

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

**Impact de la loi de Vanessa sur la déclaration des événements  
indésirables associés aux médicaments antiplaquettaires**

*PAR*

LAURA BLONDE GUEFACK DJIOKENG

Programme de maîtrise en sciences biomédicales, Faculté de médecine  
en extension à l'Université du Québec à Trois-Rivières

Mémoire présenté

en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en sciences biomédicales (M. Sc.)

Décembre 2024

© Laura Blonde Guefack Djiokeng, 2024

Université de Montréal

Programme de maîtrise en sciences biomédicales, Faculté de médecine  
en extension à l'Université du Québec à Trois-Rivières

---

*Ce mémoire intitulé*

**Impact de la Loi de Vanessa sur la déclaration des événements  
indésirables associés aux médicaments antiplaquettaires**

*Présenté par*

**Laura Blonde Guefack Djiokeng**

Sous la direction de :

**Jacinthe Leclerc**, directrice de recherche

*A été évalué par un jury composé des personnes suivantes*

**Virginie Blanchette**  
Présidente-rapporteure

**Alice Dragomir**  
Membre du jury

**Julie Houle**  
Membre du jury

## Résumé

Les médicaments antiplaquettaires (ex. : acide acétylsalicylique, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel) sont grandement utilisés en cardiologie pour la prévention primaire ou secondaire des événements athérotrombotiques et peuvent être à l'origine des événements indésirables (EI) graves. Selon une étude internationale, seulement 5 % des EI médicamenteux sont déclarés aux autorités de santé; ce qui nous pousse à émettre un questionnement sur la qualité de la surveillance populationnelle quant aux EI. Au Canada, la Loi de Vanessa a été mise en application en 2019 pour renforcer la réglementation visant à protéger les Canadiens contre les médicaments dangereux. Cette loi rend obligatoire la déclaration des EI graves par les établissements de soins de santé et services sociaux. Nous avons cependant peu de connaissance quant à la déclaration des EI associés aux antiplaquettaires. **Objectif** : Étudier l'impact de la Loi de Vanessa sur la déclaration des EI associés aux antiplaquettaires à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval (IUCPQ-ULaval), Canada. **Méthode** : Une étude descriptive rétrospective a été menée. Il s'agit d'une sous-étude d'un projet de plus grande envergure mené par l'équipe de la professeure Jacinthe Leclerc, incluant un échantillon de 500 patients hospitalisés à l'IUCPQ sur une période de 4 ans (de janvier 2018 à décembre 2021), et sélectionnés de façon aléatoire par une archiviste de l'IUCPQ, soit 4 cohortes annuelles de 125 patients/an (total n = 500). Par la suite, tous les patients ayant pris au moins un agent antiplaquettaire pendant leur séjour hospitalier ont été identifiés à partir de l'échantillon initial, ce qui a permis d'obtenir pour cette étude un échantillon de 260 patients. Les informations telles que les données démographiques, la durée d'hospitalisation, les médicaments pris pendant le séjour hospitalier ainsi que les EI ont été extraits des dossiers médicaux électroniques (DMÉ) des patients et des analyses descriptives ont été effectuées pour la caractérisation de l'échantillon à l'étude (médiane, minimum-maximum, proportion). Les raisons des hospitalisations ont été codées selon la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10e version, Canada (CIM-10-CA). **Résultats** : Les 260 adultes randomisés pour les cohortes de 2018, 2019, 2020 et 2021 ont été hospitalisés pour des maladies cardiovasculaires (CIM-10-CA : I00-I99 ; 73 %) ou des maladies du système respiratoire

(J00-J99, 7 %). L'âge médian était de 70 ans (min-max : 21-96). La durée médiane de séjour à l'hôpital était de 3 jours (min-max : 1-15 jours). Environ 1 395 EI ont été enregistrés parmi lesquels 166 EI graves. Toutefois, aucun n'avait été déclaré à Santé Canada. **Conclusion :** Les résultats de cette étude n'ont pas permis d'observer au sein de notre échantillon un effet positif de la Loi de Vanessa sur la déclaration des EI associés aux antiplaquettaires. A notre connaissance, ce projet a permis de dresser le tout premier portrait des tendances de déclaration des EI associés aux antiplaquettaires au Canada.

**Mots-clés :** Événements indésirables, Antiplaquettaires, Loi de Vanessa

## Abstract

Antiplatelet drugs (e.g. acetic salicylic acid, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel) are widely used in cardiology for the primary or secondary prevention of atherothrombotic events, and can be the cause of serious adverse events (SAEs). Only 5% of drug-related AEs are reported to health authorities, which leads us to question the quality of population-based surveillance of AEs. In Canada, Vanessa's Law was implemented in 2019 to strengthen regulations aimed at protecting Canadians from unsafe drugs and makes it mandatory for healthcare establishments to report serious AEs. However, little is known about the reporting of AEs associated with antiplatelet agents. **Objective:** To study the impact of Vanessa's Law on the reporting of AEs associated with antiplatelet agents at Institute of cardiology and pneumology at Québec-University of Laval (IUCPQ-ULaval) **Methods:** A retrospective descriptive study was conducted. This is a substudy of a larger project conducted by Professor Jacinthe Leclerc's team, including a sample of 500 patients hospitalized at the IUCPQ over a 4-year period (from January 2018 to December 2021), and randomly selected by an IUCPQ archivist into 4 annual cohorts of 125 patients/year (total n = 500). Subsequently, patients who had received at least one antiplatelet agent during their hospital stay were identified from the initial sample, resulting in a cohort sample of 260 patients. Information such as demographics, length of hospital stay, medications taken during hospitalization and AEs were extracted from patients' electronic medical records (EMRs), and descriptive analyses were performed to characterize the study sample (median, minimum-maximum, proportion). Reasons for hospitalization were coded according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th version, Canada (ICD-10-CA). **Results:** The 260 adults randomized to the 2018, 2019, 2020 and 2021 cohorts were hospitalized for cardiovascular disease (ICD-10-CA: I00-I99; 73 %) or diseases of the respiratory system (J00-J99, 7 %). Median age was 70 years (min-max: 21-96). Median length of hospital stay was 3 days (min-max: 1-15 days). Some 1,395 AEs were recorded, including 166 serious AEs (SAEs). However, none were reported to Health Canada. **Conclusion:** The results of this study, i.e. 0 AEs reported to Health Canada, did not allow us to observe a positive effect of Vanessa's Law on the

reporting of AEs associated with antiplatelet drugs in our sample. To the best of our knowledge, this project has provided the first-ever picture of reporting trends for antiplatelet ARs in Canada.

**Keywords:** Adverse events, Antiplatelets, Vanessa's Law

<b>Table des matières</b>	
<b>Résumé</b> .....	3
<b>Abstract</b> .....	5
<b>Liste des tableaux</b> .....	9
<b>Liste des figures</b> .....	10
<b>Liste des sigles et abréviations</b> .....	11
<b>Remerciements</b> .....	13
<b>Introduction</b> .....	14
<b>Chapitre 1 : Pharmacovigilance et déclaration des événements indésirables (EI) ...</b>	17
<b>1.1 Histoire de la pharmacovigilance</b> .....	18
<b>1.2 La pharmacovigilance au Canada</b> .....	20
<b>1.3 La Loi de Vanessa</b> .....	20
<b>1.4 Différence entre événement indésirable et effet secondaire</b> .....	21
<b>1.5 Importance de la déclaration des EI</b> .....	22
<b>1.5.1 Facteurs associés à la sous-déclaration des événements indésirables</b> ..	24
<b>1.5.2 Qui peut déclarer un EI?</b> .....	25
<b>1.5.3 Processus de déclarations des EI</b> .....	25
<b>1.5.4 Gestion des déclarations des EI par Santé Canada</b> .....	26
<b>1.6 Études portant sur la déclaration des EI</b> .....	27
<b>Chapitre 2 : Les antiplaquettaires dans le traitement des maladies coronariennes.</b>	33
<b>2.1 Les maladies cardiovasculaires</b> .....	34
<b>2.1.1 Maladie coronarienne</b> .....	34
<b>2.2 Les médicaments antiplaquettaires</b> .....	36
<b>2.2.1 L'acide acétylsalicylique (AAS)</b> .....	37
<b>2.2.2 Le clopidogrel</b> .....	43

2.2.3	Le ticagrelor .....	50
2.2.4	Le prasugrel.....	54
<b>Chapitre 3: Travaux de recherche .....</b>		<b>58</b>
<b>Chapitre 4: Discussion .....</b>		<b>95</b>
<b>Conclusion .....</b>		<b>99</b>
<b>Références.....</b>		<b>100</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Récapitulatif de la récension des écrits.....	28
<b>Tableau 2</b> : Événements indésirables associés à l'acide acétylsalicylique .....	43
<b>Tableau 3</b> : Événements indésirables associés au clopidogrel .....	49
<b>Tableau 4</b> : Événements indésirables associés au ticagrelor .....	53
<b>Tableau 5</b> : Événements indésirables associés au prasugrel.....	57

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Hiérarchie des événements indésirables et des effets secondaires.....	22
<b>Figure 2</b> : Processus de déclarations des EI.....	26
<b>Figure 3</b> : Les artères coronaires.....	35
<b>Figure 4</b> : Étapes de synthèse du saule à l'aspirine.....	38
<b>Figure 5</b> : Action de l'aspirine sur la COX. ....	42
<b>Figure 6</b> : De la tinoridine à la ticlopidine et PCR4099.....	44
<b>Figure 7</b> : Le PCR4099.....	45
<b>Figure 8</b> : Mécanisme d'action du Clopidogrel .....	48

## Liste des sigles et abréviations

ADR : Adverse drug reaction

EI : Événement indésirable

EIG : Événement indésirable grave

AE : Adverse event

AVC : Accident vasculaire cérébral

CIM-10-CA : Classification internationale des maladies-10<sup>e</sup> révision, version canadienne

CV : Cardiovasculaire

HLGT : High Level Group Term (groupe de haut niveau)

ICP : Intervention coronarienne percutanée

IM : Infarctus du myocarde

IIM : Incident lié à un instrument médical

IUCPQ-ULaval: Institut Universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec -  
Université Laval

MedDRA : Dictionnaire médical pour les activités réglementaires

MU: Million d'unités

REDCap: Research electronic data capture

RIM: Réaction indésirable a un médicament

SAE: Serious adverse event

SCA: Syndrome coronarien aigu

SOC : Classe par système et organe

*Je dédie ce mémoire à ma fille Keyah Kemgang*

## Remerciements

Depuis la session d'automne 2021 où j'ai débuté ma maîtrise en sciences biomédicales, j'ai fait face à beaucoup de difficultés autant sur le plan moral que financier. Cette période a également été marquée par un événement heureux dans ma vie qui est la naissance de ma fille en mai 2022. La principale difficulté pour moi a donc été de concilier travail, étude et vie de famille.

Je suis très reconnaissante vis-à-vis de la professeure Jacinthe Leclerc qui m'a soutenue sur tous les plans afin que ce projet de maîtrise puisse être mené à bien. J'ai été inspirée et motivée à donner le meilleur de moi-même en raison de son engagement envers l'excellence académique et de sa passion pour la recherche. Mon développement personnel et professionnel a été grandement stimulé par son mentorat bienveillant. Je suis très reconnaissante d'avoir eu la chance de travailler sous sa direction.

Je ne manquerais de remercier toute l'équipe de recherche du laboratoire de la professeure Jacinthe Leclerc pour leur disponibilité toutes les fois où j'ai eu besoin d'elles et pour leur temps consacré aux révisions de résumés, d'affiches scientifiques, ainsi que pour la révision de l'article intégré à ce mémoire.

