



Vigilance-News

Édition 31 – Novembre 2023

S'abonner à la newsletter

Abonnez-vous aux Vigilance-News de Swissmedic et inscrivez-vous à la newsletter sur la sécurité des médicaments !

Vous recevrez régulièrement par e-mail les nouvelles informations dans les domaines de la pharmacovigilance (*Healthcare Professional Communication*) et du contrôle du marché (rappels de lots, ruptures de stock) :

www.swissmedic.ch/newsletter-fr

Impressum

Rédaction

Thomas Stammschulte, Eva Eyal, Tugce Akyüz, Helena Bill

Auteurs de Swissmedic

Tugce Akyüz, Eva Eyal,
Ioanna Istampoulouglou, Cedric R. Müntener,
Irene Scholz, Thomas Stammschulte, Valeriu Toma

Auteurs des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)

CRPV Genève : Kuntheavy-Roseline Ing Lorenzini,
Maja Ratajczak-Enselme, Caroline Samer

CRPV Lausanne : Kim Dao, Leonore Diezi,
François Girardin, David Haefliger, Ursula Winterfeld

CRPV Tessin : Carlo W. Cereda, Alessandro Ceschi,
Roberta Nosedà

CRPV Zurich: Jérôme Bonzon, Cynthia J. Huppermans,
Jasmin Maier, Camilla Massoudi

Autres auteurs

Inselspital, Hôpital universitaire de Berne :

Sarah Banholzer, Manuel Haschke

Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) :

Roger Hullin

Mise en page et composition

Swissmedic, division Communication

Nous remercions toutes et tous nos collègues qui ont contribué à l'élaboration de cette édition des Swissmedic Vigilance-News, et tout particulièrement Sylvie Aubert et Irene Scholz, qui nous ont prêté main-forte pour les traductions.

Connaissez-vous le magazine *Visible* de Swissmedic ?

C'est une publication semestrielle qui traite de sujets en lien avec les nombreuses activités de Swissmedic. Abonnez-vous dès aujourd'hui. C'est gratuit !

<https://www.swissmedic.ch/notre-profil-publications-visible>



Scannez le code QR et connectez-vous avec Swissmedic sur les médias sociaux !

Dans cette édition

5 Éditorial

6 Sécurité des médicaments et case reports

- 6 Issues de grossesses après exposition à des agonistes des récepteurs du GLP-1 au premier trimestre
- 8 Pancréatite médicamenteuse : évaluation des déclarations d'EI et revue de littérature
- 15 Résultats de la thrombolyse intraveineuse chez des patients présentant un accident vasculaire cérébral ischémique aigu qui étaient sous antiagrégants plaquettaires avant leur hospitalisation : différences entre les sexes
- 20 Fébuxostat et azathioprine : une interaction rare aux conséquences graves
- 24 Vaccins contre le COVID-19 : le critère de gravité « médicalement important » est-il appliqué correctement dans les déclarations et y a-t-il des différences entre les déclarations des professionnels de la santé et celles des patients ?
- 30 Syndrome de Kounis : un effet indésirable peu connu des médicaments

34 Regulatory

- 34 L'effet de masque en pharmacovigilance : une difficulté pour la détection des signaux sur fond de déploiement des vaccins contre le COVID-19
- 36 Informations destinées aux particuliers, aux professionnels de la santé et à l'industrie pharmaceutique concernant les déclarations d'effets indésirables et la compétence des autorités, en fonction du produit suspecté
- 38 Sécurité des médicaments : les exigences de Swissmedic en matière d'évaluation médicale des déclarations de cas individuels seront adaptées
- 39 Mise à jour du Guide complémentaire *RMP ICH E2E Informations relatives à l'envoi des rapports MUH*

Dans cette édition

40 Rétrospective statistique 2022

- 40 Pharmacovigilance : médicaments à usage humain
- 41 Vaccinovigilance
- 47 Vigilance dans le domaine des médicaments vétérinaires

48 Informations sur le site web de Swissmedic

- 48 Gros plan sur la pharmacovigilance
- 49 Healthcare Professional Communication
- 50 Communications

Contact

Merci d'adresser vos suggestions et commentaires sur cette édition à l'adresse suivante :
news.vigilance@swissmedic.ch.

Éditorial

Chère lectrice, cher lecteur,

Le journal international *Drug Safety* a récemment publié un [article](#) traitant des hospitalisations liées aux effets indésirables de médicaments en Suisse (*Hospitalisations Related to Adverse Drug Reactions in Switzerland in 2012–2019: Characteristics, In-Hospital Mortality, and Spontaneous Reporting Rate*). Cet article met en lumière l'importance, pour la pharmacovigilance, des déclarations spontanées effectuées par les professionnels de la santé, mais aussi de l'évaluation systématique des données au moyen d'analyses. Le système de pharmacovigilance utilise différentes méthodes pour identifier et évaluer les risques potentiels.

Une étude de cohorte observationnelle prospective suggère que l'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1 au premier trimestre de grossesse pourrait être source de problèmes ; les premiers résultats sont discutés dans l'article « Issues de grossesses après exposition à des agonistes des récepteurs du GLP-1 au premier trimestre ». Une autre étude de cohorte, du CRPV du Tessin, s'est intéressée aux différences entre les sexes concernant les résultats de la thrombolyse intraveineuse chez des patients présentant un accident vasculaire cérébral ischémique aigu et qui étaient sous antiagrégants plaquettaires avant leur hospitalisation.

Concernant le risque de pancréatite médicamenteuse, l'imputabilité a été examinée sur la base des déclarations d'effets indésirables (EI) de médicaments enregistrés au CRPV de Genève, en tenant compte de la littérature correspondante. L'un des articles de la présente édition traite du syndrome de Kounis, un EI rare qui se définit par la survenue d'un syndrome coronarien aigu, accompagné d'une réaction allergique.

Les rapports de cas contribuent à une meilleure compréhension des médicaments et de leurs effets secondaires. Une interaction rare entre le fébuxostat et l'azathioprine, à l'origine d'une pancytopenie, fait l'objet d'un article.

En matière de pharmacovigilance, il ne s'agit pas seulement d'enregistrer les EI survenus et les principes actifs ou médicaments impliqués, mais aussi d'évaluer ensuite scientifiquement la fréquence et la causalité des risques signalés. Dans cette édition, vous trouverez des articles utiles pour l'évaluation des risques, par exemple au sujet du bon emploi du terme *medically important* dans les déclarations d'AEFI (*adverse events after immunization*) concernant les vaccins contre le COVID-19. Le problème de l'« effet de masque » en pharmacovigilance, dû à la masse de notifications d'AEFI dans le contexte du COVID-19, est abordé dans un autre article.

Il importe que la qualité des déclarations dans l'industrie pharmaceutique soit améliorée, conformément aux exigences de Swissmedic concernant l'évaluation médicale des rapports de cas individuels. L'article consacré aux déclarations d'effets indésirables et à la compétence des autorités en fonction du produit suspecté vise aussi à faciliter la déclaration d'EI concernant, par exemple, les produits contenant du cannabidiol.

Vous trouverez une vue d'ensemble des EI déclarés pour les médicaments à usage humain et pour les vaccins dans les statistiques annuelles 2022 correspondantes.

Swissmedic vous invite une nouvelle fois à déclarer les EI et AEFI. Vous trouverez toutes les informations relatives à la saisie des déclarations à l'adresse www.swissmedic.ch.

Chères lectrices, chers lecteurs, nous espérons que vous trouverez cette édition intéressante et vous présentons nos meilleurs vœux pour l'hiver qui nous attend.

Eva Eyal

Pharmacienne et rédactrice des Swissmedic
Vigilance-News

Division Sécurité des médicaments, Swissmedic,
Berne, Suisse

Sécurité des médicaments et case reports

Issues de grossesses après exposition à des agonistes des récepteurs du GLP-1 au premier trimestre

Ursula Winterfeld, Kim Dao, David Haefliger, Leonore Diezi, François Girardin

Swiss Teratogen Information Service (STIS), Centre régional de pharmacovigilance, Service de pharmacologie clinique, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne, Suisse

Introduction

Les agonistes des récepteurs du *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) comme le dulaglutide, l'exénatide, le sémaglutide, le liraglutide, l'albiglutide et le bémaglutide sont largement utilisés dans la prise en charge du diabète de type 2. Outre leur emploi comme hypoglycémiant, certains analogues du GLP-1 sont également utilisés pour favoriser la perte de poids chez les patients en surpoids ou obèses.

Ces médicaments sont aussi fréquemment prescrits à des femmes en âge de procréer. Une étude suisse portant sur une base de données administrative de demandes de remboursement montre que les agonistes des récepteurs du GLP-1 représentent environ 20 % des médicaments antidiabétiques prescrits chez les femmes enceintes présentant un diabète prégestationnel (1). Étant donné le caractère imprévu de nombreuses grossesses, le nombre d'expositions inattendues à ces médicaments pendant les premières semaines de grossesse est en augmentation. Le *Swiss Teratogen Information Service* (STIS) reçoit, tout comme d'autres *Teratology Information Services* (TIS) à travers le monde, un nombre croissant de questions concernant les éventuels risques associés à l'utilisation de ces médicaments au début de la grossesse. Actuellement, en raison de données disponibles limitées, il est très difficile de conseiller ces patientes et les professionnels de la santé. Concernant le liraglutide, il n'existe actuellement que des informations pour une seule exposition pendant le premier trimestre de grossesse, avec une issue favorable pour le nouveau-né (2). Pour l'exénatide, un registre de grossesses recense sept cas d'exposition pendant la grossesse, mais les informations au sujet du suivi de ces patientes sont incomplètes (3).

Les agonistes des récepteurs du GLP-1 se distinguent par la taille importante de leurs molécules (entre 3700 Da [liraglutide] et 63 000 Da [dulaglutide]), ce qui diminue la probabilité d'un passage transplacentaire, à moins qu'il n'existe des mécanismes spécifiques de transport actif. Toutefois, des résultats d'études effectuées sur des animaux montrent que le sémaglutide, le dulaglutide, l'exénatide et le liraglutide présentent un risque de tératogénéicité aux doses qui génèrent une toxicité maternelle. En ce qui concerne le liraglutide et le sémaglutide, un risque accru de malformations (au niveau des vaisseaux sanguins du fœtus, mais aussi anomalies rénales, hépatiques et squelettiques) a été observé à des doses équivalentes à celles administrées chez l'humain (4–6).

Compte tenu des données disponibles limitées, nous avons initié une étude de cohorte observationnelle prospective multicentrique en collaboration avec des membres du réseau européen ENTIS (*European Network of Teratology Information Services*) pour évaluer les risques associés à l'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1 pendant la grossesse. ENTIS, une organisation à but non lucratif qui coordonne les activités des TIS, a été créée pour fournir des informations aux patientes et aux professionnels de la santé sur la sécurité et les risques des médicaments pendant la grossesse et l'allaitement. Les TIS recueillent des informations cliniques sur les patientes et l'issue des grossesses, favorisant ainsi la recherche collaborative et apportant une contribution importante à la connaissance des risques associés à certains médicaments pendant la grossesse.

Méthodologie

Cette étude de cohorte observationnelle prospective a impliqué sept centres répartis dans six pays : l'Australie, l'Allemagne, Israël, l'Italie, la Suisse et le Royaume-Uni. Les issues de grossesse de femmes enceintes exposées aux agonistes des récepteurs du GLP-1 au premier trimestre ont été comparées à celles de deux groupes de référence : un groupe de femmes diabétiques exposées à des antidiabétiques autres que les agonistes des récepteurs du GLP-1, et un autre groupe de patientes en surpoids ou obèses exposées à des médicaments non tératogènes. La collecte des données s'est déroulée en deux étapes : un contact initial avec le service TIS et un second après la date d'accouchement prévue. Lors du premier contact avec le service TIS, des questionnaires standardisés ont été utilisés pour collecter des informations telles que les caractéristiques de la mère, l'anamnèse, ainsi que les détails concernant les prises médicamenteuses. Après la date prévue de l'accouchement, des questionnaires structurés et des interviews par téléphone ont permis d'assurer le suivi et d'obtenir des données sur les issues des grossesses, l'âge gestationnel et le poids des bébés à la naissance ainsi que les éventuelles malformations et complications néonatales. Les malformations ont été classées en utilisant le système de classification du réseau européen EUROCAT (*European Network of Population-based Registries for the Epidemiological Surveillance of Congenital Anomalies*) (7).

Résultats préliminaires

L'analyse est encore en cours, mais les résultats préliminaires basés sur des données provenant de 173 femmes enceintes exposées à des analogues du GLP-1 pendant le premier trimestre de leur grossesse, ainsi que sur deux groupes de référence (femmes enceintes diabétiques et femmes enceintes en surpoids ou obèses) ne révèlent aucune augmentation significative du taux de malformation majeure ou du risque de perte de grossesse chez les femmes exposées à ces substances.

Discussion

D'après nos connaissances, cette étude observationnelle prospective multicentrique constitue la première évaluation de la sécurité reproductive en cas d'exposition à des agonistes des récepteurs du GLP-1 pendant le premier trimestre de la grossesse. Le réseau ENTIS est idéalement organisé pour assurer la pharmacovigilance des médicaments utilisés pendant la grossesse après leur commercialisation. Compte tenu du manque de données disponibles sur l'exposition aux médicaments pendant la grossesse, qui n'apparaissent dans la littérature qu'après un temps considérable, des travaux comme cette étude de cohorte prospective multicentrique sont essentiels pour mieux comprendre les risques potentiels. Une analyse détaillée de nos données est encore en cours mais les résultats complets de cette étude seront publiés dans un avenir proche.

Bibliographie

- (1) Gerbier E, Favre G, Maisonneuve E, Ceulemans M, Winterfeld U, Dao K, et al. Antidiabetic Medication Utilisation before and during Pregnancy in Switzerland between 2012 and 2019: An Administrative Claim Database from the MAMA Cohort. *J Diabetes Res.* 2023;2023:4105993.
- (2) Greco D. Normal pregnancy outcome after first-trimester exposure to liraglutide in a woman with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2015;32(10):e29–30.
- (3) AstraZeneca. Exenatide Pregnancy Registry. 2016 [Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00579150?cond=%22Diabetes%2C+Gestational%22&rank=22>].
- (4) FDA. US. Non-Clinical Review(s). Ozempic (Semaglutide). Center for Drug Evaluation and Research. 2017 [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209637Orig1s000Approv.pdf].
- (5) FDA. US. Pharmacology Review(s). Drug Approval Package, Trulicity (dulaglutide) injection. 2014 [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125469Orig1s000PharmR.pdf].
- (6) FDA. US. Byetta (Exenatide) Injection. Drug Approval Package. Pharmacology Reviews. 2004 [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/021919s000ClinPharmR.pdf].
- (7) EUROCAT. EUROCAT Guide 1.4: Instruction for the registration of congenital anomalies. EUROCAT Central Registry, University of Ulster. 2013 [Updated 01.12.2020 [Internet]. [Available from: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat_en].

Pancréatite médicamenteuse : évaluation des déclarations d'EI et revue de littérature

Maja Ratajczak-Enselme, Kuntheavy-Roseline Ing Lorenzini, Caroline Samer

Centre régional de pharmacovigilance, service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève, Suisse

Introduction

La pancréatite médicamenteuse est rare, avec une incidence réelle non connue en raison d'une causalité difficile à déterminer. Cependant, celle-ci serait inférieure à 5 % et représente environ 2 % des pancréatites aiguës. Les mécanismes physiopathologiques des pancréatites induites par les médicaments sont multiples ; réactions immunologiques (6-mercaptopurine, aminosalicyles, sulfonamides), effet toxique direct (diurétiques, sulfonamides), accumulation d'un métabolite toxique (acide valproïque, didanosine, pentamidine, tétracycline), ischémie (diurétiques, azathioprine), thrombose intravasculaire (œstrogènes) ou encore augmentation de la viscosité des sucs pancréatiques (diurétiques et corticoïdes). Les médicaments les plus souvent incriminés incluent des antibiotiques comme la tétracycline et les sulfamidés, mais également des immunosuppresseurs tels que les corticostéroïdes et l'azathioprine (1, 2).

La pancréatite peut se développer quelques jours à quelques semaines après le début d'un traitement, associée à un mécanisme à médiation immunologique ; dans ce cas, le patient peut également présenter une éruption cutanée et une éosinophilie. En revanche, d'autres patients peuvent ne développer une pancréatite qu'après plusieurs mois d'utilisation dans les cas d'accumulation chronique de métabolites toxiques (p. ex. avec l'acide valproïque) (3).

Méthodes

Nous avons analysé les cas de pancréatites médicamenteuses rapportés sur une période de 18 mois, entre janvier 2022 et juin 2023 au centre régional

de pharmacovigilance (CRPV) de Genève et revu la littérature scientifique concernant ce sujet. L'imputabilité a été évaluée selon le système d'évaluation d'imputabilité de l'OMS-UMC. Les médicaments suspects ont été classés selon les catégories proposées par Wolfe et al. 2020 pour les pancréatites médicamenteuses (4). Ces catégories permettent de classer les médicaments selon leur propension à provoquer une pancréatite sur la base d'une revue de la littérature (1, 4–6). Ainsi, selon la classification la plus récente, incluant les données jusqu'au 28 mars 2019 (4), 4 classes ont été proposées par Wolfe et al. 2020 :

- Ia) minimum un cas rapporté avec un re-challenge positif en ayant exclu les autres causes (alcool, hyperlipidémie/hypertriglycéridémie, lithiase biliaire et autres traitements)
- Ib) minimum un cas rapporté avec un re-challenge positif, sans avoir exclu les autres causes
- Ic) minimum un cas rapporté sans un re-challenge positif (manque de rechallenge ou rechallenge négatif) en ayant exclu les autres causes
- II) minimum 2 cas rapportés sans un re-challenge positif (manque de rechallenge ou rechallenge négatif), sans avoir exclu les autres causes, chronologie concordante

- III) minimum 2 cas rapportés sans un rechallenge positif (manque de rechallenge ou rechallenge négatif), sans avoir exclu les autres causes, sans chronologie concordante
- IV) minimum un cas publié, médicaments ne rentrant pas dans les classes décrites précédemment

Résultats

Entre janvier 2022 et juin 2023, le CRPV de Genève a reçu au total 798 déclarations d'effets indésirables, dont 11 déclarations faisant suspecter une pancréatite médicamenteuse. La majorité de ces cas concernaient des femmes (n=7, 64 %) et la moyenne d'âge était de 55 ans (min-max : 27-92 ans).

Au moment de la déclaration à la pharmacovigilance (les investigations étaient encore en cours pour plusieurs des cas), l'imputabilité médicamenteuse était évaluée comme probable dans 2 cas et comme possible dans 9 cas (tableau 1). Nous avons revu tous ces cas à distance pour un *follow-up*. Au vu des résultats des investigations complémentaires, ainsi que du déchallenge, l'évaluation de l'imputabilité a pu être mise à jour. Ainsi, pour 4 cas l'imputabilité médicamenteuse a pu être exclue (improbable), pour 4 cas elle est restée possible et pour 3 cas elle était probable.

Tableau 1 : Caractéristiques des cas individuels de pancréatite (n=11) rapportés de janvier 2022 à juin 2023 et traités par le CRPV de Genève

		Number
Age (years)	≥ 80	1
	50-79	6
	30-49	2
	0-29	2
Sex	Female	7
	Male	4
Causality assessment at declaration	Probable	2
	Possible	9
Causality assessment after follow-up	Probable	3
	Possible	4
	Unlikely	4

Concernant les cas pour lesquels l'imputabilité a été reclassifiée comme improbable après *follow-up*, les raisons étaient les suivantes :

- un rechallenge négatif (enalapril) a été observé et une étiologie indéterminée avec des lésions biliaires sous-jacentes status post-cholécystectomie a été évoquée.
- une récurrence de pancréatite malgré l'arrêt des traitements suspects (valsartan/hydrochlorothiazide). De plus, ce patient était connu pour une consommation régulière d'alcool et plusieurs épisodes de pancréatite dans le passé (au total 4 épisodes).
- une résolution favorable malgré la poursuite du traitement suspect (azathioprine) avec présence de polypes de la vésicule biliaire.
- une résolution favorable malgré la poursuite des traitements suspects (sitagliptine, metformine et dapagliflozine) chez un patient avec antécédents de pancréatite et de cholécystectomie.

