



# LETTRE D'INFORMATION

## PHARMACOVIGILANCE DE BRETAGNE

R E N N E S      B R E S T

PHARMACOVIGILANCE – PHARMACOEPIDEMOLOGIE – INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

### N°3 JUILLET-AOUT-SEPTEMBRE 2021

INFORMATIONS ANSM.....	1
LAROXYL® (amitriptyline) solution buvable : changements de dispositif d'administration.....	1
Montélukast (SINGULAIR® et génériques) : rappel du risque de survenue d'effets indésirables neuropsychiatriques.....	2
POINT SUR LES VACCINS CONTRE LA COVID-19.....	2
Données de pharmacovigilance.....	2
Point pharmaco-épidémiologie.....	6

#### INFORMATIONS ANSM

##### LAROXYL® (amitriptyline) solution buvable : changements de dispositif d'administration

En 2021, deux changements de dispositif d'administration de la solution buvable de LAROXYL 40 mg/ml ont été effectués avec passage d'un flacon compte-gouttes à une seringue doseuse puis retour à un flacon compte-gouttes quelques semaines plus tard, sans explication, suscitant de nombreuses interrogations.

#### QUELQUES RAPPELS SUR L'INDICATION DE L'AMITRIPTYLINE

Le LAROXYL® (amitriptyline) solution buvable est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte ; le traitement des douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte ; le traitement prophylactique des céphalées de tension chez l'adulte ; le traitement de fond de la migraine chez l'adulte ; et le traitement de l'énurésie nocturne chez l'enfant âgé de 6 ans et plus, après l'exclusion d'une pathologie organique, notamment un spina bifida et des troubles associés et en l'absence de réponse à tous les autres traitements pharmacologiques et non pharmacologiques, y compris des antispasmodiques et des produits apparentés à la vasopressine.

#### 1<sup>ER</sup> CHANGEMENT, MARS 2021

Fin mars 2021, en accord avec l'ANSM, le laboratoire Teofarma informait les professionnels de santé que la solution buvable de LAROXYL 40 mg/ml® changeait de dispositif d'administration et **passait d'un flacon compte-gouttes à une seringue doseuse** (graduée de 10 mg à 80 mg, par intervalle de 5 mg). Ce changement qui faisait suite à deux cas avérés d'erreur de prescription avait pour but de **diminuer le risque d'erreur médicamenteuse**.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/laroxyl-40-mg-ml-solution-buvable-changement-du-dispositif-dadministration-pour-diminuer-le-risque-derreur-medicamenteuse>

#### ENTRE MARS ET JUILLET 2021

Avec cette seringue doseuse, la graduation minimale possible était de 10 mg, cette dose correspondant à la dose recommandée la plus faible pour les indications autorisées en France selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Ce dispositif d'administration **ne permettait donc pas de délivrer des doses inférieures à 10 mg, et les ajustements ne pouvaient se faire que par paliers de 5 mg**.

De nombreux professionnels de santé et sociétés savantes ont alors sollicité l'ANSM concernant des problématiques de dispensation de doses plus faibles et d'ajustement de dose avec la seringue doseuse dans les indications « douleur ».

L'ANSM a alors demandé au laboratoire de revenir au dispositif compte-gouttes, qui permet de satisfaire les posologies inférieures à 10 mg.

#### 2<sup>ND</sup> CHANGEMENT, JUILLET 2021

Depuis le 19 juillet 2021, **un nouveau dispositif compte-gouttes permettant de satisfaire les posologies inférieures à 10 mg** est disponible. Une lettre a été adressée aux médecins généralistes, psychiatres, neurologues, pédiatres, pharmaciens d'officine, et pharmaciens hospitaliers le 30 juillet pour les avertir du retour au compte-gouttes. Le RCP et le conditionnement mentionnent désormais l'équivalence goutte/mg, 1 goutte correspondant à 1 mg d'amitriptyline. Ce dispositif compte-gouttes bénéficie d'un contrôle qualité renforcé par l'ANSM.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/laroxyl-40-mg-ml-solution-buvable-changement-du-dispositif-dadministration>

## Montélukast (SINGULAIR® et génériques) : rappel du risque de survenue d'effets indésirables neuropsychiatriques

Nous remercions les CRPV de Marseille-Provence-Corse et de Nice-Alpes-Côte d'Azur pour ce point rédigé et publié dans leur bulletin d'information n°88 automne 2021.