Du fond du cœur, je remercie tous mes proches pour leur soutien continu et leur compréhension au cours de ces deux dernières années. Leurs encouragements et leur soutien moral m'ont aidé à rester persévérant et concentré sur mes objectifs.

Merci à la Fondation de l'Université du Québec à Trois-Rivières, pour leur soutien financier ces deux dernières années.

# **Introduction**

De nombreux médicaments sont prescrits chaque jour par des professionnels de la santé et consommés par la population. Lorsqu'ils sont utilisés correctement, les médicaments contribuent à l'amélioration de la santé et de la qualité de vie, ce qui a des répercussions positives directes sur la productivité des personnes (Ministère de la santé et des services sociaux, 2004). Au Canada, les médicaments constituent l'une des principales catégories de dépenses de santé (13%) (Statistique Canada, 2021). En 2016, ces dépenses s'élevaient à environ 1 043\$ par personne, derrière les États-Unis (1 470\$) et la Suisse (1 353\$) (Institut canadien d'information sur la santé (ICIS), 2018). Cependant, le marché des médicaments au Canada est encadré par de nombreuses politiques pharmaceutiques qui ont pour objectif de garantir l'accès aux médicaments, d'assurer la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments consommés par la population ainsi que de promouvoir l'usage rationnel des médicaments (World Health, 2002).

La surveillance de la sécurité et de l'efficacité des médicaments au Canada est assurée par Santé Canada à travers le programme Canada Vigilance (Santé Canada, 2018b). Ce programme a été mis sur pied en 1965 et permet de recueillir et d'évaluer les déclarations des événements indésirables (EI) associés aux médicaments commercialisés. Ainsi, dans le but d'améliorer la surveillance post-commercialisation des médicaments et d'assurer la sécurité des populations, une nouvelle Loi fédérale appelée Loi de Vanessa a été promulguée en 2014 et mise en application le 16 décembre 2019 (Santé Canada, 2019a).

Les médicaments antiplaquettaires jouent un rôle clé dans la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires (Thrombosis Canada, 2023). L'acide acétylé salicylique, encore appelé aspirine, est utilisé depuis plus de 100 ans et continu de faire ses preuves (De Benedetti, 2005). Plus récemment, de nouveaux agents antiplaquettaires tels que le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrelor font également partie de l'arsenal thérapeutique. Cependant, les patients qui suivent un traitement antiplaquettaire présentent de grands risques cardiovasculaires (thrombose, hémorragie) selon leur indication clinique (Thrombosis Canada, 2023).

Cette étude a pour objectif d'étudier l'impact de la Loi de Vanessa sur la déclaration des EI associés aux antiplaquettaires à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval (IUCPQ-ULaval), Canada. Il s'agit d'une étude

descriptive rétrospective ne constituant qu'une partie d'un projet de plus grande envergure développé par le laboratoire de recherche de la Dre Jacinthe Leclerc et visant à déterminer si la Loi de Vanessa a effectivement entraîné une augmentation des déclarations des EI, et ce, pour toutes les classes de médicaments.

L'ensemble des informations nécessaires et pertinentes pour comprendre ce projet de recherche sont renfermées dans ce mémoire. Il s'agit d'un mémoire par article rédigé en quatre chapitres détaillant toutes les étapes du projet de recherche. Le chapitre I présente le contexte théorique concernant la pharmacovigilance et la déclaration des EIs; dans ce chapitre est présentée l'histoire de la pharmacovigilance, la Loi de Vanessa ainsi qu'une revue de la littérature portant sur la déclaration des EIs . Le chapitre II porte sur les antiplaquettaires dans le traitement des maladies coronariennes. Le chapitre III présente l'objectif, la méthodologie et les résultats de ce travail de recherche sous forme d'article scientifique. Enfin, le chapitre IV propose une discussion générale pour apporter un regard critique sur les résultats obtenus. Ce mémoire se termine par une conclusion qui relève les points importants à retenir de ce projet ainsi des recommandations.

## **Chapitre 1 : Pharmacovigilance et déclaration des événements indésirables (EI)**

Selon Statistique Canada, 55 % de la population âgée de 18 à 79 ans a consommé au moins un médicament sur ordonnance dans le dernier mois, 36 % en ont pris deux ou plus et 24 % en ont pris trois ou plus (Statistique Canada, 2021). Les médicaments permettent de prévenir, traiter et guérir de nombreuses maladies. Cependant, ils peuvent aussi être source de risques, car la prise de médicaments est le principal facteur de risque de survenue d'événements indésirables (EI) (Ghali et al., 2020).

Une étude de type revue de littérature menée dans l'optique d'estimer l'ampleur de la sous-déclaration des EI des médicaments dans les systèmes de notification spontanée, a montré que seulement 5 % des EI qui surviennent en milieu hospitalier sont déclarés aux autorités de santé (Hazell et Shakir, 2006). Il est important de déclarer tout EI grave ou non associé à un produit médicamenteux, car s'ils ne sont pas déclarés, cela pourrait entraîner des conséquences graves. C'est d'ailleurs, ce qui est arrivé à la jeune Canadienne Vanessa Young qui est décédée en 2000 à l'âge de 15 ans d'une arythmie cardiaque après avoir pris du cisapride (Prepulsid<sup>MD</sup>) prescrit par son médecin contre les vomissements (Arnott, 2001). Ainsi, une nouvelle loi fédérale a été mise en place dans le but de rendre obligatoire la déclaration des EI graves qui surviennent dans les établissements de soins de santé. Les renseignements essentiels comme le nom du médicament ou la description de l'EIG ne relèvent que du contrôle des hôpitaux et l'absence de ces renseignements pourrait nuire à l'objectif de la déclaration des EIG (Santé Canada, 2019b). Les déclarations des EI permettent d'évaluer l'innocuité et l'efficacité des médicaments afin d'en identifier les risques potentiels et de prendre les mesures appropriées pour protéger la santé de la population. Cela constitue également le rôle de la pharmacovigilance (Montané et Santesmases, 2020).

## **1.1. Histoire de la pharmacovigilance**

Étymologiquement, le mot pharmacovigilance vient des mots grecs « Pharmakon » qui signifie substance médicinale et « Vigilia » signifiant veiller (Fornasier et al., 2018). Le terme de pharmacovigilance est un néologisme créé en France au début des années 1970. Aujourd'hui, il est adopté dans toutes les langues (Richard, 2022). La pharmacovigilance a été instaurée au début des années 1960 aux États-Unis et au début des années 1970 en Europe, notamment en France, par les pharmacologues dans le but

d'assurer la sécurité des médicaments mis sur le marché à la suite de plusieurs drames sanitaires survenus au XXe siècle (par ex : déformations de l'utérus, exposition à la thalidomide, cancer et diéthylstilbestrol) (Caron et al., 2016).

La pharmacovigilance est un domaine important de la santé qui vise à identifier, évaluer et prévenir les effets indésirables des médicaments (Caron et al., 2016). Sa naissance repose sur un ensemble de tragédies dont la plus connue est celle de la thalidomide (Baillargeon et Commend, 2016). La thalidomide a été mise sur le marché pour la première fois en Allemagne de l'Ouest par la compagnie pharmaceutique *Chemie Grünenthal* en 1956. Elle fut introduite au Canada sous forme d'échantillons vers la fin de l'année 1959 et fut officiellement autorisée et commercialisée en 1961 sous le nom de *Kevadon* (Les amputés de guerre du Canada, 1989). William G. McBride, dans une lettre écrite à l'éditeur du journal *The Lancet* en décembre 1961, disait avoir observé une augmentation de 1,5 % à 20,0 % des anomalies congénitales sévères chez des bébés nés de mères ayant pris de la thalidomide pendant leur grossesse (McBride. WG, 1961). En plus des membres supérieurs et inférieurs, ces anomalies touchaient également les oreilles et la tête (Martínez-Frías, 2012). Il s'agit de la pire catastrophe à ce jour dans le monde pharmaceutique (Janicki, 2009). Cette tragédie a permis une prise de conscience mondiale de la nécessité d'assurer et de garantir la sécurité des médicaments mis sur le marché (Martínez-Frías, 2012).

Les années 1950 étaient une époque particulièrement marquée par l'absence de législation visant à assurer la sécurité et l'efficacité des médicaments avant leur commercialisation. Cela a permis à la compagnie Richardson-Merrell, inc. de distribuer la thalidomide aux médecins qui étaient reconnus comme « investigateurs cliniques » sans aucune autorisation ou vérification des autorités canadiennes (Les amputés de guerre du Canada, 1989). L'une des conséquences principales de ce drame a été le renforcement des études précliniques de tératogénicité (Monaco, 2018). Les graves conséquences liées à la prise de ce médicament chez les femmes enceintes, a entraîné une prise de conscience mondiale quant à l'importance de la mise sur pied d'un système de pharmacovigilance (Association canadienne des victimes de la thalidomide, s. d.).

## **1.2. La pharmacovigilance au Canada**

Au Canada, l'organisme gouvernemental chargé de la surveillance des médicaments et des produits de santé est Santé Canada (Santé Canada, 2021c). Une étude canadienne menée de novembre 1961 à décembre 1962 a été publiée dans le *Canadian Medical Association Journal* (CMAJ) en 1963. Cette étude rapportait que chez 115 bébés présentant des malformations congénitales associées à l'utilisation de la thalidomide par des mères, seulement 74 étaient vivants au moment de la collecte de données (dont 41 étaient gravement handicapés), 8 étaient mort-nés et 33 étaient décédés dans la période périnatale (c.-à-d. entre la vingt-huitième semaine de grossesse et le septième jour de vie) (Webb, 1963). Le désastre de la thalidomide ayant affecté environ 4000 à 10 000 bébés mondialement a donc entraîné une prise de conscience internationale (Kim et Scialli, 2011).

Ainsi, à partir de 1965, la surveillance des EI au Canada fut assurée par le système canadien d'information sur les effets indésirables des médicaments (CADRIS) (Santé Canada, 2006). Puis, en août 2005 un nouveau système informatisé a été mis sur pieds pour améliorer la surveillance des EI par Santé Canada et cette plateforme est appelée *MedEffet* (Santé Canada, 2006). Ce nouveau système permet dorénavant la déclaration des EI de façon électronique non seulement par les fabricants, mais aussi par les établissements de santé et les usagers (Santé Canada, 2006).

## **1.3. La Loi de Vanessa**

Le 16 décembre 2019 au Canada, le projet de loi C-17 intitulé "Loi visant à protéger les Canadiens contre les drogues (médicaments) dangereuses (Loi de Vanessa : L.C. 2014,ch.24) - Modifications de la Loi sur les aliments et drogues" a été adopté (Government of Canada, 2023). Cette Loi a été mise en application afin de protéger les Canadiens contre les médicaments dangereux et par elle, Santé Canada a rendu obligatoire la déclaration des EI par les établissements de santé. (Santé Canada, 2019b).

