



LETTRE D'INFORMATION

PHARMACOVIGILANCE DE BRETAGNE

RENNES BREST

PHARMACOVIGILANCE – PHARMACOEPIDEMIOLOGIE – INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

N°1 JANVIER-FEVRIER-MARS 2023

POINT LITTÉRATURE.....	1
Gabapentinoïdes.....	1
INFORMATIONS ANSM.....	3
Intoxication au protoxyde d'azote : aide au diagnostic et à la prise en charge.....	3
Ozempic® (sémaglutide) : un médicament à utiliser uniquement dans le traitement du diabète de type 2.....	4
POINT SUR LES VACCINS CONTRE LE COVID-19.....	4
Signaux troubles menstruels et surdité.....	4

POINT LITTÉRATURE

Gabapentinoïdes

Les gabapentinoïdes (gabapentine, NEURONTIN® et génériques, et prégabaline, LYRICA® et génériques) sont indiqués dans l'épilepsie et la douleur d'origine neurologique dite neuropathique. La prégabaline est également indiquée dans le trouble anxieux généralisé.

Les CRPV bretons ont choisi d'évoquer cette classe médicamenteuse à double-titre :

- En partageant le lien vers le site de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) de décembre 2022 alertant sur le risque d'abus/dépendance avec la gabapentine et la prégabaline, l'utilisation de ces molécules étant en très forte augmentation [1].
- En relayant un point effectué par nos collègues du CRPV de Tours sur les œdèmes périphériques d'origine médicamenteuse impliquant ces mêmes gabapentinoïdes*.

ŒDEMES PERIPHERIQUES D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE (INHIBITEURS CALCIFIQUES, GABAPENTINOÏDES) :

LES EVOQUER C'EST EVITER UNE CASCADE DE PRESCRIPTION *

Devant des **œdèmes périphériques généralisés**, situation fréquente dans la pratique médicale quotidienne tant ambulatoire qu'hospitalière, il est de règle d'évoquer systématiquement **six étiologies** : cardiaque (insuffisance cardiaque droite ou globale), rénale (IRA sévère oligo-anurique, IRC préterminale, néphropathies glomérulaires), hépatique (cirrhose), digestive (entéropathies exsudatives), nutritionnelle (dénutrition) et **médicamenteuse**. Deux études pharmaco-épidémiologiques récentes ont néanmoins montré que cette dernière étiologie n'était **pas encore suffisamment recherchée** [2, 3]. Ces deux études de cohorte, conduites sur une base médico-administrative canadienne chez des patients âgés de plus de 65 ans, portaient respectivement sur les **œdèmes périphériques secondaires aux inhibiteurs calciques** [2] **et aux gabapentinoïdes** (gabapentine, prégabaline) [3], dont la prévalence se situe entre 5 et 15% des patients exposés. Ces travaux permettent d'estimer que, dans cette population, **plus de 10% des œdèmes induits par ces**

médicaments seraient traités à tort par des diurétiques. Dans cette situation, la prescription de diurétiques peut, à deux niveaux, refléter une méconnaissance de l'effet indésirable : 1/ son identification : l'œdème des membres inférieurs (OMI) est interprété à tort comme un nouvel état pathologique (e.g., insuffisance cardiaque) motivant une prescription (diurétiques), ou 2/ sa prise en charge : l'OMI secondaire à un gabapentinoïde ou un inhibiteur calcique est supposé être sensible aux diurétiques, **alors que leur physiopathologie ne fait pas intervenir de rétention hydrosodée**. Ces résultats ont par ailleurs été corroborés par une autre étude pharmaco-épidémiologique Française conduite à partir des données de l'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires de l'Assurance Maladie [4]. Ces études illustrent parfaitement le concept de **cascade de prescription** qui consiste à traiter un effet indésirable médicamenteux par un nouveau médicament. Dans la situation des syndromes œdémateux secondaires aux inhibiteurs calciques ou aux gabapentinoïdes, **le traitement par diurétiques est au mieux inefficace, et au pire délétère**, avec un profil de risques dominé par les effets indésirables potentiels de la prescription de diurétiques à des patients euvolémiques, notamment chez les sujets âgés (e.g.,

désordres hydroélectrolytiques, hypotension, IRA fonctionnelle).