Le montélukast (SINGULAIR® et génériques) appartient à la classe des antileucotriènes. Il est indiqué en complément ou en alternative aux corticostéroïdes inhalés dans la **gestion de l'asthme léger à modéré chez l'adulte et l'enfant**.

Le risque de survenue de **troubles neuropsychiatriques** est connu et inscrit **dans le RCP** et la notice-patient du montélukast.

Plusieurs **alertes récentes issues des agences de santé** aux USA et en France ont mis en garde les prescripteurs concernant ce risque.

- En mars 2020, la FDA a ajouté une mise en garde encadrée sur les boîtes de montélukast afin d'avertir du risque d'effet psychiatrique grave incluant des idées suicidaires.
- Un rappel a également été émis par **l'ANSM en octobre 2020** : le lien entre effets neuropsychiatriques et la prise de montélukast étant parfois reconnu tardivement, il est demandé aux professionnels de santé et patients/proches aidants d'être attentifs quant à la survenue de troubles neuropsychiatriques en cas de prise de montélukast et de réévaluer l'intérêt du traitement au besoin.

<https://ansm.sante.fr/actualites/montelukast-singulier-et-generiques-indique-dans-le-traitement-de-lasthme-lansm-rappelle-les-risques-de-survenue-deffets-indesirables-neuropsychiatriques>

Des **études rétrospectives** menées sur les bases de pharmacovigilance retrouvent un **lien entre montélukast et troubles neuropsychiatriques** [1-2] : une recherche dans la base de l'OMS VigiBase publiée en 2017 montre une association entre montélukast et agressivité (ROR : 24.99 (23.49–26.59)), idées suicidaires (ROR : 20.43 (19.18–21.76)) et survenue de cauchemars (ROR : 22.48 (20.87–24.21)) tant dans la population adulte que pédiatrique [2]. Une relation entre montélukast et dépression (ROR : 20.52 (18.65–22.58)) est retrouvée plus spécifiquement dans la population pédiatrique.

A l'inverse, **plusieurs études observationnelles ne font pas ressortir d'association significative**. Ainsi, une étude récente réalisée à partir de la Sentinel Distributed Database [3] sur 435.377 patients de 6 ans et plus traités par montélukast ou par corticoïdes inhalés conclut à une diminution du risque de traitement pour un trouble dépressif (HR, 0.91; 95% CI, 0.89-0.93) et à l'absence d'augmentation de risque de survenue d'un trouble dépressif (HR, 1.06; 95% CI, 0.90-1.24), ou du risque de suicide (HR, 0.92; 95% CI, 0.69-1.21) sous montélukast en comparaison aux corticoïdes inhalés.

Les auteurs soulignent qu'un tiers des patients concernés par ces troubles présentaient des antécédents psychiatriques.

Il n'y a par ailleurs **pas d'explication physiopathologique claire** pour expliquer la survenue de troubles psychiatriques sous montélukast, l'effet des antileucotriènes sur la perméabilité de la barrière hémato-méningée est controversé, de même concernant l'implication de leur action sur les récepteurs cysteinyl leukotriène type 1 (CysLT1) cérébraux. En revanche, selon certains auteurs, des modifications de l'humeur en rapport avec une amélioration ou une dégradation de l'asthme en cas d'inefficacité du traitement par montélukast pourraient expliquer les effets neuropsychiatriques observés.

**En pratique**, en raison de la gravité potentielle des effets notifiés, il apparaît nécessaire de rester vigilants concernant la survenue de symptômes d'ordre neuropsychiatrique tout au long du traitement par montélukast.