La loi instaurée fut nommée ainsi en mémoire de la jeune canadienne Vanessa Young, 15 ans (Soins Santé Canada, 2019). Terrence Young, père de Vanessa, était député d'une ville située au sud de la province d'Ontario appelé Oakville. Il eut un rôle crucial

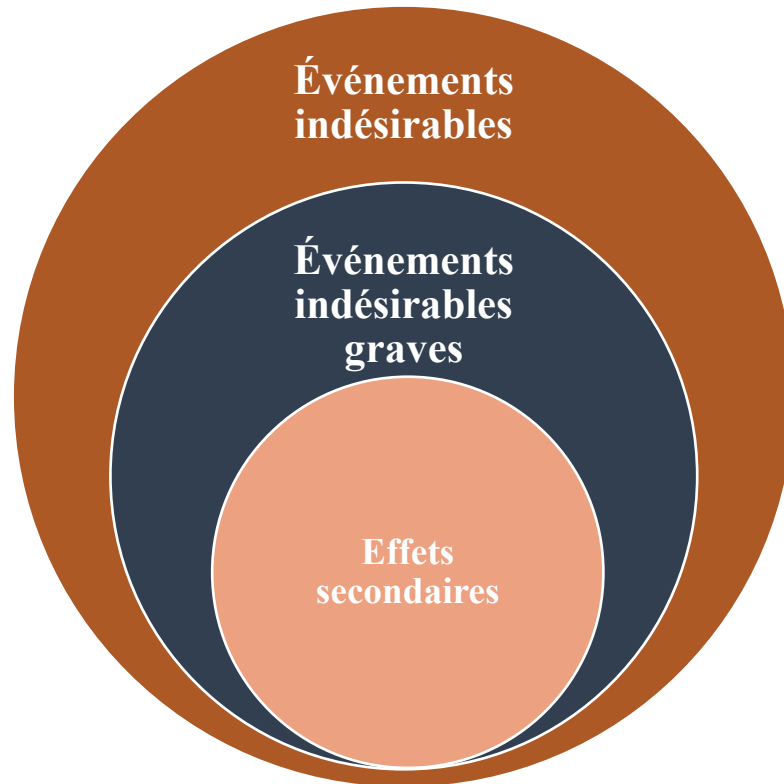
dans l'instauration de la loi au Canada. Âgée de 15 ans au moment des faits, elle est décédée à la suite d'un problème cardiaque après avoir pris du cisapride (un agent gastroprokinétique) pour soulager les ballonnements liés à la boulimie (Comeau, 2007). Cependant, le cisapride était contre-indiqué chez les personnes présentant un risque de déséquilibre électrolytique, ainsi que celles souffrant de boulimie, et cette information ne figurait pourtant pas dans la fiche d'information que lui avait remise son médecin (Arnott, 2001). C'est dans le but d'éviter que ce genre d'événement se reproduise que la Loi de Vanessa a été mise en place. La loi a été promulguée en 2014 à Ottawa (Ontario), et c'est le 16 décembre 2019 qu'elle a été mise en application à travers le pays. La Loi de Vanessa vise donc à rendre obligatoire la déclaration d'EI graves par les établissements de santé. Cette loi inclut également la déclaration des incidents liés aux instruments médicaux. Les produits visés par la Loi de Vanessa sont les suivants (Santé Canada, 2022a) :

- produits pharmaceutiques;
- produits biologiques (par ex. protéine plasmatique, produits sanguins fractionnés, vaccins);
- produits radiopharmaceutiques;
- désinfectants et
- instruments médicaux.

#### **1.4. Différence entre événement indésirable et effet secondaire**

Un EI est une réaction nocive et non voulue à un produit médicinal sans que cela ne soit nécessairement lié au traitement en cours (Santé Canada, 2018a) Lorsqu'une relation de cause à effet est suspectée, on parle plutôt d'effet secondaire (Santé Canada, 2018b). Ainsi, un événement indésirable peut être considéré comme un effet secondaire, mais tous les EI ne sont pas des effets secondaires (Figure 1).

**Figure 1 :** Hiérarchie des événements indésirables et des effets secondaires.



Un événement indésirable est qualifié de grave lorsqu'il est inattendu au regard de l'état de santé et de la pathologie d'une personne lorsque celle-ci est ou a été traité par un médicament et dont les conséquences peuvent impliquer un des éléments présentés ci-dessous (Santé Canada, 2019c).

- mise en jeu du pronostic vital;
- survenue probable d'un déficit fonctionnel permanent;
- anomalie ou une malformation congénitale;
- prolongation de la durée d'hospitalisation; et
- mort.

### **1.5. Importance de la déclaration des EI**

Selon Santé Canada, les EI devraient être déclarés dans les 30 premiers jours suivant leur survenu, et ce, même si la causalité avec un produit médicamenteux n'est pas établie (Santé Canada, 2019a, 2019c). Cela est également le cas si plusieurs médicaments sont impliqués (Santé Canada, 2019c). La déclaration des EI permet entre autres de :

- surveiller la sécurité des médicaments;

La déclaration des EI médicamenteux permet de surveiller et d'évaluer la sécurité des médicaments après leur commercialisation. Une étude publiée dans le *Journal of General Internal Medicine* a démontré que la déclaration des EI est essentielle pour déterminer les signaux de sécurité des médicaments et les risques potentiels associés à certains médicaments (Bates et al., 2003).

- Identifier les interactions médicamenteuses;

Selon une étude prospective portant sur les effets indésirables comme causes d'hospitalisation, incluant 18 820 patients et publiée dans *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, la déclaration des EI a permis non seulement de détecter des interactions médicamenteuses potentiellement dangereuses, mais aussi de fournir des recommandations afin d'éviter ces interactions (Pirmohamed et al., 2004).

- Détecter les erreurs de médication;

Selon le livre intitulé *To Err is Human: Building a Safer Health System*, jusqu'à 98 000 personnes meurent d'erreurs médicales chaque année aux États-Unis (Institute of Medicine Committee on Quality of Health Care in, 2000). La déclaration des EI permet également d'identifier les erreurs de prescription, de dispensation et d'administration des médicaments, fournissant des informations pour l'amélioration des pratiques de soins médicaux (Institute of Medicine Committee on Quality of Health Care in, 2000).

- Améliorer la sécurité des médicaments;

ceci est fait par l'identification des facteurs de risques et la mise en place des mesures correctives et de prévention (Hazell et Shakir, 2006).

- Promouvoir la transparence et la confiance.

Lorsque les EI sont déclarés, les informations relatives aux risques associés à la prise de certains médicaments sont transmises à la population afin d'assurer leur santé et sécurité (Herdeiro et al., 2008).

### **1.5.1 Facteurs associés à la sous-déclaration des événements indésirables**

La sous-déclaration des EI médicamenteux (EIM) constitue un véritable problème en pharmacovigilance. Bien que des efforts soient déployés pour encourager la déclaration, de nombreux EIM échappent encore à la surveillance et à l'analyse appropriée. La sécurité des patients et la capacité à identifier les risques potentiels liés aux médicaments peuvent être compromises par une variété de facteurs qui peuvent contribuer à cette sous-déclaration. Selon de nombreuses études, les obstacles à la déclaration des EI seraient (Costa et al., 2023; García-Abeijon et al., 2023; Lopez-Gonzalez et al., 2009) :

- la complaisance : minimisation des problèmes réels afin d'éviter les conflits ou par peur des représailles, croyance selon laquelle seuls les médicaments possédant une bonne tolérance seraient commercialisés. Par exemple, un médecin pourrait omettre de donner des informations à un patient concernant les effets indésirables probables;
- la méconnaissance des lois applicables : s'il n'y a pas suffisamment de sensibilisation, les professionnels de la santé n'auront pas connaissance de l'importance de la déclaration des EI;
- l'ignorance : pour beaucoup, seuls les EIG devraient être déclarés. Par exemple un professionnel de la santé pourrait ne pas déclarer les EI non graves;
- l'incertitude : presque impossible de déterminer si un médicament est la cause d'un EI particulier . Il s'agit ici pour le professionnel de la santé de ne pas déclarer un EI parce qu'il n'est pas certains de la relation de cause à effet entre les médicaments pris par son patient et l'EI;
- la léthargie : une combinaison de procrastination, de manque d'intérêt ou de temps. La surcharge de travail des professionnels de la santé quelquefois peut causer un manque de temps nécessaire pour remplir les rapports de déclaration.

Ces nombreux facteurs associés à la sous-déclaration concernent majoritairement les professionnels de la santé. Selon Santé Canada, toute personne ayant vécu un EI suite à la prise d'un médicament devrait le déclarer; qu'il soit ou pas relié au médicament consommé (Santé Canada, 2020).

### **1.5.2 Qui peut déclarer un EI?**

Les professionnels de la santé sont des personnes qui mettent leurs compétences au service de la population afin de contribuer à l'amélioration de leur état de santé et de les traiter. De ce fait, ils jouent un rôle très important dans la déclaration des événements indésirables (EI) et par conséquent contribuent à la pharmacovigilance canadienne. Diverses parties prenantes (c.-à-d. consommateurs, établissements de santé, industries et professionnels de la santé) ont la possibilité de déclarer les EI à Santé Canada via la plateforme *MedEffet* (Santé Canada, 2020). Considérant le fait que les patients peuvent manquer de connaissances au sujet de la déclaration des EI, il leur est recommandé de solliciter de l'aide auprès de leurs médecin, infirmière ou pharmacien, car ces derniers pourraient disposer d'information importante dont le patient n'aurait pas forcément connaissance. Contrairement aux établissements de soins de santé et aux industries pharmaceutiques, les professionnels de la santé n'ont pas l'obligation de déclaration des EI, mais il leur est fortement recommandé de déclarer tout EI aux autorités de santé (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2018).

### **1.5.3 Processus de déclarations des EI**

Rappelons que la pharmacovigilance a pour objet la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'EI qui résultent de leur utilisation, afin d'optimiser la santé et la sécurité des populations (Ministère de la santé et de la prévention, 2016). Le processus de déclarations des EI au Canada va de l'évaluation de la causalité, à la communication des données relatives à la sécurité des médicaments concernés aux populations (Figure 2) (Institut pour la sécurité des médicaments aux patients du Canada, 2019).

**Figure 2** : Processus de déclarations des EI



Note : Adapté de *Formation à l'appui de la déclaration obligatoire des RIM graves et des IIM par les hôpitaux* par L'Institut pour la sécurité des médicaments aux patients du Canada. <https://ismpcanada.ca/wp-content/uploads/2022/02/BISMP2019n6-declaration-obligatoire.pdf>

#### **1.5.4 Gestion des déclarations des EI par Santé Canada**

La déclaration des EI est un facteur essentiel à la surveillance des médicaments après leur commercialisation (Santé Canada, 2022c). Une fois le rapport de déclaration des EI reçu par Santé Canada, ces derniers sont ensuite traités et Santé Canada procède à la détection et la priorisation des signaux d'innocuité, à l'examen d'innocuité et à l'atténuation des risques pour la population canadienne (Santé Canada, 2022c). Tout ceci est fait par la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) de Santé Canada, qui est une autorité dont le rôle est de surveiller et d'évaluer l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments avant et après leur commercialisation afin de déterminer les risques et bénéfices de ceux-ci (Santé Canada, 2015, 2021b). Une fois l'analyse des signaux complétée, les actions suivantes peuvent être recommandées : la révision des étiquettes, le rappel ou le retrait d'un produit sur le marché et la transmission des informations sur les risques aux parties concernées.

## 1.6 Études portant sur la déclaration des EI

Afin de recenser les écrits portant sur la déclaration des EI médicamenteux, de nombreuses recherches ont été effectuées dans des bases de données telles que : Embase<sup>®</sup>, PubMed<sup>®</sup> et CINAHL<sup>®</sup> ainsi que dans la littérature grise en utilisant les mots clés : 1) événement indésirable (*adverse drug reaction (s)\* or adverse event (s)\* or adverse effect\**); 2) antiplaquettaires (*platelet aggregation inhibitor\*or blood platelet antiaggregant (s)\*or clopidogrel\* or prasugrel\* or ticagrelor\* or acetylsalicylic acid\* or aspirin*).

