



LETTRE D'INFORMATION

PHARMACOVIGILANCE DE BRETAGNE

R E N N E S B R E S T

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOEPIDEMOLOGIE - INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

N°1 JANVIER-FEVRIER-MARS 2021

VOS QUESTIONS AUX CRPV.....	1
KEPPRA® (lévétiracétam) – allongement de l'intervalle QTc.....	1
INFORMATIONS ANSM.....	3
Prégabaline : modification des conditions de prescription et délivrance pour limiter le mésusage.....	3
POINT SUR LES VACCINS CONTRE LA COVID-19	4

VOS QUESTIONS AUX CRPV

Quelles sont les données ayant conduit les autorités de santé à indiquer que le lévétiracétam allonge le QTc ?

Le 3 août 2020, l'ANSM a adressé aux professionnels de santé une lettre les informant sur le risque d'allongement de l'intervalle QTc associé au lévétiracétam.

Suite à une première analyse dans le cadre de l'évaluation des rapports périodiques de sécurité (PSUSA), une revue des arythmies cardiaques, des torsades de pointe (TdP) et des allongements de l'intervalle QTc avait été demandée par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'agence européenne du médicament (EMA) en 2019. Consécutivement à cette procédure et donc sur la base des données de la littérature (que nous présentons ci-dessous) et de cas de pharmacovigilance-PV (rassemblés et analysés par les laboratoires pharmaceutiques à la demande de l'EMA et sur lesquels cette dernière a choisi de ne pas communiquer en détail), le PRAC a conclu, en juillet 2020, que **le lévétiracétam peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc**. Le RCP du princeps (KEPPRA®) ainsi que la notice-patient ont été mis à jour sur le site de l'EMA en conséquence (il semble que toutes les monographies des génériques ne l'aient pas été).

QUELQUES RAPPELS SUR LE LEVETIRACETAM

En raison de son large spectre d'activité antiépileptique, le lévétiracétam est un médicament largement prescrit, indiqué en monothérapie comme traitement de première intention des épilepsies partielles et en association dans diverses indications (traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire, traitement des crises chez des patients présentant une épilepsie myoclonique juvénile et dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires). Il est aussi en cours d'étude dans la prise en charge des convulsions néonatales [1].

ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QTc

La présence d'un QT long, qu'elle soit d'origine congénitale ou acquise, est caractérisée par une prolongation de l'intervalle QTc à l'ECG et est associée à une augmentation du risque d'arythmie sous forme de TdP et d'une mortalité

accrue [2]. La prolongation de l'intervalle QTc résulte d'une dysfonction des canaux ioniques impliqués dans la repolarisation du myocarde. Le dysfonctionnement de ces canaux protéiques est retrouvé dans les QT long congénitaux (mutations génétiques) et acquis, et est souvent dû à un dysfonctionnement du canal hERG, conduisant à une inhibition du courant IKr (courant repolarisant). Les médicaments qui prolongent l'intervalle QTc agissent en général en bloquant le même canal hERG [3].

L'intervalle QTc est considéré comme prolongé lorsqu'il est supérieur à 450 ms chez l'homme et 460-470 ms chez la femme. Le risque de TdP est considéré comme significatif lorsque le QTc est supérieur à 500 ms [4].

Bien qu'il puisse se produire spontanément dans la forme congénitale, les **médicaments sont la cause la plus fréquente de prolongation de l'intervalle QTc**. Parmi ces médicaments, nous pouvons citer entre autres la classe des **antiarythmiques** (amiodarone, sotalol...), certains antibiotiques (clarithromycine, érythromycine, moxifloxacine et autres fluoroquinolones, cotrimoxazole...), des **antipsychotiques** (chlorpromazine, halopéridol, clozapine, aripiprazole...) et des **antidépresseurs** (venlafaxine, citalopram/escitalopram, fluoxétine, sertraline, clomipramine...), ... [5].

Mise à jour du RCP (20/11/2020)

Mises en garde et précautions particulières d'emploi : De rares cas d'allongement de l'intervalle QT à l'ECG ont été observés au cours de la surveillance post-commercialisation. Le lévétiracétam doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc, chez les patients traités en association avec des médicaments modifiant l'intervalle QTc ou chez les patients présentant une pathologie cardiaque préexistante ou des troubles électrolytiques.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : aucune modification.

Effets indésirables : ajout de l'effet « Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme » dans le SOC « Affections cardiaques » de fréquence rare.

Etudes précliniques

Elles ont conclu que le lévétiracétam ne prolongeait pas la durée du potentiel d'action cardiaque *in vitro* et **ne prolongeait pas l'intervalle QTc** ni ne produisait d'arythmies après une administration orale ou IV **chez le chien à des doses allant jusqu'à 600mg/kg**. Ces données indiquaient que cette molécule est **dépourvue de risque de proarythmie chez le chien jusqu'à des concentrations plasmatiques correspondant à environ 10 fois les niveaux plasmatiques thérapeutiques chez l'homme** (publication citée dans le rapport du PRAC mais référence erronée).

Etudes cliniques

Nous avons identifié **trois études, qui nous semblent peu concluantes sur l'association entre lévétiracétam et allongement du QTc**. A noter que ce sont ces **mêmes études qui sont citées par le PRAC** dans son rapport.

- Une étude prospective multicentrique en groupes parallèles, publiée en 2014, évaluant les modifications de l'ECG induites par le phénobarbital et le lévétiracétam chez des patients présentant une épilepsie post-AVC [6]. Cette étude a inclus 49 patients sur 4 ans, 25 randomisés dans le groupe phénobarbital et 24 dans le groupe lévétiracétam ainsi qu'un groupe témoin de 50 patients présentant des lésions cérébrales sans convulsions pour exclure un rôle des lésions cérébrales post-AVC sur les modifications des intervalles PR et QTc.