1. Law S.W.Y. et al. Neuropsychiatric Events Associated with Leukotriene-Modifying Agents: A Systematic Review. *Drug Saf* 2018; 41: 253–265.
2. Haarman M.G. et al. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults. *Pharmacol Res Perspect*. 2017; 5(5): e00341.
3. Sansing-Foster V et al. Risk of Psychiatric Adverse Events Among Montelukast Users. *Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9(1): 385-393.e12.

## POINT SUR LES VACCINS CONTRE LA COVID-19

### Données de pharmacovigilance

Pour faire suite à la précédente lettre (avril-mai-juin 2021), il nous paraissait intéressant de **relayer les signaux (confirmés ou potentiels) ou évènements faisant l'objet d'un suivi particulier dans le cadre de la surveillance renforcée nationale des vaccins contre la COVID-19**, publiés cet été, et dont vous trouverez un résumé dans le tableau pages 4-5.

L'analyse des effets indésirables (EI) post-vaccinaux se fait par plateforme vaccinale : vaccins à ARN messenger-ARNm (COMIRNATY® et SPIKEVAX®-Moderna) et vaccins à vecteur viral (VAXZEVRIA®-AstraZeneca et JANSSEN®). Un EI attribué à une spécialité peut donc s'envisager avec un vaccin de même plateforme ; la différence réside dans le niveau d'exposition. Il est toutefois possible d'observer des EI communs à l'ensemble des vaccins disponibles. Les informations relayées ci-après ne sont pas exhaustives : l'ensemble des rapports et

des synthèses des faits marquants issus de l'analyse des notifications spontanées est disponible sur le site de l'ANSM.

<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-suivi-hebdomadaire-des-cas-deffets-indesirables-des-vaccins>

## Focus sur le suivi spécifique des EI rapportés chez les jeunes (12-18 ans)

Depuis le 15 juin 2021, la vaccination chez les sujets les plus jeunes (12-18 ans) est possible avec le **vaccin COMIRNATY®**. Au 16 septembre 2021, plus de 4,5 millions d'entre eux avaient reçu au moins une injection. Au total, 591 cas dont 206 graves ont été rapportés après la vaccination.

**Aucun signal spécifique** n'a été identifié chez les sujets les plus jeunes. Au vu des données analysées, le profil de sécurité du vaccin COMIRNATY® chez les jeunes de 12 à 18 ans est largement comparable à celui des adultes.

Depuis le 28 juillet 2021, la vaccination chez les sujets les plus jeunes (12-18 ans) est possible avec le **vaccin SPIKEVAX®**. Au 16 septembre 2021, plus de 285 000 d'entre eux avaient reçu au moins une injection. Au total, 65 cas dont 18 graves ont été rapportés après la vaccination. Le délai de survenue après la réalisation de l'injection était inférieur à 72 heures pour 51 cas (78,5 %).

**Aucun signal n'a été identifié** chez les sujets les plus jeunes. Au vu des données, le profil des effets indésirables chez les patients de 12-18 ans est similaire à celui des patients adultes.

## Focus sur le suivi spécifique des EI chez les femmes enceintes

**Les fausses couches spontanées représentent toujours la majorité des cas d'EI** enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance. Les données actuelles ne permettent pas de conclure que ces événements sont liés au vaccin, d'autant que des facteurs de risques étaient associés dans plusieurs cas et qu'il s'agit d'un événement relativement fréquent en population générale (de 12 à 20% des grossesses selon les études). Par ailleurs, **2 études récentes [1-2] n'ont pas retrouvé de lien entre les fausses couches spontanées et les vaccins à ARNm contre la COVID 19**. Ainsi, le lien avec le vaccin ne peut pas être établi.

1. Zauche et al. Receipt of mRNA Covid-19 Vaccines and Risk of Spontaneous Abortion. N E J M.
2. Kharbanda et al. Spontaneous Abortion Following COVID-19 Vaccination During Pregnancy. JAMA

## Question des contre-indications à la vaccination

Le **décret** prescrivant les mesures générales nécessaires à la gestion de la sortie de crise sanitaire, a été modifié le 12 août 2021 pour notamment **préciser les contre-indications médicales faisant obstacle à la vaccination** (annexe 2).