En effet, une récente étude translationnelle [5], combinant une étude nationale de pharmacovigilance à des expérimentations animales *in vitro*, a permis de caractériser les circonstances de survenue des œdèmes secondaires aux gabapentinoïdes et d'étudier la physiopathologie sous-tendant cette association. Bien que ces effets indésirables soient listés dans le RCP de la gabapentine et de la prégabaline, ils n'en restent pas moins méconnus et n'ayant fait l'objet d'aucune investigation mécanistique. La première partie de l'étude a identifié 49 cas d'œdèmes périphériques secondaires aux gabapentinoïdes (gabapentine n=5, prégabaline n=44) déclarés

aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance Français entre 1994 et 2020. Dans ces cas rapportés, il y avait quatre fois plus de femmes que d'hommes et la médiane d'âge était de 73 ans (intervalle interquartile, IIQ, 56-85). Après l'instauration du gabapentinoïde, le délai médian de survenue de ces œdèmes était de 23 jours (IIQ10-54). En parallèle de l'arrêt du gabapentinoïde, un traitement par diurétique a été instauré chez 21% des patients (10/46). Plusieurs éléments invitent à considérer ces œdèmes comme des effets indésirables concentration-dépendants : 1/ 68% (26/38) des cas sont survenus après une augmentation de posologie, 2/ régression de la symptomatologie après une diminution de la posologie (n=3, de 20 à 40%), 3/ absence de récurrence observée après la reprise du gabapentinoïde à posologie réduite (33%) contrastant avec la survenue systématique d'une récurrence lors de la réintroduction à la même posologie du gabapentinoïde impliqué (n=4). Après l'arrêt du gabapentinoïde, le délai médian de disparition des œdèmes était de 7 jours (IIQ 4-10). La seconde partie de l'étude a permis de montrer que le principal mécanisme des œdèmes secondaires aux gabapentinoïdes serait le même que celui observé avec les inhibiteurs calciques. Ce mécanisme fait intervenir une inhibition de la réponse myogénique, cette dernière prévenant la genèse des œdèmes par extravasation en empêchant l'étirement excessif de la paroi des vaisseaux sanguins en réponse à une augmentation de la pression hydrostatique capillaire. Cet effet semble directement en lien avec les propriétés pharmacodynamiques des gabapentinoïdes, qui, comme les inhibiteurs calciques, sont des ligands des canaux calciques voltage-dépendants ; et plus particulièrement de leurs sous-unités $\alpha 2\text{-}\delta 1$ et $\alpha 2\text{-}\delta 2$ qui sont exprimées au sein des myocytes vasculaires [5, 6].

Devant ces nouveaux éléments, une récente revue s'est attachée à décrire les principaux médicaments responsables de syndromes œdémateux et à illustrer les mécanismes physiopathologiques impliqués [6]. De nombreux médicaments peuvent induire ou aggraver des œdèmes périphériques en altérant l'équilibre entre le flux transcapillaire et les capacités de drainage lymphatique. Au-

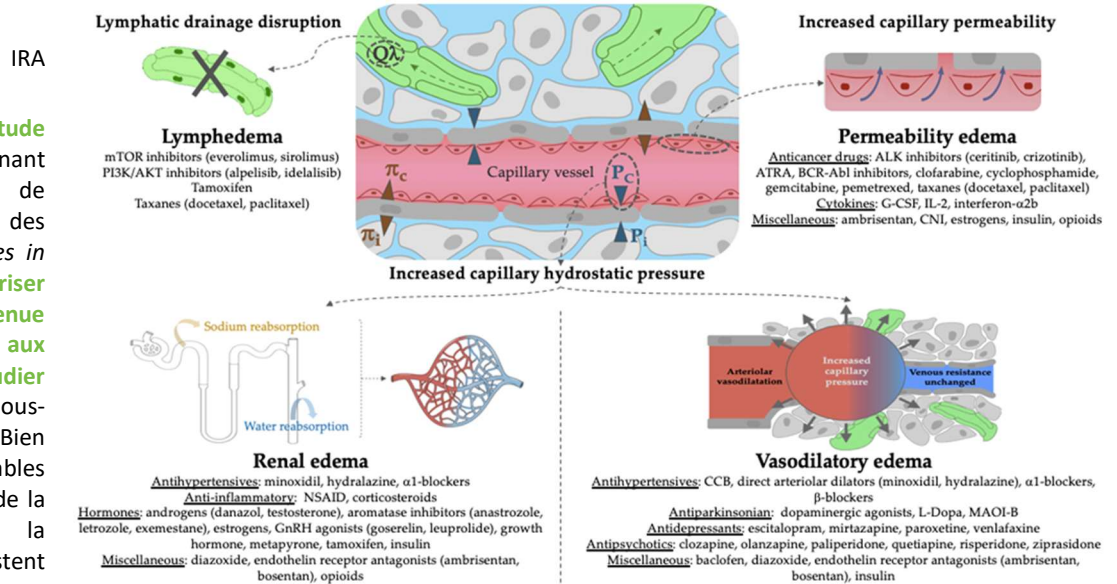


Figure – Principaux mécanismes et médicaments responsables d'œdèmes périphériques.