Plusieurs auteurs au niveau national et international ont abordé la notion d’EI, mais très peu d’études ont traité de la déclaration de ces derniers. Suite à la lecture de nombreux articles, nous avons principalement retenu cinq études; certains traitant des EI en milieu hospitalier et d’autres de la recension des EI dans les grandes bases de données. Les critères de sélection étaient : la langue (anglais ou français), l’année de publication entre 2000 et 2022, en milieu hospitalier ou dans les grandes bases de données gouvernementales. Cependant, cinq études ont principalement retenu notre attention. (Baker et al., 2004; Cherepanov et al., 2018; Ghali et al., 2020; Hagiwara et al., 2020; Lavallée et al., 2022). De celles-ci, deux études portaient spécifiquement sur les EI associés à aux antiplaquettaires (Cherepanov et al., 2018; Hagiwara et al., 2020). Vous trouverez dans le tableau 1 un récapitulatif de ces études que nous avons jugés pertinents.

**Tableau 1 : Récapitulatif de la révision des écrits**

<b>Auteurs Année Pays</b>	<b>Type d'étude</b>	<b>Période de l'étude</b>	<b>Résultats principaux</b>
Baker et al 2004 Canada	Observationnelle	Pas préciser	Le taux d'EI était de 7,5 pour 100 admissions à l'hôpital (IC 95 % ; 5,7%-9,3 %). Parmi les patients présentant des EI, des événements jugés évitables sont survenus chez 36,9 % (IC 95 % 32,0 %-41,8 %) et le décès chez 20,8 % (IC 95 % 7,8 %-33,8 %)
Ghali et al., 2020 Tunisie	Observationnelle longitudinale	1 <sup>er</sup> juin au 31 aout 2016	168 EI répertorié pour 131 patients, correspondant ainsi à une incidence des EI de 12,4 % (IC 95 % : 7,41 -17,38). Les EI étaient responsables d'une prolongation du séjour hospitalier dans 32,1 % des cas, d'une incapacité physique dans 7,6 % et d'un engagement du pronostic vital dans 5,3 %. Quatre cas de décès, soit 3,8 % y ont été rapportés en lien avec les EI
Lavallée et al., 2022 Canada	Rétrospective Descriptive	Janvier 1965 à décembre 2019	Sommairement, entre janvier 1965 et octobre 2019, les taux annuels de déclaration des EI ont grimpé de 4,2 % (IC à 95 % : 3,1 %-5,2 %). Une augmentation du taux de déclarations des EI reliés aux opioïdes a été observée
Hagiwara et al., 2020 Japon et États-Unis	Rétrospective	-entre 2014 et 2017 dans le JADER -entre 2009 et 2019 dans le FAERS	L'étude a trouvé des différences significatives dans les taux d'incidence des événements hémorragiques entre les patients ayant pris du prasugrel et ceux prenant du clopidogrel.
Cherepanov et al., 2018 États-Unis	Rétrospective Observationnelle	Année 2015	Le clopidogrel est selon cette étude l'antiplaquettaire à l'origine du plus grand nombre d'EI. Le prasugrel présenterait une supériorité à la fois sur le clopidogrel et le ticagrelor sur la sécurité vasculaire au détriment d'un saignement excessif

L'étude canadienne de Baker et al. (2004) a été menée dans cinq provinces ( Colombie-Britannique, Alberta, Ontario, Québec et Nouvelle-Écosse). Dans chacune des

provinces, quatre hôpitaux ont été sélectionnés dont un hôpital universitaire, un grand et deux petits hôpitaux communautaires. Il y a eu une sélection aléatoire de ces milieux. Cette étude avait pour but d'évaluer l'incidence des EI chez des patients hospitalisés au Canada. Au total, 3745 dossiers médicaux ont été investigués et des EI ont été identifiés dans 255 dossiers. Le taux d'EI était de 7,5 pour 100 admissions à l'hôpital (IC 95 % ; 5,7%-9,3 %). Parmi les patients présentant des EI, des événements jugés évitables sont survenus chez 36,9 % (IC 95 % 32,0 %-41,8 %) et le décès chez 20,8 % (IC 95 % 7,8 %-33,8 %) (Baker et al., 2004). Environ 1521 journées d'hospitalisation supplémentaires étaient associées aux EI des 155 patients. De plus, les personnes plus âgées, hommes et femmes, étaient ceux qui ont présenté le plus d'EI. Cependant, la proportion d'EI déclarés à Santé Canada n'a pas été étudiée - (Baker et al., 2004).

Une seconde étude observationnelle longitudinale a été réalisée dans les services hospitaliers du Centre Hospitalier Universitaire de Sahloul de Sousse en Tunisie sur une période de trois mois (Ghali et al., 2020). La capacité du milieu de 690 lits avec 297 082 consultations et 26 119 admissions en 2016. L'étude concernait trois services chirurgicaux (c.-à-d. les services de chirurgie orthopédique, d'urologie et de neurochirurgie) et cinq services médicaux (c.-à-d. les services de gastrologie, de néphrologie, de pédiatrie, de médecine physique et de réanimation médicale) (Ghali et al., 2020). Seuls les personnes hospitalisées pendant plus de 48 heures durant la période de l'étude ont été incluses. Les EI recensés ont été classés en fonction de leur représentation clinique: les infections nosocomiales, une réadmission non programmée en relation avec la prise en charge antérieure, une chute de lit, une allergie médicamenteuse, une réintervention non programmée, un transfert en réanimation, une erreur de dispensation médicamenteuse, une erreur de prescription, une hémorragie ou une thrombose, la présence d'escarres et un déficit neurologique. La population incluse était constituée de 1351 personnes, majoritairement de sexe masculin (59 %) (Ghali et al., 2020). La durée moyenne d'hospitalisation était de  $6,8 \pm 3,5$  jours. Un total de 168 EI a été répertorié pour 131 patients, correspondant ainsi à une incidence des EI de 12,4 % (IC 95 % : 7,41 -17,38). Les EI étaient responsables d'une prolongation du séjour hospitalier dans 32,1 % des cas, d'une incapacité physique dans 7,6 % et d'un engagement du pronostic vital dans 5,3 %. De plus, quatre cas de décès, soit 3,8 % y ont été rapportés en lien avec les EI (Ghali et al., 2020).

La majorité des EI enregistrés était liée aux infections nosocomiales, soit 43,5 %. Finalement, la déclaration des EI aux autorités de santé n'a pas été étudiée.

La troisième étude répertoriée est une étude rétrospective descriptive réalisée en 2021 et visait à décrire les tendances de déclaration des EI reliés aux opioïdes depuis 1965 au Canada (Lavallée et al., 2022). Le Canada a connu au cours des dernières décennies une augmentation significative de la consommation d'opioïdes. Cette étude a été réalisée à partir des bases de données de Canada Vigilance et de Statistique Canada. Environ 18 407 EI signalés à Santé Canada ont été répertoriés entre janvier 1965 et décembre 2019. Selon cette étude, le taux le plus bas de déclarations des EI reliés aux opioïdes a été enregistré en 1965 et le taux le plus élevé en 2012. Sommairement, entre janvier 1965 et octobre 2019, les taux annuels ont grimpé de 4,2 % (IC à 95 % : 3,1 %-5,2 %). Une augmentation du taux de déclarations des EI reliés aux opioïdes a été observée. Cette étude a permis de dresser le premier portrait des tendances de déclarations d'EI associés à une classe de médicament spécifique au Canada soit pour les opioïdes.

La quatrième étude est une étude rétrospective qui porte sur la comparaison du risque hémorragique entre le clopidogrel et le prasugrel dans des contextes réels en analysant les rapports d'EI fournis par les autorités réglementaires japonaises et la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis. (Hagiwara et al., 2020). Les auteurs ont utilisé des bases de données de notifications des EI liés aux médicaments. Deux principales bases de données ont été utilisées dans cette étude : Le *Japanese Adverse Drug Event Report* (JADER) et le *Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System* (FAERS). Ces bases de données comprennent plusieurs millions de rapports spontanés d'EI associés aux médicaments provenant de professionnels de la santé et de sociétés pharmaceutiques (Serebruany et al., 2017). Un total de 3 970 rapports pour le prasugrel (n = 518) ou le clopidogrel (n = 3 452) ont été répertoriés entre 2014 et 2017 dans le JADER. Ce total s'élevait à 91 914 rapports pour le prasugrel (n = 5 992) ou clopidogrel (n = 85 922) entre 2009 et 2019 dans le FAERS (Hagiwara et al., 2020). Dans les deux bases de données, le prasugrel est le médicament en cause du plus grand nombre d'événements hémorragiques. Selon les résultats de cette étude, une association plus importante et significative a été observée avec les événements hémorragiques du prasugrel par rapport

au clopidogrel dans l'étude de la base de données JADER (rapport de cote non ajusté [IC 95 %] pour les événements hémorragiques totaux, intracrâniens et gastro-intestinaux = 2,91 [2,41 -3,52], 2,58 [1,99 -3,33] et 2,25 [1,76 -2,87], respectivement). Des résultats similaires ont également été observés dans la base de données FAERS (rapport de cote non ajusté [IC 95 %] pour les événements hémorragiques totaux, intracrâniens et gastro-intestinaux = 1,72 [1,63 -1,82], 1,18 [1,06 -1,30] et 1,09 [1,00 -1,18], respectivement) (Hagiwara et al., 2020). Cependant, les autres EI pouvant être associés aux médicaments antiplaquettaires n'ont pas été étudiés. Cette étude est la première, à notre connaissance, à comparer le risque hémorragique du prasugrel et du clopidogrel en analysant les déclarations soumises au système JADER. Précédemment, deux études ont rapporté que le prasugrel présentait plus d'événements hémorragiques que le clopidogrel en analysant la base de données FAERS (Cherepanov et al., 2018; Fahmy et al., 2019). L'une des limites de cette étude est que le système de déclaration spontanée est un système passif et peut être à l'origine des biais de sous ou sur déclaration (Abe et al., 2016). De plus, comparer à notre étude, il n'y a pas de dénominateur.

Une cinquième et dernière étude menée en 2018 portait sur le profil annuel des EI du clopidogrel, prasugrel et ticagrelor dans le système de notification des EI de la Food and Drug Administration (FDA) (Cherepanov et al., 2018). Selon le rapport de la FDA en 2015, les informations concernant les EI liés à l'utilisation de certains médicaments antiplaquettaires ont été examinées. La base de données FAERS a été interrogée à l'aide des termes « clopidogrel », « prasugrel », « ticagrelor », « Plavix », « Iscover », « Zyllt », « Effient », « Effient », « Brilinta », « Brilique » qui étaient reliés à un EI. Environ 7 732 656 cas FAERS répertoriés. Parmi ceux-ci, 7 713 888 ont été exclus et 18 768 événements conservés, parmi lesquels il y avait : 5398 EI cardiaques, 4594 EI hémorragiques, 634 EI thrombotiques, 1689 décès toutes causes confondues et 6453 autres EI. Parmi les 13 234 cas d'EI associés au clopidogrel, 3839 (29,0 %) étaient d'origine cardiaque, 2777 (21,0 %) étaient d'origine hémorragique, 386 (2,9 %) étaient d'origine thrombotique, 1156 (8,7 %) étaient des décès toutes causes confondues et 5076 (38,4 %) étaient classés « autre » (Cherepanov et al., 2018). Sur les 2927 EI liés au prasugrel, 505 (17,3 %) étaient d'origine cardiaque, 1312 (44,8 %) étaient d'origine hémorragique, 61 (2,1%) étaient d'origine thrombotique, 151 (5,2 %) étaient des décès toutes causes

confondues et 898 (30,6 %) étaient classés dans la catégorie autres. Environ 2607 EI associés au ticagrelor dont 1054 (40,4 %) d'origine cardiaque, 505 (19,4 %) d'origine hémorragique, 187 (7,2 %) d'origine thrombotique, 382 (14,7 %) étaient des décès toutes causes confondues et 479 (18,3%) étaient classés « autre » (Cherepanov et al., 2018). Le clopidogrel est donc selon cette étude l'antiplaquettaire à l'origine du plus grand nombre d'EI. De son côté, le prasugrel présenterait une supériorité à la fois sur le clopidogrel et le ticagrelor concernant la sécurité vasculaire au détriment d'un saignement excessif d'après le profil d'événements indésirables FAERS 2015 (Cherepanov et al., 2018).