« I.- Les cas de contre-indication médicale faisant obstacle à la vaccination contre la covid-19 mentionnés à l'article 2-4 sont :

1° Les contre-indications inscrites dans le RCP :

-antécédent d'allergie documentée (avis allergologue) à un des composants du vaccin en particulier polyéthylène-glycols et par risque d'allergie croisée aux polysorbates ;

-réaction anaphylactique au moins de grade 2 (atteinte au moins de 2 organes) à une première injection d'un vaccin contre la COVID posée après expertise allergologique ;

-personnes ayant déjà présenté des épisodes de syndrome de fuite capillaire (contre-indication commune au vaccin Vaxzevria et au vaccin Janssen) ;

-personnes ayant présenté un syndrome thrombotique et thrombocytopénique (STT) suite à la vaccination par Vaxzevria.

2° Une recommandation médicale de ne pas initier une vaccination (première dose) :

-syndrome inflammatoire multi systémique pédiatrique (PIMS) post-covid-19.

3° Une recommandation établie après concertation médicale pluridisciplinaire de ne pas effectuer la seconde dose de vaccin suite à la survenue d'un effet indésirable d'intensité sévère ou grave attribué à la première dose de vaccin signalé au système de pharmacovigilance (par exemple : la survenue de myocardite, de syndrome de Guillain-Barré ...).

II.- Les cas de contre-indication médicale temporaire faisant obstacle à la vaccination contre la covid-19 mentionnés à l'article 2-4 sont :

1° Traitement par anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV-2.

2° Myocardites ou péricardites survenues antérieurement à la vaccination et toujours évolutives. »

[Article - Décret n° 2021-699 du 1er juin 2021 prescrivant les mesures générales nécessaires à la gestion de la sortie de crise sanitaire - Légifrance \(legifrance.gouv.fr\)](#)

**Tableau non comparatif des EI d'intérêt relevés lors du suivi de pharmacovigilance (jusqu'au 24 septembre 2021). Nouveaux signaux confirmés en orange.** EMA =European Medicines Agency ; RCP = Résumé des caractéristiques du produit ; SGB = Syndrome de Guillain Barré ; FDA = Food Drug Administration ; ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament ; PRAC = Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance).

VACCIN à ARN messenger		VACCIN à vecteur viral		Commentaires
SPIKEVAX	COMIRNATY	VAXZEVRIA	JANSSEN	
11 115 cas 9,9 millions de doses	53 067 cas 73,8 millions de doses	25 364 cas 7,8 millions de doses	690 cas 1 million de doses	

Cardio-vasculaires	<b>Myocardite/Péricardite</b>	<b>Myocardite/Péricardite</b>	Ces manifestations viennent d'être reconnues comme un effet indésirable des vaccins à ARNm par l'EMA, avec ajout au RCP (et notice) des vaccins ARNm. Au niveau européen, des cas de myocardite et de péricardite ont très rarement été signalés après la vaccination avec les vaccins ARNm. Les cas sont principalement survenus dans les 14 jours suivant la vaccination, plus souvent après la deuxième dose et chez des hommes plutôt jeunes. Les données disponibles suggèrent que l'évolution de la myocardite ou de la péricardite après la vaccination est identique à l'évolution de la myocardite ou de la péricardite en général.
Rénaux	Néphrites glomérulaires		
Musculosquelettiques	<b>Rhabdomyolyse</b>		
Immunologiques	<b>Syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique</b>		
Gynécologiques	<b>Troubles du cycle menstruel</b>		
Sensoriels		<b>Troubles visuels</b>	

