diabète et d'hyperglycémie est un effet indésirable connu avec cette substance. Ce signal est en cours d'évaluation.

Hydroxycarbamide (Litalir®) – néoplasies et ulcères cutanés

Un patient traité durant 8 ans par hydroxycarbamide pour une polycythémie essentielle a présenté 14 carcinomes spinocellulaires, 2 ulcères jambiers, de multiples hyperkératoses prémalignes et un lichen plan prémalin. Il s'agit du premier cas de néoplasies cutanées notifié en Suisse sous traitement d'hydroxycarbamide. La base de données de Swissmedic contenait déjà 3 annonces d'ulcères cutanés, sur un total de 68 effets indésirables spontanément rapportés pour cette substance (suspectée ou concomitante), au moment de l'évaluation de ce signal. Des rapports de néoplasies cutanées ont été identifiés dans la littérature et la base de données de l'OMS renfermait quelque 30 rapports de néoplasies cutanées et 80 ulcères cutanés sur un total de 3318 effets indésirables spontanément annoncés pour l'hydroxycarbamide. La notice d'informations du produit a été révisée en conséquence.

Alfuzosine (Xatral®) – hépatotoxicité et risque d'interactions (CYP 3A4)

Une revue des annonces spontanément notifiées pour l'alfuzosine en Suisse a permis d'identifier 5 rapports d'atteintes hépatiques (sur un total de 41). L'imputabilité a été jugée possible pour deux d'entre eux. Deux cas avec « dechallenges » positifs ont été publiés, un patient souffrant toutefois d'une hépatite B chronique concomitante (10). La base de données de l'OMS contenait 29 atteintes hépatiques (sur un total de 1393 effets indésirables) dont 3 ictères, 5 hépatites et 1 défaillance hépatique. Aucune atteinte hépatique n'était mentionnée dans la monographie du produit, qui sera donc réévaluée.

Par ailleurs, la voie de métabolisation principale de cette substance est le CYP 3A4 et l'administration d'inhibiteurs puissants de ce cytochrome (par ex. kétoconazole, itraconazole, érythromycine, etc.) est susceptible d'augmenter la concentration de l'alfuzosine et le risque d'effets indésirables (hypotension/syncope entre autres). Le risque d'interaction sera intégré dans la notice d'informations de ce médicament.

Mirtazapine (Remeron®) – syndrome sérotoninergique – interaction avec l'escitalopram

Un patient traité à long terme par 45 mg/j de mirtazapine a présenté, une semaine après l'introduction concomitante de 10 mg/j d'escitalopram, un syndrome sérotoninergique (sueurs profuses, rigidité, hyperthermie, tachycardie, hypertension et élévation des CK). Il recevait simultanément 700 mg/j d'amisulpride, 10 mg/j de zolpidem et 1 mg/j de lorazépam. L'évolution fut favorable dans la semaine après l'arrêt des antidépresseurs et la diminution de la posologie de l'amisulpride.

La mirtazapine, un alpha2-bloquant présynaptique, accroît la transmission noradrénergique et sérotoninergique centrale. Une interaction pharmacodynamique et pharmacocinétique (CYP 2D6 principalement) avec l'escitalopram est vraisemblablement à l'origine de ce syndrome sérotoninergique, dont la notice d'informations ne fait pas mention. Il s'agit de la 4e annonce de sy. sérotoninergique en Suisse pour la mirtazapine (total 301 rapports) et de la 3e interaction rapportée (avec le tramadol et la venlafaxine précédemment). De nombreuses publications ont été faites à ce sujet et la base de données de l'OMS contient 29 sy. sérotoninergiques (total 5132 rapports) pour la mirtazapine. La monographie du produit est par conséquent en cours de révision.

Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (sildénafil — Viagra®, tadalafil — Cialis®, vardénafil — Levitra®) – atteintes oculaires

Au 18 mai 2005, 43 annonces de neuropathies optiques ischémiques étaient parvenues à la FDA pour les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (PDE-5) (sildénafil = 38, tadalafil = 4, vardénafil = 1). Dans 25 cas sur 43, il s'agissait du sous-type « neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique » (en anglais « non arteritic anterior ischaemic optic neuropathy » ou NAION). Trente-six des 43 patients ont souffert d'une perte de la vision, qui a perduré ou est devenue permanente pour 26 d'entre-eux. La plupart des patients présentaient des facteurs de risque vasculaire pour la NAION, qui recoupent ceux de la dysfonction érectile (âge > 50 ans, hypertension, diabète, tabagisme, etc.).

En Suisse, aucun cas n'a été rapporté pour ces trois substances ; d'autres troubles de la vision ont

PHARMA-FLASH
Volume 33, N°1-2, 2006

été signalés pour le sildénafil (7 rapports sur un total de 99): 1 thrombose veineuse rétinienne chez un patient hypertendu non traité, 1 infarctus de la choroïde, 1 rétinopathie st. II-III développée en 2 ans de prise de Viagra® chez un patient diabétique, 1 trouble de l'accomodation, 1 diplopie, 1 élévation de la pression intraoculaire survenue sous sildénafil — sans autre précision — et l'aggravation d'un glaucome suite à la prise de sildénafil.