Les quatre principaux mécanismes sont représentés : lymphœdème (médicaments responsables d'une insuffisance lymphatique empêchant le drainage de la totalité du liquide extravasé), œdème de perméabilité (médicaments pouvant induire l'extravasation d'un fluide riche en protéine due à une diminution du coefficient de réflexion oncotique), œdème d'origine rénale (surcharge volémique transmise au lit capillaire qui peut être due soit à une action directement anti-natriurétique/anti-diurétique du médicament soit indirectement par activation d'un mécanisme réflexe augmentant la réabsorption tubulaire proximale) et œdème de vasodilatation (médicaments avec des effets vasodilatateurs prédominants au niveau artériolaire responsables d'une augmentation de la pression hydrostatique capillaire).

delà des mécanismes indirects (e.g., glomérulopathie médicamenteuse), d'un remplissage vasculaire massif et des spécialités apportant une quantité significative de sodium, les œdèmes périphériques médicamenteux peuvent être classés en quatre mécanismes (cf. figure d'après [6]) : rétention hydrosodée (œdème d'origine rénale), vasodilatation artériolaire préférentielle (œdème de vasodilatation), insuffisance lymphatique (lymphœdème) et augmentation de la perméabilité capillaire (œdème de perméabilité). Les médicaments associés à ce dernier mécanisme peuvent être responsables de la forme paroxysmique du syndrome œdémateux, le syndrome d'hyperperméabilité capillaire (ou syndrome de fuite capillaire). Bien que les œdèmes soient le plus souvent non-inflammatoires et bilatéraux, certains médicaments sont associés à des œdèmes périphériques volontiers érythémateux (e.g., pémétrexed) ou unilatéraux (e.g., sirolimus). Dans l'immense majorité des cas, l'évaluation clinique de ces œdèmes ne permet pas de distinguer l'étiologie médicamenteuse d'une autre étiologie. Les OMI secondaires aux inhibiteurs calciques sont l'exception dans la mesure où, bien qu'inconstants, certains signes comme une rougeur des extrémités inférieures, une chaleur et une éruption pétéchiale peuvent apparaître.

En résumé, bien qu'ils soient fréquents avec certains médicaments, l'étiologie médicamenteuse est encore trop rarement évoquée devant des œdèmes périphériques. Les médicaments pourvoyeurs sont nombreux et différents mécanismes peuvent intervenir. Le réflexe iatrogène, consistant à évoquer une étiologie médicamenteuse devant tout nouveau symptôme, représente un excellent outil pour éviter une cascade de prescription potentiellement inappropriée.

1. #F003 Alerte sur le risque d'abus/dépendance avec la gabapentine et la prégabaline (sfpt-fr.org)
2. Savage RD et al. Evaluation of a Common Prescribing Cascade of Calcium Channel Blockers and Diuretics in Older Adults With Hypertension. *JAMA Intern Med* 2020; 180(5): 643-651.
3. Read SH et al. Evidence of a gabapentinoid and diuretic prescribing cascade among older adults with lower back pain. *J Am Geriatr Soc* 2021; 69(10): 2842-2850.

4. Largeau B et al. PM2-034: Diuretic prescribing cascade with gabapentinoid use among a national cohort of older adults - (Abstracts of the Annual Meeting of French Society of Pharmacology and Therapeutics, 14–16 June 2022, Lille, France). *Fundam Clin Pharmacol* 2022; 36: 70–91.

5. Largeau B et al. Gabapentinoid-induced peripheral edema and acute heart failure: A translational study combining pharmacovigilance data and in vitro animal experiments. *Biomed Pharmacother* 2022; 149: 112807.

6. Largeau B et al. Drug-induced peripheral edema: an etiology-based review. *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87(8): 3043-3055.

Remerciements : *Dr Bérenger Largeau (CRPV – CHU Tours) pour ce point très complet

INFORMATIONS ANSM

Intoxication au protoxyde d'azote : aide au diagnostic et à la prise en charge

L'ANSM a publié le 19/01/2023 un document adressé aux professionnels de santé afin de les aider à identifier les symptômes évocateurs d'une intoxication au protoxyde d'azote (N₂O) et à prendre en charge une personne en situation d'intoxication, ainsi que des informations destinées au grand public.