• Résultats : Il n'a pas été observé de modification de l'intervalle PR par rapport au groupe contrôle ; les patients sous phénobarbital ont présenté un allongement statistiquement significatif de l'intervalle QTc (460±57,2 ms) en comparaison avec ceux traités par lévétiracétam (421,5±50,1 ms) ($p < 0,05$) et en comparaison avec le groupe non traité par AE ($p < 0,01$). Cette étude a conclu que le phénobarbital allongeait plus l'intervalle QTc que le lévétiracétam. L'EMA, ayant également inclus cette étude dans son rapport, en soulignait les possibles biais (ex : pas d'ajustement sur les possibles facteurs de confusion comme l'âge, le sexe, les comorbidités, le traitement hors AE).

- Une étude rétrospective, publiée en 2013, visant à identifier les caractéristiques de l'ECG chez les patients âgés de moins de 65 ans et souffrant d'épilepsie [7]. Les données de 195 patients ont été analysées. Les patients étaient séparés en 3 groupes : épilepsie certaine, probable ou crise non épileptique (ce dernier groupe a été utilisé comme groupe contrôle).

• Résultats : le lévétiracétam était l'AE le plus couramment utilisé et était associé aux intervalles moyens PR (163 ms) et QTc (432 ms) les plus longs.

- Une étude prospective en cross-over sur sujet sain, publiée en 2008 [8]. Quatre séquences d'administration étaient disponibles et chaque sujet était randomisé pour recevoir l'un des 3 traitements en double aveugle (lévétiracétam 1000 mg, 5000 mg et placebo) ou un traitement en ouvert (moxifloxacine). Un ECG était réalisé avant la prise des médicaments (baseline) et à différents temps sur 24h après la prise des médicaments. Les concentrations plasmatiques des médicaments étaient aussi dosées à différents temps sur 24h.

• Résultats : 52 patients ont été inclus, d'âge médian 28.4 ans. L'étude n'a pas montré de modification cliniquement significative de l'intervalle QTc après une exposition unique au lévétiracétam 1000 mg ou 5000 mg vs placebo contrairement à la moxifloxacine. Aucune relation

statistiquement significative entre prolongation de l'intervalle QTc et concentrations plasmatiques de lévétiracétam n'a été observée, contrairement à la moxifloxacine.

Cas cliniques

Deux cas cliniques sont identifiés :

- Un cas chez une femme de 24 ans traitée pour une épilepsie généralisée et qui a présenté un allongement du QTc (jusqu'à 771 ms) et des torsades de pointe après augmentation croissante de la posologie de lévétiracétam. La concentration en lévétiracétam était de 34 µg/ml. **Une mutation au niveau du gène KCNH2 codant pour le canal hERG** a été identifiée chez cette patiente [9].
- Un autre cas chez une femme de 88 ans **présentant de nombreux facteurs de risque** (âge, sexe féminin, hypertension artérielle, fibrillation auriculaire, bradycardie, diurétiques). Celle-ci a présenté un allongement du QTc à 480ms, 24h après l'initiation d'un traitement par lévétiracétam pour des crises partielles complexes évoluant vers des crises généralisées. Le lévétiracétam a été remplacé par l'acide valproïque et les anomalies de l'ECG se sont corrigées dans les 48h [10].

REQUETES DANS LES BASES DE PHARMACOVIGILANCE

Une recherche dans la base mondiale de pharmacovigilance, Vigilyze (gérée par l'OMS), a été réalisée le 11/12/2020 et retrouvait une **centaine de cas** d'«Electrocardiogram QT prolonged » avec le lévétiracétam. Les patients concernés sont **principalement des femmes** (55.7%) et la tranche d'âge la plus représentée est celle des **18-44 ans** (39.6%) ; 14.1% avaient plus de 65 ans. Dans la plupart des cas, le **lévétiracétam n'était pas le seul médicament suspecté** ; les co-médications principalement rapportées étaient : d'autres traitements AE (carbamazépine, topiramate, lamotrigine, acide valproïque...) mais aussi des médicaments psychotropes (quétiapine, rispéridone, venlafaxine, citalopram, fluoxétine...) **dont certains sont connus pour allonger le QT et/ou donner des TdP**. A noter que les cas déclarés dans Vigilyze manquent d'informations essentielles telles que les antécédents des patients ainsi que l'histoire de la maladie.

La base nationale de pharmacovigilance, à la date du 11/12/2020 ne recensait que de **très exceptionnelles observations impliquant le lévétiracétam** comme suspect avec une **imputabilité douteuse** dans chaque cas. Citons ainsi :

- Le cas d'un homme de 24 ans, qui retient le **lévétiracétam** comme **seul suspect** mais ce cas, transmis par un laboratoire pharmaceutique, **ne mentionne pas les traitements concomitants, l'histoire médicale, le moment de survenue de l'allongement du QTc, si le lévétiracétam a été arrêté ou pas ou encore l'évolution du cas**.
- Le cas d'un patient âgé de 24 ans, atteint de trisomie et d'épilepsie, qui a présenté une bradycardie et un allongement du QTc sous **8 médicaments** à savoir 4 AE dont le lévétiracétam, 2 anxiolytiques, **2 neuroleptiques** dont l'aripiprazole. L'aripiprazole était le plus récemment introduit (7 mois avant) ; aucun des médicaments n'était arrêté et le patient n'était pas rétabli.

- Le cas d'une femme de 82 ans avec **plusieurs antécédents cardiovasculaires** (dont une arythmie) et ayant présenté un allongement de l'intervalle QT et une bradycardie dans un **contexte d'intoxication médicamenteuse involontaire** (3 médicaments suspects en plus du lévétiracétam **dont un bêtabloquant**) ; les troubles étaient rentrés dans l'ordre après simple surveillance et allègement de l'ordonnance de la patiente.