Swissmedic a publié deux communiqués sur son site Internet (11) et les notices d'informations des produits respectifs ont été adaptées.

Ferrum III parentéral (Venofer®) – réactions d'hypersensibilité de type immédiat de degré IV – indication et vitesse de perfusion

Sur un total de 55 annonces reçues pour le Venofer® (suspecté ou concomitant), 25 rapports (45,5%) concernent des réactions d'hypersensibilité de type immédiat (ITR), dont 16 de degré IV (= choc hypotension), soit 29% de tous les rapports envoyés pour le Venofer® et 64% des ITRs rapportées.

Dans 4 cas (tous des ITR IV), la vitesse de perfusion en fonction de la dose n'avait pas été respectée. En d'autres termes, on a identifié un problème d'administration dans un quart des chocs hypotensions annoncés. Elle était correcte selon 6 rapports (dont 3 ITR IV) et non précisée pour les 15 annonces restantes (dont 9 ITR IV).

Seules 2 annonces (ITR III) mentionnaient que le traitement per os avait été un échec auparavant (non précisé dans les 23 cas restant).

Au total, 1089 effets indésirables pour les produits contenant du «saccharated iron oxide» sont répertoriés, au niveau international, dans la base de données de l'OMS, dont 20 chocs anaphylactiques.

Ces données suggèrent :

1. une fréquence peut-être plus élevée d'ITR graves par rapport à une utilisation conforme au Compendium.
2. une possible méconnaissance du mode d'administration dans un quart des ITR IV annoncées en Suisse (vitesse de perfusion par rapport à la dose);
3. une possible utilisation hors indication du fer intraveineux (1re intention alors qu'il n'est indiqué que lorsqu'un traitement per os s'est révélé inefficace ou est impossible).

En règle générale, et en particulier pour les médicaments présentant un risque non négligeable de survenue d'ITR, il est essentiel de réserver la voie parentérale aux situations où l'administration per os ne peut pas ou plus être employée.

Desmopressine (Minirin®, Nocutil®, Octostim®) – hyponatrémie, convulsions

En Suisse, 20 rapports (1er en 1996) au sujet de 45 effets indésirables ont été spontanément notifiés pour la desmopressine, dont 7 annonces d'hyponatrémie avec ou sans convulsions, toutes qualifiées de «graves» (hospitalisation ou risque vital) mais heureusement sans conséquences pour les patients concernés. Cinq d'entre eux étaient âgés de 3 ans à 12 ans, traités pour énurésie (4 cas) et polydipsie (1 cas), sans traitement concomitant. Quatre d'entre-eux ont présenté des convulsions. Un seul avait reçu une dose un peu supérieure à la posologie recommandée; on n'a pu déterminer si la restriction hydrique avait été respectée pour l'ensemble des patients. Les valeurs de sodium étaient comprises entre 116 et 125 mmol/L (Normes: 136-145 mmol/L). Les 2 adultes (M, 58 ans et F, 70), traités pour un status postadénectomie pour adénome hypophysaire et polydipsie respectivement, ont présenté des hyponatrémies sans convulsions.

La base de données de l'OMS, recense un total de 1197 rapports contenant 2452 effets indésirables, dont 156 convulsions, 45 convulsions grand mal, 36 comas, 11 hypertensions intracrâniennes, 267 hyponatrémies, 11 convulsions hyponatrémiques, etc.

Les notices d'informations des produits concernés, plus particulièrement celle destinée aux patients, sont en cours de réévaluation afin de renforcer les mesures de précautions concernant notamment la restriction hydrique.

Rosiglitazone (Avandia®, Avandamet®) – Œdème maculaire

De rares cas de survenue ou d'aggravation d'œdèmes maculaires ont été associés à la rosiglitazone. Certains patients ont montré une amélioration des symptômes à l'arrêt et l'un d'entre eux une résolution complète lors de la diminution de la posologie. La plupart des patients présentaient simultanément des œdèmes périphériques, effet indésirable connu et fréquent des glitazones. L'œdème maculaire fait partie des complications d'une rétinopathie diabétique mais une relation causale avec la rosiglitazone est possible. Par conséquent, il convient d'être attentif à la survenue de symptômes évocateurs afin d'interrompre le médicament et d'initier un traitement spécifique.

Aucune annonce ne nous est parvenue à ce sujet en Suisse.

La notice d'informations de ces produits a été adaptée en conséquence et une DHCPL a été envoyée (12).

Acétate de glatiramère (Copaxone®) – atteintes hépatiques

Une patiente traitée depuis plusieurs années par de l'acétate de glatiramère pour une sclérose en plaques a présenté, à plusieurs re-

prises, des atteintes hépatiques réversibles à l'arrêt du traitement. Une biopsie a finalement confirmé une hépatite d'origine médicamenteuse. Il s'agit de la troisième atteinte hépatique rapportée en Suisse pour cette substance sur un total de 24 rapports enregistrés pour le glatiramère. La base de données de l'OMS, avec 1971 rapports contenant 7281 effets indésirables pour le glatiramère, signale 18 fonctions hépatiques anormales, 2 insuffisances hépatiques, 1 cirrhose hépatique, 7 hépatites, 6 atteintes hépatocellulaires, 2 ictères et 14 augmentations des tests hépatiques.