QUELQUES RAPPELS SUR LE N₂O

Le N₂O est un **gaz à usage médical**, utilisé pour ses **propriétés analgésiques**. Il est alors employé sous forme de **mélange équimolaire avec de l'oxygène** (Meopa), surtout en milieu hospitalier, notamment dans les services d'urgence, de pédiatrie ou d'odontologie. Le Meopa fait l'objet d'un **suivi national de pharmacovigilance renforcé**, dont le dernier rapport date de septembre 2021.

Le N₂O est **également commercialisé comme gaz de compression** dans les cartouches pour siphon à chantilly ou dans des bonbonnes, et il alors est **accessible** sur Internet et dans le commerce.

INTOXICATION AU N₂O CULINAIRE

Les intoxications, dues à un **usage détourné à visée récréative** du N₂O culinaire, sont en augmentation ces dernières années chez des adolescents (collégiens, lycéens) et de jeunes adultes. Le N₂O fait donc l'objet d'un **suivi national d'addictovigilance renforcé** (dernier rapport publié en novembre 2021) [2].

Les usagers inhalent le N₂O via un ballon rempli à partir d'une cartouche normalement destinée à l'alimentation (siphon culinaire). Ils recherchent l'**effet euphorisant** et les **distorsions sensorielles** de survenue rapide, qui peuvent pourtant être vécus de façon désagréable lors d'un geste sous Meopa et qui ne sont pas sans risque.

En effet, l'inhalation du N₂O expose à des **risques immédiats** (asphyxie par manque d'oxygène, perte de connaissance, brûlure par le froid du gaz expulsé de la cartouche, perte du réflexe de toux augmentant le risque de fausse route, désorientation, vertiges et chutes) **et à des effets liés à des consommations répétées et/ou à forte dose**, découlant de son action sur le système nerveux central : maux de tête, vertiges, mais aussi troubles du rythme cardiaque, asphyxie, troubles psychiques et atteintes neurologiques.

Le **nombre de cas graves déclarés** aux centres d'addictovigilance (CEIP-A) et aux centres antipoison (CAP) a été **multiplié par 3 entre 2020 et 2021**. Une disparité régionale est observée, avec un pic de déclaration en provenance des Hauts-de-France. En 2021, près de la moitié des signalements aux centres d'addictovigilance mentionnent une consommation quotidienne chez les usagers et 80% de ces cas mentionnent des complications neurologiques.

ANSM
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

À l'attention des professionnels de santé

Usage détourné du protoxyde d'azote

Aide au diagnostic et à la prise en charge d'une intoxication

L'usage de protoxyde d'azote (sous forme de cartouches ou de bonbonnes destinées à un usage culinaire) est en forte augmentation depuis plusieurs années, en particulier chez les jeunes adultes. Les effets recherchés sont notamment : hilarité, euphorie, désinhibition, anxiolyse, « défonce ».

PENSEZ A L'INHALATION DE « PROTO » OU « GAZ HILARANT », CHEZ UNE PERSONNE QUI PRÉSENTE DE FAÇON INEXPLIQUÉE :	
DES SIGNES NEUROLOGIQUES	Spécifiques d'une atteinte centrale et/ou périphérique (paresthésie, hypoesthésie, déficits sensitivo-moteurs, troubles de la marche, ataxie, etc.) Aspécifiques (céphalées, malaise, trouble cognitif, vertiges, etc.)
DES SIGNES CARDIOVASCULAIRES	Signes thrombotiques (thromboses, embolie pulmonaire, AVC, syndrome coronarien aigu, etc.) Signes cardiaques (sensation d'oppression, de douleur thoracique, trouble du rythme cardiaque, etc.)
DES MANIFESTATIONS PSYCHIATRIQUES	Comportementales (agitation, agressivité, etc.) Psychotiques (hallucinations visuelles/auditives, délire paranoïaque, etc.) Anxieuses (angoisse, anxiété, attaque de panique, etc.) Thymiques (tristesse, irritabilité, idées suicidaires, etc.) Cognitives (« confusion », amnésie, etc.) Troubles de la vigilance (insomnie, inversion du rythme nyctéméral, etc.)
DES TRAUMATISMES & CHUTES	Accidents de la voie publique Brûlures (froid)

PRISE EN CHARGE

Traitement adapté à la symptomatologie
Prise en charge pluridisciplinaire, le cas échéant
Prise en charge addictologique : recherche des troubles liés à l'usage (abus, dépendance)
Arrêt définitif de la consommation de protoxyde d'azote
Nécessité d'évaluer les autres causes possibles

→ Pour déclarer les cas d'abus, de dépendance, ou d'usage détourné : signalement-social-sante.gouv.fr
Si vous avez des questions sur les risques liés au protoxyde d'azote, vous pouvez contacter le **centre d'addictovigilance (CEIP-A)** de votre région.