Au total

Même si l'EMA n'a pour l'heure proposé **aucune mesure de minimisation du risque hormis les modifications du RCP** et de la notice-patient, la plus grande prudence est recommandée pour les patients à facteurs de risque devant être traités par lévétiracétam. **Il nous paraît opportun en ce cas de surveiller les électrolytes et de réaliser des ECG avant et en cours de traitement.**

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-évaluation-des-risques-en-matière-de-pharmacovigilance-PRAC/Levetiracetam-KEPPRA-et-allongement-de-l-intervalle-QT-mise-a-jour-du-RCP-et-de-la-notice-patients-Retour-d-information-sur-le-PRAC-de-juillet-2020-Point-d-information>

1. Mruk AL et al. Levetiracetam in neonatal seizures: a review. The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics 2015; 20(): 76-89.
2. Straus SM et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. Journal of the American College of Cardiology 2006;47(2):362-367.
3. Nachimuthu S et al. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. Therapeutic advances in drug safety 2012; 3(5): 241-253.
4. Drew BJ et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation endorsed by the American Association of Critical-Care Nurses and the International Society for Computerized Electrocardiology. Journal of the American College of Cardiology 2010; 55(9): 934-947.
5. Zürcher JP. Le QT long acquis. Revue Médicale Suisse 2013; 395(9): 1538-1542.
6. Siniscalchi A et al. Effects of phenobarbital and levetiracetam on PR and QTc intervals in patients with post-stroke seizure. Clinical drug investigation 2014; 34(12): 879-886.
7. Krishnan V and Krishnamurthy KB. Interictal 12-lead electrocardiography in patients with epilepsy. Epilepsy & Behavior 2013; 29: 240-246.
8. Hulhoven Ret al. Effect of levetiracetam on cardiac repolarization in healthy subjects: a single-dose, randomized, placebo-and active-controlled, four-way crossover study. European Clinical therapeutics 2008; 30(2): 260-270.
9. Issa NP et al. QT interval prolongation in a patient with LQT2 on levetiracetam. Seizure 2015; 29: 134-136.
10. Martín BR et al. Elderly patient with acquired long QT syndrome secondary to Levetiracetam. Neurologia 2011; 26(2): 123-125.

INFORMATIONS ANSM

Prégabaline (LYRICA® et génériques) : modification des conditions de prescription et délivrance pour limiter le mésusage

L'ESSENTIEL

L'ANSM a constaté une **augmentation du mésusage de la prégabaline** au cours des dernières années. Afin de **limiter ce mésusage et les risques associés**, la **durée de prescription** des médicaments à base de prégabaline (LYRICA® et génériques) est limitée à **6 mois** et nécessitera une **ordonnance sécurisée**. Cette mesure entrera en vigueur le **24 mai 2021**.

DONNEES D'ADDICTOVIGILANCE

La prégabaline est un médicament indiqué dans la **prise en charge des douleurs neuropathiques, de certaines formes d'épilepsie et du trouble anxieux généralisé**.

Les **dernières enquêtes** du réseau des **centres d'addictovigilance** (CEIP-A) montrent une augmentation importante des cas d'addiction et d'abus de la prégabaline ainsi que des risques qui y sont associés :

- 234 déclarations de cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné en 2019, contre 106 en 2018 et 18 déclarations en 2016.

- Les personnes sont majoritairement des hommes jeunes (27 ans en moyenne) dont des mineurs en situation de précarité, et parfois en détention ou centres de rétention administrative.

- L'usage détourné est essentiellement à visée de défonce/euphorie dans un contexte de poly-consommation de substances psychoactives, mais aussi à visée anxiolytique,

POPULATION A RISQUE – MESURES DE MINISATION DU RISQUE ?

Lors de son évaluation, le PRAC a identifié, sur la base des cas de PV analysés (non disponibles) et de la littérature décrite ci-dessus, des **facteurs de risque** pouvant être associés à l'allongement du QTc chez les patients exposés au lévétiracétam, **à savoir les patients présentant déjà un allongement de l'intervalle QTc, les patients traités en association avec des médicaments modifiant l'intervalle QTc et les patients présentant une pathologie cardiaque préexistante ou des troubles électrolytiques.**

antalgique ou hypnotique. Dans plus de la moitié des cas, elle est ainsi associée à une autre substance, majoritairement une benzodiazépine (65 %), en particulier le clonazépan.

- La prégabaline est obtenue illégalement dans près de la moitié des cas (ordonnance falsifiée, nomadisme ou deal/achat de rue).

- Dans l'enquête OSIAP (Ordonnances suspectes – Indicateurs d'Abus Possible), 429 déclarations d'ordonnance falsifiée ont été collectées en 2019 (contre 226 en 2018 et 26 en 2016 : la prégabaline devient la première substance faisant l'objet d'ordonnance falsifiée.

- La prégabaline apparaît impliquée dans des décès liés à l'usage de drogues, toujours en association avec d'autres substances (enquête DRAMES [Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances]). Elle apparaît également impliquée dans des décès liés à l'utilisation d'antalgiques (enquête DTA [Décès Toxique par Antalgiques]).

- En 2019, elle apparaît pour la première fois comme le premier produit ayant entraîné une dépendance chez des usagers de drogues (enquête OPPIDUM [Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse]).

RISQUES ET COMPLICATIONS ASSOCIEES A LA PREGABALINE

Les principales complications liées au mésusage de la prégabaline sont un **coma, des troubles de la conscience, une désorientation, une confusion.**

Par ailleurs, des cas d'**insuffisance respiratoire, de coma et de décès** ont également été rapportés chez des **patients traités par prégabaline et opioïdes et/ou d'autres médicaments déprimeurs du système nerveux central**. La prégabaline pourrait diminuer le seuil de tolérance aux opioïdes, ce qui entraînerait un risque augmenté de dépression respiratoire et de décès liés aux opioïdes.

Pour les patients – Infos ANSM

- Votre traitement sera prescrit sur une ordonnance spécifique dite « sécurisée » et devra faire l'objet d'une nouvelle prescription tous les 6 mois si votre médecin le décide.
- Respectez la posologie indiquée sur l'ordonnance, ainsi que la durée de traitement.
- Si vos symptômes ne sont pas suffisamment ou rapidement soulagés par votre traitement, consultez de nouveau votre médecin. N'augmentez pas la dose ou la durée du traitement sans l'avis de votre médecin.
- Vous ne devez pas arrêter brusquement votre traitement : votre médecin ou pharmacien vous indiquera la démarche qui consiste à réduire progressivement les doses.