Au regard des résultats des études présentés plus haut, nous pouvons prétendre qu'aucune étude n'a, à notre connaissance, évalué l'ampleur des EIs de la classe des antiplaquettaires.

## **Chapitre 2 : Les antiplaquettaires dans le traitement des maladies coronariennes**

## 2.1 Les maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires sont un ensemble de problèmes qui affectent le cœur et les vaisseaux sanguins tels que: les maladies coronariennes, les artériopathies périphériques, les maladies cérébro-vasculaires, les cardiopathies rhumatismales, les malformations cardiaques congénitales, les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires (OMS, 2017).

Les maladies cardiovasculaires sont des maladies chroniques qui constituent la première cause de mortalité dans le monde (Agence de la santé publique du Canada, 2018). Selon diverses études, 8,9 millions de décès auraient été causés par des cardiopathies représentant 45 % du total des décès liés aux maladies non transmissibles mondialement en 2015 (Global Burden of Disease 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators, 2016). Les maladies cardiovasculaires représentent à ce jour la principale cause d'invalidité et de décès prématurés dans la région européenne. Elles sont responsables de plus de 42,5% de décès chaque année, ce qui est équivalent à 10 000 décès par jour (OMS, 2024).

Plus spécifiquement, au Canada, les maladies cardiaques constituent la deuxième cause de mortalité (55 271 décès en 2021), tout juste derrière le cancer (82 822 décès en 2021) (Statistique Canada, 2022). La prise en charge des maladies cardiaques a remarquablement évolué au cours des dernières décennies, mais elle demeure l'une des principales causes d'hospitalisation (Statistique Canada, 2022). Ces nombreux décès peuvent résulter de différents troubles affectant diverses structures anatomiques du cœur. Parmi ces troubles, ceux qui touchent les artères coronaires, appelées la maladie coronarienne, sont parmi les plus fréquentes.

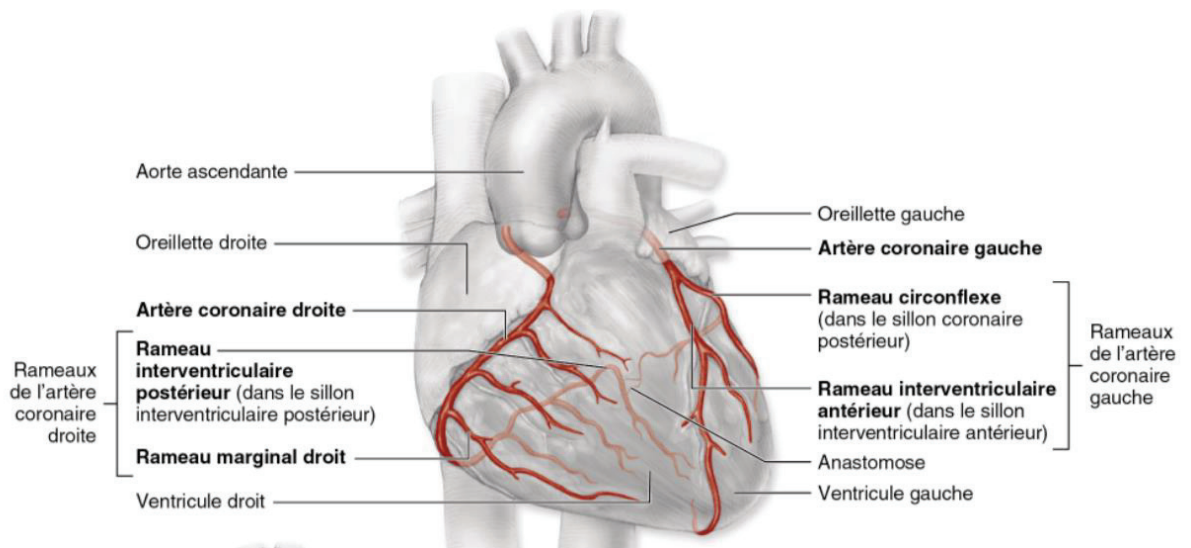
### 2.1.1 Maladie coronarienne

La maladie coronarienne, aussi nommée coronaropathie ou cardiopathie ischémique, résulte dans la plupart des cas de la formation des plaques d'athéromes dans les artères coronaires (**athérosclérose**), ce qui compromet l'irrigation du myocarde (Agence de la santé publique du Canada, 2018). L'irrigation du myocarde est assurée par deux artères coronaires qui naissent du segment dilaté initial de l'aorte thoracique ou on

retrouve les sinus aortiques antérieur droit, d'où naît l'artère coronaire droite, et antérieur gauche, d'où naît l'artère coronaire gauche (Figure 3) (Michael P et Valerie, 2019) :

- L'artère coronaire gauche, se divisant principalement en :
  - rameau interventriculaire antérieur (IVA)
  - Rameau circonflexe
- L'artère coronaire droite, qui se ramifie en :
  - Rameau interventriculaire postérieur (IVP)
  - Rameau marginal droit

**Figure 3** : Les artères coronaires.



Note. Tiré de Anatomie et physiologie : Une approche intégrée 2e Edition par Michael P.McKinley, Valerie Dean O'Loughlin, Theresa Stouter Bidle. <https://www.decitre.fr/livres/anatomie-et-physiologie-9782765079156.html>. ©TC Média livres inc. Permission obtenue

L'accumulation de plaques d'athérome dans la paroi des artères coronaires peut entraîner une rupture de la couche endothéliale de l'artère, ce qui précipite une formation d'un caillot. Ce dernier bloque l'apport sanguin à la partie du muscle cardiaque (myocarde) irrigué par ce vaisseau; causant ainsi un **infarctus du myocarde**, communément appelé une crise cardiaque (Institut de Cardiologie de Montréal, s. d.). En cas de durcissement des plaques d'athérome, on assiste à la réduction du diamètre des artères coronaires (Figure 4) et par conséquent la baisse de l'apport sanguin au myocarde, créant ainsi une douleur ou un inconfort à la poitrine appelé **angine**. À ce jour, il n'existe pas de traitement curatif contre les coronaropathies (Santé Canada, 2017). Toutefois, les interventions chirurgicales, la modification des habitudes de vie et la prise des médicaments telle que les antiplaquettaires peuvent ralentir sa progression (Santé Canada, 2017)

## 2.2. Les médicaments antiplaquettaires

Les médicaments antiplaquettaires constituent un groupe de médicaments utilisés dans le but d'empêcher la formation d'amas de plaquettes autour des plaques d'athéromes (Bailey et al., 2024; Lordkipanidzé et al., 2011). Cette classe de médicaments est donc très souvent utilisée chez des personnes souffrant de maladies coronariennes. Elle constitue donc à ce jour la pierre angulaire dans la prévention secondaire d'événement ischémique aiguë (Alkhalil, 2021; Collet et al., 2021). Par leur fonction d'inhibition de la formation des caillots sanguins, les médicaments antiplaquettaires permettent la diminution de façon importante des risques d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'infarctus du myocarde et de mortalité de cause vasculaire (Lordkipanidzé et al., 2011). Chez les personnes souffrant de maladie coronarienne, une prise quotidienne d'antiplaquettaires, entraîne la diminution des événements ischémiques aigus de 25 % (British Medical Journal, 2002; David B Jack, 1997; Lordkipanidzé et al., 2011). Comme mentionné plus haut, les antiplaquettaires sont des médicaments utilisés dans le but d'empêcher la formation des amas de plaquettes. Au Canada, les antiplaquettaires utilisés sont les suivants (Santé Canada, 2017) :

- l'acide acétylsalicylique;
- le clopidogrel;
- le prasugrel; et
- le ticagrelor.

## **2.2.1 L'acide acétylsalicylique (AAS)**

L'acide acétylsalicylique, encore appelé aspirine, est le médicament antiplaquettaire le plus ancien, le plus connu et le plus utilisé (Lordkipanidzé et al., 2011).

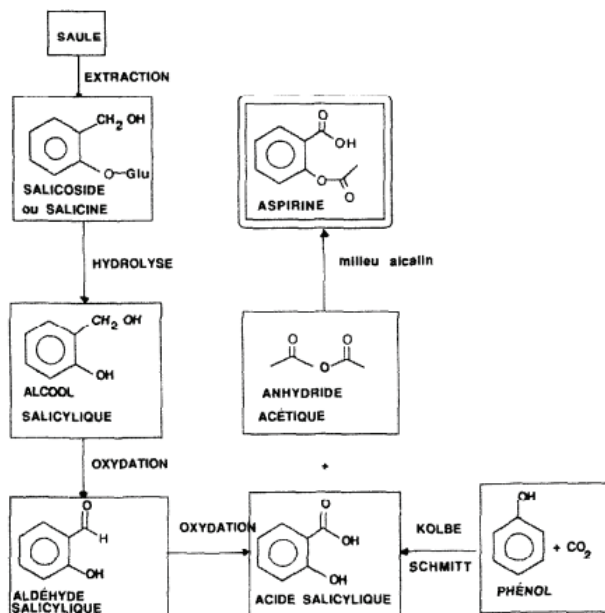
### **2.2.1.1 Histoire de sa découverte à sa commercialisation**

L'acide acétylsalicylique est une molécule qui n'existe pas dans la nature, car elle est préparée par synthèse chimique (Chast, 2017). Historiquement, elle présente des similarités avec la salicine qui est une substance naturelle issue de différents végétaux telle que le saule blanc et la Reine-des-prés, tandis que l'acide acétylsalicylique a été développé comme un dérivé synthétique inspiré par les propriétés médicinales de l'écorce de saule et de l'acide salicylique. Le saule a été utilisé de façon thérapeutique pour soulager les douleurs et les inflammations pendant plus de 3500 ans (Desborough et Keeling, 2017; Soodi et al., 2020). Dans le but de pousser ses connaissances sur l'écorce de saule, un révérend nommé Edward Stone au XVIII<sup>e</sup> siècle, a mis en évidence les propriétés fébrifuges sur une cinquantaine de paroissiens (Montinari et al., 2019). Les propriétés antirhumatismal du saule étaient donc connues depuis plus de soixante ans quand son principe actif (salicine) a été découvert (Chast, 2017). En 1828, Johann Büchner a réalisé l'extraction de la salicine et l'a obtenue sous forme de cristaux de couleur paille. C'est donc en 1829 que Pierre-Joseph Leroux a raffiné le procédé d'extraction en faisant bouillir une décoction de saule afin d'évaporer à sec l'extrait aqueux (Louis Joseph Gay-Lussac, 1830). Ce procédé a permis d'obtenir une salicine parfaitement blanche qui a été utilisée par Raffaele Piria pour isoler l'acide acétylsalicylique par dégradation acide; suite à quoi l'acide salicylique fut synthétisé plusieurs fois, mais jamais exploité (Chast, 2017; Lévesque et Lafont, 2000). Ainsi, l'acide acétylsalicylique a été synthétisé pour la première fois dans sa forme brute par le chimiste français Charles Gerhardt en 1853 (Chast, 2017). Il avait publié cette synthèse en langue allemande tout en déposant un brevet qui n'aura jamais été exploité, car son composé était impur et thermolabile (Chast, 2017).