Nous n'avons connaissance d'aucun rechallenge positif pour les 11 déclarations de pancréatite dans notre centre. Les caractéristiques des autres cas (imputabilité possible ou probable après *follow-up*) sont détaillées dans le [tableau 2](#).

Tableau 2 : Évaluation de l'imputabilité (après *follow-up*), comorbidités pouvant prédisposer à la survenue de la pancréatite et facteurs de risque potentiels de pancréatite aiguë ou de pancréatite médicamenteuse.

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7
Suspected drugs	empagliflozine	dapagliflozine	ceftriaxon	metronidazole	paracétamol/co-déine	semaglutide	valproate
Drug classification for assessment of association with DIP* (according to Wolfe et al. 2020)	Not classified	Not classified	II	Ia	Ia	Not classified	Ia
Causality assessment	Probable	Possible	Probable	Possible	Possible	Possible	Probable
Potential risk factors:							
Previous cholecystectomy	No	Yes	Yes	No	Yes	No	No
Previous episode of pancreatitis	No	Yes	No	No	No	No	No
Possible renal dysfunction	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes
Hepatic disease	No	No	No	No	No	No	No
Gall stones / biliary disease	No	No	No	Yes	No	No	Yes
History of moderate to heavy alcohol use or abuse	No	No	No	Yes	No	No	No
Pre-existing conditions:							
Crohn's disease/ inflammatory bowel disease	No	No	No	Yes (suspicion)	No	No	No
Diabetes	Yes	No	Yes	No	No	No	No
Hepatitis	No	No	No	No	No	No	No
HIV/AIDS	No	No	No	No	No	No	No
Hyperlipidaemia/ hypercholesterolemia/ hypertriglyceridaemia	Yes	Yes	No	No	No	No	Yes
Immune disorder	No	No	No	No	No	No	No
Infection	No	Yes	Yes	No	No	No	No

*DIP : drug-induced pancreatitis

Parmi les cas dont l'imputabilité médicamenteuse a été retenue, 5 patients sur 7 présentaient au moins une comorbidité prédisposant à la survenue de la pancréatite et 5 patients sur 7 étaient connus pour au moins un facteur de risque de pancréatite aiguë ou de pancréatite médicamenteuse.

Dans 3 cas, les traitements suspects étaient classifiés en catégorie la selon Wolfe et al. 2020, à savoir au minimum un cas rapporté avec un rechallenge positif, chronologie concordante et en ayant exclu les autres causes. Dans un cas, le traitement suspect était classifié en catégorie II. Enfin, les traitements suspects dans les 3 derniers cas n'étaient pas retrouvés dans les tables de classification pour l'évaluation de l'association avec une pancréatite médicamenteuse (4–6).

Discussion

Comme mentionné dans l'introduction, les pancréatites médicamenteuses sont rares. Leur évolution est bénigne dans la majorité des cas, mais elles peuvent sporadiquement engager le pronostic vital. Ainsi, la connaissance des médicaments susceptibles de provoquer une pancréatite peut avoir un intérêt pour les cliniciens et leur permettre d'identifier cette étiologie rare et surtout d'éviter la réadministration des traitements incriminés à leurs patients.

En février 2023, la pancréatite médicamenteuse a d'ailleurs fait l'objet d'un « Gros plan sur la pharmacovigilance » publié sur le site de Swissmedic (7). Ainsi, trois rapports de cas impliquant l'isotrétinoïne (classe II), l'azathioprine (classe Ia) et le sémaglutide (non classifié) (4) ont été présentés, tout en rappelant que cet effet indésirable médicamenteux ne devrait pas être oublié dans le diagnostic différentiel en tant que cause possible de pancréatites aiguës.

L'imputabilité médicamenteuse peut être complexe à établir dans les cas de pancréatite. Comme pour d'autres effets indésirables médicamenteux, il s'agit d'un diagnostic d'exclusion et il convient au préalable d'éliminer d'autres causes possibles, notamment compte tenu de la fréquence, il faut d'abord écarter une étiologie biliaire (lithiase biliaire) ou alcoolique (1). Une origine biliaire est à suspecter surtout lorsqu'il existe une perturbation des tran-

saminases associée. Chez la personne âgée, une obstruction tumorale des canaux pancréatiques est à évoquer bien que cette forme soit rare. Chez les patients jeunes, une origine infectieuse est à explorer systématiquement. Parmi les autres causes étiologiques, on doit également évoquer une hypertriglycéridémie, les facteurs auto-immuns, une hyper/hypocalcémie, une tumeur maligne, une cause génétique, une complication d'une cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique et un traumatisme (8).

En parallèle des recherches étiologiques, la chronologie des symptômes par rapport à l'initiation d'un traitement incriminé ainsi que l'évolution clinique à l'arrêt et la cinétique des examens biologiques sont tout aussi utiles pour établir le diagnostic. À noter toutefois qu'un délai de plusieurs mois n'exclut pas une étiologie médicamenteuse.

Parmi des médicaments imputables dans les cas rapportés au CRPV de Genève, on retrouve des traitements bien connus pour leur association avec la survenue de pancréatites aiguës, tels que le métronidazole, le paracétamol/codéine et le valproate, ou encore la ceftriaxone, dont l'association est également reconnue, bien qu'elle semble moins forte. Les 3 autres cas concernent des traitements anti-diabétiques, plus récemment mis sur le marché et donc pas encore retrouvés dans les différents systèmes de classification : le sémaglutide (un analogue du *glucagon-like peptide 1* [GLP1]), l'empagliflozine et la dapagliflozine (des inhibiteurs du *sodium-glucose transport protein 2* [SGLT-2]). Il est toutefois à noter que les molécules appartenant aux mêmes classes, le liraglutide et la canagliflozine, sont déjà classées en catégorie Ic.

En effet, plusieurs rapports de cas lors de l'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1 ont été retrouvés dans la littérature (9–13) et la pancréatite aiguë fait partie des effets indésirables occasionnels ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) du sémaglutide (14). Les agonistes du GLP-1 stimulent directement les récepteurs du GLP-1 dans les cellules bêta des îlots pancréatiques et les cellules des canaux exocrines, ce qui peut provoquer une prolifération des cellules qui recouvrent les canaux plus petits, entraînant ainsi une hyperplasie, une augmentation du poids du pancréas, une occlusion des

canaux, une contre-pression et une inflammation pancréatique aiguë ou chronique (15). Selon deux méta-analyses, les analogues du GLP-1 ne sont pas considérés comme étant plus à risque de provoquer des pancréatites aiguës par rapport au placebo (16,17). Dans la première, publiée en 2017, des études avec tous les agonistes du GLP-1 chez des patients diabétiques ont été incluses ; aucune différence dans le risque de survenue de pancréatite entre le groupe traité vs contrôle n'a été retrouvée (OR : 0,93 ; IC à 95 % : 0,65-1,34) (16). Cependant, dans deux autres méta-analyses à nouveau chez des patients diabétiques, les pancréatites sont décrites comme étant des effets indésirables rares du sémaglutide, mais peu d'études existent et selon les auteurs, des investigations supplémentaires avec l'aide de la pharmacovigilance sont nécessaires (18,19).

Bien que la pancréatite ne soit pas un effet indésirable connu des inhibiteurs du SGLT-2, on trouve plusieurs rapports de cas où leur utilisation a été associée à une pancréatite (20–23), notamment un cas avec rechallenge et déchallenge positifs chez un homme de 51 ans connu pour un diabète de type 2, une dyslipidémie et une cholécystectomie, hospitalisé pour une pancréatite (24). Après des investigations, une origine alcoolique et biliaire a été exclue, ainsi qu'une hypercalcémie et hypertriglycéridémie. La dapagliflozine avait été initiée cinq jours avant son admission, en plus de son traitement de longue date d'insuline détémir, sitagliptine, metformine et rosuvastatine. Ses symptômes ont disparu après l'arrêt de la sitagliptine et de la dapagliflozine. Un an plus tard, en raison de l'augmentation des taux d'HbA1c, il a été décidé d'administrer à nouveau la dapagliflozine au patient, qui a alors développé un autre épisode de pancréatite aiguë. Ses symptômes se sont résolus à l'arrêt de la dapagliflozine. Une analyse de l'association des inhibiteurs du SGLT-2 et pancréatite aiguë a été récemment effectuée en utilisant les données *post marketing* récoltées entre 2013 et 2021 dans la base de données américaine FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*) (25). Dans cette étude utilisant différentes méthodes statistiques, il était conclu que l'administration des inhibiteurs du SGLT-2 peut augmenter le risque d'apparition d'une pancréatite aiguë (avec ROR de 5,37 pour la canagliflozine, de 4,8 pour la dapagliflozine et de 4,78 pour l'empagliflozine). Dans la

plupart des cas, cet effet indésirable survenait dans les 6 premiers mois après l'initiation du traitement. En cas d'association d'inhibiteurs du SGLT-2 avec des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (glip-tines), avec des analogues du GLP-1 ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le risque de survenue de pancréatite aiguë était supérieur par rapport à l'administration d'inhibiteurs du SGLT-2 en monothérapie. Les données actuellement disponibles ne permettent cependant pas encore de tirer une conclusion définitive quant au rôle des inhibiteurs du SGLT-2 dans l'apparition de pancréatites.

Conclusion

Bien que les pancréatites d'origine médicamenteuse représentent une faible proportion des pancréatites, il est important qu'elles soient évoquées dans le diagnostic différentiel d'une pancréatite aiguë, afin d'arrêter le(s) traitement(s) incriminable(s). Néanmoins, l'établissement d'un lien de causalité n'est pas toujours aisé en raison de la présence d'autres causes, plus fréquentes, en particulier chez les patients présentant de multiples comorbidités et des facteurs de risque sous-jacents. De plus, dans de nombreux cas, un lien définitif entre une pancréatite et un médicament particulier ne peut être établi en raison de l'absence de rechallenge ou d'une chronologie non conclusive. Ainsi, les systèmes de classification de l'association entre effet indésirable et traitement, mis à jour de façon régulière, peuvent être très utiles pour les cliniciens surtout dans le cas d'événements aussi rares que les pancréatites médicamenteuses.

Bibliographie

- (1) Nguyen-Tang T, Negrin DS, Vonlaufen A, Frossard J-L. [Drug-induced pancreatitis]. *Rev Med Suisse*. 5 sept 2007;3(123):1942, 1944–7.
- (2) Chung EK, Lee JH, Jang DK, Lee SH, Lee JH, Park B-J, et al. Causative Agents of Drug-Induced Pancreatitis: A Nationwide Assessment. *Pancreas*. 2018;47(10):1328–36.
- (3) Santhi Swaroop Vege, MD. Etiology of acute pancreatitis [Internet]. Douglas G Adler, MD, FACP, AGAF, FASGE; 2023 [cité 28 août 2023]. Disponible sur: <https://www.uptodate.com/contents/etiology-of-acute-pancreatitis>
- (4) Wolfe D, Kanji S, Yazdi F, Barbeau P, Rice D, Beck A, et al. Drug induced pancreatitis: A systematic review of case reports to determine potential drug associations. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231883.
- (5) Badalov N, Baradaran R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. juin 2007;5(6):648–61; quiz 644.
- (6) Simons-Linares CR, Elkhoully MA, Salazar MJ. Drug-Induced Acute Pancreatitis in Adults: An Update. *Pancreas*. 2019;48(10):1263–73.
- (7) Swissmedic. Pancréatite d'origine médicamenteuse [Internet]. Gros plan sur la pharmacovigilance; 2023. Disponible sur: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/pharmacovigilance/vigilance-news/medikamenten-induzierte-pankreatitis.html>
- (8) Weissman S, Aziz M, Perumpail RB, Mehta TI, Patel R, Tabibian JH. Ever-increasing diversity of drug-induced pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 14 juin 2020;26(22):2902–15.
- (9) Knezevich E, Crnic T, Kershaw S, Drincic A. Liraglutide-associated acute pancreatitis. *Am J Health Syst Pharm*. 1 mars 2012;69(5):386–9.
- (10) Khan A baker, Shah A, Ahmad S, Khan MI, Amir A. Dulaglutide (Trulicity)-Induced Acute Pancreatitis: A Case Report. *Cureus*. 15(5):e38630.
- (11) Famularo G, Gasbarrone L, Minisola G. Pancreatitis during treatment with liraglutide. *JOP*. 10 sept 2012;13(5):540–1.
- (12) Taunk R, Abdelmessieh P, Kurtz L. Liraglutide-Induced Acute Pancreatitis: 744. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. oct 2012;107:S308.
- (13) Shahbazi M, Qudsiya Z, Fabel A, Amini A, Tanoli T, Shahbazi M, et al. First Reported Case of Dulaglutide-Induced Acute Pancreatitis With Normal Serum Lipase Level. *Cureus* [Internet]. 17 juin 2023 [cité 11 sept 2023];15(6). Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/136152-first-reported-case-of-dulaglutide-induced-acute-pancreatitis-with-normal-serum-lipase-level>
- (14) Swissmedic. AIPS - Recherche individuelle [Internet]. SwissmedicInfo. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.swissmedicinfo.ch/ViewMonographie>
- (15) Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Elischewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 29 août 2019;381(9):841–51.
- (16) Monami M, Nreu B, Scatena A, Cresci B, Andreozzi F, Sesti G, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. sept 2017;19(9):1233–41.
- (17) Storgaard H, Cold F, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. juin 2017;19(6):906–8.
- (18) Andreadis P, Karagiannis T, Malandris K, Avgerinos I, Liakos A, Manolopoulos A, et al. Semaglutide for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. sept 2018;20(9):2255–63.
- (19) Avgerinos I, Michailidis T, Liakos A, Karagiannis T, Matthews DR, Tsapas A, et al. Oral semaglutide for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. mars 2020;22(3):335–45.
- (20) Foster P, Jha P, Pandit S. Empagliflozin-Induced Pancreatitis: A Case Report Pattern. *Cureus*. 14(5):e25189.

- (21) Jr BSZ, Boadu C, Hernandez A, Frunzi J, Adetula I, Jr BSZ, et al. Adverse Side Effects: Empagliflozin-Related Acute Pancreatitis Case Report. Cureus [Internet]. 27 déc 2020 [cité 11 sept 2023];12(12). Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/28412-adverse-side-effects-empagliflozin-related-acute-pancreatitis-case-report>
- (22) Poloju A, Majety P, Groysman A. Pancreatitis in a 57-Year-Old Female Two Weeks After Initiation of Empagliflozin. AACE Clin Case Rep. 13 avr 2023;9(4):104–7.
- (23) Chowdhary M, Kabbani AA, Chhabra A. Canagliflozin-induced pancreatitis: a rare side effect of a new drug. Ther Clin Risk Manag. 26 juin 2015;11:991–4.
- (24) Sujanani SM, Elfishawi MM, Zarghamravanbaksh P, Castillo FJC, Reich DM. Dapagliflozin-Induced Acute Pancreatitis: A Case Report and Review of Literature. Case Rep Endocrinol [Internet]. 14 févr 2020 [cité 4 sept 2023];2020. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7044483/>
- (25) Zhang L, Mao W, Li X, Wang X, Liu J, Hu S, et al. Analysis of acute pancreatitis associated with SGLT-2 inhibitors and predictive factors of the death risk: Based on food and drug administration adverse event report system database. Front Pharmacol. 2022;13:977582.

Résultats de la thrombolyse intraveineuse chez des patients présentant un accident vasculaire cérébral ischémique aigu qui étaient sous antiagrégants plaquettaires avant leur hospitalisation : différences entre les sexes

Roberta Nosedà¹, Carlo W. Cereda², Alessandro Ceschi¹

¹Service de pharmacologie clinique et de toxicologie, Institut des sciences pharmacologiques de Suisse méridionale, Ente Ospedaliero Cantonale, Lugano, Suisse

²Neurocentre de Suisse méridionale, Ospedale Regionale di Lugano, Ente Ospedaliero Cantonale, Lugano, Suisse

L'article présenté ci-dessous est une version abrégée de l'article original publié par Nosedà R. et coll., 2023 (1).

Introduction

La thrombolyse intraveineuse (TIV) par un activateur tissulaire du plasminogène recombinant (rtPA) est le seul traitement pharmacologique de reperfusion autorisé en cas d'accident vasculaire cérébral ischémique aigu (AVCia) (2). Les résultats cliniques de la TIV par un rtPA dépendent exclusivement de caractéristiques individuelles dont, notamment, le sexe biologique de l'individu touché (3, 4). Les différences entre les sexes s'agissant de la sécurité de la TIV par un rtPA en cas d'AVCia et des résultats fonctionnels obtenus avec ce traitement ont fait l'objet de différentes études qui ont donné des résultats hétérogènes et fluctuants (5–7).

Même si l'emploi d'antiagrégants plaquettaires (un ou deux agents) avant l'AVC a été associé à un risque accru de complications hémorragiques après la TIV (7), l'emploi d'antiagrégants plaquettaires avant l'hospitalisation n'est pas considéré comme une contre-indication à la TIV par un rtPA chez les patients touchés par un AVCia qui sont éligibles à un tel traitement (2). En ce qui concerne la corrélation entre l'emploi d'antiagrégants plaquettaires avant l'hospitalisation et la sécurité de la TIV par un rtPA administrée lors d'un AVCia, d'une part, et les résultats fonctionnels enregistrés après ce traitement, d'autre part, les données sont également contradictoires (8–11).

La numération et la réactivité plaquettaires étant plus élevées chez les personnes de sexe féminin (12–14), la réponse à la TIV des personnes de sexe féminin touchées par un AVCia alors qu'elles

étaient sous antiagrégants plaquettaires pourrait être différente de celle des personnes de sexe masculin. On manque d'études portant spécifiquement sur l'interaction entre le sexe des patients présentant un AVCia et l'emploi d'antiagrégants plaquettaires avant leur admission à l'hôpital s'agissant à la fois de la sécurité de la TIV et des résultats fonctionnels obtenus.

L'objectif de cette étude de cohorte était de comparer la sécurité de la TIV et les résultats fonctionnels après ce traitement entre les personnes de sexe masculin et de sexe féminin au regard de l'emploi d'antiagrégants plaquettaires avant l'admission à l'hôpital au sein d'une vaste cohorte multicentrique suisse qui reflète la pratique quotidienne pour la prise en charge de l'AVCia.

Méthodes

La cohorte incluait des patients qui ont été successivement admis pour un AVCia dans un hôpital participant au *Swiss Stroke Registry* (SSR) (15) entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 janvier 2020 et qui ont bénéficié d'une TIV sans traitement endovasculaire. Les patients qui étaient sous anticoagulants avant leur hospitalisation ainsi que ceux pour lesquels on ne disposait d'aucune donnée concernant l'âge, le sexe et l'emploi d'antiagrégants plaquettaires avant l'hospitalisation ont été exclus. La population de l'étude a été divisée en deux groupes en fonction du sexe biologique, puis a fait l'objet d'une comparaison en termes d'emploi d'antiagrégants plaquettaires avant l'entrée à l'hôpital.