Pour les professionnels de santé – Infos ANSM

A compter du 24 mai, la prégabaline devra obligatoirement être prescrite sur une ordonnance sécurisée. Elle ne pourra être renouvelée en pharmacie que 5 fois sur mention du prescripteur, permettant une délivrance de 6 mois de traitement maximum. Si nécessaire, une nouvelle visite médicale sera à prévoir tous les 6 mois.

Il est rappelé aux professionnels de santé que :

- La posologie doit être diminuée progressivement avant l'arrêt du traitement pour éviter un syndrome de sevrage.
- La prégabaline doit être délivrée dans les plus petits conditionnements possibles, adaptés à la prescription, toute prescription concomitante de prégabaline avec des opioïdes doit être effectuée avec précaution.
- Chez les patients présentant un risque de mésusage, un report vers la gabapentine (NEURONTIN® et générique), un autre gabapentinoïde, doit être surveillé et signalé le cas échéant au CEIP-A.

<https://ansm.sante.fr/actualites/pregabaline-lyrica-et-generiques-modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-pour-limiter-le-mesusage>

POINT SUR LA VACCINATION CONTRE LA COVID-19

Depuis le début de la campagne vaccinale, **plus de 8 millions de personnes ont reçu une première dose de vaccin contre la COVID-19 en France**, presque 350 000 en Bretagne (*selon Santé Publique France, données du 31 mars 2021*). Depuis le 25 février, la vaccination des 50-69 ans atteints de comorbidités est possible en ville par les médecins généralistes et par les pharmaciens. Dans ce bulletin de pharmacovigilance, il nous paraissait opportun de faire le point sur les vaccins contre la COVID-19 et de répondre aux principales questions que vous vous posez à propos de la **sécurité d'emploi de ces vaccins**. Nous vous proposons également une **liste de sites internet** que vous pouvez consulter pour répondre aux questions que vous vous posez. Les données évoluent très rapidement et ce point n'a pas pour objectif d'être exhaustif sur la vaccination anti-COVID.

QUELS SONT LES DIFFERENTS VACCINS DISPONIBLES EN FRANCE ?

Plusieurs technologies vaccinales sont utilisées contre la COVID-19. Parmi les vaccins actuellement disponibles, **deux approches peuvent être différenciées : l'utilisation de tout ou partie du virus** (c'est le cas pour le vaccin COVID-19 ASTRAZENECA®), ou **l'utilisation de son matériel génétique** (c'est le cas pour les vaccins COMIRNATY® de Pfizer BioNTech et COVID-19 Vaccine MODERNA®, vaccins à ARN messager codant pour la protéine S).

La figure 1 indique le fonctionnement d'un vaccin à ARN messager. Le fonctionnement d'un vaccin à vecteur viral est similaire mais l'ARN messager est encapsulé dans un virus modifié non répliquatif plutôt que dans une capsule lipidique. Pour plus d'informations sur les vaccins et leur fonctionnement :

<https://www.coreb.infectiologie.com/fr/diaporamas.html>

Le vaccin COVID-19 JANSSEN® a récemment obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle en Europe. Il s'agit d'un vaccin à vecteur viral tout comme le vaccin ASTRAZENECA®. Il n'est à ce jour pas encore disponible. A noter qu'il est indiqué pour l'immunisation active chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

D'autres vaccins sont en cours d'évaluation par [l'Agence Européenne du Médicament \(EMA\)](https://www.ema.europa.eu/) : CureVac (CVnCoV), ARNm codant pour la protéine S ; Novavax NVX-CoV2373, protéines virales /particules fabriquées à partir de la protéine S et Sputnik V COVID-19 vaccine, vecteur viral non répliquatif exprimant la protéine S.

COMMENT FONCTIONNE UN VACCIN À ARN MESSAGER ?

ARN signifie **acide ribonucléique**. C'est une molécule appelée "messenger" car elle envoie à la cellule les informations nécessaires à la synthèse des protéines.

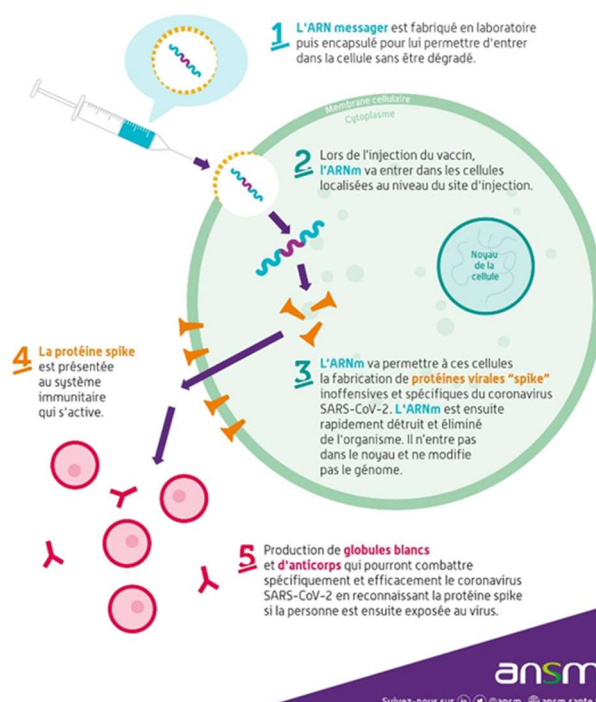


Figure 1 : Fonctionnement d'un vaccin à ARN messager. Source : Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM).

COMMENT ONT-ILS OBTENU LEUR AMM ?