En 1894, un pharmacien nommé Félix Hoffman a été recruté par les laboratoires Bayers sous la direction d'Arthur Eichengrün. Ce dernier avait décidé de reprendre les travaux oubliés de Gerhardt en automne 1897 (Lévesque et Lafont, 2000), et a retrouvé facilement la méthode de synthèse de l'acide acétylsalicylique qui consistait à chauffer pendant trois

heures deux parties d'acide salicylique et trois parties d'anhydride acétique pour obtenir le produit de condensation recherché (Figure 4). C'est finalement en 1899 que la molécule a été commercialisée. Le mécanisme d'action de l'acide acétylsalicylique a été élucidé 70 ans plus tard par un pharmacologue du nom de John Vane, par inhibition de la production des prostaglandines (Lévesque et Lafont, 2000). L'aspirine a été utilisée originalement comme agent antipyrétique et anti-inflammatoire, mais ses propriétés antiplaquettaires l'ont rendue utile dans la prévention des maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires (Montinari et al., 2019).

**Figure 4:** Étapes de synthèse du saule à l'aspirine.



Note. Tiré de « L'aspirine à travers les siècles: Rappel historique » par Lévesque, H. et Lafont, O. La Revue de médecine interne, 21, S8-S17. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0248-8663\(00\)88720-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0248-8663(00)88720-2). ©Elsevier. Reproduit avec permission.

### 2.2.1.2 Acide acétylsalicylique et maladies coronariennes

Selon la littérature, il est bien connu qu'en plus d'être un antiagrégant plaquettaire, l'acide acétylsalicylique possède également des propriétés analgésiques, antipyrétique et

anti-inflammatoire (Belhomme et al., 2017). Cependant, dans le cadre de ce projet de recherche, c'est sa fonction antiagrégant plaquettaire qui est visée.

C'est en 1971 que John Vane a découvert le rôle de l'aspirine dans la prévention des accidents cardiovasculaires par son action sur les enzymes de régulation de la production de prostaglandine (Ricciotti et FitzGerald, 2021). En 1978, l'effet cardiovasculaire de l'aspirine a été démontré lors d'une première étude randomisée à grande échelle effectuée par le Groupe d'étude Coopératif canadien (CCSG) (Canadian Cooperative Study Group, 1978). Dans cette étude, 585 patients ayant eu un accident vasculaire cérébrale (AVC) ont reçu de l'aspirine ou du sulfinpyrazone. Puis ils ont été suivis pendant 26 mois. Les principaux résultats de cette étude ont démontré que l'aspirine avait réduit de 31 % le risque d'AVC ou de décès (Canadian Cooperative Study Group, 1978). Depuis, de nombreux essais cliniques et méta-analyses ont ensuite montré l'effet bénéfique de l'aspirine. Quelques-unes sont présentées ci-dessous :

Une étude randomisée à double insu, contrôlée par placebo (**ISIS-2** (*second international study of infarct survival*)) a inclu 17 187 patients hospitalisés dans 417 centres médicaux et répartis dans 16 pays différents. L'objectif était d'évaluer l'efficacité de la streptokinase intraveineuse (1,5 MU (Million d'Unités) en 1 heure), de l'aspirine (160mg/jour pendant 1 mois) ou des deux dans la survie à long terme après un infarctus du myocarde. Les résultats ont démontré une réduction de la mortalité vasculaire de 23 % chez les patients traités à l'aspirine contre 25 % chez ceux traités à la streptokinase. L'aspirine en association avec la streptokinase réduisait de 42 % le risque de mortalité vasculaire (ISIS-2 Collaborative Group<sup>1</sup>, 1988).

Une étude multicentrique canadienne a également été menée dans sept hôpitaux universitaires pour évaluer les effets de l'aspirine et du sulfinpyrazone chez les patients souffrant d'angine instable (Cairns et al., 1985). Elle incluait 555 patients répartis en quatre groupes: aspirine seule (325 mg quatre fois par jour), sulfinpyrazone seule (200 mg quatre fois par jour), les deux médicaments combinés, ou aucun traitement. Les patients ont été suivis pendant une durée moyenne de 18 mois. Les résultats ont démontré que l'aspirine réduisait le risque de décès cardiaque et d'infarctus du myocarde non mortel de 51 %. De plus, l'étude a démontré que l'utilisation de l'aspirine ou en association avec le

sulfapyrazone permettait de réduire le risque de décès cardiaque de 71 % (Cairns et al., 1985). Ces résultats suggèrent, donc, que l'aspirine peut être utilisée efficacement dans le traitement de l'angine instable.

Les bienfaits de l'acide acétylsalicylique (AAS) en prévention secondaire de la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ont également été montrés dans l'Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002) (British Medical Journal, 2002). Il s'agit d'une méta-analyse des données provenant 287 études comparant un traitement antiplaquettaire à un traitement témoin ou un traitement antiplaquettaire à un autre chez des patients à haut risque. Comparativement au placebo, le traitement par l'AAS a permis de réduire de 36 le nombre d'événements vasculaires graves par 1000 patients/année chez les personnes ayant déjà subi un infarctus du myocarde et de 36 par 1000 patients/année chez ceux qui avaient des antécédents d'AVC. Chez les patients atteints d'une maladie artérielle périphérique, comparativement au placebo, l'AAS a permis de réduire de 23 % le risque d'événements vasculaires graves. Des réductions similaires du risque ont aussi été observées chez des patients qui présentaient des problèmes d'angine de poitrine stable ou instable (British Medical Journal, 2002).

### **2.2.1.3 Indications et contre-indications cliniques**

#### **Indications**

L'acide acétylsalicylique à faible dose quotidienne peut être utilisé dans les cas suivants (Santé Canada, 2012):

- le soulagement des douleurs, des fièvres et de l'inflammation associées à divers états, dont grippe, rhume de cerveau, lombalgies, cervicalgies, dysménorrhée, mal de tête, mal de dents, entorses et foulures, fractures;
- le soulagement des migraines et des symptômes associés à la phonophobie et la photophobie;
- pour empêcher ou réduire l'agrégation plaquettaire et prévention des complications associées à la formation des caillots sanguins;

- pour prophylaxie de la thromboembolie veineuse après une arthroplastie totale de la hanche.

### **Contre-indications**

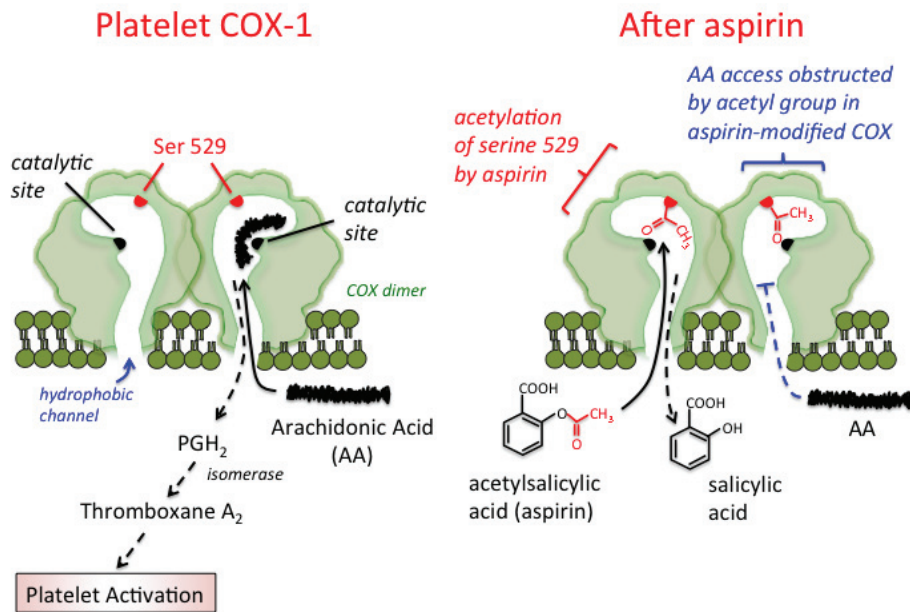
L'aspirine est contre-indiquée en cas de (Santé Canada, 2012) :

- l'hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou à l'un des ingrédients de la préparation.
- la réaction bronchospastique chez une personne, une urticaire généralisée, une rhinite sévère ou un œdème laryngé précipités par l'AAS ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- un ulcère gastro-intestinal aigu ou antécédent d'ulcère gastro-intestinal
- une coagulopathie
- des troubles pour lesquels il existe déjà un risque de saignement (par ex. l'hémophilie, la télangiectasie et la maladie de von Willebrand).
- de l'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque congestive active ou grave et
- pendant le dernier trimestre de la grossesse, car l'aspirine étant un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines peut exposer le fœtus à une toxicité cardiopulmonaire ou à un dysfonctionnement rénal.

#### **2.2.1.4 Mécanisme d'action**

La cible principale de l'aspirine est la cyclooxygénase (COX). La COX permet de catalyser la formation de prostaglandines à partir de l'acide arachidonique. Les prostaglandines agiront par la suite comme des médiateurs chimiques en favorisant la vasoconstriction, l'agrégation des plaquettes et l'inflammation. Cette enzyme existe en trois isoformes : COX-1, COX-2 et COX-3. L'aspirine agit en acétylant spécifiquement le groupe hydroxyle d'un résidu de sérine (Ser 529) situé à l'extrémité C de l'enzyme (Figure 5) (PharmWiki, 2023). Cela crée un groupe volumineux sur l'oxygène Ser 529, ce qui bloque efficacement l'accès de l'acide arachidonique au site de liaison actif. Cette inhibition est irréversible, ce qui signifie que l'aspirine inhibe durablement la COX (PharmWiki, 2023).

**Figure 5** : Action de l'aspirine sur la COX.



Note. Tiré de Aspirine par *Tulane University School Of Medicine*.  
<https://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/lib/exe/detail.php/aspirinmoa.png?id=aspirin>. ©  
Craig W.Clarkson. Reproduite avec permission.

### 2.2.1.5 Événement indésirable

Les événements indésirables pouvant être causés par l'acide acétylsalicylique sont répertoriés dans le Tableau 2 (Santé Canada, 2012). Au moins 1% des patients ayant pris ce médicament présentent les EI suivants :

**Tableau 2** : Événements indésirables associés à l'acide acétylsalicylique

Troubles	Événement indésirable
<b>Gastro-intestinal</b>	Diarrhée, Vomissement, Méléna, Hématémèse, Nausée, Brûlure d'estomac, Dyspepsie
<b>Oreille</b>	Acouphène, Vertige, Étourdissement
<b>Dermatologique et hypersensibilité</b>	Urticaire, Asthme, Œdème, Rhinite, Prurit, Congestion nasale
<b>Hémorragie</b>	Hémorragie périopératoire, génito-urinaire et gingivale. Hématome, Épistaxies, hémorragie cérébrale et du tractus gastro-intestinal
<b>Hématologie</b>	Thrombocytopénie, Leucopénie, Anémie, Purpura
<b>Divers</b>	Somnolence, Transpiration, Soif

### 2.2.2 Le clopidogrel

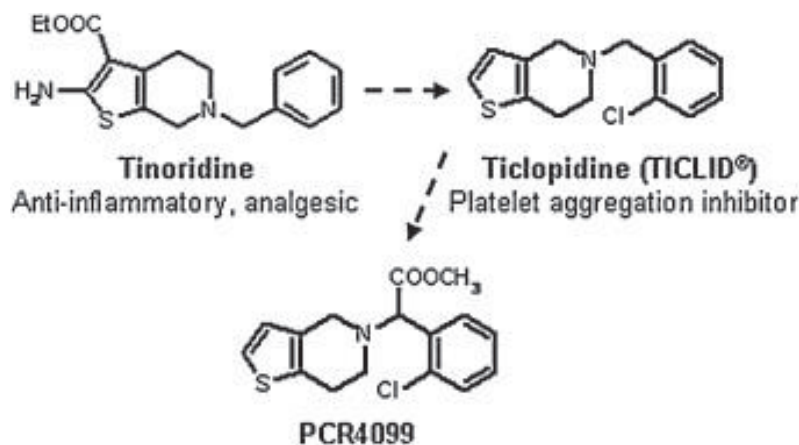
Le clopidogrel est un antiplaquettaire oral utilisé en appoint dans le traitement de l'infarctus du myocarde (Gros, 2016). Lorsqu'il est prescrit en association avec l'aspirine, il permet le traitement ou l'empêchement de l'aggravation de douleurs thoraciques, de maintenir ouvert les vaisseaux sanguins et prévenir la formation des caillots sanguins après une angioplastie, un pontage coronarien, la pose d'une endoprothèse cardiaque, etc. (Gros, 2016). Commercialisé sous le nom Plavix par *Sanofi et Bristol-Myers Squibb*, il a été, en 2010, le deuxième médicament le plus vendu au monde avec environ 9,4 milliards de dollars de vente mondiale (Maffrand, 2012)..