Le critère d'évaluation de la sécurité était la survenue d'une hémorragie intracérébrale symptomatique (HICs) dans un délai de sept jours après l'AVCia. Le critère d'évaluation des résultats fonctionnels était l'indépendance fonctionnelle définie comme un *score de Rankin* modifié (SRm) compris entre 0 et 2 à trois mois après la sortie de l'hôpital. Le *score de Rankin* est une échelle ordinale allant de 0 (aucun symptôme) à 6 (décès) qui est largement utilisée pour mesurer les résultats fonctionnels (16).

Des modèles de régression logistique multivariée ont été ajustés afin d'évaluer la relation entre le sexe du patient et chaque critère d'évaluation en fonction de l'emploi d'antiagrégants plaquetaires avant l'hospitalisation (un antiagrégant plaquettaire vs aucun ou deux antiagrégants plaquetitaires vs aucun). Dans ce but, des variables d'interaction entre le sexe du patient et l'emploi d'antiagrégants plaquetitaires avant l'admission à l'hôpital (un ou deux agents) ont été introduites. Les modèles de régression ont été ajustés sur des variables démographiques et cliniques pertinentes

des patients qui étaient susceptibles d'avoir un impact sur les mesures des résultats. Ces variables incluaient l'âge, le score à l'admission sur l'échelle NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*), le niveau de handicap avant l'AVC (défini par le SRm) ainsi que les antécédents d'hypertension artérielle, d'hyperlipidémie, de diabète, de maladie coronarienne, de tabagisme, de fibrillation auriculaire, de HICs et d'AVC, et de traitement aigu par des anticoagulants à l'hôpital.

Résultats

Sur les 5412 patients touchés par un AVCia qui ont été admis dans une unité ou un centre spécialisé dans la prise en charge des AVC au sein d'un établissement membre du réseau du SSR entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 janvier 2020 et qui ont bénéficié d'une TIV, 4996 (92,3 %) répondaient aux critères d'inclusion. Parmi ces derniers, 2124 (42,5 %) étaient de sexe féminin et 2872 (57,5 %) de sexe masculin. Le **tableau 1** résume les caractéristiques initiales de la population à l'étude selon le sexe des patients.

Tableau 1 : Caractéristiques initiales de la population à l'étude selon le sexe des patients

Characteristics	Females (n=2,124)	Males (n=2,872)	p value
Age, years			
Median, min-max	79, 16-102	71, 16-98	<0.0001
Preadmission use of antiplatelet(s), no. (%)	848 (39.9)	1,160 (40.4)	0.7402
Single	807 (38.0)	1,087 (37.9)	
Dual	41 (1.9)	73 (2.5)	
Medical history, no. (%)			
Previous stroke	289 (13.6)	454 (15.8)	0.0387
Previous sICH	32 (1.5)	38 (1.3)	0.5667
Hypertension	1,575 (74.2)	1,984 (69.1)	<0.0001
Diabetes	356 (16.8)	580 (20.2)	0.0031
Hyperlipidaemia	1,271 (59.8)	1,869 (65.1)	0.0004
Smoking	258 (12.2)	678 (23.6)	<0.0001
Atrial fibrillation	456 (21.5)	497 (17.3)	<0.0001
Acute coronary disease	266 (12.5)	594 (20.7)	<0.0001

Pre-stroke disability, no. (%)			
mRS score 0 – No symptoms at all	1,158 (54.5)	1,852 (64.5)	<0.0001
mRS score 1 – No significant disability despite symptoms at all	278 (13.1)	324 (11.3)	
mRS score 2 – Slight disability	163 (7.7)	169 (5.9)	
mRS score 3 – Moderate disability	198 (9.3)	137 (4.8)	
mRS score 4 – Moderately severe disability	58 (2.7)	52 (1.8)	
mRS score 5 – Severe disability	11 (0.5)	4 (0.1)	
NIHSS at admission, no. (%)			
0-4	707 (33.3)	1,227 (42.7)	<0.0001
5-10	867 (40.8)	1,068 (37.2)	
11-15	264 (12.4)	302 (10.5)	
16-21	191 (9.0)	190 (6.6)	
≥22	91 (4.3)	78 (2.7)	
Pathogenic subtype of AIS, no. (%)			
Large artery atherosclerosis	197 (9.3)	424 (14.8)	<0.0001
Cardioembolism	593 (27.9)	688 (24.0)	
Small vessel occlusion	179 (8.4)	241 (8.4)	
Stroke of other determined aetiology			
Two or more causes identified	86 (4.1)	147 (5.1)	
Negative evaluation	452 (21.3)	553 (19.3)	
Incomplete evaluation	334 (15.7)	382 (13.3)	
In-hospital acute treatment with anticoagulants, no (%)	33 (1.6)	47 (1.6)	0.9675

Abréviations : sICH, *symptomatic intracerebral haemorrhage* (ou hémorragie intracérébrale symptomatique [HICs], en français) ; mRS, *modified Rankin Scale* (ou score de Rankin modifié [SRm], en français) ; NIHSS, *National Institutes of Health Stroke Scale* ; AIS, *acute ischaemic stroke* (ou accident vasculaire cérébral ischémique aigu [AVCia], en français).

HICs à l'hôpital

Au total, 136 patients (2,7 %) ont présenté une HICs alors qu'ils étaient hospitalisés après avoir bénéficié d'une TIV. Les proportions de personnes de sexe féminin et de sexe masculin touchées par une HICs étaient similaires que l'on se base sur les taux bruts (3,1 % vs 2,5 %, $p=0,19$) ou sur les chiffres obtenus après ajustement des risques (*odds ratio* ajusté [ORa] : 0,93 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,63-1,39). L'analyse de régression logistique multivariée visant à évaluer la corrélation entre les caractéristiques initiales des patients et le risque de HICs à l'hôpital a montré que, par rapport à l'absence de traitement par antiagrégant plaquettaire avant hospitalisation, un traitement par un seul antiagrégant plaquettaire avant l'admission à l'hô-

pital n'avait pas majoré significativement le risque de HICs à l'hôpital (ORa : 1,40 ; IC à 95 % : 0,90-2,19). En revanche, l'emploi de deux antiagrégants plaquetitaires avant admission à l'hôpital était associé à un risque plus élevé de HICs à l'hôpital par rapport à l'absence d'emploi d'antiagrégant plaquettaire avant hospitalisation (ORa : 2,72 ; IC à 95 % : 1,04-7,10), avec une tendance statistiquement significative ($p=0,04$) se dégageant de l'emploi de deux antiagrégants plaquetitaires avant l'admission à l'hôpital face à l'emploi d'un seul. Aucune interaction n'a été constatée entre le sexe du patient et l'emploi d'un ou de deux antiagrégants plaquetitaires avant l'hospitalisation s'agissant des HICs à l'hôpital ($p=0,94$ et $p=0,23$, respectivement).

Indépendance fonctionnelle à trois mois après la sortie de l'hôpital

Le taux de patients indépendants à trois mois après la sortie de l'hôpital (SRm compris entre 0 et 2) était de 44,2 % (939/2124) chez les personnes de sexe féminin et de 54,7 % (1571/2872) chez les personnes de sexe masculin ($p < 0,0001$). Selon l'analyse de régression logistique multivariée visant à évaluer la relation entre les caractéristiques initiales des patients et la probabilité d'indépendance fonctionnelle à trois mois après la sortie de l'hôpital, les chances de parvenir à une indépendance fonctionnelle à trois mois après la sortie de l'hôpital étaient plus élevée chez les personnes de sexe masculin que celles de sexe féminin (ORa : 1,34 ; IC à 95 % : 1,09-1,65). L'emploi d'un ou de deux antiagrégants plaquettaires avant l'admission à l'hôpital était associé à une probabilité plus élevée d'indépendance fonctionnelle à trois mois après la sortie de l'hôpital (ORa : 0,88 ; IC à 95 % : 0,70-1,12 et ORa : 1,62 ; IC à 95 % : 0,72-3,62, respectivement). Aucune interaction n'a été constatée entre le sexe du patient et l'emploi d'un ou de deux antiagrégants plaquettaires avant l'hospitalisation s'agissant du critère d'évaluation fonctionnelle principal ($p = 0,41$ et $p = 0,58$, respectivement).

Discussion

Cette étude n'a mis en évidence aucune différence entre les sexes quant à la sécurité de la TIV administrée à des patients présentant un AVCia en fonction de l'emploi d'antiagrégants plaquettaires avant l'admission à l'hôpital. Il est apparu qu'après une TIV, les personnes de sexe masculin ont plus de chances d'être indépendantes sur le plan fonctionnel à trois mois après leur sortie de l'hôpital que les personnes de sexe féminin ; toutefois, cette différence entre les sexes ne s'explique apparemment pas par un mécanisme spécifique au sexe lié à l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires avant l'hospitalisation.

Étant donné que les antiagrégants plaquettaires et la TIV sont deux éléments qui affectent l'équilibre hémostatique, l'augmentation du risque de complications hémorragiques chez les patients touchés par un AVCia qui ont bénéficié d'une TIV alors qu'ils étaient sous antiagrégants plaquettaires avant leur hospitalisation est une question extrêmement pré-

occupante, d'autant plus au vu des résultats hétérogènes d'études précédentes (9). Conformément à la seule étude précédente qui comprenait une analyse de sous-groupes pour évaluer l'impact du sexe du patient sur le risque de HICs à l'hôpital en fonction de l'emploi d'antiagrégants plaquettaires avant l'hospitalisation (8), la présente étude a confirmé que l'emploi de deux antiagrégants plaquettaires avant l'admission à l'hôpital augmentait le risque de HICs à l'hôpital après la TIV, avec une tendance qui se dégage, sans différences entre les sexes, en cas d'emploi de deux antiagrégants plaquettaires plutôt qu'un. En revanche, on a constaté que les personnes de sexe masculin tiraient davantage de bénéfices de la TIV que les personnes de sexe féminin, ce qui confirme des observations précédentes (6). Néanmoins, les différences entre les sexes s'agissant de l'efficacité de la TIV n'étaient apparemment pas imputables à un mécanisme spécifique au sexe lié à l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires avant l'hospitalisation. Les raisons expliquant les disparités entre les sexes en matière de réponse à la TIV pourraient se trouver dans les conditions de vie des patients, le soutien apporté par la famille et des aidants et le contexte social ; toutefois, ces hypothèses vont au-delà de la portée de la présente étude, aucune donnée y relative n'étant documentée dans le SSR.

À l'ère de la médecine de précision et de genre, dans laquelle le sexe biologique est considéré comme un facteur modifiant la santé et les maladies (*disease modifier*) (17), les résultats de cette étude sont importants et alimentent avec de nouvelles données le débat actuel autour de l'impact des différences entre les sexes sur la sécurité et les résultats fonctionnels de la TIV chez les personnes de sexe féminin et masculin selon l'emploi d'antiagrégants plaquettaires avant l'hospitalisation (3). Dans le contexte de la médecine personnalisée, il convient de ne pas ignorer le sexe biologique des patients touchés par un AVCia pour optimiser la TIV puisqu'il existe des différences cellulaires, anatomiques, hormonales et comportementales entre les sexes qui influent sur les réponses pharmacologiques et la santé (17, 18).

Toutefois, l'étude comporte plusieurs limites. En raison de la taille réduite des échantillons, les différents schémas individuels de traitement par des

antiagrégants plaquettaires n'ont pas pu être analysés séparément. La survenue de l'AVC pourrait avoir été influencée par l'observance du traitement par des antiagrégants plaquettaires ; ce paramètre n'est toutefois pas consigné dans le SSR, qui ne comprend pas non plus de données radiologiques détaillées relatives aux sous-types de transformations hémorragiques.

En conclusion, lorsque les médecins ont recours à une TIV pour traiter un AVCia, ils ne doivent pas escompter un profil de sécurité moins favorable et l'obtention de résultats fonctionnels moins bons chez les personnes de sexe féminin que chez celles de sexe masculin en se basant sur le fait que des antiagrégants plaquettaires étaient utilisés avant l'hospitalisation. De nouvelles études visant à élucider le ou les mécanismes sur lesquels reposent les meilleurs résultats fonctionnels obtenus à la suite d'une TIV chez les personnes de sexe masculin touchées par un AVCia sont nécessaires.

Références

- (1) Nosedá R, Rea F, Pagnamenta A, et al. Sex Differences in Outcomes of Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke Patients with Preadmission Use of Antiplatelets. *CNS Drugs*. 2023;37(4):351–361.
- (2) Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European stroke organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021;6(1):1–12.
- (3) Bushnell C, Howard VJ, Lisabeth L, et al. Sex differences in the evaluation and treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2018;17(7):641–650.
- (4) Jiang M, Ma C, Li H, et al. Sex dimorphisms in ischemic stroke: from experimental studies to clinic. *Front Neurol*. 2020;11:504.
- (5) Lorenzano S, Ahmed N, Falcou A, et al. Does sex influence the response to intravenous thrombolysis in ischemic stroke?: answers from safe implementation of treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register. *Stroke*. 2013;44(12):3401–3406.
- (6) Carcel C, Wang X, Sandset EC, et al. Sex differences in treatment and outcome after stroke: pooled analysis including 19,000 participants. *Neurology*. 2019;93(24):e2170–2180.
- (7) Bonkhoff AK, Karch A, Weber R, Wellmann J, Berger K. Female stroke: sex differences in acute treatment and early outcomes of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2021;52(2):406–415.
- (8) Xian Y, Federspiel JJ, Grau-Sepulveda M, et al. Risks and benefits associated with prestroke antiplatelet therapy among patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA Neurol*. 2016;73(1):50–59.
- (9) Tsivgoulis G, Katsanos AH, Zand R, et al. Antiplatelet pretreatment and outcomes in intravenous thrombolysis for stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2017;264(6):1227–1235.
- (10) Luo S, Zhuang M, Zeng W, Tao J. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients receiving antiplatelet therapy: a systematic review and meta-analysis of 19 studies. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5):e003242.
- (11) Malhotra K, Katsanos AH, Goyal N, et al. Safety and efficacy of dual antiplatelet pretreatment in patients with ischemic stroke treated with IV thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2020;94(7):e657–666.
- (12) Segal JB, Moliterno AR. Platelet counts differ by sex, ethnicity, and age in the United States. *Ann Epidemiol*. 2006;16(2):123–130.
- (13) Johnson M, Ramey E, Ramwell PW. Sex and age differences in human platelet aggregation. *Nature*. 1975;253(5490):355–357.
- (14) Faraday N, Goldschmidt-Clermont PJ, Bray PF. Gender differences in platelet GPIIb-IIIa activation. *Thromb Haemost*. 1997;77(4):748–754.
- (15) Bonati L, Baumgartner RW, Bonvin C, et al. Ein Werkzeug für die Qualitätssicherung und Forschung. *Swiss Med Forum*. 2016;16:168–169. <https://doi.org/10.4414/smf.2016.02576>
- (16) Segal JB, Moliterno AR. Platelet counts differ by sex, ethnicity, and age in the United States. *Ann Epidemiol*. 2006;16(2):123–130.
- (17) Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet*. 2020;396(10250):565–582.
- (18) Bartz D, Chitnis T, Kaiser UB, et al. Clinical advances in sex- and gender-informed medicine to improve the health of all: a review. *JAMA Intern Med*. 2020;180(4):574–583.

Fébuxostat et azathioprine : une interaction rare aux conséquences graves

Camilla Massoudi, Jasmin Maier, Cynthia J. Huppermans, Jérôme Bonzon

Centre régional de pharmacovigilance de Zurich, clinique de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpital universitaire de Zurich, Suisse

Résumé

La prise concomitante d'azathioprine et d'un inhibiteur de la xanthine oxydase (XO) sans réduction appropriée des doses peut produire une interaction médicamenteuse qui modifie de manière indésirable les paramètres hématologiques. Le présent rapport de cas concerne une patiente d'environ 70 ans qui a développé une pancytopenie à la suite d'un traitement simultané par l'azathioprine et le fébuxostat. Au vu du caractère notoire de l'interaction entre ces deux principes actifs, de la régression de la pancytopenie après l'arrêt des médicaments, de l'absence d'autres causes plausibles et du taux élevé de 6-thioguanine nucléotides (métabolites hématotoxiques de l'azathioprine), le lien de causalité a été considéré comme certain. Le présent rapport de cas met en évidence toute l'importance de mentionner clairement les interactions dans les informations sur les médicaments.

Introduction

Le fébuxostat, inhibiteur sélectif de la XO, et l'allopurinol, inhibiteur non sélectif de la XO, sont utilisés pour le traitement de la goutte. Lors du choix du traitement approprié, il faut prendre en considération les interactions possibles entre les différents médicaments pris par le patient. Il existe une interaction entre l'azathioprine et les inhibiteurs de la XO (1).

En Suisse, l'azathioprine est notamment autorisée pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, du lupus érythémateux viscéral ou encore de l'anémie hémolytique auto-immune. Son mécanisme d'action repose sur l'immunosuppression. Ce principe actif cytotoxique influe sur la synthèse des acides nucléiques (2). Le métabolisme de l'azathioprine est complexe et implique différentes voies de métabolisation qui seront abordées plus

en détail dans la discussion. L'hématotoxicité et l'action immunosuppressive de l'azathioprine sont principalement attribuables aux 6-thioguanine nucléotides (6-TGN), métabolites qui restent plusieurs semaines dans l'organisme, dans le milieu intracellulaire. La production de ces métabolites est renforcée lors de l'inhibition de la XO (1, 2). Sur le plan clinique, les interactions entre les médicaments de ces classes se caractérisent par des vomissements et des nausées, mais aussi et surtout par des altérations des paramètres hématologiques (anémie, leucopénie ou thrombocytopénie, p. ex.) (3). En Suisse, on recense à ce jour deux cas de pancytopenie déclarés à la suite de l'administration concomitante d'azathioprine et de fébuxostat (4).

Rapport de cas

En 2023, le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Zurich a soumis une déclaration concernant un cas de pancytopenie observé lors de la prise concomitante d'azathioprine et de fébuxostat. La pancytopenie se caractérise par un déficit simultané des trois lignées de cellules sanguines (érythrocytes, leucocytes et thrombocytes) dans le sang périphérique (5).

Présentant une goutte récidivante, la patiente, âgée d'environ 70 ans, était déjà traitée depuis longtemps par Adenuric® (fébuxostat) à raison de 80 mg par jour. Une vascularite à ANCA avec atteinte oculaire avait motivé la prescription supplémentaire d'Imurek® (azathioprine) à raison de 100 mg. Quelques semaines plus tard, une pancytopenie a été constatée dans le cadre d'un contrôle de routine. Le nadir de l'hémoglobine était de 66 g/l (référence : 117 à 153 g/l), celui des thrombocytes de 89 G/l (référence : 143 à 400 G/l)

et celui des leucocytes de 1,32 G/l (référence : 3,0 à 9,6 G/l). S'agissant des symptômes, la patiente présentait depuis quelques semaines une dyspnée d'effort que l'anémie expliquait parfaitement. Elle a indiqué qu'elle n'avait pas remarqué d'apparition de saignements. Comme on soupçonnait l'association azathioprine + fébuxostat d'être à l'origine de la pancytopenie, l'administration de ces deux médicaments a été stoppée et la patiente a été hospitalisée pour être placée en isolement protecteur. Le taux de 6-thioguanine nucléotides a été mesuré quelques jours plus tard : s'élevant à 937 pmol/8 x 10⁸ érythrocytes, il était supérieur à la valeur de 450 pmol/8 x 10⁸ érythrocytes, qui est considérée comme le seuil de toxicité hématologique potentielle. Le taux du métabolite 6-méthylmercaptopurine (6-MMP), que l'on associe à une hépatotoxicité, n'était en revanche pas accru, puisqu'il atteignait 469 pmol/8 x 10⁸ érythrocytes (seuil d'hépatotoxicité : 5000 pmol/8 x 10⁸ érythrocytes). Selon une mesure avant le début du traitement, l'activité de la thiopurine méthyltransférase (TPMT) était par ailleurs normale (63 nmol MTG/g*Hb*h[-1]). La patiente présentant une insuffisance rénale chronique, la présence éventuelle d'une anémie rénale a également été envisagée, même si elle ne permettait pas d'expliquer la déplétion des autres lignées cellulaires. Le traitement a consisté en une transfusion de globules rouges qui a permis de stabiliser le taux d'hémoglobine. Il a été renoncé à une stimulation par un facteur de croissance granulocytaire (*granulocyte-colony stimulating factor* ou G-CSF, en anglais), puisque le taux élevé de 6-TGN laissait présager qu'une telle stratégie n'aurait pas d'effet significatif. La formule sanguine s'est progressivement normalisée et la patiente a pu quitter l'hôpital, avec une amélioration de son état. La patiente était en même temps traitée par l'association triméthoprime + sulfaméthoxazole, l'amlodipine, le carvedilol, le pantoprazole, le candésartan, le torasémide et l'héparine. Bien que certains de ces médicaments puissent aussi entraîner des cytopénies, on ne peut les suspecter d'être à l'origine de la pancytopenie puisque les lignées cellulaires se sont rétablies alors même que leur administration s'est poursuivie. La patiente présentait différentes maladies préexistantes : une glomérulonéphrite extra-membraneuse avec une insuffisance rénale chronique (de stade G3a/A3 selon la classification de la KDIGO), une hypertension arté-

rielle, un prédiabète, une anémie normochrome et normocytaire et une hypothyroïdie. Une allergie à la pénicilline était par ailleurs connue.