Dans le contexte de la pandémie et de l'urgence de santé publique, les AMM délivrées par l'EMA sont dites « conditionnelles ». Une **AMM conditionnelle** permet l'autorisation de médicaments qui répondent à un besoin médical non satisfait **avant que des données à long terme sur l'efficacité et la sécurité ne soient disponibles**. Ce n'est qu'à la condition d'une balance bénéfice/risque favorable au regard des données actuellement disponibles. Après l'obtention d'une AMM conditionnelle, le laboratoire pharmaceutique doit fournir des données complémentaires sur l'efficacité et **la sécurité d'emploi du vaccin afin de confirmer une balance bénéfice/risque favorable**. Lorsque

les autorités européennes ont reçu et évalué toutes les données complémentaires exigées, l'AMM conditionnelle peut être convertie en une AMM standard.

L'évaluation des vaccins contre la COVID-19 est donc réalisée sur une période plus courte qu'à l'accoutumée, mais n'est pas pour autant conduite au détriment de la sécurité des personnes. Les différentes phases de développement du médicament sont respectées, mais la transmission des données se fait en continu au niveau de l'EMA, selon une procédure dite de « rolling review ». Les données sont donc transmises aux autorités de santé en temps réel et analysées, au fur et à mesure de leur collecte, à partir des études en cours.

PROCESSUS D'ÉVALUATION ET D'AUTORISATION D'UN VACCIN COVID-19 À L'ÉCHELLE EUROPÉENNE

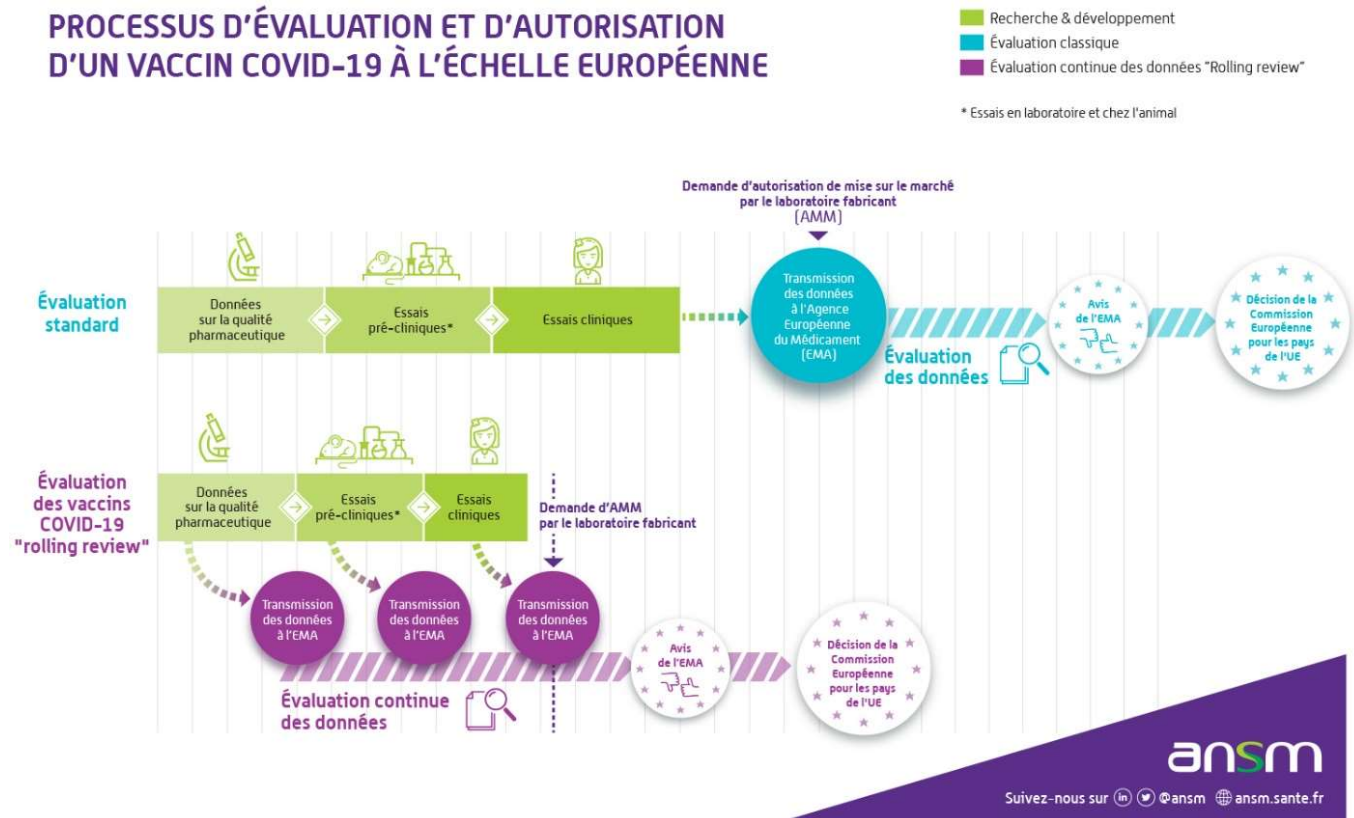


Figure 2 : Procédures d'évaluation et d'autorisation d'un vaccin COVID-19. Source : ANSM.

LES VACCINS SONT-ILS SURS ?

Comme indiqué ci-dessus, l'EMA étudie en continu toutes les données collectées sur les vaccins afin de confirmer la balance bénéfice/risque des vaccins contre la COVID-19 à savoir les données des essais cliniques, les données complémentaires des études en cours ou encore les données de pharmacovigilance et de pharmaco-épidémiologie présentés ci-après.

D'après le site [vaccination-info-service](https://www.vaccination-info-service.fr), géré par le Ministère de la Santé et Santé Publique France, les données des essais cliniques résumées sont les suivantes (mise à jour de la page internet le 25/03/2021) :

- Pour le vaccin **COMIRNATY®**, les essais cliniques ont été réalisés chez 43 000 personnes de 16 à 85 ans ayant reçu pour moitié le vaccin (2 injections) et pour moitié le placebo. Les effets indésirables (EI) étaient plus fréquents dans le groupe ayant reçu le vaccin que dans celui ayant reçu le placebo. Les EI signalés les plus fréquents étaient essentiellement **des douleurs transitoires, faibles ou modérées au point d'injection, la fatigue et les maux de tête**. Des EI graves ont été observés très rarement et à la

même fréquence dans les 2 groupes (vaccin et placebo).