#### 2.2.2.1 Histoire du clopidogrel, de sa découverte à sa commercialisation

Le clopidogrel appartient à la famille des thiényridines qui s'apparente à la ticlopidine (Maffrand, 2012). En 1972, le Dr Fernand Eloy a décidé de rechercher de nouveaux anti-inflammatoires qui s'apparentent à la tinoridine, un composé de thiényridine. Après un certain nombre de tests réalisés *in vivo* ou *ex vivo*, chez les rongeurs, le Dr Fernand Eloy a réalisé qu'aucune des molécules synthétisées ne présentait

des propriétés anti-inflammatoires, mais que certaines présentaient des propriétés antiplaquettaires et antithrombotiques inattendues (Maffrand, 2012). À la suite de cela, l'un des composés les plus actifs (ticlopidine) trouvés parmi les molécules synthétisées a été rapidement sélectionné, développé et mise sur le marché en 1978 en France sous le nom de Ticlid (Maffrand, 2012). Plusieurs essais cliniques ont ensuite démontré l'efficacité de la ticlopidine chez des patients présentant des risques élevés d'événements thrombotiques (Maffrand, 2012). Le clopidogrel a ensuite été commercialisé internationalement sauf aux États-Unis, puisqu'il n'a atteint le marché qu'en 1991(Maffrand, 2012). Quelques mois après sa commercialisation en France, des événements indésirables graves associés à ce médicament ont été enregistrés; notamment des leucopénies, thrombocytopénies, agranulocytoses et pancytopénies (Maffrand, 2012). Depuis, des milliers d'analogues ont été synthétisés et huit ont été testés chez des volontaires sains. Toutefois, seul un analogue, le (PCR4099) (Figure 6) s'est avéré mieux toléré que la ticlopidine (Maffrand, 2012).

**Figure 6 :** De la tinoridine à la ticlopidine et PCR4099.

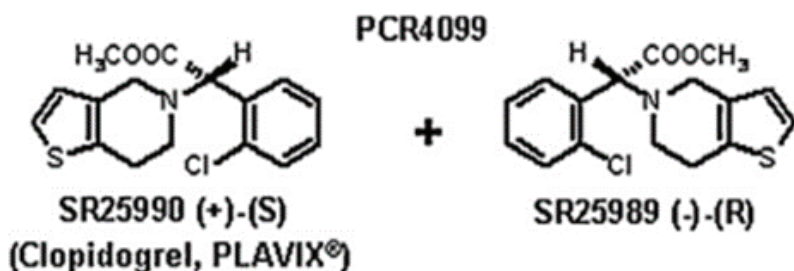


Note. Tiré de « The story of clopidogrel and its predecessor, ticlopidine: Could these major antiplatelet and antithrombotic drugs be discovered and developed today? » Par Maffrand, J.-P.2012/08/01/. *Comptes Rendus Chimie*, 15(8), 737-743. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.crci.2012.05.006>. ©Elsevier. Reproduit avec permission.

Le PCR4099 (Figure 7) est un mélange de deux isomères séparés afin d'évaluer leurs activités et toxicités respectives au vu des premiers EIG de la ticlopidine (Maffrand, 2012). Suite à cela, il a été découvert que seul l'isomère dextrogyre (S) (Clopidogrel) avait

des propriétés antiplaquettaires; cela a conduit en 1987 à l'arrêt des études précliniques du PCR4099 racémique et au développement du clopidogrel sous forme d'hémisulfate (Maffrand, 2012). Après dix années d'étude préclinique et de développement, le clopidogrel a finalement été commercialisé en 1998 (Maffrand, 2012).

**Figure 7:** Le PCR4099



Note. Tiré de « The story of clopidogrel and its predecessor, ticlopidine: Could these major antiplatelet and antithrombotic drugs be discovered and developed today? » Par Maffrand, J.-P.2012/08/01/. *Comptes Rendus Chimie*, 15(8), 737-743. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.crci.2012.05.006>. ©Elsevier. Reproduit avec permission.

### 2.2.2.2 Clopidogrel et maladies coronariennes

Pour démontrer sa fonction antiplaquettaire, le clopidogrel nécessite une bioactivation de son métabolite actif (Zhang et al., 2009). Appartenant à la famille des thiénopyridine et étant le premier inhibiteur de la P2Y12 (récepteur purinergique de type 12), le clopidogrel joue un rôle très important dans le traitement des maladies cardiovasculaires (Patti et al., 2020). Avant d'être commercialisés, de nombreux essais cliniques ont été effectués sur le clopidogrel afin d'évaluer les risques et bénéfices (par ex. essai CAPRIE, essai CURE etc)(CAPRIE Steering Committee, 1996; S Yusuf, 2001).

**Essai CAPRIE** (*Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events*) : il s'agit d'une étude internationale dont l'objectif était de suivre pendant une durée de 1 à 3 ans l'efficacité du clopidogrel et de l'aspirine chez les patients souffrant de maladie vasculaire athérosclérose diviser en trois sous-groupes (c-à-d patients avec AVC ischémique récent, patients avec infarctus du myocarde récent et patients avec maladie

artérielle ischémique symptomatique). L'essai comprenait 19 185 patients et avait une durée de suivi moyenne de 1,91 an. Les résultats de cette étude ont démontré que les patients traités par le clopidogrel présentaient un risque annuel de 5,32 % d'AVC ischémique, d'infarctus du myocarde ou de mort vasculaire comparé à 5,83 % chez ceux traités par l'aspirine. Cela a également démontré une baisse statistiquement significative du risque relatif ( $P=0,043$ ) de 8,70 % en faveur du clopidogrel (Intervalle de confiance (IC) à 95 % 0,3-16,5). Cela a permis de conclure sur l'efficacité de l'administration à long terme du clopidogrel chez des patients atteints de maladies vasculaires artérioscléreuses (CAPRIE Steering Committee, 1996).

**L'essai CURE** (*Clopidogrel in unstable angina to prevent Recurrent Events*) : il s'agit d'une étude qui a administré pendant 3 à 12 mois, le clopidogrel (300 mg immédiatement, suivis de 75 mg une fois par jour) (6 259 patients) ou un placebo (6 303 patients) en plus de l'aspirine. Tous les patients étaient atteints de syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST (S Yusuf, 2001). Cette étude a démontré que le traitement combiné de clopidogrel et d'aspirine entraînait plus d'infarctus du myocarde, de décès d'origine vasculaire et d'accident vasculaire cérébral que le traitement placebo + aspirine (9,3 % contre 11,4 %,  $p < 0,001$ ) (Rezkalla et Benz, 2003; S Yusuf, 2001). Une réduction statistiquement significative d'ischémie réfractaire ou sévère et d'insuffisance cardiaque a également été observée chez les patients traités au clopidogrel (risque relatif, 0,86 ; IC 95 %, 0,79 à 0,94 ;  $P < 0,001$ ). Bien qu'un risque élevé d'hémorragie majeure a été observé chez les patients traités au clopidogrel (risque relatif, 0,86 ; IC 95 %, 0,79 à 0,94 ;  $P < 0,001$ ), ces résultats ont permis de démontrer que le clopidogrel avait des effets bénéfiques dans le traitement du syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST (S Yusuf, 2001).

### **2.2.2.3 Indications et contre-indications cliniques**

#### **Indications**

Le clopidogrel peut être prescrit en cas de (Santé Canada, 2023) :

- 1) **Syndrome coronarien aigu** : lorsqu'il est associé avec l'acide acétylsalicylique, le clopidogrel permet la prévention secondaire et à long terme des événements athérotrombotiques chez les patients atteints d'angine instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q.
- 2) **Infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébrale** : Le clopidogrel permet également la prévention secondaire d'événements athérotrombotiques chez patients atteints d'infarctus du myocarde, de maladie artérielle périphérique établie ou d'athérosclérose attestée par un AVC.

### **Contre-indications**

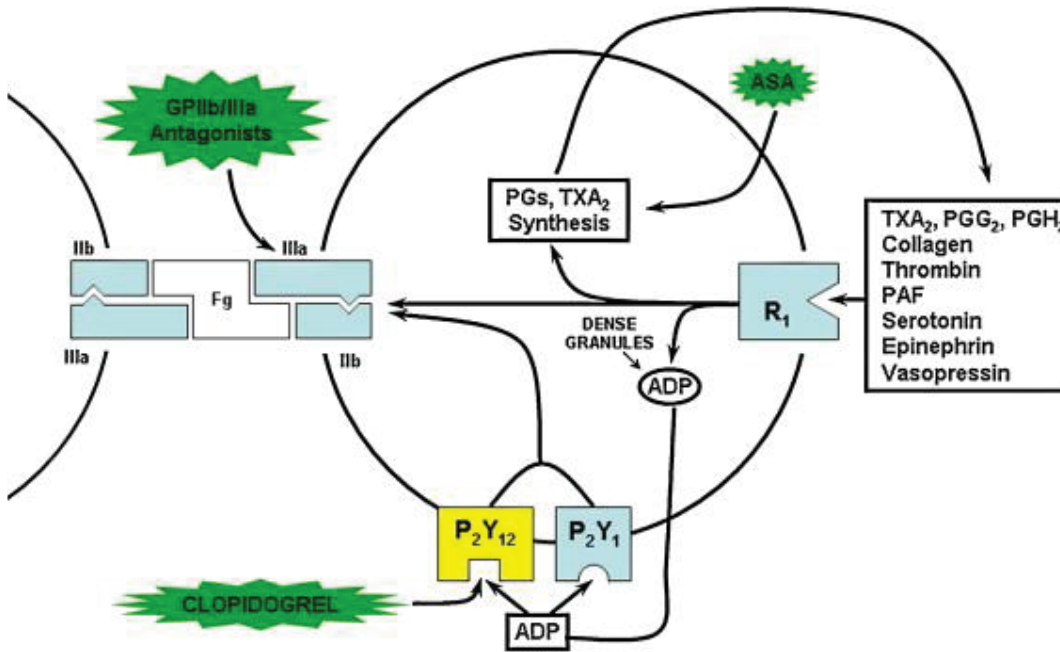
Le clopidogrel est contre-indiqué chez des patients qui présentent :

- une hypersensibilité à ce médicament;
- une d'hémorragie active;
- des troubles hépatiques (Santé Canada, 2023).