	VACCIN à ARN messager		VACCIN à vecteur viral		Commentaires	
	SPIKEVAX	COMIRNATY	VAXZEVRIA	JANSSEN		
Pathologies autoimmunes ou inflammatoires (poussées ou de novo)	Syndromes de Guillain-Barré		Syndromes de Guillain-Barré		Après une analyse des cas de syndrome de Guillain-Barré (SGB) déclarés en Europe, l'EMA considère qu'ils constituent un effet secondaire possible très rare du vaccin VAXZEVRIA®. Le RCP et la notice vont être mis à jour avec ces informations. Signal confirmé par la FDA et l'EMA, le SGB a été répertorié comme un effet secondaire très rare du vaccin JANSSEN® et sera ajouté au RCP et à la notice-patient. L'ANSM indique que toute personne vaccinée doit consulter immédiatement un médecin si elle développe des signes et des symptômes évocateurs de SGB, tels qu'une vision double ou difficulté à bouger les yeux, une difficulté à avaler, à parler ou à mâcher, des problèmes de coordination et d'instabilité, une difficulté à marcher, des sensations de picotements dans les mains et les pieds, une faiblesse dans les membres, la poitrine ou le visage, des problèmes de contrôle de la vessie et de la fonction intestinale.	
	Polyarthrite rhumatoïde					
			Pseudo polyarthrite rhizomélisque			
	Thrombopénies immunitaires (PTI)		Thrombopénies immunitaires		Le PRAC a conclu à l'existence d'un lien entre le vaccin JANSSEN® et le risque de thrombopénies immunitaires. La mention de cet EI, accompagnée d'un avertissement pour les professionnels de santé et les patients devrait prochainement figurer dans le RCP et la notice de ce vaccin.	
Neurologie	Atteintes des nerfs crâniens (hors VII et VIII) : Neuropathies optiques ischémiques antérieures (NOIA) ou des névrites optiques rétrobulbaires (NORB)				-	
	Méningites (toutes natures)				-	
	Syndrome de Parsonage-Turner					
Hépatogastro	Pancréatite aiguë					
Peau et muqueuses	Erythème polymorphe					
	Saignements cutanéomuqueux	Saignements cutanéomuqueux				

## Point pharmaco-épidémiologie

---

### Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting

Barda et al. *New England Journal of Medicine* 2021

Dans cette étude, l'objectif était d'évaluer un large profil d'événements indésirables potentiels du vaccin Pfizer-BioNTech en situation réelle d'utilisation au travers des données collectées par le plus grand système d'assurance maladie en Israël (52% des Israéliens, presque 5 millions d'individus).

La justification repose sur des données limitées par le nombre des inclus (et leur potentielle sélection) dans les essais cliniques (mais avec une comparabilité garantie par le tirage au sort). Les données observationnelles permettent d'analyser une plus large cohorte d'individus, mais le défi réside dans le choix du groupe de comparaison.

L'idée était de « simuler » un essai clinique. Ainsi, pour chaque jour de la campagne vaccinale, un individu vacciné a été apparié à un individu pas encore vacciné ce jour-là sur la base de données démographiques (âge, sexe, lieu de résidence, statut socio-économique) et cliniques (nombre de comorbidités) : Plus de 800000 paires ont été constituées. La durée maximale de suivi était de 42 jours.

La même analyse a été conduite en appariant des individus infectés et non infectés par le SARS-CoV-2 mais sur une période différente, celle de la pandémie, avec près de 173000 paires.

Des mesures relative et absolue du risque d'événement ont été estimées. Le suivi des contrôles était arrêté à la date de leur vaccination (ou du diagnostic de SARS-CoV-2 dans la 2<sup>ème</sup> analyse), cette censure aboutissant à une analyse de « type per-protocole » avec le recours à un estimateur de Kaplan-Meier. Malgré la multiplicité des tests statistiques réalisés, aucun ajustement n'a été fait.

Comme l'appariement a été fait sur le nombre de comorbidités, dans le détail de celles-ci, des différences, minimes, apparaissent entre les groupes.

Les auteurs concluent que la vaccination est associée avec la survenue de myocardite, de réaction ganglionnaire, d'appendicite et de zona, avec des

risques absolus plutôt très faibles (+ 2,7 pour 100.000 pour la myocardite). L'infection par le SARS-CoV-2 était associée notamment avec la survenue de myocardite, d'arythmie, d'insuffisance rénale aiguë, de maladie veineuse thromboembolique, d'infarctus du myocarde, de péricardite et d'hémorragie intracrânienne.