- Pour le vaccin **MODERNA®**, les essais cliniques ont été conduits chez 30 350 personnes de 18 ans et plus qui ont reçu pour moitié le vaccin (2 injections) et pour moitié le placebo. Les EI étaient plus fréquents dans le groupe ayant reçu le vaccin que dans celui ayant reçu le placebo. Les EI signalés les plus fréquents étaient essentiellement **des douleurs transitoires au point d'injection, la fatigue, des maux de tête et des douleurs musculaires ou articulaires**.
- Pour le vaccin **ASTRAZENECA®**, les données de tolérance portent sur une analyse de 23 475 sujets de 18 ans et plus. La plupart des manifestations locales et évènements systémiques rapportés étaient essentiellement **des douleurs au point d'injection, des maux de tête, de la fatigue, des douleurs musculaires, des malaises, de la fièvre et des frissons, qui disparaissaient généralement en 5 à 7 jours après l'injection**. Les EI graves étaient très rares.

Des [fiches résumant les effets indésirables attendus des vaccins](#) sont mises à disposition par l'ANSM.

En France, l'ANSM a mis en place **un dispositif renforcé de surveillance des vaccins contre la COVID-19**. Une enquête de pharmacovigilance a été mise en place pour chaque vaccin avec l'implication du réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Pour chaque vaccin, **deux CRPV ont été désignés comme rapporteurs des EI post-vaccinaux** : Bordeaux et Marseille pour le vaccin COMIRNATY®, Lille et Besançon pour le vaccin MODERNA®, Amiens et Rouen pour le vaccin ASTRAZENECA®.

Cette mobilisation exceptionnelle permet de **surveiller en temps réel le profil de sécurité des vaccins** chez la population vaccinée à partir des déclarations spontanées. Si un signal de sécurité est identifié, il est analysé de façon collégiale dans le cadre d'un **comité de suivi hebdomadaire** mis en place par l'ANSM et impliquant les CRPV rapporteurs. Un croisement des signaux, notamment émanant des essais cliniques, de la veille documentaire scientifique et de la veille statistique de la base nationale de pharmacovigilance, est également réalisé et discuté dans le cadre de ce comité. Si un signal de sécurité est validé, des mesures adaptées à la nature du risque sont mises en place. Ces mesures ont pour objectifs de prévenir ou réduire la probabilité de survenue du risque chez les personnes vaccinées. **L'ANSM publie sur son site Internet, chaque semaine à l'issue du comité de suivi, le rapport de pharmacovigilance et une fiche synthétique** intégrant les chiffres clés des données de pharmacovigilance (issues des notifications spontanées enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV)) et les faits marquants.

Dans le cadre du dispositif renforcé de surveillance des vaccins contre la COVID-19, **des études pharmaco-épidémiologiques seront également réalisées par le Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE** (GIS ANSM-CNAM) sur l'ensemble de la population ciblée par la vaccination en France. Elles seront basées sur les données du Système National des Données de Santé (SNDS) qui fournit des informations individuelles exhaustives sur les consommations de soins (DCIR) et les hospitalisations (PMSI) de la quasi-totalité de la population française. Il s'agira notamment d'informations sur la vaccination (date, dose, lieu de vaccination, etc.), des caractéristiques des personnes vaccinées (âge, sexe, pathologies, etc.), et la survenue d'évènements indésirables graves après la vaccination (par exemple une hospitalisation).

Au total

En France, **les vaccins** contre la COVID-19 commercialisés font l'objet d'une part, **d'un suivi renforcé de pharmacovigilance**, via les CRPV, et d'autre part **d'un suivi pharmaco-épidémiologique**. L'ensemble de ce dispositif de surveillance s'intègre dans le **plan de gestion de risque européen**. A ce titre, en cas de signal détecté en France ou à l'Europe et susceptible de conduire à une **réévaluation du rapport bénéfice/risque des vaccins**, les autorités compétentes des Etats membres de la communauté européenne s'informent mutuellement afin de prendre des dispositions concertées.

Notons que **l'objectif du système de pharmacovigilance** est de détecter des **EI inattendus et/ou graves non identifiés dans les essais cliniques**. Cette détection doit se faire en temps réel et s'appuie sur le principe de la **notification spontanée des effets indésirables** par les acteurs du système de soins que sont les professionnels de santé et par les patients. Pour permettre aux CRPV de détecter des signaux, il est important que les EI leur soient déclarés ; cependant, **l'objectif n'est pas de faire une revue exhaustive des EI**

bénins déjà connus et étudiés dans le cadre des essais cliniques (cf. [Fiches résumant les effets indésirables attendus des vaccins mises à disposition par l'ANSM](#)) mais de **mettre en évidence des effets indésirables graves et/ou inattendus**, ayant conduit à une consultation médicale ou à une hospitalisation, un arrêt maladie,...)

D'après les différents rapports de pharmacovigilance, actuellement **aucun des EI déclarés ne remettent en cause le rapport bénéfice/risque des vaccins utilisés**. Le site vaccination-info-service (mis à jour le 25/03/2021) fournit un **résumé du profil d'effets indésirables** pour chaque vaccin :

- **Avec le vaccin COMIRNATY®**, la majorité des EI sont attendus et non graves. A côté des troubles généraux et au point d'injection du vaccin déjà connus, ont été observés notamment **des cas d'hypertension artérielle et des troubles du rythme cardiaque**. Ces troubles ont la plupart du temps été transitoires et rapidement réversibles. **Des cas de zona** ont été rapportés. L'ensemble de ces effets fait l'objet d'un suivi particulier dans les rapports hebdomadaires de pharmacovigilance.

- **Avec le vaccin MODERNA®**, le profil de sécurité est proche de celui de COMIRNATY® ; à noter un certain nombre de déclarations qui concernent des **réactions retardées locales au site d'injection**, non graves, dont le délai de survenue est compris entre 3 et 15 jours après la vaccination.