L'annonceur n'a pas identifié d'atteintes hépatiques dans la littérature (recherche PubMed, Micromedex, Martindale) et la notice d'informations n'en mentionne pas non plus. Ces données sont actuellement en cours d'évaluation et la notice d'informations sera adaptée.

Que retenir ?

Le profil de sécurité des nouveaux médicaments est imparfaitement connu. L'identification de signaux permet d'améliorer la sécurité d'emploi des produits thérapeutiques également après commercialisation. Cette identification se fait en grande partie sur la base d'annonces spontanées par les professionnels de la santé. La qualité et la quantité de ces annonces permettent d'instaurer des mesures indispensables à la protection de l'individu et des populations.

La Communauté Européenne a récemment édicté de nouvelles recommandations qui mettent en exergue l'importance de la pharmacovigilance. Une approche proactive sera requise par les autorités d'enregistrement qui exigeront la soumission d'une stratégie de gestion des risques («Risk management plan») lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau médicament. Ce document comportera un plan de pharmacovigilance définissant les modalités de surveillance des risques médicamenteux prévisibles, potentiels, ainsi que ceux pour lesquels les connaissances sont encore lacunaires (13, 14).

Références :

1. Pharma-Flash 2004 ; 31 ; 5.
2. Safety of Medicines, A guide to detecting and reporting adverse drug reactions, Why health professionals need to take action, WHO 2002. http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf
3. Centre national de pharmacovigilance, Swissmedic (données non publiées).
4. Morrow, JNNP 2006 ; 77 : 193.
5. Swissmedic, mars 2006. http://www.swissmedic.ch/fr/fach/overall.asp?theme=0.00081.00001 & theme_id = 476 & news_id = 4796 & page = 1
6. Wogelius, Pharmacoepidemiol Drug Safety 2005 ; 14 : S72 : 143.
7. Swissmedic, janvier 2006. http://www.swissmedic.ch/fr/fach/overall.asp?theme=0.00087.00001.00001 & theme_id = 923 & news_id = 4668 & page = 1
8. Källén. Reprod Toxicol 2005 ; 20 (2) : 209.
9. FDA, janvier 2006. http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/protopic/default.htm http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/elidel/default.htm
10. Abstracts : Yolcu. Ann Pharmacother 2004 ; 38 (9) : 1443 ; Zabala. J Clin Pharm Ther 2000 ; 25 (1) : 73.
11. Swissmedic, juillet 2005. http://www.swissmedic.ch/cgi/news/index.asp?sitetype=laien & news_id = 4577 http://www.swissmedic.ch/cgi/news/index.asp?sitetype=laien & news_id = 4576
12. Swissmedic, décembre 2005. http://www.swissmedic.ch/files/archiv/051212 % 20DHP % 20letter % 20macular % 20Oedema_definitive % 20Version_FR. pdf
13. EMEA Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use – EMEA/CHMP/96268/2005. http://www.emea.eu.int/pdfs/human/euleg/9626805en.pdf
14. ICH E2E – Pharmacovigilance Planning. http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1195.pdf

Toute correspondance éditoriale doit être adressée au Dr J. Desmeules.

Rédacteur responsable: Dr. J. DESMEULES – E-mail: Jules.Desmeules@hcuge.ch

Comité de rédaction: Prof. J. BIOLLAZ, Division de Pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. P. BONNABRY, Pharmacie des HUG, Genève. Dr. T. BUCLIN, Division de Pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. J. CORNUZ, Division d'Evaluation et de Coordination des Soins, CHUV, Lausanne. Prof. P. DAYER, Service de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. J. DESMEULES, Service de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Prof. J. DIEZI, Institut de Pharmacologie et Toxicologie, Lausanne. Prof. J.P. GUIGNARD, Service de Pédiatrie, CHUV, Lausanne. Dr. C. LUTHY, Clinique de Médecine interne de Réhabilitation, Genève. Dr. M. NENDAZ, Clinique de Médecine I, HUG, Genève. Dr. P. SCHULZ, Unité de Psychopharmacologie clinique, Service de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. N. VOGT, Unité de Gérontopharmacologie clinique, Service de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève.

Secrétariat de rédaction: Mme F. Morel, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, Hôpital Cantonal, CH-1211 Genève 14. Tél. 022 382 99 32 - Fax 022 382 99 40 - Email: florence.morel@hcuge.ch.

Administration et abonnements: Editions Médecine et Hygiène, Case postale 456, CH-1211 Genève 4.
Tél. 022 702 93 22 - Fax 022 702 93 55 - Email: abonnements@medhyg.ch
CCP 12-8677-8. Tarif d'abonnement annuel: Suisse FS 50,-, étranger FS 84.- (étudiants et assistants: FS 45.-).

Paraît six fois par an.

Copyright, Fondation Pharma-Flash 2006 – Genève