→ En cas de besoin, demandez un avis toxicologique aux centres antipoison [24h/24h] : centres-antipoison.net

Suivez-nous sur [@ansm](https://www.ansm.fr) [ansm.sante.fr](https://www.ansm.fr) [ansm.sante.fr](https://www.ansm.fr)

Décembre 2022

Information à destination du grand public

Que doivent faire les personnes qui en consomment ou sont témoins d'une consommation par un tiers ?

- En cas d'urgence, prévenez les secours (15 ou 112) ;
- Face à des symptômes inquiétants survenant après l'inhalation de protoxyde d'azote, contactez votre [Centre antipoison](http://centres-antipoison.net) ou un [Centre d'addictovigilance](http://centres-antipoison.net) ;
- Déclarez tout cas grave lié à un abus, une dépendance ou un usage détourné avec le protoxyde d'azote sur le site signalement-social-sante.gouv.fr ;
- En cas de difficulté à contrôler et/ou à stopper votre consommation dans un contexte d'usage détourné, consultez un médecin ou une structure spécialisée dans la prise en charge des addictions, telle qu'une « [consultation jeunes consommateurs](http://www.drogues-info-service.fr) » qui propose un service, gratuit et confidentiel, d'accueil, d'écoute, de conseil et, si nécessaire, une orientation. Toutes les informations sont disponibles sur : www.drogues-info-service.fr.

Les documents/informations de l'ANSM sont consultables sur cette page : [Actualité - Intoxication au protoxyde d'azote : l'ANSM publie un document d'aide au diagnostic et à la prise en charge pour les professionnels de santé - ANSM \(sante.fr\)](http://actualite-intoxication-au-protoxyde-d-azote-ansm-publie-un-document-d-aide-au-diagnostic-et-a-la-prise-en-charge-pour-les-professionnels-de-sante-ansm-sante.fr)

Ozempic® (sémaglutide) : un médicament à utiliser uniquement dans le traitement du diabète de type 2

L'Ozempic® (sémaglutide) est un médicament indiqué dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé et disponible uniquement sur ordonnance. Des remontées de terrain font état d'un **usage détourné via des ordonnances falsifiées chez des personnes non diabétiques** dans un **objectif de perte de poids**. Bien qu'à ce jour, les détournements semblent limités et qu'aucun signal de sécurité n'a été identifié, l'ANSM et l'Assurance Maladie rappellent que i) cette spécialité doit être prescrite uniquement dans l'indication de l'AMM ; ii) le

détournement de ce médicament pour perdre du poids a un **impact direct sur sa disponibilité** pour les patients diabétiques et peut causer, ou accentuer, des tensions d'approvisionnement, privant les patients de ce traitement essentiel ; iii) ce médicament peut entraîner des **effets indésirables potentiellement graves**, tels que des troubles gastro-intestinaux, des pancréatites ou des hypoglycémies.

[Actualité - Ozempic \(sémaglutide\) : un médicament à utiliser uniquement dans le traitement du diabète de type 2 - ANSM \(sante.fr\)](#)

POINT SUR LES VACCINS CONTRE LE COVID-19

Signaux troubles menstruels et surdité

Dans la lettre d'information de juin 2022 nous évoquions, dans notre point consacré au suivi de pharmacovigilance des vaccins à ARNm (Comirnaty® et Spikevax®), 2 signaux : les troubles menstruels et les acouphènes/surdité. En ce début d'année 2023, voici les dernières données disponibles concernant ces 2 signaux.

POINT SUR LES TROUBLES MENSTRUELS

Nous reprenons ci-après les **points effectués par l'ANSM et l'agence européenne du médicament (EMA) le 28/10/2022** [1-3].

L'ANSM, en collaboration avec le réseau des CRPV, continue d'être mobilisée sur les troubles menstruels déclarés après la vaccination contre le Covid-19. La diffusion du [guide d'aide à la déclaration des troubles sévères du cycle menstruel](#) en juillet 2022 a permis de recueillir de nouvelles déclarations de pharmacovigilance.