- **Avec le vaccin ASTRAZENECA®**, des **syndromes évocateurs de grippe**, souvent de forte intensité, ont été observés chez les professionnels de santé, majoritairement âgés de moins de 50 ans (âge moyen 31 ans). L'ANSM conseille donc de vacciner de façon échelonnée le personnel d'un même service. Des cas **d'évènements de type thrombose et thrombopénie** ont conduit à un arrêt de la vaccination entre le 15 mars et le 19 mars afin d'analyser les cas rapportés. L'EMA a indiqué le 18 mars que les évènements thromboemboliques ne sont pas plus fréquents que dans la population générale. Il a donc été décidé en France de reprendre la vaccination le 19 mars et pour l'instant de réserver ce vaccin aux personnes prioritaires de plus de 55 ans. En complément de ce résumé, d'après [le sixième rapport de pharmacovigilance sur les effets indésirables rapportés avec le vaccin ASTRAZENECA®](#) (qui couvre les données validées du 12 mars au 18 mars 2021), depuis le début de la vaccination avec le vaccin ASTRAZENECA®, 5 693 cas d'effets indésirables ont été analysés par les CRPV rapporteurs (Amiens et Rouen). **La grande majorité de ces cas concerne des syndromes pseudo-grippaux**, souvent de forte intensité (fièvre élevée, courbatures, céphalées). Plus de 1 430 000 injections ont été réalisées au 18 mars 2021. Dans le cadre de la surveillance renforcée des troubles thromboemboliques, 16 nouveaux cas ont été analysés au total lors du comité de suivi hebdomadaire de l'ANSM avec le réseau français des CRPV, pour un total de 29 cas depuis le début de la vaccination. **La majorité des évènements thromboemboliques sont survenus dans les 15 jours suivant la vaccination chez des patients présentant des facteurs de risque**. Parmi l'ensemble de ces cas, **9 cas de thromboses des grosses veines, atypiques par leur localisation** (cérébrale en majorité, mais également digestive), pouvant être associés à une thrombopénie ou à des troubles de coagulation ont été déclarés, dont 2 décès. **Ces cas sont survenus dans un délai médian de 8,5 jours après la vaccination chez des personnes sans antécédents particuliers identifiés à ce jour (7 patients de moins de 55 ans, 2 patients de plus de 55 ans)**. Le caractère très atypique de ces thromboses, leurs

tableaux cliniques proches et le délai de survenue homogène conduisent le comité de suivi à confirmer la survenue, très rare, de ce risque thrombotique chez les personnes vaccinées par le vaccin ASTRAZENECA®. **Il est rappelé que l'EMA confirme la balance bénéfice/risque positive de la vaccination avec ASTRAZENECA® dans la prévention de la COVID-19.**

Par ailleurs, un groupe d'experts est réuni par l'EMA pour discuter sur le mécanisme d'action, les éventuels facteurs de risque sous-jacents et toute donnée supplémentaire pour expliquer les événements observés.

Recommandations ANSM à propos du vaccin ASTRAZENECA®

L'ANSM recommande que toute personne présentant des effets indésirables persistants au-delà de 3 jours de type vertiges, maux de tête, troubles visuels, nausées/vomissements, essoufflement, douleurs aiguës dans la poitrine, l'abdomen ou les extrémités ou qui présente des ecchymoses cutanées (pétéchies) au-delà du site de vaccination, **aille consulter rapidement un médecin.**

Les professionnels de santé doivent être **attentifs aux signes et symptômes évocateurs de thromboembolie associée ou non à une thrombopénie** chez les personnes vaccinées par le vaccin ASTRAZENECA®, afin de réaliser les examens biologiques et d'imagerie adéquats pour une prise en charge précoce de ces personnes.

QUELLES DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE EN BRETAGNE ?

En région Bretagne,
depuis le début de la campagne vaccinale et jusqu'au 29 mars 2021

420 647 bretons ont reçu une première dose de vaccins

1 228 notifications d'effets indésirables
ont été enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance

Devant l'afflux massif de déclarations spontanées, les cas graves et/ou inattendus sont enregistrés de manière prioritaire dans la base de pharmacovigilance pour permettre la détection de signaux grâce au système de surveillance mis en place et décrit plus haut.

Les équipes du CRPV de Rennes et de Brest souhaitent profiter de ce bulletin pour **remercier les professionnels de santé et les patients** qui nous ont fait remonter leurs observations, ayant permis de **contribuer à une meilleure connaissance du profil de risques des vaccins** et à l'identification de signaux de pharmacovigilance.

En région Bretagne, le profil d'effets indésirables des vaccins est superposable aux données nationales