Discussion

En présence de glutathion, l'azathioprine, dont la structure chimique est similaire à celle des thiopurines, est transformée en 6-mercaptopurine (6-MP) par la glutathion transférase (GST) (6, 7). La dégradation passe ensuite par trois voies de métabolisation différentes. La première est celle de la thiopurine-méthyltransférase (TPMT) : la TPMT transforme la 6-MP produite en 6-MMP par S-méthylation. Une deuxième possibilité est l'oxydation de la 6-MP par la XO, ce qui produit de l'acide 6-thiourique, un produit de dégradation inactif. La troisième voie de métabolisation est celle de l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transférase (HGPRT), qui engendre des produits intermédiaires thiopuriques actifs, les 6-TGN étant les plus actifs dans les érythrocytes. Les 6-TGN sont immunomodulateurs et les propriétés cytotoxiques de l'azathioprine dépendent d'un facteur : l'incorporation de ses métabolites dans le patrimoine génétique des cellules immunitaires, ce qui peut endommager l'ADN à long terme (6, 8). Un taux de 6-TGN supérieur à 450 pmol/8 x 10⁸ érythrocytes peut avoir un effet myélotoxique (9). Deux cas d'insuffisance médullaire aiguë accompagnée d'une élévation des concentrations intracellulaires en 6-TGN à la suite d'un traitement par l'azathioprine sont documentés dans la littérature. Des effets secondaires hématologiques comme une leucopénie sont connus en cas de traitement par l'azathioprine au long cours, mais les cas de pancytopenie et d'anémie sévère sont plutôt rares après un traitement par l'azathioprine de courte durée (10). La TPMT, qui fait partie des trois enzymes jouant un rôle clé dans la métabolisation de l'azathioprine et est responsable, en tant que telle, de la S-méthylation de la substance, est soumise à un polymorphisme génétique qui a été décrit dès les années 1970 (8, 10, 11). Cette particularité génétique se traduit par une activité enzymatique différente en fonction des patients. Dans une étude antérieure, 88,6 % des patients d'un groupe composé de manière aléatoire présentaient une activité enzymatique élevée. Une activité modérée de la TPMT a été constatée chez 11 % des patients et une inactivité totale a été observée chez 0,3 % des indivi-

us. Les chercheurs ont postulé que l'activité enzymatique de la TPMT dans les érythrocytes pourrait être à transmission autosomique codominante (12).

La xanthine oxydase, qui peut aussi inactiver l'azathioprine, n'est pratiquement soumise à aucun polymorphisme génétique ; des études précédentes ont montré qu'il n'existait quasiment aucune différence entre les individus (8, 10).

La prise concomitante d'allopurinol peut perturber le métabolisme du fait de l'inhibition de l'enzyme métabolique xanthine oxydase. Cela vaut aussi pour le fébuxostat. Cette inhibition favorise la production de 6-TGN cytotoxiques. Selon Logan et coll., les directives applicables en 2020 aux États-Unis pour le traitement des interactions médicamenteuses indésirables possibles entre les thiopurines comme l'azathioprine, d'une part, et le fébuxostat, d'autre part, n'étaient pas comparables à celles énoncées pour l'allopurinol. Alors que l'emploi concomitant d'azathioprine est contre-indiqué dans l'information professionnelle américaine du fébuxostat, cette interaction n'est pas mentionnée dans la notice d'emballage des thiopurines (1). Dans l'information professionnelle suisse d'Adenuric® (fébuxostat), le traitement simultané par le fébuxostat et l'azathioprine (tout comme pour la mercaptopurine) est contre-indiqué, car il peut entraîner une hausse des concentrations plasmatiques et avoir des effets potentiellement toxiques. En revanche, l'utilisation concomitante de l'azathioprine et du fébuxostat n'est pas contre-indiquée selon l'information professionnelle suisse d'Imurek® (azathioprine) (2, 13). L'interaction entre l'azathioprine et l'allopurinol est suffisamment documentée dans la littérature (1, 14–16). Selon la littérature existante, il est recommandé de réduire la posologie des thiopurines ou de renoncer totalement à une utilisation concomitante (1). Une recommandation similaire est aussi formulée en Suisse. Dans l'information professionnelle suisse d'Imurek®, il est conseillé de réduire la dose d'azathioprine au quart de la dose initiale lorsque l'azathioprine est administrée en même temps que l'allopurinol (2).

Conclusion

Lors de la prise concomitante d'azathioprine et d'inhibiteurs de la XO comme le fébuxostat, il faut s'attendre à des effets secondaires hémato-logiques graves en raison d'une perturbation du métabolisme de l'azathioprine en faveur de la production de 6-TGN hématotoxiques. À ce jour, cette interaction est décrite uniquement dans l'information suisse sur le médicament d'Adenuric® (fébuxostat) ; elle n'est pas mentionnée dans celle d'Imurek® (azathioprine). Ce rapport de cas montre une nouvelle fois toute l'importance de consulter de manière approfondie l'information sur le médicament de tous les médicaments pris afin de prévenir, dans la mesure du possible, de telles interactions médicamenteuses graves.

Références

- (1) Jill K. Logan, S.W.S.Y., Lisa Harinstein, Bhawana Saluja, Monica Muñoz, Chandrahas Sahajwalla, Rosemarie Neuner, Sally Seymour, Drug Interaction Between Febuxostat and Thiopurine Antimetabolites: A Review of the FDA Adverse Event Reporting System and Medical Literature. *Pharmacotherapy*, 2020. 40(2): p. 97–178.
- (2) Refdata. Imurek®. 2023 [cited 2023 07.06.2023]; Available from: <https://www.swissmedicinfo.ch/View-Monographie>.
- (3) Kaczorski S, D.W., Winfrey S, Al-Geizawi S, Farney A, Rogers J, Stratta R., Gout and transplantation: new treatment option-same old drug interaction. *Transplantation*, 2011. 92(3): p. 13–14.
- (4) Centre, U.M. WHO Programme for International Drug Monitoring. 09.06.2023]; Available from: <https://vigilyze.who-umc.org/>.
- (5) Walter Hofmann, J.A., Georg Hoffmann, *Klinikhandbuch Labordiagnostische Pfade. Einführung - Screening - Stufendiagnostik*. Vol. 2. 2014, Berlin/Boston: De Gruyter. 236.
- (6) Cara, C.P., Amado Salvador & Sans, Miquel & Rodrigo, Luis & Guerrero-Esteo, Mercedes & Hinojo-sa, Joaquín & García-Paredes, Julio & Guijarro, Luis., Reviewing the mechanism of action of thiopurine drugs: Towards a new paradigm in clinical practice. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research.*, 2004. 10: p. RA247–254.

- (7) Stocco G, P.M., Franca R, De Iudicibus S, Cuzzoni E, Favretto D, Martelossi S, Ventura A, Decorti G., Pharmacogenetics of azathioprine in inflammatory bowel disease: A role for glutathione-S-transferase?. *World J Gastroenterol.*, 2014. 20(13): p. 3534–3541.
- (8) Szumlanski CL, H.R., Scott MC, Weinshilboum RM., Human liver thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: biochemical properties, liver-erythrocyte correlation and presence of isozymes. *Pharmacogenetics.*, 1992. 2(4): p. 148–159.
- (9) P.A. Blaker, M.A.-H., M.A. Smith, E.A. Shobowale-Bakre, L. Fairbanks, P.M. Irving, J.D. Sanderson, A.M. Marinaki, Mechanism of allopurinol induced TPMT inhibition. *Biochemical Pharmacology*, 2013. 86(4): p. 539–547.
- (10) Lynne Lennard, J.A.V.L., Richard M Weinshilboum, Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: Relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1989. 46(2): p. 149–154.
- (11) Weinshilboum RM, R.F., Pazmiño PA., Human erythrocyte thiopurine methyltransferase: radiochemical microassay and biochemical properties. *Clin Chim Acta.*, 1978. 85(3): p. 323–333.
- (12) Weinshilboum RM, S.S., Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet.*, 1980. 32(5): p. 651–652.
- (13) Refdata. Adenuric®. 2023 [cited 2023 26.06.2023]; Available from: <https://www.swissmedicinfo.ch/View-Monographie>.
- (14) Feinman J, R.B., Contreras J, Parikh A., Pancytopenia caused by allopurinol and azathioprine interaction in a heart transplant patient: a case report. *Eur Heart J Case Rep.*, 2020. 4(6): p. 1–4.
- (15) Seidel, W., Pancytopenia from combination therapy with azathioprin and allopurinol. *Z Rheumatol.*, 2004: p. 425–427.
- (16) Daniel T Kennedy, M.S.H., and Kathleen D Lake, Azathioprine and Allopurinol: The Price of an Avoidable Drug Interaction. *Annals of Pharmacotherapy*, 1996. 30(9).

Vaccins contre le COVID-19 : le critère de gravité « médicalement important » est-il appliqué correctement dans les déclarations et y a-t-il des différences entre les déclarations des professionnels de la santé et celles des patients ?

Sarah Banholzer¹, Irene Scholz², Manuel Haschke¹, Thomas Stammschulte²

¹Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Clinique universitaire de médecine interne générale, Inselspital, Hôpital universitaire de Berne, Suisse

²Division Sécurité des médicaments, Swissmedic, Berne, Suisse

Introduction

Lors de la déclaration d'effets indésirables, leur **gravité** doit être évaluée. Selon les lignes directrices en matière de bonnes pratiques de pharmacovigilance, les effets indésirables **graves** présumés sont ceux qui sont **létaux, susceptibles de mettre la vie en danger, provoquent ou prolongent une hospitalisation, entraînent une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou se manifestent par une anomalie ou une malformation congénitale** (1). D'autres situations peuvent également être qualifiées de « graves » en fonction de l'évaluation médicale en s'appuyant sur le critère « médicalement important » (1). Les réactions « médicalement importantes » correspondent à des événements qui pourraient mettre en danger le patient ou nécessiter une intervention pour prévenir une situation répondant à l'un des autres critères de gravité susmentionnés (1).

Le groupe de travail EudraVigilance composé d'experts (*EudraVigilance Expert Working Group*, EV-EWG) a établi une liste d'événements médicaux importants (liste IME, *important medical events*) (2). Conçue à titre de simple guide, cette liste peut être utile en tant qu'outil de standardisation pour la classification des réactions « médicalement importantes » (2). De manière générale, la gravité est indiquée par le déclarant et il est possible de sélectionner plus d'un critère pour chaque cas (3). À l'inverse de la **gravité**, la **sévérité** indique l'**étendue ou l'intensité d'une réaction** et n'est généralement pas suffisante à elle seule pour classer un effet indésirable comme grave.

En Suisse, les professionnels de la santé sont soumis à une obligation de déclaration en vertu de la loi

sur les produits thérapeutiques, mais les patients et leurs proches ont eux aussi la possibilité de déclarer des effets indésirables de médicaments (4). Depuis 2021, les déclarations provenant de ces deux sources (professionnels de la santé et patients/proches) peuvent être directement envoyées à Swissmedic (Institut suisse des produits thérapeutiques) (5).

Pendant la campagne de vaccination contre le COVID-19, Swissmedic a reçu environ 50 % de déclarations spontanées émanant des professionnels de la santé et 50 % émanant directement des patients/proches. En Suisse, 37 % des effets indésirables suite à une vaccination contre le COVID-19 sont classés comme graves par les déclarants, soit une proportion sensiblement plus importante qu'aux États-Unis (6,6 %), par exemple, alors que le taux de déclarations d'événements d'issue fatale est comparable (1,4 % vs 1,3 %) (6).

Pour une large part, les cas définis comme graves en Suisse sont classés comme tels sur la base de la catégorie « médicalement important ». Étant donné que ce critère, moins clair que les autres critères de gravité, est utilisé très fréquemment, l'objectif de la présente analyse est d'évaluer le caractère approprié de son utilisation dans les déclarations d'effets indésirables réalisées par les professionnels de la santé en comparaison avec celles émanant de patients ou de proches après une vaccination contre le COVID-19.

Méthodes

Toutes les déclarations d'effets indésirables graves reçues entre le 1^{er} janvier 2021 et le 31 décembre 2021 après l'administration d'un vaccin contre le

COVID-19 ont été extraites de la base de données nationale suisse chez Swissmedic. Les cas classés uniquement comme « médicalement importants » ont fait l'objet d'une analyse détaillée. Nous avons extrait les termes préférentiels des effets indésirables déclarés selon la terminologie du Dictionnaire médical des affaires réglementaires (MedDRA) (7) et les avons corrélés à la liste d'événements médicaux importants de l'EMA (liste en date du 8 mars 2022, MedDRA version 25.0) (8). Le test Z

pour les proportions a été utilisé pour mesurer si la différence entre les proportions est significative.

Résultats

Swissmedic a reçu 11 115 déclarations d'effets indésirables concernant les vaccins contre le COVID-19 entre le 1^{er} janvier 2021 et le 31 décembre 2021. Le **tableau 1** montre le nombre de déclarations pour chaque vaccin par millier de doses administrées (9).

Tableau 1 : Type de vaccin contre le COVID-19 et nombre de déclarations

COVID-19 vaccine	Number of reports (per 1,000 administered doses)
Spikevax® (elasomeran) Moderna	7,667 (1.0)
Comirnaty® (tozinameran) Pfizer	3,143 (0.8)
COVID-19 vaccine Janssen	77 (0.7)
Unknown	224

L'**illustration n° 1** présente une vue d'ensemble de l'analyse correspondante. La moitié des déclarations provenaient de professionnels de la santé (n = 5582) et l'autre, de patients ou de proches (n = 5533).

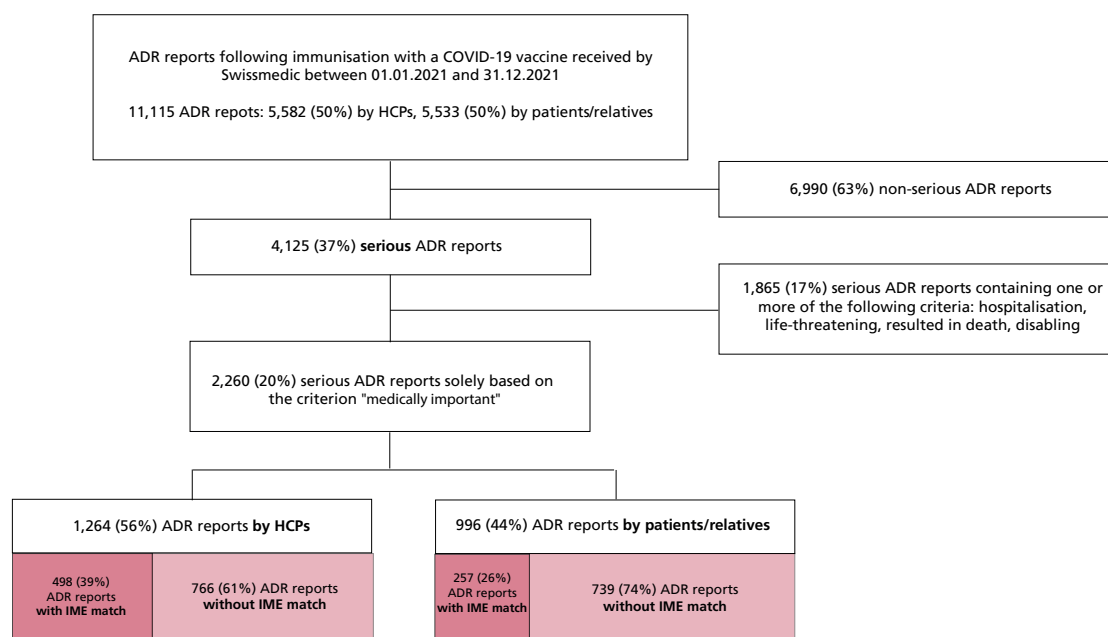


Illustration n° 1 : Vue d'ensemble des résultats, y compris nombre (%) de cas déclarés par des professionnels de la santé et par des patients/proches, respectivement avec ou sans correspondance dans la liste IME

Au total, 4125 déclarations (soit 37 % des déclarations relatives aux vaccins contre le COVID-19) portaient sur des réactions classées comme graves. Les chiffres totaux relatifs aux critères de gravité utilisés pour ces déclarations de réactions graves sont présentés dans l'illustration n° 2. Il convient de noter que plus d'un critère de gravité pouvait avoir été sélectionné pour chaque cas déclaré.

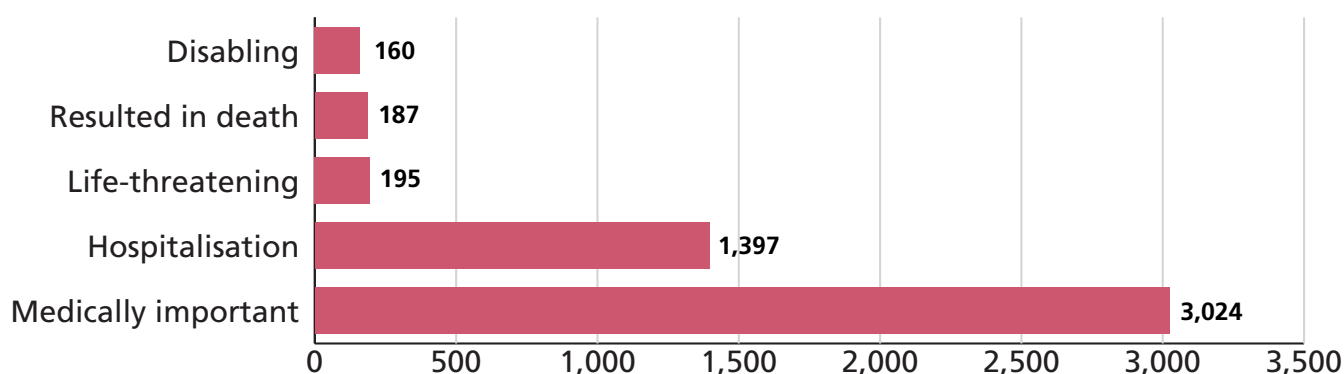


Illustration n° 2 : Nombre total (n) pour chaque critère dans les déclarations de réactions graves

Dans 2260 déclarations classifiées comme « graves », la qualification de « grave » reposait sur le seul critère « médicalement important ». Ces 2260 cas incluaient 7675 effets indésirables ; 1264 déclarations (56 %) provenaient de professionnels de la santé (46 % : médecins, 9 % : pharmaciens, 1 % : autres) et 996 déclarations (44 %) avaient été soumises par des patients/proches. Dans 498 des 1264 déclarations de professionnels de la santé (39 %) et 257 des 996 déclarations de patients/proches (26 %), la gravité rapportée correspondait à la liste IME. Comme le montre l'illustration n° 1,

la proportion d'effets indésirables classés correctement est sensiblement supérieure ($p < 0,0001$) lorsque la déclaration émane de professionnels de la santé plutôt que de patients/proches.