Sur la base de ces nouvelles déclarations, les CRPV rapporteurs ont réalisé une analyse intermédiaire quantitative. Entre **juillet et septembre 2022, 2 952 cas** de troubles menstruels ont été déclarés avec le vaccin Comirnaty®, et 515 avec le vaccin Spikevax®. La majorité de ces déclarations a été réalisée directement par les patientes. Certaines déclarations rapportent des événements très antérieurs, pouvant dater du printemps 2021. Les troubles menstruels déclarés concernent majoritairement des modifications de la durée et de l'intensité des saignements associées ou non à des douleurs. Les caractéristiques quantitatives semblent similaires aux analyses précédentes avec un âge médian de 33 ans, un délai de survenue de moins de 15 jours après une injection dans plus de 70% des cas, une évolution favorable au moment du signalement dans environ 50% des dossiers. Cette nouvelle analyse intermédiaire permet d'observer une persistance possible de ces effets chez certaines patientes pendant environ 6 mois.

L'ANSM a porté au niveau européen l'ensemble des données recueillies par le dispositif de pharmacovigilance français et les résultats des analyses réalisées par les CRPV rapporteurs.

Le comité européen de pharmacovigilance (PRAC) de l'agence européenne du médicament (EMA) a examiné l'ensemble des données (cas rapportés au cours des essais cliniques, cas signalés de façon spontanée et résultats de la littérature médicale) disponibles au 28 octobre 2022 avec les vaccins à ARNm contre le Covid-19.

Le **PRAC a conclu que les saignements menstruels abondants*** peuvent être considérés comme un effet indésirable potentiel des vaccins Comirnaty® et Spikevax®. Les cas déclarés sont le plus souvent "non graves" et

transitoires. **Les saignements menstruels abondants seront ajoutés dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) et les notices de ces deux vaccins.** Rien ne permet de penser que les troubles menstruels dont souffrent certaines personnes ont un impact sur la reproduction et la fertilité. Les données disponibles sur l'utilisation des vaccins à ARNm contre le Covid-19 avant et pendant la grossesse sont rassurantes. Une revue effectuée par l'EMA a montré que ces vaccins n'entraînent pas de complications pendant la grossesse pour les futures mères et leurs bébés, et qu'ils sont efficaces pour réduire le risque d'hospitalisation et de décès chez les femmes enceintes.

*Selon le PRAC, les règles abondantes ou ménorragies peuvent être définies comme des saignements caractérisés par un volume et/ou une durée accru et qui interfèrent avec la qualité de vie physique, sociale, émotionnelle et matérielle. Des cas de saignements menstruels abondants ont été signalés après la première dose, la deuxième et les doses de rappel de Comirnaty® et Spikevax®.

Les données actualisées du suivi national de pharmacovigilance des vaccins contre le Covid-19 sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'adresse : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-suivi-hebdomadaire-des-cas-deffets-indesirables-des-vaccins>

1. [Actualité - Point de situation sur la surveillance des vaccins contre le Covid-19 - Période du 30/09/2022 au 20/10/2022 - ANSM \(sante.fr\)](#)
2. [Actualité - Retour d'information sur le PRAC de novembre 2022 \(24 - 27 octobre\) - ANSM \(sante.fr\)](#)
3. [Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee \(PRAC\) 24 - 27 October 2022 | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)

La charge de travail en 2022 ne nous a pas permis de répondre individuellement (comme les CRPV le font en temps normal) à toutes les personnes ayant déclaré des troubles menstruels en lien avec les vaccins contre le Covid-19, mais toutes ces déclarations ont fait l'objet d'une expertise et d'une remontée à l'ANSM.

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

Nous relayons un point réalisé par les CRPV de Toulouse et Montpellier dans leur bulletin d'information en octobre 2022 [4], lui-même basé sur les analyses périodiques d'enquête de pharmacovigilance n°3 publiées au 30 juin 2022 pour Comirnaty® [5] et Spikevax® [6].

Depuis le début de la campagne vaccinale, quelques cas de trouble d'audition et/ou acouphène ont été notifiés au Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance. Afin de mener une analyse pertinente clinique, nous avons évalué dans un premier temps, les cas de baisse d'audition notifiés entre le 1 janvier 2021 et le 1 février 2022 (13 mois), pour les 2 vaccins à ARNm (Comirnaty® et Spikevax®), pour lesquels nous disposions d'un audiogramme pour confirmer le diagnostic et des examens complémentaires pour éliminer d'autres étiologies possibles.