Pour certains événements (insuffisance rénale ou hémorragie intracrânienne par exemple), une association inverse était observée avec le vaccin d'une part, et l'infection à SARS-CoV-2 d'autre part ; ainsi « l'effet » du vaccin pourrait être lié à l'absence d'infection par le SARS-CoV-2.

Les auteurs reconnaissent qu'une confusion résiduelle pourrait exister (appariement sur un même ensemble de caractéristiques alors que le spectre des événements indésirables est large), que l'appariement a sélectionné la population par rapport à la population cible (la cible est l'ensemble des individus susceptibles d'être vaccinés ; or il y eu 24% de non appariés), sans oublier certains critères d'exclusion (par exemple, les personnels de santé et les résidents de structures de soins, ... au total près de 6%).

Le flux de l'information médicale, et la qualité du diagnostic n'est pas limpide (tous les événements sont-ils médicalement validés ?).

Les sujets vaccinés ont pu être plus attentifs et plus prompts à consulter.

Si la date de vaccination est précise, celle de l'infection à SARS-CoV-2 ne l'est pas, et le contexte du test n'est pas clair (symptômes, dépistage ?).

La plus grande prudence est exigée lorsque les deux analyses sont mises en perspectives : les populations sont différentes !

En conclusion, ces résultats basés sur une approche observationnelle qui veut mimer un essai clinique sont à interpréter avec prudence, eu égard à une confusion résiduelle probable, et à un grand nombre d'hypothèses testées.

---

### Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study

Julia Hippisley-Cox et al. *BMJ* 2021

L'objectif de cette étude était d'estimer l'association entre la vaccination contre le SARS-CoV-2 ou l'infection (détectée par un test positif) et la survenue de thrombocytopénie ou d'événement thromboembolique artériel ou veineux hospitalisé ou identifié comme la cause du décès.

Les auteurs ont utilisé la méthode SCCS (*self controlled case series*) appliquée à la population anglaise dont les dossiers médicaux numériques (*QResearch*) étaient chaînés aux données du registre de décès (*Office for National Statistics*) et au registre des hospitalisations (*United Kingdom's Health Service, NHS* avec deux

sources : *Hospital Episode Statistics* et *Secondary Users Service*) et au registre de vaccination (*National Immunisation Management System*), analysant 29121633 patients vaccinés avec une première dose (19608008 avec Oxford-AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19) et 9513625 avec Pfizer-BioNTech (BNT162b2 mRNA)) et 1758095 avec un test positif.

La méthode SCCS a été développée pour évaluer les événements indésirables potentiellement reliés à une vaccination. Son principe repose sur la comparaison des incidences d'un événement donné entre des périodes d'exposition et des périodes de non exposition d'un même sujet (le sujet est bien son propre témoin : *self-controlled*). Cette approche permet de contrôler les facteurs de confusion potentiels, même non mesurés, pourvu qu'ils soient stables sur la période d'observation. Seuls les individus ayant présenté un événement apportent de l'information (*case series*).

Des analyses de sensibilité ont été conduites pour apprécier la robustesse vis-à-vis des hypothèses sous-jacentes à la validité de la méthode SCCS.

Outre les mesures relatives inhérentes à la méthode (ratio d'incidence), des mesures absolues de risque ont été estimées.

Enfin, deux autres critères de jugement, l'un pour lequel l'association est connue comme absente (maladie cœliaque) et l'autre comme présente (anaphylaxie), ont été analysés pour vérifier la performance du modèle choisi.

Parmi les vaccinés, 9764 ont été hospitalisés pour thrombocytopenie, 23390 pour maladie veineuse thromboembolique, et 89321 pour un événement thromboembolique (28222 AVC ischémique, 62699 infarctus du myocarde, et 3655 autres événements).