Les dix réactions ne figurant pas dans la liste IME les plus fréquemment rapportées dans les déclarations de professionnels et de patients/proches sont présentées dans les illustrations n°s 3 et 4.

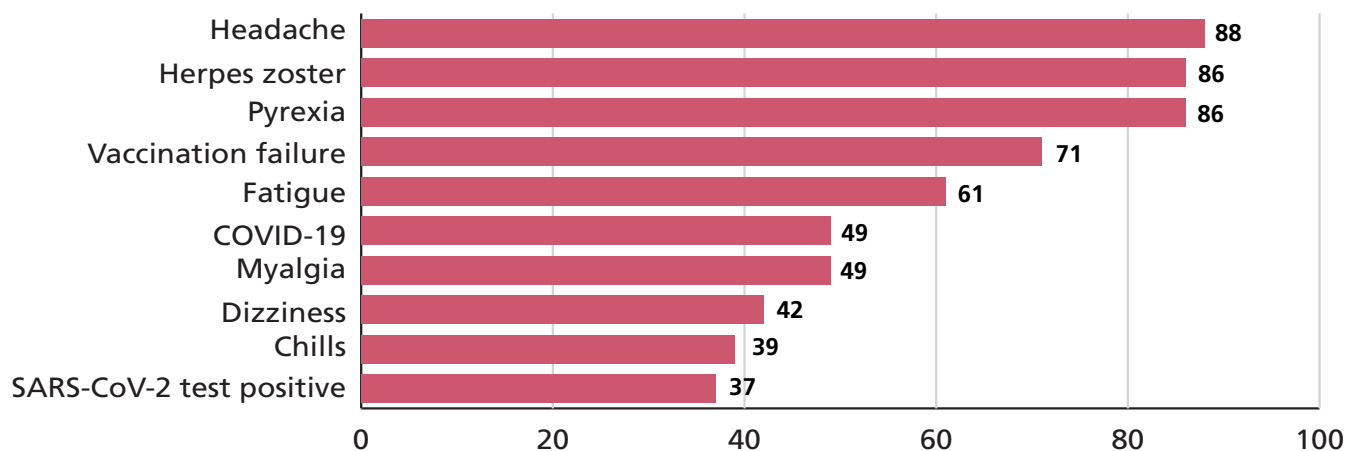


Illustration n° 3 : Les 10 principales réactions ne figurant pas dans la liste IME déclarées par des professionnels de la santé

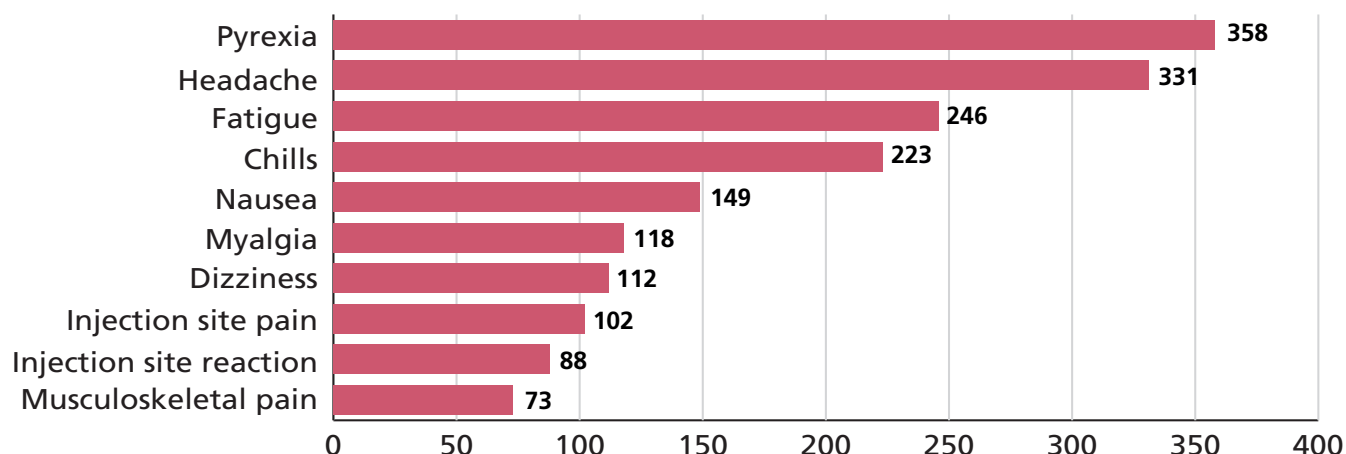


Illustration n° 4 : Les 10 principales réactions ne figurant pas dans la liste IME déclarées par des patients/proches

Discussion

En Suisse, plus d'un tiers des effets indésirables déclarés en lien avec la vaccination contre le COVID pendant la période analysée ont été classés comme « graves » par les déclarants primaires. Parmi ces déclarations, 2260 ont été qualifiées de « graves » sur la base du seul critère « médicalement important ». En comparaison, une analyse de la base de données américaine du système de déclaration d'effets indésirables post-vaccination (*Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS*) n'a mis en évidence que 6,6 % de déclarations de cas graves (7,9 % en incluant les décès) (6). Dans cette ana-

lyse, seuls les critères plus explicites (c.-à-d. hospitalisation, prolongation d'hospitalisation, invalidité permanente, maladie engageant le pronostic vital, anomalie ou malformation congénitale ou décès) étaient utilisés pour classer les déclarations dans la catégorie « grave » (6). Le critère « médicalement important » n'était pas appliqué dans l'analyse de la base de données VAERS pour qualifier un cas de grave, ce qui explique le plus faible taux de déclarations de cas graves.

D'autres analyses montrent également une proportion sensiblement plus faible de cas graves déclarés

par rapport à la Suisse. Cependant, la gravité n'était pas définie de la même manière dans toutes les études et le critère « médicalement important » n'était pas inclus (10, 11). Les analyses portant sur des périodes relativement courtes au début des campagnes de vaccination ont tendance à mettre en évidence une proportion supérieure de cas graves (12, 13). Dans l'ensemble, il reste difficile de comparer les données, étant donné que des critères différents sont utilisés pour définir la gravité.

Dans notre analyse, environ deux tiers des cas qualifiés de « médicalement importants » ne sont pas « graves » si l'on se base sur la liste IME. Cette erreur de classification peut être à l'origine d'une surestimation générale du nombre d'effets indésirables graves. La proportion d'effets indésirables classés correctement est sensiblement supérieure dans les déclarations émanant de professionnels de la santé. Néanmoins, ces derniers ont souvent signalé le zona en tant que réaction grave sur la base du critère « médicalement important ». Selon la liste IME, le zona impliquant un dermatome sans complications (p. ex. atteinte ophtalmique) ne fait pas partie des événements graves (8). De plus, les professionnels de la santé ont souvent classé des réactions telles qu'un échec de la vaccination, une infection par le COVID-19 ou un résultat positif au test de détection du Sars-CoV-2 comme des événements « médicalement importants ».

S'agissant des patients et des proches, les réactions les plus fréquemment rapportées qui ne figuraient pas dans la liste IME correspondent au profil connu d'effets indésirables des vaccins à ARNm contre le COVID-19 (14). Les réactions locales, par exemple « douleur au site d'injection » ou « réactions au site d'injection » ont aussi été fréquemment signalées comme « médicalement importantes » par les patients/proches. Dans de tels cas, il est possible que la gravité et la sévérité aient été utilisées de manière interchangeable et les déclarants ont peut-être cherché à souligner la sévérité de la réaction.

Comme d'autres études, notre analyse révèle que de nombreuses déclarations de cas qualifiés de « graves » sur la base du critère « médicalement important » pourraient en réalité avoir été mal classées (15). Par conséquent, l'emploi de la catégorie « médicalement important » dans les déclarations

des patients/proches nécessite une révision globale. De plus, il apparaît nécessaire de fournir des renseignements complémentaires ainsi que des formations aux professionnels de la santé et d'améliorer la classification de la gravité dans les déclarations d'effets indésirables. Des lignes directrices relatives au traitement des déclarations effectuées par des patients/proches sont requises pour faire face au nombre croissant de ce type de déclarations.

Conclusion

L'analyse des déclarations suisses concernant les vaccins contre le COVID-19 montre une proportion sensiblement plus importante d'effets indésirables qualifiés de « graves » par les déclarants primaires par rapport à d'autres pays/analyses. Sachant que cette classification repose pour une large part sur le critère « médicalement important », on peut supposer qu'il existe une surestimation des cas graves déclarés en Suisse. Afin d'améliorer à l'avenir la validité des déclarations spontanées, il apparaît nécessaire de prendre des mesures afin d'augmenter le taux de classification correcte en matière de gravité, tant par les professionnels de la santé que par les patients et leurs proches.

Bibliographie

- (1) GVP Annex IV. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-15.pdf As accessed 2023-09-04.
- (2) EMA. Inclusion/exclusion criteria for the “Important Medical Events” list. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/inclusion-exclusion-criteria-important-medical-events-list-meddra_en.pdf As accessed 2023-09-04.
- (3) ICH guideline E2B (R3) on electronic transmission of individual case safety reports (ICSRs) - data elements and message specification - implementation guide. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-4.pdf As accessed 2023-09-04.
- (4) Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG) / Federal Act on Medicinal Products and Medical Devices (Therapeutic Products Act, TPA). Available from: <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2001/422/fr> As accessed 2023-09-04.
- (5) Swissmedic - Pharmacovigilance. Available from: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/pharmacovigilance.html> As accessed 2023-09-04.
- (6) Rosenblum, H.G., et al., Safety of mRNA vaccines administered during the initial 6 months of the US COVID-19 vaccination programme: an observational study of reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System and v-safe. *Lancet Infect Dis*, 2022. 22(6): p. 802–812.
- (7) MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities Available from: <https://www.meddra.org/> As accessed 2022-04–29.
- (8) European Medicine Agency: Important medical event terms list (MedDRA version 25.0), 8 March 2022, EMA/138127/2022.
- (9) Schweizerische Eidgenossenschaft, Bundesamt für Gesundheit BAG, COVID-19 Schweiz. Available from: <https://www.COVID19.admin.ch/de/vaccination/persons>.
- (10) Montano, D., Frequency and associations of adverse reactions of COVID-19 vaccines reported to pharmacovigilance systems in the European Union and the United States. *Frontiers in Public Health*, 2022. 9: p. 756633.
- (11) Cappelletti-Montano, B., et al., A comparative analysis on serious adverse events reported for COVID-19 vaccines in adolescents and young adults. *Frontiers in Public Health*, 2023. 11: p. 1145645.
- (12) Dutta, S., et al., Adverse events reported from the COVID-19 vaccines: A descriptive study based on the WHO database (VigiBase®). *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2021. 11(8): p. 001–009.
- (13) Albalawi, O.M., et al., Analyzing the US Post-marketing safety surveillance of COVID-19 vaccines. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2022. 30(2): p. 180–184.
- (14) Arzneimittelinformation-Publikationssystem (AIPS), (electronic version). Swissmedic, Bern, Switzerland. Available at: <http://www.swissmedicin.ch/>.
- (15) Inokuma, Y. and R. Kneller, Imprecision in vaccine adverse event reporting and a methodological analysis of reporting systems to improve pharmacovigilance and public health. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2023: p. 1–14.

Syndrome de Kounis : un effet indésirable peu connu des médicaments

Tugce Akyüz¹, Thomas Stammschulte¹, Roger Hullin²

¹Division Sécurité des médicaments, Swissmedic, Berne, Suisse

²Service de cardiologie, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne, Suisse

Introduction

Il est décisif, pour la sécurité des patients, que les professionnels de la santé détectent à temps les effets indésirables des médicaments. Le syndrome de Kounis est un effet secondaire peu connu dont l'incidence rapportée est de 4,33 cas pour 100 000 habitants sur la base de 52 cas documentés sur une période de quatre ans dans une région grecque de 300 000 habitants (1). Au total, trois cas de syndrome de Kounis ont été déclarés à Swissmedic à ce jour en Suisse (2).

Le syndrome de Kounis est défini comme l'apparition d'un syndrome coronarien aigu qui s'accompagne d'une réaction allergique. C'est pourquoi il est parfois aussi appelé syndrome de l'« angine de poitrine allergique ».

Le contexte physiopathologique se caractérise par la présence possible de mastocytes (1) non seulement dans le tissu du muscle cardiaque, mais aussi dans les athéromes tapissant la paroi des vaisseaux coronaires (3, 4). L'activation de ces mastocytes entraîne la libération de médiateurs de l'inflammation comme l'histamine, ce qui peut provoquer un spasme des artères coronaires. Un spasme prolongé peut endommager gravement les cellules du muscle cardiaque et ainsi provoquer une augmentation du taux de troponine (1).

Les antécédents de réactions allergiques, d'hypertension artérielle, de diabète sucré, de dyslipidémie ou d'abus de nicotine constituent des facteurs de risque de syndrome de Kounis.

Trois formes de syndrome de Kounis sont décrites (5) :

- Le type 1, qui est le plus fréquent (72,6 %), survient généralement chez des patients jeunes que l'on sait prédisposés aux réactions allergiques. Dans ce type de syndrome de Kounis, un spasme coronaire se déclenche alors même que le patient ne présente aucune sclérose coronarienne.
- Le type 2 est observé chez 22,3 % des patients touchés et se caractérise par la survenue de spasmes coronaires en présence d'une athérosclérose coronarienne connue. Dans ce cas, les plaques existantes peuvent être déstabilisées par des médiateurs de l'inflammation, ce qui peut entraîner un infarctus aigu du myocarde.
- Le type 3 représente 5,1 % des cas et se limite aux patients porteurs de stents qui sont alors touchés par une thrombose de stent ou une resténose de stent lors d'une réaction allergique.

Les facteurs déclenchants du syndrome de Kounis peuvent être des aliments, des facteurs environnementaux ou encore des médicaments (tableau 1) (6).

Tableau 1 : Principes actifs autorisés en Suisse susceptibles de provoquer un syndrome de Kounis selon l'information suisse sur le médicament (7)

Groupe de médicaments	Principe actif
Analgésiques	Métamizole
Antibiotiques	Amoxicilline, amoxicilline / acide clavulanique, aztréonam, benzylpénicilline, céfaclor, céfazoline, céfépime, cefpodoxime, ceftaroline, ceftazidime, ceftazidime/avibactam, ceftobiprole, ceftolozane/tazobactam, ceftriaxone, céfuroxime, ertapénem, flucloxacilline, imipénem/cilastatine, méropénem, méropénem/vaborbactam, phénoxyéthylpénicilline, pipéracilline/tazobactam
Produits de contraste	lobitridol, iode, iodixanol, iohexol, ioméprol, iopromide, iopamidol, ioversol, acide gadobénique, amidotrizoate de sodium / méglumine, hexafluorure de soufre
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	Diclofénac, acétylsalicylate de lysine
Antiagrégants plaquettaires	Clopidogrel
Autres	Fer, rocuronium

Même si le tableau clinique du syndrome de Kounis implique toujours une réaction allergique, les symptômes cliniques de l'angine de poitrine varient fortement entre les trois formes selon la localisation et la durée du spasme coronaire (tableau 2) (1).

Tableau 2 : Signes cliniques, électrocardiographiques et biologiques du syndrome de Kounis (1)

Symptômes cliniques	Signes cliniques	Signes électrocardiographiques	Signes biologiques
<ul style="list-style-type: none"> • Douleurs thoraciques aiguës • Gêne thoracique lors de la déglutition • Dyspnée • Perte de connaissance • Céphalées • Malaise • Nausées • Prurit 	<ul style="list-style-type: none"> • Bradycardie • Arrêt cardio-respiratoire • Extrémités froides • Diaphorèse • Hypotension • Pâleur • Palpitations • Éruption cutanée • Mort subite 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrillation auriculaire • Bigéminisme • Bloc cardiaque • Rhytme nodal • Bradycardie sinusale • Tachycardie sinusale • Dépression ou élévation du segment ST • Onde T aplatie et/ou inversée 	<ul style="list-style-type: none"> • Coronarographie (spasme, thrombose) • Éosinophilie • Élévation des enzymes cardiaques, en particulier de la CPK-MB • Élévation des troponines • Cardiomégalie à la radiographie thoracique • Chambres cardiaques dilatées dans l'échogramme

Symptômes cliniques	Signes cliniques	Signes électrocardiographiques	Signes biologiques
<ul style="list-style-type: none"> Démangeaisons cutanées Syncope Vomissements 	<ul style="list-style-type: none"> Transpiration Tachycardie 	<ul style="list-style-type: none"> Onde T aplatie et/ou inversée Allongement du complexe QRS Allongement du segment QT Ectopies ventriculaires Fibrillation ventriculaire 	<ul style="list-style-type: none"> Présence d'éosinophiles et/ou de mastocytes à la biopsie coronaire Concentration sous-endocardique du gadolinium à l'IRM Détection d'une ischémie à la scintigraphie

Conclusion

Diagnostiquer le syndrome de Kounis est complexe dans la pratique clinique. En présence de symptômes d'angine de poitrine de faible intensité, il peut être difficile de distinguer ce syndrome d'un syndrome d'hypersensibilité dans la pratique ; par ailleurs, face à une réaction allergique de faible intensité, on risque de diagnostiquer à tort une « simple » angine de poitrine classique. La variabilité du temps de latence entre la réaction allergique et l'apparition des symptômes d'angine de poitrine complique aussi le diagnostic du syndrome de Kounis. Des études de cas ont ainsi montré que des patients avaient présenté des symptômes du syndrome de Kounis immédiatement après l'administration d'un médicament (8–10), tandis qu'un rapport de cas décrit une situation atypique avec la survenue d'un événement coronarien aigu 48 heures après la réaction allergique (11).

En plus de l'étude des symptômes cliniques, le diagnostic du syndrome de Kounis doit toujours impliquer d'autres investigations comme des analyses de laboratoire, une électrocardiographie ou une angiographie (tableau 2). Dans un tel contexte, il convient de garder à l'esprit que les paramètres biologiques comme la concentration de tryptase sérique peuvent uniquement être évalués pendant un laps de temps limité et que l'analyse devrait donc avoir lieu rapidement en cas de suspicion d'un syndrome de Kounis (12).

En résumé, face à une constellation de symptômes cliniques correspondants, il est décisif de prendre en considération le syndrome de Kounis dans le cadre d'un diagnostic différentiel. Diagnostiquer correctement ce syndrome permettra d'intervenir suffisamment tôt et de prévenir ainsi des lésions myocardiques.

Déclaration d'effets indésirables

Les professionnels de la santé sont appelés à déclarer les effets secondaires graves et/ou jusque-là inconnus à Swissmedic. Pour cela, veuillez utiliser le système de transmission électronique d'annonces de vigilance [EIViS](#).

Bibliographie

- (1) Kounis NG. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Clin Chem Lab Med*. 2016 Oct 1;54(10):1545-59. doi: [10.1515/cclm-2016-0010](https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0010). PMID: 26966931.
- (2) Arzneimittelsicherheitsdatenbank der Schweiz VOU. 18.09.2023.
- (3) Marone G, de Crescenzo G, Adt M, Patella V, Arbustini E, Genovese A. Immunological characterization and functional importance of human heart mast cells. *Immunopharmacology*. 1995 Nov; 31(1): 1–18. doi: [10.1016/0162-3109\(95\)00037-3](https://doi.org/10.1016/0162-3109(95)00037-3).