Tous les cas étaient revus et validés par deux experts ORL. De même, pour tout cas déclaré et non rétabli au moment de la notification, nous avons effectué un suivi minimum de 3 mois. Après identification d'un total de 400 cas pour les deux vaccins sur cette période, nous avons exclu 21 cas pour existence d'autres étiologies et analysé 379 cas (56 cas pour Spikevax® et 323 cas pour Comirnaty®). Pour 34 cas, un symptôme autre que la baisse d'audition a été validé et pour 174 cas, nous n'avons pas obtenu les informations médicales pouvant confirmer le diagnostic de surdité ou l'absence d'une autre étiologie.

L'analyse a donc été réalisée sur 171 cas (29 cas pour Spikevax® et 142 cas pour Comirnaty®).

Compte tenu du nombre de sujets vaccinés durant cette période, le taux de notification est estimé à 1,45 et 1,67 pour un million de doses pour Comirnaty® et Spikevax® respectivement, donc une fréquence très rare. On retrouve une légère prédominance du sexe féminin (58%) et 69% des cas concernaient la tranche d'âge 30-64 ans.

Il existait des facteurs de risque de surdité (maladie auto-immune, cardiovasculaire et/ou cochléovestibulaire) dans environ 34% des cas. La surdité était unilatérale dans 76% et bilatérale dans 15% des cas. La majorité des cas sont survenus dans un délai < 21 jours avec un délai médian de 4 jours [2-9] pour Comirnaty® et 8 jours [1-21] pour Spikevax®. On note 8 cas de réintroduction positive pour les 2 vaccins (5 pour Comirnaty® et 3 pour Spikevax®). L'effet indésirable (EI) est survenu majoritairement après la dose 1 (43%), suivi par la dose 2 (38%) puis la dose de rappel (8%). Les troubles d'audition étaient accompagnés d'acouphène dans 50% des cas et de vertige dans 30%. La surdité a été qualifiée de légère ou modérée dans 60% des cas, suivie par une surdité sévère dans 12% et cophose dans 22%. Enfin, dans 26% des cas, on note une régression de l'EI et dans 10% des cas la nécessité d'un appareillage (pas d'informations pour 69% des cas). Pour le Comirnaty®, 52% des cas ont eu recours à une corticothérapie et 55% pour ce qui est du Spikevax®. D'après la littérature, plusieurs études ont montré un effet positif de la corticothérapie dans la surdité brusque, qui doit être débutée au plus vite dans certaines situations. Les injections intra tympaniques de corticoïdes peuvent être proposées en traitement de rattrapage d'une surdité brusque, en cas d'échec d'un traitement systémique par corticoïdes ou de contre-indication (diabète, hypertension artérielle) aux corticoïdes systémiques [7]; ces recommandations étaient similaires dans le contexte Covid [8].

Le mécanisme reste non élucidé. Il faut souligner que le SARS-CoV-2 peut affecter l'audition par thrombose de la

microcirculation au niveau de l'oreille, atteinte du centre auditif au niveau du lobe temporal conséquence de l'infection virale ou une atteinte directe des cellules cochléaires liée au neurotropisme du virus. Le SARS-CoV-2 pénètre dans la cellule et infecte les différents tissus en se fixant sur le récepteur ACE2 (angiotensin-converting enzyme-2), abondant au niveau du cerveau et du lobe temporal, où se trouve le centre d'audition [9]. De même, le virus pourrait favoriser une hypoxie du centre d'audition par desoxygénation des érythrocytes et entraîner une surdité définitive [10]. Il faut souligner que les troubles d'audition ont été déjà décrits avec d'autres infections virales comme la famille des herpes virus [11].

L'incidence estimée comme très rare de cette complication ne remet pas en cause le bénéfice/risque favorable de la vaccination anti-COVID dans la période de pandémie. Néanmoins, aucun facteur de risque n'a pu être mis en évidence dans cette enquête avec parfois des cas de surdité bilatérale et profonde. La connaissance de cet EI potentiel post-vaccinal par tous les professionnels de santé permet un diagnostic et la prise de mesures rapides nécessaires pour l'amélioration du pronostic. Compte tenu de la rareté de cet effet indésirable et les différents facteurs favorisant potentiels, une étude cas-témoin pourrait apporter des informations complémentaires.