Les auteurs concluent à une augmentation du risque de thrombocytopenie ou d'événement thromboembolique veineux 8-14 jours après vaccination par Oxford-AstraZeneca et à une augmentation du risque d'événement thromboembolique artériel 15-21 jours après vaccination par Pfizer-BioNTech, avec des ratios d'incidence faibles (de l'ordre de 1,1 sauf pour la thrombose veineuse cérébrale avec un ratio d'incidence à 4) et des risques absolus très faibles (« le plus fort » étant 7 cas en excès pour 10 millions) mais aussi après une infection détectée par un test positif avec cette fois des risques relatifs largement plus élevés que pour les vaccins.

Si la date de vaccination est précise, celle de l'infection à SARS-CoV-2 ne l'est pas, et le contexte du test n'est pas clair (symptômes, dépistage ?).

La méthodologie rigoureuse, la large population, ont permis d'identifier des risques de très faible amplitude avec les vaccins, et en miroir, observent des risques beaucoup plus élevés pour l'infection (détectée par un test positif).

---

## Association entre le vaccin anti-COVID-19 de Pfizer-BioNTech et les événements cardiovasculaires graves chez les personnes âgées de 75 ans et plus en France Etude de pharmaco-épidémiologie à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS)

Marie Joëlle Jabagi et al. – EPI-PHARE

[https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/impact\\_vaccination\\_covid/](https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/impact_vaccination_covid/)

L'étude basée sur les données du SNDS (système national des données de santé) couplées à celles de la base VAC-SI (système d'information vaccin COVID), avait pour objectif d'estimer, chez les patients de 75 ans et plus, l'association entre la vaccination par le vaccin de Pfizer-BioNTech et le risque à court terme d'hospitalisation pour l'un des quatre événements cardiovasculaires suivants : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, accident vasculaire hémorragique et embolie pulmonaire.

La méthode SCCS (*self controlled case series*) a été utilisée. Seules les expositions ayant lieu avant la survenue de l'événement sont prises en considération pour modéliser le risque.

L'étude a porté sur la période du 15 décembre 2020 au 20 mars 2021 avec un peu plus de 8000 infarctus du myocarde, un peu plus de 12000 AVC ischémiques, 3500 AVC hémorragiques et un peu plus de 5000

embolies pulmonaires hospitalisés. Les périodes de 14 jours suivant la 1<sup>ère</sup> dose et la 2<sup>ème</sup> dose du vaccin ont été considérées comme périodes à risque, et toutes les autres périodes comme des périodes témoins. Pour chaque événement cardiovasculaire d'intérêt, seule la première survenue durant la période d'étude a été prise en compte.

Les résultats de ces analyses ne sont pas en faveur d'une association entre le vaccin de Pfizer-BioNTech et la survenue d'événements cardiovasculaires graves dans les 14 jours suivant la vaccination chez des sujets de 85 ans d'âge médian.

Les événements cardiovasculaires choisis ont une prise en charge hospitalière en raison de leur gravité et sont suffisamment aigus pour être correctement datés.

Les effectifs analysés permettent d'avoir des précisions importantes autour des estimations

(intervalle de confiance étroit) renforçant ainsi le caractère rassurant du résultat. Le format de cette communication de l'ANSM est court ; ce n'est pas un article scientifique publié dans une revue à comité de lecture.

Les conclusions ne peuvent pas être extrapolées au-delà des limites fixées par la méthode employée : un délai arbitrairement fixé à 14 jours, une population âgée de 75 ans ou plus.

## PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

### **Côtes d'Armor et Ile et Vilaine**

Centre Régional de Pharmacovigilance, Pharmaco-  
épidémiologie 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](mailto: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](mailto: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, Adeline DEGREMONT, Loyal EL ARIDI, Greta GOURIER, Corinne GUIHARD, Hélène JANTZEM, Catherine MOUCHEL, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Astrid PRIOUL, Lucie-Marie SCAILTEUX, Louise TRIQUET, Chabnam YOSOFI.

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

Suivez-nous sur Twitter !

@PharmacoRennes



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

@reseau\_crpv