- (4) Jeziorska M, McCollum C, Woolley DE. Mast cell distribution, activation, and phenotype in atherosclerotic lesions of human carotid arteries. *J Pathol*. 1997 May; 182(1): 115–22. doi: [10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199705\)182:1<115::AID-PATH806>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199705)182:1<115::AID-PATH806>3.0.CO;2-9). Erratum in: *J Pathol* 1997 Oct;183(2):248.
- (5) Olló-Morales P, Gutierrez-Niso M, De-la-Viuda-Camino E, Ruiz-de-Galarreta-Beristain M, Osaba-Ruiz-de-Alegria I, Martel-Martin C. Drug-Induced Kounis Syndrome: Latest Novelty. *Curr Treat Options Allergy*. 2023 May 30:1–18. doi: [10.1007/s40521-023-00342-9](https://doi.org/10.1007/s40521-023-00342-9). Epub ahead of print. PMID: 37361641; PMCID: [PMC10227395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC10227395/).
- (6) Kounis NG. Coronary hypersensitivity disorder: the Kounis syndrome. *Clin Ther* 2013;35:563–71.
- (7) AIPS: www.swissmedicin.ch, 09.09.2023.
- (8) Liang HZ, Zhao H, Gao J, Cao CF, Wang WM. Epirubicin-induced Kounis syndrome. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021 Mar 12;21(1):133. doi: [10.1186/s12872-021-01936-4](https://doi.org/10.1186/s12872-021-01936-4). PMID: [33711934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33711934/)
- (9) Omri M, Kraiem H, Mejri O, Najja M, Chebili N. Management of Kounis syndrome: two case reports. *J Med Case Rep*. 2017 May 23;11(1):145. doi: [10.1186/s13256-017-1310-7](https://doi.org/10.1186/s13256-017-1310-7). PMID: [28532437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28532437/)
- (10) Vu VH, Nguyen KD, Nguyen CD, Truong BQ. A Case of Kounis Syndrome Presenting as Coronary Artery Spasm Associated with Acetaminophen Infusion. *Am J Case Rep*. 2021 Nov 22;22:e934190. doi: [10.12659/AJCR.934190](https://doi.org/10.12659/AJCR.934190).
- (11) Kundumadam S, Reddy V, Mallikethi Reddy S, Kathi P, Abidov A. An Unusual Case of Recurrent Hypersensitivity Reaction Associated with Kounis-Like Acute Coronary Syndrome. *Case Rep Cardiol*. 2017;2017:6421208. doi: [10.1155/2017/6421208](https://doi.org/10.1155/2017/6421208). Epub 2017 Aug 27.
- (12) Mastoris I, Flynn B. Kounis Syndrome or Allergic Angina: An Elusive Entity. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022 Jul;36(7):2077-2079. doi: [10.1053/j.jvca.2022.03.006](https://doi.org/10.1053/j.jvca.2022.03.006). Epub 2022 Mar 12.

Regulatory

L'effet de masque en pharmacovigilance : une difficulté pour la détection des signaux sur fond de déploiement des vaccins contre le COVID-19

Irene Scholz, Thomas Stammschulte

Division Sécurité des médicaments, Swissmedic, Berne, Suisse

La pandémie de COVID-19 est une crise sanitaire mondiale qui a nécessité le développement et le déploiement rapides de vaccins destinés à enrayer sa propagation. L'utilisation à grande échelle de vaccins contre le COVID-19 et l'attention considérable portée aux problèmes de sécurité potentiels dans les médias et au sein de la population ont généré un nombre sans précédent de notifications d'effets indésirables présumés. Toutes ces notifications sont évaluées et conservées dans des bases de données au niveau national et international afin d'identifier des événements indésirables jusque-là inconnus. Dans ce contexte, un phénomène connu appelé « effet de masque » pose des difficultés en ce qui concerne la détection statistique de signaux dans des bases de données de notifications d'événements indésirables. Cet « effet de masque » est causé par le grand nombre de vaccinations contre le COVID-19, mais s'applique à la détection de signaux pour d'autres médicaments ou pour les vaccins entre eux dans la base de données.

Afin de détecter des problèmes de sécurité potentiels dans des bases de données d'événements indésirables, une analyse statistique et une analyse scientifique ont été combinées. Une analyse de « disproportionnalité » statistique permet d'examiner une base de données d'événements indésirables, à la recherche de schémas susceptibles d'indiquer un plus grand nombre d'effets indésirables spécifiques que prévu pour certains médicaments. Une disproportion identifiée sera ensuite confirmée par un examen clinique de cas et un passage en revue de la littérature et d'études scientifiques. Il existe différentes méthodes statistiques pour l'analyse de disproportionnalité, l'une des plus courantes étant le rapport des cotes de notification (*reporting odds ratio*, ROR), qui est basé sur un tableau de contingence 2x2. Le rapport des cotes cor-

respond au rapport entre les cotes d'un événement indésirable d'intérêt avec un certain médicament (ou vaccin) et les cotes du même événement indésirable avec tous les autres médicaments (et vaccins) dans la base de données (tableau 1).

Tableau 1 : Calcul du *reporting odds ratio* (ROR), ou rapport des cotes de notification

	Adverse event of interest	All other adverse events
Medication or vaccine of interest	a	b
All other medications and vaccines	c	d

$$ROR = \frac{a/b}{c/d}$$

Lorsque la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % est supérieure à 1, l'événement indésirable dont il est question pourrait être un signal. Pour que le calcul du rapport des cotes fonctionne, il faut que le taux de base soit le reflet d'une répartition aléatoire de l'événement indésirable en question.

Depuis la pandémie de COVID-19, la masse de notifications d'événements indésirables pèse sur les bases de données mondiales et affecte la détection, sur la base d'analyses de disproportionnalité, de signaux concernant d'autres médicaments en changeant significativement les taux de base des notifications dans les bases de données. Ce phénomène est appelé « effet de masque » : le rapport

des cotes pour un certain évènement indésirable tendra vers zéro, noyé par la surreprésentation de l'évènement indésirable en question du fait de la présence d'un autre produit (vaccins contre le COVID-19, p. ex.) dans cette base de données. L'effet de masque peut compliquer l'interprétation des données concernant les évènements indésirables en occultant potentiellement des problèmes de sécurité et retarder ainsi une intervention en temps opportun.

À titre d'exemple, nous avons calculé les rapports des cotes de notification de la myocardite, de la péricardite et de la myopéricardite pour l'agent antipsychotique clozapine dans notre base de données en incluant ou non les vaccins contre le COVID-19 dans le calcul des taux de base. Étant donné que la myocardite, la péricardite et la myopéricardite sont des réactions indésirables à la clozapine connues, on s'attend à une disproportion statistique dans la base de données. Le **tableau 2** montre que le rapport des cotes de notification est presque 3,5 fois plus élevé après exclusion des vaccins contre le COVID-19 de l'analyse. Le signal pour la clozapine devient ainsi plus clair.

Tableau 2 : Rapports des cotes de notification des termes préférentiels (*preferred terms*, PT) myocardite, péricardite, myopéricardite et de la substance clozapine avec inclusion et exclusion des vaccins contre le COVID-19

	Including all ICSRs in the database	Excluding ICSRs related to COVID-19 vaccines
Reporting odds ratio	8.1	27.7
Lower limit confidence interval (95%)	5.9	18.4
Upper limit confidence interval (95%)	12.0	41.9

Une stratégie pour atténuer l'effet de masque consiste à retirer les agents en cause de l'analyse de disproportionnalité. Toutefois, le retrait des vaccins contre le COVID-19 d'une analyse de rapports de cotes de notification peut réduire la sensibilité globale du système de détection de signaux (1). D'autres auteurs suggèrent d'utiliser une approche statistique différente pour la détection de signaux, telle que la régression, qui permet d'ajuster l'analyse en fonction de la présence d'autres médicaments (2).

Conclusion

Les effets de masque des notifications liées aux vaccins contre le COVID-19 peuvent être source de difficultés lors de l'utilisation et de l'interprétation d'une analyse de disproportionnalité pour d'autres médicaments sur la base d'un tableau de contingence 2x2. Par conséquent, des analyses plus robustes telles que des calculs basés sur la régression doivent être développées plus avant pour garantir la validité de la détection statistique de signaux dans les bases de données importantes.

Bibliographie

- (1) Micallef, B., Dogné, JM., Sultana, J. et al. An Exploratory Study of the Impact of COVID-19 Vaccine Spontaneous Reporting on Masking Signal Detection in EudraVigilance. *Drug Saf* (2023). <https://doi.org.smdc.swissconsortium.ch/10.1007/s40264-023-01346-9>
- (2) Harpaz R, DuMouchel W, Van Manen R, Nip A, Bright S, Szarfman A, et al. Signaling COVID-19 vaccine adverse events. *Drug Saf*. 2022;45:765–80. <https://doi.org.smdc.swissconsortium.ch/10.1007/s40264-022-01186-z>.

Informations destinées aux particuliers, aux professionnels de la santé et à l'industrie pharmaceutique concernant les déclarations d'effets indésirables et la compétence des autorités, en fonction du produit suspecté

Ioanna Istampoulouglou

Division Sécurité des médicaments, Swissmedic, Berne, Suisse

L'utilisation de produits thérapeutiques, de denrées alimentaires et de produits cosmétiques peut s'accompagner d'effets indésirables. Mais contrairement aux produits thérapeutiques, les effets indésirables des denrées alimentaires et des produits cosmétiques ne font pas l'objet d'une obligation de déclaration. C'est pourquoi il est important que la personne déclarante puisse déterminer à quelle catégorie le produit suspecté appartient avant de signaler un quelconque effet indésirable.

Les dispositifs médicaux et les médicaments entrent dans la catégorie des produits thérapeutiques. Le terme « médicaments » ne se limite pas aux médicaments traditionnels, mais englobe aussi les médicaments complémentaires (c'est-à-dire les médicaments homéopathiques, anthroposophiques et asiatiques) et les phytomédicaments. Ceux-ci sont soumis à l'OAMédcophy et à la LPT_H (ordonnance sur les médicaments complémentaires et les phytomédicaments, loi sur les produits thérapeutiques) et relèvent donc de la compétence de Swissmedic (pour de plus amples informations, voir [Phytomédicaments, swissmedic.ch](#)). Les listes actualisées des médicaments complémentaires et phytomédicaments autorisés sont disponibles sous la rubrique [Listes et tableaux \(swissmedic.ch\)](#).

Lorsque des effets indésirables graves et/ou jusque-là inconnus surviennent lors de l'utilisation de médicaments, les professionnels de la santé et les entreprises pharmaceutiques sont tenus de les déclarer en vertu de l'art. 59 de la LPT_H (loi sur les produits thérapeutiques). La LPT_H suisse prévoit par ailleurs que les consommateurs, les patients et leurs organisations ainsi que les tiers intéressés

peuvent déclarer à Swissmedic les effets indésirables de produits thérapeutiques et les incidents qui leur sont imputables.

Les [denrées alimentaires](#) ainsi que les [cosmétiques](#) sont quant à eux soumis au droit alimentaire et sont régis par la [législation sur les denrées alimentaires](#). Ainsi, ces produits relèvent de la compétence de l'Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV). Les [compléments alimentaires](#) et les nouveaux aliments (*novel food*, *cañihua* ou extraits de protéines d'insectes, par exemple), entre autres, appartiennent à la catégorie des denrées alimentaires. Les produits entrant en contact avec la peau, les cheveux, les dents et les muqueuses pour les parfumer, les protéger ou les nettoyer appartiennent à la catégorie des cosmétiques.

Les denrées alimentaires (y compris les compléments alimentaires et les nouveaux aliments) et les cosmétiques ne sont pas soumis à une obligation de déclarer les effets indésirables.

Cas particulier : toute déclaration d'effets indésirables graves et/ou jusque-là inconnus impliquant à titre de produits suspects à la fois des médicaments et des denrées alimentaires ou des cosmétiques est considérée comme obligatoire et doit être adressée en premier lieu à Swissmedic.

Les produits contenant du cannabidiol (CBD) sont proposés en Suisse non seulement au titre de médicaments autorisés, mais également sous forme de denrées alimentaires (compléments alimentaires compris) et de cosmétiques actuellement non com-

mercialisables ([Produits contenant du cannabidiol \[CBD\] – Vue d’ensemble, swissmedic.ch](#)). À ce jour, Swissmedic a autorisé en Suisse deux médicaments contenant du CBD, à savoir Epidyolex® et Sativex®. Les déclarations d’éventuels effets indésirables liés à des produits contenant des cannabinoïdes seront

adressées à Swissmedic. Le cas échéant, les produits incriminés seront catégorisés par le groupe d’experts « Questions de délimitation » et les déclarations transférées vers le canal concerné, au cas où il ne s’agirait pas de médicaments.

En résumé, Swissmedic renvoie aux informations suivantes :

Produits suspectés	Autorité compétente pour les déclarations d’effets indésirables présumés
Médicaments complémentaires et phytomédicaments (produits thérapeutiques)	Swissmedic Pharmacovigilance Hallerstrasse 7 3012 Berne E-mail : vigilance@swissmedic.ch Déclarations d’effets indésirables de médicaments par les médecins et les pharmaciens et déclarations via le formulaire en ligne pour les patients et leurs proches
Denrées alimentaires et compléments alimentaires, cosmétiques	Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV) Schwarzenburgstrasse 155 3003 Berne E-mail : info@blv.admin.ch Site internet : www.blv.admin.ch
Certains produits à base de cannabidiol (CBD) sont disponibles en tant que médicaments: <ul style="list-style-type: none">• médicaments autorisés : Epidyolex® et Sativex®	Swissmedic

Vous trouverez des informations complémentaires sur la classification de certains produits dans la catégorie adéquate sous la rubrique [Questions de délimitation \(swissmedic.ch\)](#) ou [Critères de délimitation \(admin.ch\)](#).

Changement important à partir du 1^{er} janvier 2024

Sécurité des médicaments : les exigences de Swissmedic en matière d'évaluation médicale des déclarations de cas individuels seront adaptées

Valeriu Toma, Thomas Stammschulte

Division Sécurité des médicaments, Swissmedic, Berne, Suisse

L'évaluation médicale des rapports de cas individuels améliore la qualité des déclarations et constitue un instrument important pour détecter les signaux à un stade précoce. Swissmedic a adapté les exigences à partir du 1^{er} janvier 2024 et attend dès lors des entreprises pharmaceutiques qu'elles accompagnent leurs rapports de cas isolés d'une évaluation médicale comprenant les informations suivantes (tableau 1) :

1. Vérification de la notoriété de l'effet indésirable (EI)

Il y a lieu d'accompagner chaque déclaration d'EI des informations suivantes : précisions quant à l'existence de données à ce sujet dans l'information professionnelle suisse (*labelledness*), ou informations supplémentaires concernant leur mention (*listedness*) dans la *Company Core Safety Information (CCSI)* si l'effet indésirable n'est pas décrit dans l'information professionnelle.

En sus, lorsqu'il s'agit d'EI à la fois graves et non mentionnés dans l'information sur le médicament (*unlabelled*) : données tirées de la littérature scientifique, effets de classe, cas similaires dans la banque de données, etc.

2. Évaluation de la causalité

Cette évaluation, qui concerne les EI graves, devrait notamment tenir compte de la chronologie, des informations sur le déchallenge et le rechallenge, et des autres causes possibles. L'événement ne peut être considéré comme « sans lien » (*unrelated*) ou « non évaluable » (*not assessable*) que si ces évaluations sont justifiées de manière plausible et compréhensible. Pour les annonces spontanées, il con-

vient plutôt de présumer un lien de causalité implicite (*implied causality*).

3. Nécessité de prendre des mesures pour réduire les risques (dont l'analyse des signaux)

Il faut fournir des données à ce sujet pour les EI graves qui ne figurent pas dans l'information professionnelle suisse (*serious / unlabelled*).

Swissmedic recommande d'insérer l'évaluation médicale dans le champ relatif aux commentaires de l'auteur de la déclaration (*Sender's comment*).

Tableau 1

Effets indésirables (EI)	Exigences relatives à l'évaluation médicale
<i>Non-serious / unlabelled</i>	Vérification de la notoriété de l'EI (information professionnelle + CCSI uniquement)
<i>Serious / labelled</i>	Vérification de la notoriété de l'EI (information professionnelle + CCSI uniquement) Évaluation de la causalité
<i>Serious / unlabelled</i>	Vérification de la notoriété de l'EI Évaluation de la causalité Mesures de réduction des risques

Références

- LPT, art. 58 et 59
- OMéd, art. 61, 65 et 66
- Internationale Guidelines zur Good Case Management Practice (EMA Module VI, CIOMS V, ICH E2D)

Mise à jour du Guide complémentaire *RMP ICH E2E Informations relatives à l'envoi des rapports MUH*

Le Guide complémentaire *RMP ICH E2E Informations relatives à l'envoi des rapports MUH* a fait l'objet d'un remaniement complet. Le principal changement concerne l'obligation de soumission du plan de gestion des risques (RMP), qui ne s'applique désormais, pour les demandes de première autorisation de mise sur le marché, qu'en cas de soumission de nouveaux principes actifs et de leurs extensions d'indication.

Pour les principes actifs connus sans/avec innovation ainsi que pour les biosimilaires, il n'y a pas d'obligation de soumission de RMP.

Les autres adaptations effectuées sont notamment des précisions portant sur l'envoi de mises à jour de RMP ainsi que sur la mise en œuvre du RMP et d'autres mesures de réduction des risques.

Les changements en question sont entrés en vigueur le 1^{er} novembre 2023.

[Guide complémentaire RMP / ICH E2E – Informations relatives à l'envoi des rapports MUH](#)

Rétrospective statistique 2022

Pharmacovigilance : médicaments à usage humain

Swissmedic évalue les signaux de sécurité relatifs aux médicaments et aux vaccins sur la base des déclarations d'effets indésirables (EI) établies en Suisse. Lorsque les investigations confirment l'existence d'un nouveau risque, les mesures qui s'imposent (adaptation de l'information sur le médicament, par exemple) sont prises, souvent en concertation avec des autorités partenaires internationales. Dans le cadre du réseau de pharmacovigilance, toutes les déclarations établies par des personnes exerçant une profession médicale ou, de plus en plus, par des patients sont enregistrées dans la base de données nationale, puis évaluées par des spécialistes, parfois au sein de l'un des six centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) agissant sur mandat de Swissmedic. De nombreux rapports d'effets secondaires constatés en Suisse sont par ailleurs transmis à Swissmedic par l'intermédiaire des entreprises pharmaceutiques.

Activités

La surveillance des vaccins contre le COVID-19 est restée au centre des activités en 2022. Le nombre de déclarations de suspicion d'EI a, cependant, nettement diminué par rapport à l'année précédente (*illustration n° 1*).

La base de données *VigilanceONE Ultimate* utilisée pour traiter les déclarations d'EI établies en Suisse a été perfectionnée et permet des analyses spécialisées pour détecter de nouveaux signaux de sécurité. Le nouvel outil introduit en 2022 pour permettre aux patientes et patients d'établir directement des déclarations a fait ses preuves dans la pratique quotidienne.

Les prestations de pharmacovigilance ont fait l'objet d'un nouvel appel d'offres pour la période 2023–2027, l'accent ayant été fortement mis sur des compétences médicales spécifiques.

L'étroite collaboration instaurée avec des autorités étrangères et dans le cadre de commissions spécialisées multinationales s'est poursuivie, notamment en entretenant des échanges réguliers concernant les signaux de sécurité. Swissmedic a périodiquement informé le grand public des déclarations reçues dans le contexte des vaccinations contre le COVID-19 et des conclusions qui en ont été tirées. À la fin de l'année 2022, il avait ainsi publié 28 rapports sur le COVID-19 ainsi que d'autres informations importantes et répondu à de nombreuses demandes de renseignements du grand public et des médias.