Dans la littérature, deux articles sur les troubles auditifs/surdité et les vaccins contre le Covid-19 ont été publiés fin 2022. Ces 2 publications sont basées sur des données issues du VAERS (ou Vaccine Adverse Event Reporting System), qui est un système de surveillance passive qui collige les signalement d'EI des professionnels de la santé et des patients aux USA.

La 1^{ère} étude [12] identifiait 555 signalements de probable surdité brutale après vaccination contre le Covid-19 (Comirnaty®, Spikevax® ou Covid-19 Janssen®) entre le 14/12/2020 et le 16/07/2021. Les auteurs estimaient ainsi une incidence de surdité brutale post vaccination entre 0,6 et 9,4 cas pour 100 000 personnes par année en comparaison avec une incidence pré-pandémie de surdité brutale idiopathique de 11 à 77 cas pour 100 000 personnes par année [12].

La 2^{ème} étude était basée sur une requête aussi effectuée dans le VAERS entre janvier 2020 et novembre 2021 sur les cas de troubles auditifs au sens large (dont la surdité) [13]. Près de 15 000 signalements de ce type après vaccination contre le Covid-19 (Comirnaty®, Spikevax® ou Covid-19 Janssen®) ont été identifiés avec une incidence estimée à 6,66 pour 100 000. Une analyse de disproportionnalité a été effectuée (pour chaque paire « évènement-médicament » un nombre de cas attendus a été calculé, dans l'hypothèse où il n'y aurait aucun lien entre les deux ; la disproportionnalité survient quand le nombre de cas observé excède le nombre de cas attendus). L'analyse de disproportionnalité retrouvait une association significativement positive entre vaccins à ARNm et troubles auditifs (ROR 2,38 ; IC95% 2,20-2,55) et vaccin à vecteur viral (ROR 2,50 ; IC95% 2,28-2,73) ; l'analyse de disproportionnalité sur la même période pour le vaccin antigrippal était faiblement positive (ROR 0,36 ; IC95% 0,30-0,42). A noter qu'une disproportionnalité dans les bases de cas indique un signal entre un médicament et un effet, mais ne valide pas une association entre les deux.

Ces deux études apportant des résultats discordants, une étude de pharmaco-épidémiologie adaptée pour tester l'association potentielle entre la vaccination contre le Covid-

19 et le risque de troubles de l'audition/surdité **reste toujours d'actualité.**

4. <https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2022/12/BIP-3-2022-01122022-V2.pdf>
5. [20220414-enquete-pv-vaccin-moderna-analyse-periodique-3-2.pdf \(sante.fr\)](#)
6. [20220414-enquete-pv-vaccin-pfizer-analyse-periodique-3-2.pdf \(sante.fr\)](#)
7. Bouccara D. Corticoïdes par voie systémique ou intratympanique en cas de surdité brusque. La Lettre d'ORL et de chirurgie cervico-faciale 2018; 355: 20-23.
8. [CORTICOTHERAPIE-EN-ORL-1.pdf \(sforl.org\)](#)
9. Beckers E, Chouvel P, Cassetto V, et al. Sudden Sensorineural hearing loss in covid19: a case report and literature review. Clin Case Rep 2021; 9: 2300-2301.

10. Saniasiaya J. Hearing loss in SARS-CoV-2: what do we know. Ear Nose Throat J 2021; 100(2 suppl) :152S-154S.
11. Wilson WR. The relationship of the herpesvirus family to sudden hearing loss: a prospective clinical study and literature review. Laryngoscope. 1989; 96: 870-77.
12. Formeister EJ et al. Assessment of Sudden Sensorineural Hearing Loss After COVID-19 Vaccination. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2022; 148(4): 307-315. Erratum in: JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2022; 148(11): 1082.
13. Chen C et al. Hearing disorder following COVID-19 vaccination: A pharmacovigilance analysis using the Vaccine Adverse Event Reporting System. J Clin Pharm Ther 2022; 47(11): 1789-1795.

PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

Côtes d'Armor et Ille et Vilaine

Centre Régional de Pharmacovigilance, Pharmaco-épidémiologie
et Information sur le Médicament
CHU Pontchaillou
Site EHESP - Bâtiment Max Weber
15 Avenue du Professeur Léon Bernard, 35043 RENNES
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 de Brest - Hôpital du Morvan
2 avenue Foch
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, Adeline DEGREMONT, Layal 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.

Diffusion : Lettre envoyée aux professionnels de santé de Bretagne ISSN-Dépôt légal mars 2023.

Suivez-nous sur Twitter !

@PharmacoRennes



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