Données de pharmacovigilance jusqu'au 28 février 2021

Vaccin COMIRNATY de Pfizer BioNtech

Covid-19 Vaccine Astrazeneca

Profil des patients



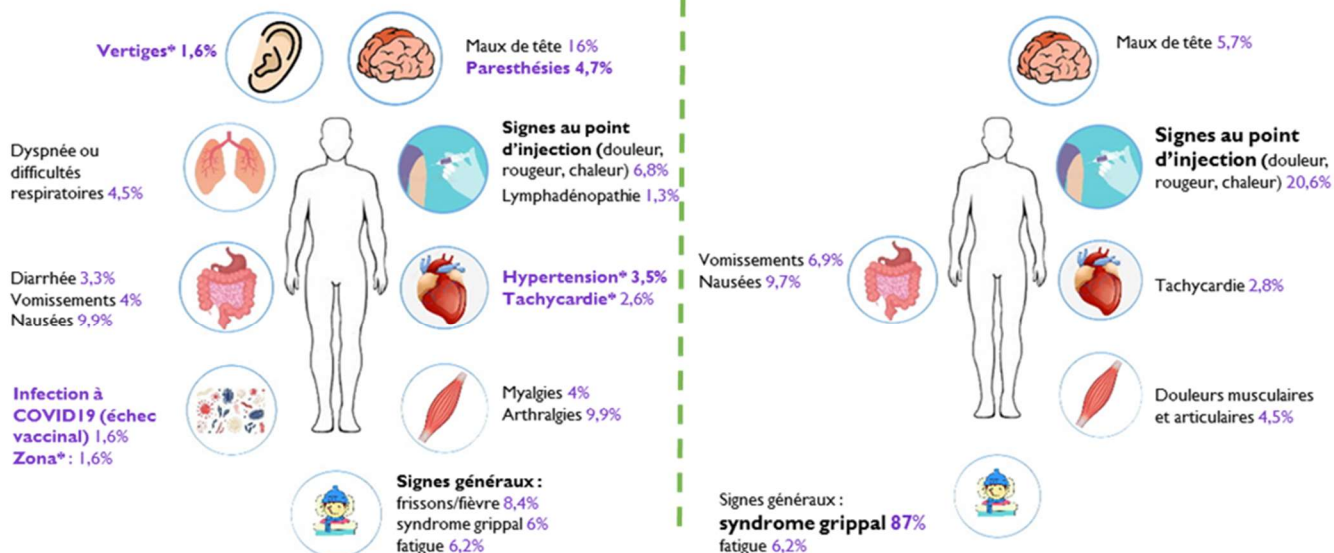
Age moyen
60,6 ans



Age moyen
36,2 ans

Répartition des principaux effets indésirables

(*effets indésirables faisant l'objet d'un suivi particulier au niveau national)



Evolution favorable dans la majorité des cas

A noter que les données de pharmacovigilance expertisées au mois de mars sont également en cohérence avec les conclusions des rapports nationaux:

- Pour le vaccin COMIRNATY®, les cas d'hypertension, de troubles du rythme cardiaque, de zona, et d'échec vaccinal continuent notamment à faire l'objet d'une surveillance particulière ;
- Pour le vaccin ASTRAZENECA®, les syndromes pseudo-grippaux sont toujours majoritairement rapportés ; des cas d'élévation de la pression artérielle et des cas de dyspnée ou d'asthme font l'objet d'une surveillance particulière. A propos des cas de thrombose et thrombocytopenie, l'ANSM vient de communiquer auprès des professionnels de santé susceptibles de vacciner en indiquant que les bénéfices l'emportent sur les risques malgré le lien possible avec de très rares cas thrombose associés à de faibles taux de plaquettes.
- Pour le vaccin MODERNA®, les cas d'effets indésirables sont principalement des cas de réactions locales retardées et/ou persistantes.

OU TROUVER L'INFO ?

Organisme	Type d'informations	Lien
Santé Publique France	Epidémiologie sur le virus COVID 19	https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/
	Chiffres sur la vaccination	https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/vaccination-contre-la-covid-19
Agence Nationale Sécurité Médicament	AMM Disponibilités des vaccins	https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/
	Surveillance des vaccins	https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-suivi-hebdomadaire-des-cas-deffets-indesirables-des-vaccins
European Medicines Agency	AMM Surveillance des vaccins	https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-latest-updates
HAS	Stratégie vaccinale Recommandations sur la vaccination	https://www.has-sante.fr/
Vaccination info-service (site du gouvernement)	Questions/réponses sur la vaccination	https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/COVID-19?gclid=Cj0KCQiA3smABhCjARIsAKtrg6I2M8rFAkNAnkudq7qkzpZ8mSZnNsQrv-xoFRJa2vKEYri-VFAncc0aAn18EALw_wcB
InfoVac	Questions/réponses sur la vaccination (MAJ 22/03/2021)	https://www.infovac.fr/actualites/bulletin-n-14-supplement-decembre-2020
Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique	FAQ sur le covid19 et la vaccination	https://sfpt-fr.org/faq-vaccins
Société française d'allergologie	CAT en cas d'antécédents d'allergie (MAJ 12/02/2021)	https://sfa.lesallergies.fr/vaccination-contre-la-covid-19-et-antecedents-allergiques/
Société de pathologie infectieuse de langue française	Questions/réponses sur la vaccination (MAJ 15/02/2021)	https://www.infectiologie.com/fr/actualites/vaccins-covid-19-toutes-les-reponses-a-vos-questions_-n.html
Centre de Référence sur les agents tératogènes	Grossesse/Allaitement	https://www.lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=17
Coordination Opérationnelle Risque Epidémiologique et Biologique	Diaporamas pédagogiques sur la maladie COVID-19 et sur les vaccins	https://www.coreb.infectiologie.com/fr/diaporamas.html

PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

Côtes d'Armor et Ille et Vilaine

Centre Régional de Pharmacovigilance, Pharmacovigilance et Information sur le Médicament
CHU Pontchaillou

2 rue Henri le Guilloux
35033 RENNES Cedex 09

Tel : 02.99.28.43.63 – Fax : 02.99.28.24.26

Courriel : pharmacovigilance@chu-rennes.fr

Déclaration aussi possible sur :

INTRANET / DECLARER UN EI / FORMULAIRES

Finistère et Morbihan

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament de Bretagne Occidentale
CHU La Cavale Blanche

Boulevard Tanguy Prigent
29609 BREST Cedex

Tel : 02.98.34.79.75 – Fax : 02.98.34.79.77

Courriel : crpv.brest@chu-brest.fr

Directeur de la publication : Madame Véronique ANATOLE-TOUZET, Directrice Générale du CHU Rennes

Comité de Rédaction : Eric BELLISSANT, Dominique CARHLANT-KOWALSKY, Carmen CHINCHILLA, Adeline DEGREMONT, Claire FONTAINE, Loyal EL ARIDI, Corinne GUIHARD, Hélène JANTZEM, Catherine MOUCHEL, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Astrid PRIOUL, Lucie-Marie SCAILTEUX, Louise TRIQUET.

Diffusion : Lettre envoyée aux professionnels de santé de Bretagne ISSN-Dépôt légal mars 2021.

Suivez-nous sur Twitter !

@PharmacoRennes



Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

@reseau_crpv