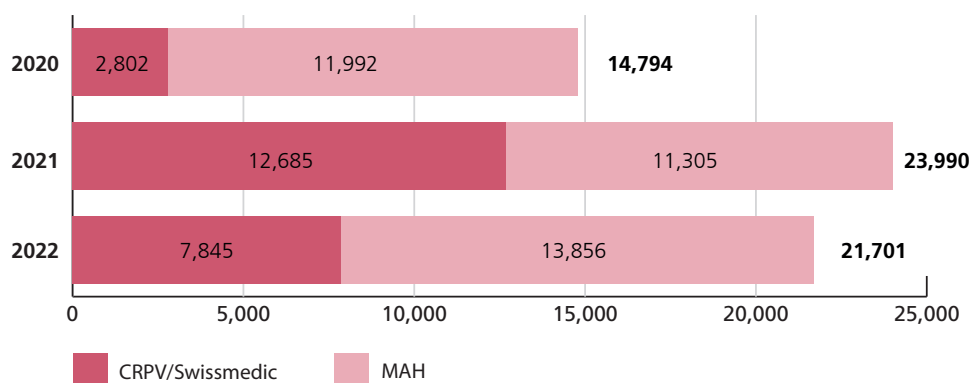


Illustration n° 1 : Nombre de déclarations d'EI (annonces primaires et *follow-ups*) en Suisse par destinataire primaire

Vaccinovigilance

Valeriu Toma

Division Sécurité des médicaments, Swissmedic, Berne, Suisse

Rapport complet :

[Vaccinovigilance – Effets indésirables liés à une vaccination – Rapport annuel 2022](#)

Synthèse des effets indésirables annoncés en Suisse en 2022 suite à une vaccination

En 2022, la section Pharmacovigilance de Swissmedic a reçu un nombre élevé d'annonces d'effets indésirables présumés suite à une vaccination (AEFI, *adverse events following immunization*) survenus en Suisse. Comme en 2021, la grande majorité des cas (plus de 5000) étaient en lien avec les vaccins contre le COVID-19, dans le cadre de la campagne de vaccination qui s'est poursuivie tout au long de l'année 2022. Par ailleurs, 217 annonces d'AEFI ont été soumises en 2022 en Suisse pour des vaccins autres que ceux contre le COVID-19, soit plus qu'en 2021 (159 annonces), mais moins qu'en 2020 (271 annonces). Ces chiffres n'ont rien de surprenant et sont probablement toujours liés à la campagne de vaccination et d'information menée à grande échelle face au COVID-19, qui a incité à se focaliser sur les vaccins contre le COVID-19. Cependant, la plupart de ces annonces font état de réactions bien connues à la suite d'une vaccination contre le COVID-19, à savoir fièvre, frissons ou réactions au site d'administration. La présente synthèse porte principalement sur les AEFI liés aux vaccins autres que ceux contre le COVID-19, sachant que la sécurité des vaccins contre le COVID-19 a fait l'objet de rapports réguliers publiés sous forme de mises à jour cumulées sur le site Internet de Swissmedic. Néanmoins, un bref résumé des annonces d'AEFI en lien avec les vaccins contre le COVID-19 reçues en 2022 est présenté dans la dernière partie de ce présent document.

Comme l'année précédente, les annonces d'AEFI soumises en 2022 ont été enregistrées, évaluées et analysées dans la base de données de Swissmedic pour la pharmacovigilance. Cependant, dans la mesure où l'on ne dispose pas de données précises concernant le nombre de doses vaccinales administrées en Suisse en 2022 pour les différents groupes de vaccins autres que ceux contre le COVID-19, on ne peut tirer de conclusions claires au sujet du taux d'annonces des AEFI. Comme dans le passé, Swissmedic continue d'encourager la déclaration spontanée d'AEFI de bonne qualité, car ces dernières permettent de détecter précocement de nouveaux signaux de sécurité. En effet, l'évaluation d'importantes problématiques de sécurité liées aux vaccins s'effectue dans le cadre de collaborations internationales avec d'autres organismes étrangers et/ou avec la participation du *Human Medicines Expert Committee* (HMEC) de Swissmedic, s'il y a lieu. Et lorsque le taux d'annonces d'AEFI augmente dans la base de données suisse, l'évaluation des cas pertinents qui s'ensuit peut déboucher sur des mesures de réduction des risques destinées à garantir la sécurité des vaccins.

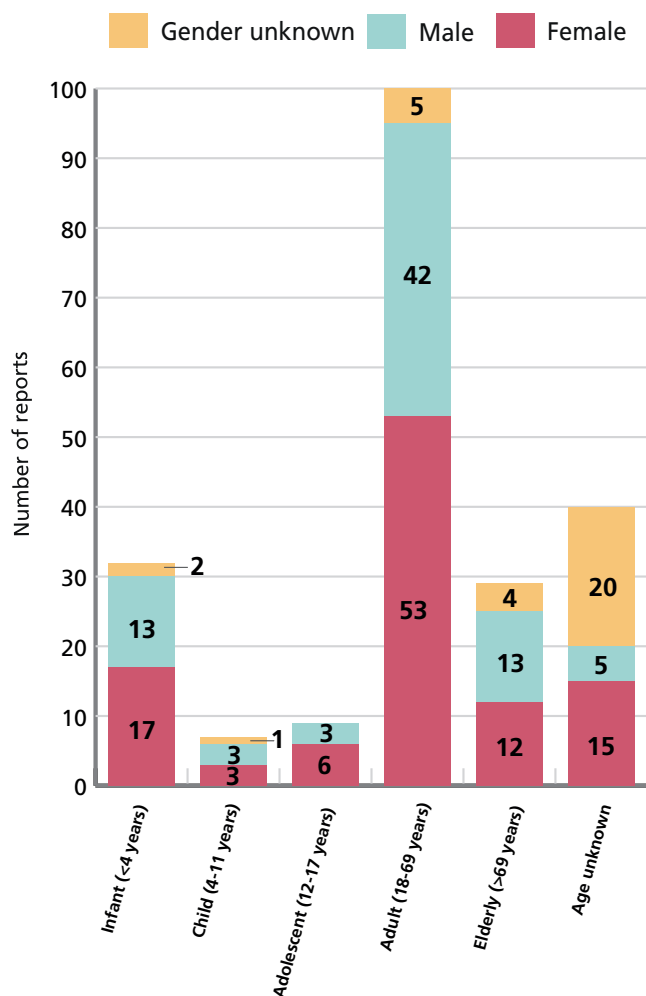


Illustration n° 1 : Nombre d’annonces d’AEFI reçues en 2022, classées selon le groupe d’âge et le sexe

L’**illustration n° 1** compare le nombre d’annonces reçues par groupe d’âge et par sexe. La majorité des annonces d’AEFI concernaient des adultes (100 annonces), les enfants en bas âge arrivant en deuxième place (32 annonces), suivis des personnes âgées (29 annonces), des adolescents (9 annonces) et des enfants (7 annonces). Tout au long de l’année 2022, le nombre d’annonces relatant des AEFI survenus chez des femmes (106 annonces ; 48,8 %) a été supérieur à celui des annonces se rapportant à des hommes (79 annonces ; 36,4 %). Par ailleurs, 32 annonces (14,7 %) ne précisaient pas le sexe de la personne concernée. Enfin, 40 annonces (18,4 %) ne mentionnaient pas le groupe d’âge auquel appartenaient les patients.

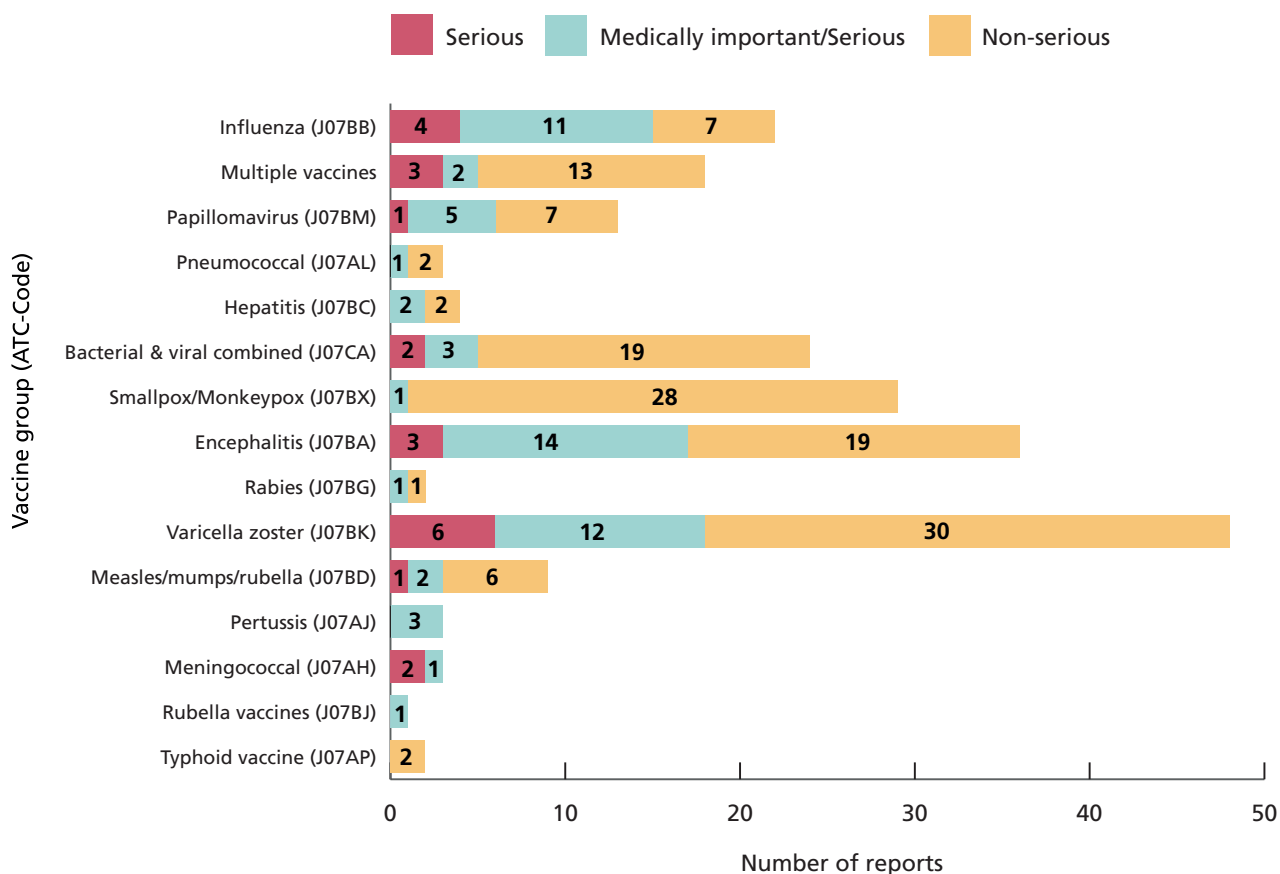


Illustration n° 2 : Nombre d’annonces reçues en 2022, classées en fonction du groupe de vaccins (code ATC) et du degré de gravité

L’illustration n° 2 indique le nombre d’annonces spontanées d’AEFI par groupe de vaccins (code ATC) et par degré de gravité. Swissmedic ne dispose d’aucune donnée précise concernant le nombre de doses administrées pour chaque groupe de vaccins non-COVID-19 en 2022. Par conséquent, ce graphique ne renseigne pas sur le groupe de vaccins associé au taux d’AEFI (nombre d’AEFI pour 100 000 doses) le plus élevé. De manière générale, un problème de sécurité annoncé est qualifié de « grave » s’il concerne un effet indésirable (EI) léthal, provoquant ou prolongeant une hospitalisation, susceptible de mettre la vie en danger, entraînant une incapacité significative ou durable, ou se manifestant par une anomalie congénitale. Par ailleurs, est qualifiée de « médicalement importante » (et donc également de « grave ») toute annonce qui ne remplit pas les critères d’un EI grave, mais qui signale un événement significatif selon l’évaluation médicale. Toutes les autres annonces sont considérées comme « non graves » (par exemple les

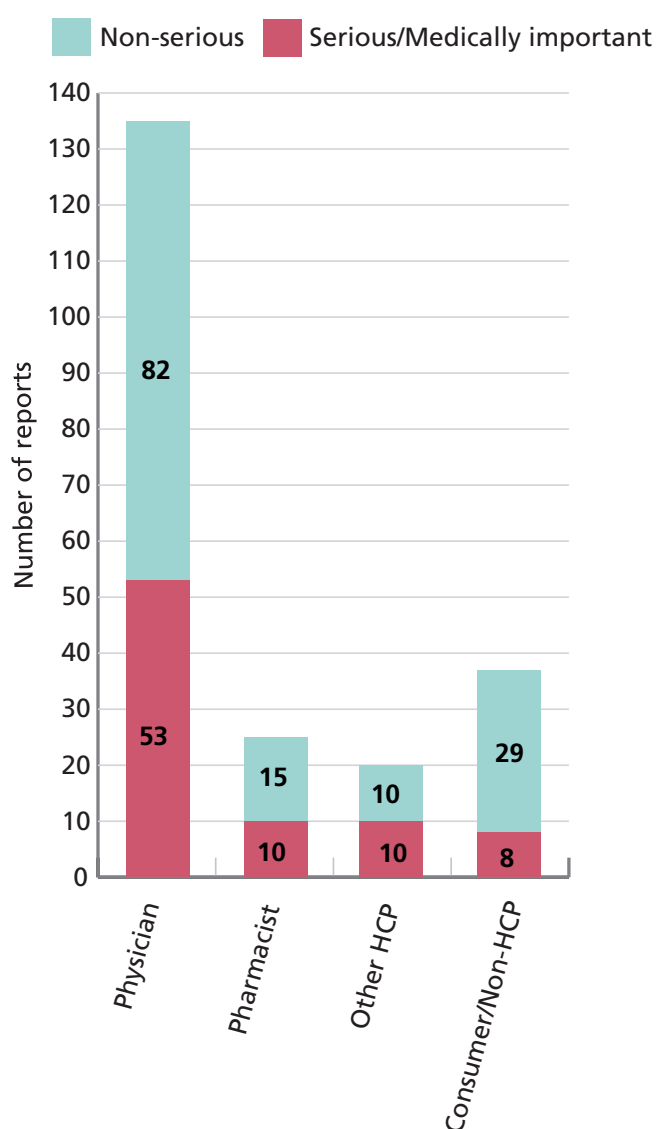
effets indésirables évoluant spontanément vers la guérison, avec bonne récupération). Sur les 217 annonces spontanées reçues en 2022, 136 (62,7 %) signalaient des événements non graves, 58 (26,7 %) des événements uniquement médicalement importants et 23 (10,6 %) des AEFI ayant eu des conséquences graves.

Si l’on prend en considération l’ensemble des vaccins en 2022, on constate que, d’une manière générale, la fréquence relative (pourcentage) des annonces « graves » (81 annonces, soit 37,3 %), incluant les cas « médicalement importants », a augmenté par rapport aux deux années précédentes (32,1 % en 2021 et 29,9 % en 2020).

Les cas d’annonces d’AEFI présumés après l’administration de plusieurs (n > 1) vaccins différents sont présentés dans l’illustration n° 2 au titre de « vaccins multiples ».

Par rapport aux années précédentes, on constate en 2022 une hausse du nombre d'annonces soumises en lien avec la vaccination contre le zona, qui apparaissent sous le code ATC « *Varicella zoster* (J07BK) » dans l'illustration n° 2, et de celles liées à la vaccination contre la variole du singe, qui figurent sous le code « *Smallpox/Monkeypox* (J07BX) » dans cette même illustration. Ces chiffres n'ont rien d'étonnant, puisqu'un nouveau vaccin contre le zona avait été autorisé par Swissmedic vers la fin de l'année 2021. De plus, un nouveau vaccin contre la variole,

déjà autorisé en Europe et aux États-Unis, a aussi pu être administré aux personnes à risque en Suisse au cours de l'année 2022, afin de prévenir les infections par le virus de la variole du singe. La plupart des annonces concernant des vaccins contre le zona (30 cas sur 48 ; 62,5 %) ont été qualifiées de « non graves » et presque toutes les annonces relatives à la vaccination contre la variole/variole du singe (28 cas sur 29 recensés en 2022) faisaient seulement état d'AEFI non graves (1).



L'illustration n° 3 présente le nombre d'annonces d'AEFI reçues en Suisse en 2022, en fonction de la qualification de l'annonceur primaire et du degré de gravité. La grande majorité des annonces émanait de professionnels de la santé, qui ont, pour la plupart, fourni des données confirmées médicalement et des annonces de bonne qualité portant sur des cas individuels d'AEFI. La plupart des annonces avaient été rédigées par des médecins (135 annonces sur 217), et c'est de ces derniers que provenait le nombre le plus élevé d'annonces considérées comme graves ou médicalement importantes (53 annonces sur 135). On notera qu'en 2022, les personnes vaccinées sont le deuxième groupe à avoir soumis à Swissmedic le plus d'annonces d'AEFI après une vaccination autre que contre le COVID-19 (37).

Illustration n° 3 : Nombre d'annonces d'AEFI reçues en 2022, classées suivant le type d'annonceur et le degré de gravité

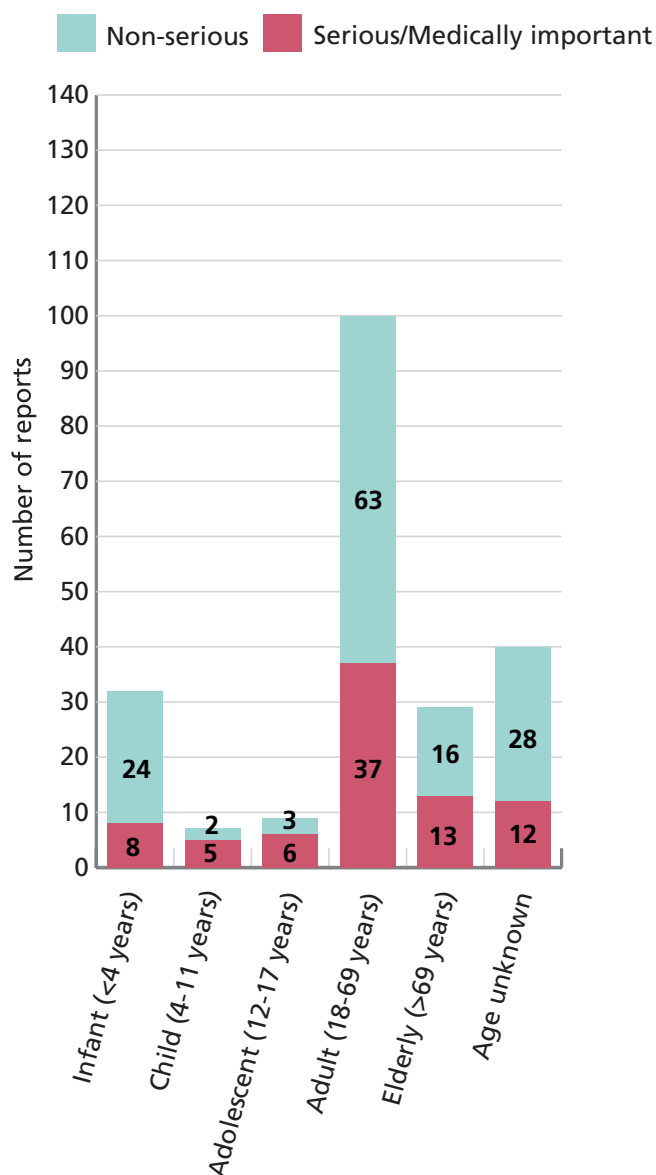


Illustration n° 4 : Nombre d’annonces d’AEFI reçues en 2022, réparties selon le groupe d’âge et le degré de gravité

L’**illustration n° 4** représente le nombre d’annonces spontanées d’AEFI réparties par tranche d’âge et degré de gravité. On constate que c’est dans le groupe des adultes que le nombre d’annonces de cas « graves » ou « médicalement importants » (37 annonces d’AEFI sur un total de 100) est le plus élevé. Viennent ensuite les personnes âgées (13 annonces sur 29), les enfants en bas âge (8 annonces sur 32), les adolescents (6 annonces sur 9) et, enfin, les enfants de 4 à 11 ans (5 annonces sur 7).

Annonces d’AEFI reçues par Swissmedic en 2022 à la suite de vaccinations contre le COVID-19

En Suisse, le déploiement des vaccins contre le COVID-19 s’est poursuivi en 2022 et les annonces d’AEFI reçues (> 5000 cas) reflètent les déclarations spontanées établies au cours de la deuxième année de la campagne de vaccination nationale.

En 2022, Swissmedic a publié huit mises à jour concernant « les déclarations d’effets indésirables présumés de vaccins contre le COVID-19 évalués en Suisse », la dernière pour l’année sous revue (28^e mise à jour) datant du 25 novembre 2022 (2). Chacun de ces rapports basés sur une approche cumulative établit une synthèse des réactions indésirables présumées qui ont été observées à la suite de la vaccination contre le COVID-19 entre le 1^{er} janvier 2021 et la publication de la mise à jour en question par Swissmedic.

Les mises à jour contiennent des données statistiques (chiffres globaux), une présentation et un classement des réactions présumées par vaccin et selon la dose ainsi que des informations actualisées de Swissmedic sur certains aspects relatifs à la sécurité des vaccins contre le COVID-19.

Globalement, les déclarations d’effets indésirables reçues et analysées à la fin de l’année 2022 n’ont pas modifié le profil bénéfice-risque positif des vaccins contre le COVID-19 utilisés en Suisse, confirmant largement leur profil d’effets secondaires connus. Ces effets secondaires sont énumérés dans les textes de l’information sur le médicament suisse qui sont publiés et mis à jour en permanence (3).

La question des cas de « myocardite/péricardite », sujet d’importance en matière de sécurité, a notamment été évoquée dans la 28^e mise à jour, en raison de quelques rares cas signalés à la suite de l’administration de vaccins à ARNm contre le COVID-19. Ces cas sont généralement survenus dans les 14 jours suivant la vaccination et plus souvent après la deuxième dose et chez des hommes jeunes. La 28^e mise à jour souligne que les professionnels de la santé devraient être attentifs aux signes et symptômes de myocardite et de péricardite et devraient expliquer aux personnes vaccinées qu’elles doivent consulter immédiatement un médecin et demander de l’aide sur-le-champ si elles ressentent

des douleurs thoraciques, un essoufflement ou des palpitations. Tout effort physique intense doit être évité tant que la cause de tels symptômes n'a pas été élucidée.

Au 22 novembre 2022 (date d'arrêt des données pour la 28^e mise à jour), 416 cas de myocardite et/ou de péricardite avec un lien présumé avec la vaccination avaient été déclarés en Suisse et évalués sur les quelque 16,7 millions de doses de vaccins administrées au total. Parmi ces cas déclarés, 94 présentaient un lien temporel avec une vaccination par Comirnaty (dont 18 après l'administration de la troisième dose) et 306 avec Spikevax (dont 25 après l'administration de la troisième dose). Le vaccin injecté n'était pas identifié dans 12 annonces, et 4 cas ont été déclarés après l'administration du vaccin contre le COVID-19 de Janssen. La grande majorité des annonces concernaient des hommes (n = 300, 72,11 %) et l'âge moyen était de 36,64 ans (âge médian : 34 ans ; fourchette : de 14 à 88 ans). Les personnes concernées ont bénéficié d'une prise en charge médicale et la plupart ont récupéré. Rien n'indiquait qu'il y aurait davantage de déclarations de myocardite et/ou de péricardite à Swissmedic après une vaccination de rappel (*booster*) ou l'administration d'une troisième dose (5). Différentes études ont montré que les inflammations du muscle cardiaque et du péricarde observées chez des personnes de moins de 30 ans ont plus souvent été constatées après la vaccination par Spikevax qu'après la vaccination par Comirnaty.

Un autre aspect lié à la sécurité constaté en 2022 et rapporté dans la 26^e mise à jour du 1^{er} juillet 2022 (4) est celui des cas d'urticaire déclarés à Swissmedic après des vaccinations de rappel contre le COVID-19. Globalement, le profil des effets indésirables déclarés après une vaccination de rappel ou l'administration d'une troisième dose était dans une large mesure semblable à celui des effets indésirables déclarés après l'administration de la première et de la deuxième doses de vaccin. Les cas d'urticaire, qui ont été déclarés à Swissmedic surtout à la suite d'une vaccination de rappel par Spikevax, constituent toutefois une exception.

Au 28 juin 2022 (date d'arrêt des données pour la 26^e mise à jour), 1228 cas avaient été déclarés peu de temps après l'injection de rappel (intervalle de

0 à 72 jours). Dans la majorité des cas (environ 78 %), l'annonce avait été effectuée par la personne concernée elle-même. Les annonces font souvent état de réactions à retardement sur différentes parties du corps, qui, en moyenne, ont débuté environ 11 jours après la vaccination de rappel, avec des cas de récurrence sur une période prolongée. Le tableau clinique décrit dans de nombreuses annonces correspond plutôt à une urticaire spontanée aiguë (durée < 6 semaines) ou chronique (durée > 6 semaines). Les cas ont été déclarés en moyenne 32 jours après le début des symptômes et, dans la majorité des cas, alors que les troubles n'avaient pas encore complètement disparu ; 60 % des annonces concernaient des femmes, et 40 %, des hommes. L'âge moyen des personnes concernées était d'environ 40 ans.

Des données sur l'apparition de cas d'urticaire après la vaccination de rappel par Spikevax ont depuis été ajoutées dans l'information sur le médicament (3).

Notons que Swissmedic a publié une mise à jour supplémentaire le 24 février 2023 (6), qui constitue le dernier rapport cumulatif sur la sécurité des vaccins contre le COVID-19 mis en ligne à ce jour.

Bibliographie

- (1) [Effets indésirables présumés après l'administration de vaccins contre la variole du singe en Suisse](#); Swissmedic Vigilance-News Edition 30 – Mai 2023
- (2) [Déclarations d'effets indésirables présumés de vaccins contre le Covid-19 évaluées en Suisse: 28ème mise à jour](#); Swissmedic Website, 25.11.2022
- (3) AIPS (www.swissmedicinfo.ch)
- (4) [Déclarations d'effets indésirables présumés de vaccins contre le Covid-19 évaluées en Suisse: 26ème mise à jour](#); Swissmedic Website, 01.07.2022
- (5) [Taux de myocardites et de péricardites suite à la primovaccination et à l'administration de la dose de rappel des vaccins à ARNm contre le COVID-19 en Suisse](#); Swissmedic Vigilance-News Edition 28 – Mai 2022
- (6) [Déclarations d'effets indésirables présumés de vaccins contre le Covid-19 évaluées en Suisse: 29ème mise à jour](#); Swissmedic Website, 24.02.2023

Vigilance dans le domaine des médicaments vétérinaires

Cedric R. Müntener

Division Médicaments vétérinaires, Swissmedic, Berne, Suisse

Rapport complet :

[Vigilance dans le domaine des médicaments vétérinaires – Rapport annuel 2022](#)

Effets indésirables déclarés en 2022 : l'essentiel en bref

- 422 déclarations, soit une augmentation de 23 % par rapport à 2021
- Espèces animales fréquemment touchées : chiens (254), chats (104), vaches/bœufs/veaux (31)
- Classes de médicaments les plus fréquemment concernées : antiparasitaires (141), préparations hormonales (103), préparations agissant sur le système nerveux (76), anti-infectieux (21)
- 139 présomptions d'inefficacité, le plus souvent avec des antiparasitaires et des préparations hormonales
- 47 cas transmis par Tox Info Suisse
- 30 cas d'ingestion accidentelle de comprimés aromatisés par des chiens ou des chats
- 104 cas d'exposition d'êtres humains à des médicaments vétérinaires
- Ouverture de 6 procédures de gestion de signal

Informations sur le site web de Swissmedic

Gros plan sur la pharmacovigilance

Enseignements à tirer des déclarations d'effets secondaires – quelques cas issus de la pharmacovigilance

17.11.2023

Épisode d'hypotonie-hyporéactivité et vaccins dans le cadre de l'immunisation de base chez les enfants en bas âge



29.09.2023

Préparations à base de fer par voie parentérale et hypophosphatémie



11.08.2023

La tizanidine et ses interactions cliniquement significatives



07.07.2023

Betaseptic et brûlures



01.06.2023

Contraceptifs hormonaux combinés (CHC) et incidents thromboemboliques



09.05.2023

Métamizole et agranulocytose



11.04.2023

Surdosage intentionnel du lopéramide



08.02.2023

Pancréatite d'origine médicamenteuse



26.11.2022

Fluoroquinolones et inflammations / ruptures des tendons



21.11.2022

Amiodarone et hyperthyroïdie



En savoir plus sur notre site web :
www.swissmedic.ch/pv-in-the-spotlight-fr

Healthcare Professional Communication

25.10.2023

DHPC – Gavreto® (pralsétinib)

Non-prolongation de l'autorisation à durée limitée dans l'indication «Cancer médullaire de la thyroïde présentant une mutation du gène RET»

24.10.2023

DHPC – Nulojix® (belatacept)

Modification de la dose d'entretien de 5 à 6 mg/kg en raison d'un nouveau procédé de fabrication

20.10.2023

DHPC – Integrilin® (eptifibatide)

Arrêt de la production d'Integrilin solution pour perfusion et d'Integrilin solution injectable : Augmentation du nombre de cas de nausées et/ou de vomissements après l'administration d'Integrilin

04.10.2023

DHPC – Vaxneuvance® (vaccin pneumococcique polysaccharidique conjugué (15-valent, adsorbé))

Risque de bris des seringues préremplies Vaxneuvance

29.09.2023

HPC – Propofol (Disoprivan®, Disoprivan PFS®, Propofol Labatec®, Propofol-Lipuro®, Propofol MCT Fresenius®, Recofol EDTA®)

Risque de septicémie en cas de prélèvements multiples à partir d'un même récipient (conditionnement primaire)

26.09.2023

DHPC – Nordimet® (Méthotrexate)

Information relative à la sécurité pour le produit NORDIMET® PEN

29.08.2023

DHPC – Simulect (basiliximabum)

Update – Information importante concernant Simulect préparation injectable à 10 mg et 20 mg

23.08.2023

DHPC – Valproate (Depakine®, Depakine Chrono®, Valproate Chrono Sanofi®, Valproat Chrono Desitin®, Orfiril® long, Orfiril®, Valproat Sandoz®, Convulex®)

Risque potentiel pour les enfants de pères traités par valproate – Nouvelle information concernant le risque potentiel de troubles neurologiques du développement chez les enfants nés de pères traités par valproate par rapport à ceux nés de pères traités par lamotrigine ou lévétiracétam

23.06.2023

DHPC – Opdualag® (nivolumab, relatlimab)

Erreur dans la section « Autres indications, conseils de manipulation » de l'information professionnelle sur le médicament

Communications

27.11.2023

Mise en garde à propos des importations de mélatonine et de DHEA par des particuliers

La prise en automédication d'hormones du sommeil (mélatonine) ou de préparations prétendument « anti-âge » peut mettre la santé en danger

13.11.2023

Rencontre du Conseil international sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des médicaments à usage humain (ICH)

À Prague (République tchèque), l'ICH accomplit des avancées majeures en matière d'harmonisation

07.11.2023

Soumission des déclarations de vigilance concernant des dispositifs médicaux: nouvelle instruction

Swissmedic a complété les indications relatives à la soumission des déclarations en matière de vigilance (incidents, rapports de tendance et rapports FSCA) qui concernent les produits régis par l'ordonnance sur les dispositifs médicaux (RS 812.213) et par l'ordonnance sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (RS 812.219).

06.11.2023

Consortium Access crée un groupe de travail sur les médicaments de thérapie innovante

Le Consortium Access a officiellement créé en 2023 un groupe de travail sur les médicaments de thérapie innovante (Advanced Therapy Medicinal Products)

02.11.2023

Produits contenant du cannabidiol (CBD) et d'autres cannabinoïdes non soumis aux dispositions de la législation sur les stupéfiants – Vue d'ensemble et aide à l'exécution

Le présent aide-mémoire ne s'applique pas uniquement au CBD mais concerne l'ensemble des cannabinoïdes, qu'ils soient d'origine végétale, de synthèse ou semisynthétiques, dans la mesure où ils ne sont pas soumis aux dispositions de la législation sur les stupéfiants.

01.11.2023

Swissmedic confirmé en tant qu'autorité de référence de l'OMS (WLA, WHO Listed Authority)

Swissmedic, déjà considéré comme une autorité de réglementation rigoureuse, figure désormais sur la liste des autorités répertoriées par l'OMS (WLA) et est reconnu dans toutes ses fonctions réglementaires

31.10.2023

Opération Pangea XVI: une action internationale de lutte contre les médicaments falsifiés et importés illégalement

Des autorités ont contrôlé, partout dans le monde, des colis contenant des médicaments vendus sur Internet par des organisations criminelles

09.10.2023

Falsifications de l'antidiabétique Ozempic® en circulation

La préfecture de Fribourg-en-Brisgau (Allemagne) met en garde contre l'utilisation de stylos Ozempic® falsifiés

09.10.2023

Risques sanitaires des drogues de synthèse : interdiction de nouvelles substances psychotropes

Ajout de dix substances individuelles et d'un groupe de substances dans le tableau des stupéfiants

01.10.2023

Adaptation du Guide complémentaire Technologies mobiles et du formulaire correspondant

Les documents de formation prévus dans la dernière version approuvée du RMP sont considérés comme des informations exigées par le droit des produits thérapeutiques

01.10.2023

Adaptation du Guide complémentaire Exigences formelles

Apport de précisions quant à la soumission aux formats eDOK et eCTD pour les médicaments en co-marketing

28.09.2023

Swissmedic approuve le vaccin anti-COVID XBB.1.5 de Moderna Switzerland GmbH

Spikevax XBB.1.5 autorisé pour les 18 ans et plus

25.09.2023

Swissmedic propose du *Scientific Advice* sur l'approche fondée sur le poids de la preuve telle que décrite dans l'addenda à la ligne directrice ICH S1B(R1)

Scientific Advice sur l'approche fondée sur le poids de la preuve

22.09.2023

Swissmedic approuve le vaccin anti-COVID Comirnaty XBB.1.5 de Pfizer

Comirnaty XBB.1.5 autorisé pour les 12 ans et plus

15.09.2023

Adaptation du Guide complémentaire *Autorisation à durée limitée d'un médicament à usage humain*

Apport de précisions concernant le terme « médicament autorisé », harmonisation des délais pour les demandes présentées avant l'expiration de la durée de validité et adaptation de la terminologie

10.09.2023

Base de données SwissGMDP

Par analogie avec la base de données EudraGMDP de l'Agence européenne des médicaments (EMA), Swissmedic va mettre en service une base de données SwissGMDP

06.09.2023

Utilisation des médicaments complémentaires et des phytomédicaments renfermant de l'éthanol chez les populations pédiatriques

Le bénéfice escompté doit l'emporter sur les risques potentiels.

01.09.2023

Actualisation de la liste de classification des groupes de médicaments complémentaires et de phytomédicaments

a été mise à jour

24.08.2023

Risque potentiel pour les enfants de pères traités par valproate

Modification préventive des informations sur les médicaments à base de valproate

17.08.2023

Étude de benchmarking 2022

Comparaison internationale des délais de traitement des demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en Suisse

02.08.2023

Participation de Swissmedic à l'initiative « OPEN » de l'Agence européenne des médicaments (EMA)

Ouverture des procédures de l'EMA aux autorités externes à l'Union européenne (initiative OPEN)

27.07.2023

L'ARM entre la Suisse et les États-Unis relatif aux pratiques de fabrication de médicaments est en vigueur

Reconnaissance mutuelle sur le principe des inspections menées par Swissmedic et la FDA

26.07.2023

Autorisation d'exploitation de l'entreprise Dr. Heinz Welter AG : la suspension de l'autorisation d'exploitation pour le site de Bubendorf est abrogée

La suspension prononcée à l'encontre de l'entreprise Dr. Heinz Welter AG est entièrement levée

26.07.2023

La Suisse devient observateur officiel auprès du programme de Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires (VICH)

À la demande de Swissmedic et scienceindustries, le VICH a accordé le statut d'observateur officiel du VICH à la Suisse

25.07.2023

Nouveaux critères de don du sang pour les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes

À la demande de Transfusion CRS Suisse, Swissmedic adapte les critères de don du sang

14.07.2023

Voyages à l'étranger: ce qu'il faut savoir si vous emportez des médicaments

Si vous prenez des médicaments, informez-vous avant votre départ à l'étranger de la réglementation en vigueur dans les pays que vous allez traverser et sur votre lieu de destination

07.07.2023

Lancement en Suisse de la consultation publique sur le document de réflexion de l'ICH

International Harmonisation of Real-World Evidence Terminology and Convergence of General Principles Regarding Planning and Reporting of Studies Using Real-World Data, with a Focus on Effectiveness of Medicines

05.07.2023

Impuretés de type nitrosamine dans les médicaments : Swissmedic mobilise un groupe d'experts

Groupe d'experts Nitrosamines : centre de compétence et de coordination pour les questions relatives aux nitrosamines

23.06.2023

Rencontre du Conseil international sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des médicaments à usage humain (ICH)

Adoption de nouveaux domaines d'harmonisation et avancée significative des activités en cours à Vancouver, Canada

22.06.2023

Adaptation du Guide complémentaire Autorisation d'un produit biosimilaire

Mise à jour du chapitre 5.10 concernant l'interchangeabilité

21.06.2023

Médicaments avec une composante dispositif médical (produits de combinaison)

Mise en œuvre des dispositions transitoires pour les dispositifs médicaux

15.06.2023

Adaptation du Guide complémentaire Autorisation de médicaments homéopathiques et anthroposophiques ainsi que d'autres médicaments complémentaires

Apport de précisions au niveau du contenu et de compléments au guide complémentaire portant notamment sur la déclaration, sur les textes d'emballage et sur les éléments figurant dans l'information destinée aux patients

13.06.2023

Swissmedic publie son rapport d'activité 2022

Le 9 juin 2023, le Conseil fédéral a approuvé le rapport d'activité de Swissmedic pour l'exercice 2022, qui était une année de jubilé.

01.06.2023

Délais de mise en œuvre retardés pour les remplacement changes

Adaptation des Guides complémentaires *Modifications et extensions d'autorisations HAM* et *Modifications TAM*

01.06.2023

Adaptation du Guide complémentaire Procédure rapide d'autorisation et Guide complémentaire Autorisation à durée limitée d'un médicament à usage humain

Échange de documents concernant l'AAA désormais possible via le portail eGov

La liste complète se trouve à l'adresse suivante : www.swissmedic.ch/updates-fr





Schweizerisches Heilmittelinstitut
Institut suisse des produits thérapeutiques
Istituto svizzero per gli agenti terapeutici
Swiss Agency for Therapeutic Products

Swissmedic, Institut suisse des produits thérapeutiques
Division Sécurité des médicaments
Hallerstrasse 7
3012 Berne
Suisse
www.swissmedic.ch