#### **2.2.2.4 Mécanisme d'action**

Le mécanisme d'action du clopidogrel est différent de celui des autres inhibiteurs plaquettaires comme l'aspirine. Il est connu pour être un puissant inhibiteur de l'agrégation plaquettaire induite par l'adénosine diphosphate (ADP) (Alkhalil et al., 2022). Il peut également être associé à l'aspirine pour une meilleure efficacité (Saha et al., 2008).. Son métabolite actif a été isolé et caractérisé en 2000. Il a été découvert qu'il cible le récepteur P2Y12 de l'ADP sur les plaquettes (Pereillo et al., 2002; Savi et al., 2000). Afin que son métabolite actif soit synthétisé, le clopidogrel est métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 du foie (Savi et al., 2001). Ce processus génère la substance active du clopidogrel qui inhibe de façon irréversible et sélective la fixation de l'ADP sur son récepteur P2Y12 (Savi et al., 2001). Ainsi, l'activation du complexe GPIIb/IIIa et indirectement l'agrégation plaquettaire ne pourront être activées (Figure 8). (Maffrand, 2012).

**Figure 8:** Mécanisme d'action du Clopidogrel



Note. Tiré de « The story of clopidogrel and its predecessor, ticlopidine: Could these major antiplatelet and antithrombotic drugs be discovered and developed today? » Par Maffrand, J.-P.2012/08/01/. *Comptes Rendus Chimie*, 15(8), 737-743. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.crci.2012.05.006>. ©Elsevier. Reproduit avec permission.

### 2.2.2.5 Événements indésirables

Après sa commercialisation, il a été rapporté qu'au moins 1% des patients ayant pris du clopidogrel présentent plusieurs événements indésirables parmi lesquels (Tableau 3) (Santé Canada, 2023) :

**Tableau 3 : Événements indésirables associés au clopidogrel**

<b>Classe de système ou d'organe</b>	<b>Événement Indésirable</b>
Troubles sanguins et du système lymphatique	Agranulocytose, pancytopénie, hémorragie gastro-intestinale, intracrânienne, oculaire, et musculosquelettique. épistaxis, hématome.
Troubles cardiovasculaires	Hypertension, syndrome de Kounis.
Troubles gastro-intestinaux	Ulcère duodéal, gastrique ou gastroduodéal.
Troubles hépatiques et biliaires	Bilirubinémie, augmentation des enzymes hépatiques.
Troubles musculosquelettiques et osseux	Arthralgie, arthrite, myalgie.
Troubles neurologiques	Altération du goût, agueusie.
Troubles psychiatriques	Confusion, hallucinations.
Troubles des fonctions rénales et urinaires	Glomérulopathie, créatininémie élevée.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Bronchospasme, pneumonie interstitielle, pneumonie à éosinophile.
Troubles cutanés et sous-cutanés	Éruptions maculopapuleuses, érythémateuses ou exfoliatrices, urticaire, prurit, œdème de Quincke, éruptions bulleuses, syndrome de Stevens-Johnson.
Troubles vasculaires	Vascularite.
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Ménorragies.

### 2.2.3 Le ticagrelor

#### 2.2.3.1 Histoire de sa découverte moléculaire

Appartenant à la famille des cyclopentyl-triazolo-pyrimidine, le ticagrelor (AZD6140) est le premier antagoniste disponible par voie orale du récepteur ADP du sous-type P2Y<sub>12</sub> qui inhibe les plaquettes de manière réversible et ne nécessite pas de bioactivation hépatique (Siller-Matula et Jilma, 2010). Il a été spécifiquement conçu pour répondre aux limites des agents antiplaquettaires disponibles tout en maintenant des effets antiplaquettaires comparables ou meilleurs (Nawarskas et Clark, 2011; Sinha, 2012). L'adénosine triphosphate (ATP) antagonise de manière compétitive l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP. Cependant, les propriétés désavantageuses de l'ATP, telles que la faible puissance et la faible stabilité, empêchent son utilisation en tant qu'antagoniste des récepteurs P2Y<sub>12</sub> (Sinha, 2012). Des efforts ont été faits pour formuler des analogues d'ATP avec une plus grande puissance et une plus grande stabilité (Sinha, 2012). Cependant, ces médicaments ont des demi-vies plasmatiques très courtes en raison de la rétention du groupe triphosphate et doivent être administrés par voie intraveineuse. D'autres modifications de ces composés ont conduit à la découverte de l'antagoniste sélectif et stable du récepteur P2Y<sub>12</sub> non-phosphates AZD6140 (Sinha, 2012). La structure de l'ATP a été utilisée comme base pour le développement du ticagrelor, mais il ne contient pas de groupe adénosine, ce qui le rend différent des véritables analogues de l'ATP tels que le cangrelor (Storey, 2011).

#### 2.2.3.2 Ticagrelor et maladies coronariennes

L'efficacité du ticagrelor comme traitement préventif des événements athérotrombotiques a été évaluée dans plusieurs études : l'étude PLATO (*PLATElet inhibition and patient Outcomes*), l'étude PEGASUS TIMI-54 (*Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compare to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54*) et l'étude THEMIS (*Cardiovascular Effects of Ticagrelor Versus Placebo in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*) (Bhatt et al., 2019; Bonaca et al., 2016; James et al., 2009).

**PLATO** : est l'étude centrale du programme d'essais cliniques sur le ticagrélor (James et al., 2009). Elle a été réalisée dans de nombreux centres de recherche internationalement. Cet essai randomisé en double aveugle avait pour but de comparer le ticagrélor (dose de charge de 180 mg, 90 mg deux fois par jour par la suite) et le clopidogrel (dose de charge de 300 à 600 mg, 75 mg par jour par la suite) dans la prévention des événements cardiovasculaires chez 18 624 patients atteints d'un syndrome coronarien aigu avec ou sans sus-décalage du segment ST. Après 12 mois de suivi, des IM, des AVC et des décès d'origine vasculaire sont survenus chez 9,8 % des patients traités au ticagrélor contre 11,7 % chez ceux traités au clopidogrel. Les décès de toute cause ont également été réduits avec le ticagrélor (4,5 % contre 5,9 % avec le clopidogrel ;  $P < 0,001$ ). Il a donc été conclu que le ticagrélor avait un effet bénéfique dans le traitement préventif du syndrome coronarien aigu (Fuller et Chavez, 2012; James et al., 2009; Wallentin et al., 2009).

**L'étude PEGASUR TIMI-54** : est un essai multinational randomisé en double insu dans lequel la bithérapie antiplaquettaire (ticagrélor 60 mg deux fois par jour et AAS) a été comparée à l'intervention contrôle ( placebo et AAS) chez 14 112 patients présentant un antécédent d'Infarctus du myocarde (IM) et de facteurs de risque (Bonaca et al., 2016). Les résultats ont démontré que le ticagrélor diminuait statistiquement significativement le risque d'AVC (rapport de risque, 0,75 ; intervalle de confiance à 95 %, 0,57-0,98 ;  $P = 0,034$ ) par rapport au contrôle chez les patients atteints d'une histoire d'IM (IM entre 1 et 3 ans auparavant) (Bonaca et al., 2016; Pouwels et al., 2018).

**L'étude THEMIS** est un essai randomisé en double insu qui a duré 57 mois où, l'effet du clopidogrel pour la prévention des décès d'origine cardiovasculaire (CV), d'infarctus du myocarde (IM) ou d'accident vasculaire cérébrale (AVC) a été évalué. Ils ont comparé le ticagrélor et un placebo (90 mg deux fois par jour), tous deux associés avec de l'aspirine à faible dose (75-150 mg) chez 19 220 patients atteints de diabète et de maladies coronariennes stables (*A Study Comparing Cardiovascular Effects of Ticagrelor Versus Placebo in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (THEMIS)*, 2013) Les résultats ont indiqué que cette combinaison permet de prévenir les événements athérotrombotiques (décès d'origine CV, IM et AVC; avec un risque relatif de 0,90 Intervalle de confiance à 95 % 0,81 –0,99;  $p = 0,04$ ). Cette combinaison a entraîné une réduction du risque relatif de

10 % et du risque absolu de 0,73 %. Les effets bénéfiques ont été observés principalement dans la réduction des IM et des AVC.

### **2.2.3.3 Indications et contre-indications**

#### **Indications**

Le ticagrelor peut être utilisé en association avec l'aspirine en prévention secondaire de troubles athérombotiques chez les personnes atteintes de syndrome coronarien aigu ou avec des antécédents d'IM depuis moins de un an et présentant un haut risque (Bhatt et al., 2019; Bonaca et al., 2016; Fuller et Chavez, 2012; Pouwels et al., 2018; Santé Canada, 2022b).

Il peut également être utilisé en cas de maladie coronarienne, diabète sucré de type 2 et lors des antécédents d'intervention coronarienne percutanée (ICP). Lorsqu'il est administré en même temps qu'une faible dose d'acide acétylsalicylique (AAS : 75 à 150 mg), le ticagrelor est indiqué pour réduire le risque d'un premier infarctus du myocarde ou d'un accident vasculaire cérébral chez les personnes présentant une maladie coronarienne, un diabète de type 2 et des antécédents d'ICP, qui présentent également un risque élevé de développer un événement athérombotique.

#### **Contre-indications**

Le ticagrelor est contre-indiqué chez les personnes (Santé Canada, 2022b):

- hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation;
- qui présentent une hémorragie active telle qu'un ulcère gastro-duodéal ou une hémorragie intracrânienne;
- qui ont des antécédents d'hémorragie intracrânienne ;
- qui présentent une atteinte hépatique modérée à grave; et
- qui prennent également des inhibiteurs puissants du CYP 3A4 (p. ex. kétoconazole, clarithromycine, néfazodone, ritonavir et atazanavir).

#### 2.2.3.4 Mécanisme d'action

Le ticagrelor a un début d'action rapide et produit une inhibition élevée et constante de l'agrégation plaquettaire avec une variabilité minimale entre les personnes (Storey et al., 2007). Il se lie à un site distinct du site de liaison de l'ADP, provoquant le verrouillage du récepteur dans un état inactif, inhibant ainsi la signalisation de l'ADP et les changements de conformation du récepteur. Contrairement aux autres thiéno-pyridines, le ticagrelor est un antagoniste non compétitif du P2Y<sub>12</sub>, n'entraînant aucune activation du récepteur malgré une concentration accrue d'ADP (Storey et al., 2007).

#### 2.2.3.5 Événements indésirables

Les événements indésirables associés au ticagrelor sont énumérés dans le tableau 4 (Santé Canada, 2022b):

**Tableau 4 :** Événements indésirables associés au ticagrelor

Classe de système ou d'organe	Événements indésirables
Troubles hématologique et lymphatique	Anémie.
Troubles cardiaques	Fibrillation auriculaire et ventriculaire, bradycardie, insuffisance cardiaque, tachycardie ventriculaire, palpitations, angine de poitrine.
Oreille et labyrinthe	Vertige.
Troubles gastro-intestinaux	Nausées, diarrhée, vomissement, constipation, dyspepsie, douleur abdominale.
Troubles vasculaires	Hypertension et hypotension
Hémorragie ou saignement	Épistaxis, contusion, hématome, ecchymose.

Troubles respiratoires	Dyspnée, dyspnée à l'effort
Troubles métabolique et nutritionnel	Diabète, dyslipidémie, hypokaliémie, hypercholestérolémie.

---

## 2.2.4 Le prasugrel

Le prasugrel est une thiényopyridine de troisième génération (Angiolillo et al., 2008). Il a été mis sur le marché européen en 2009 par la Commission européenne pour la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients atteints de syndrome coronarien aigu subissant une intervention coronarienne percutanée (Huber et al., 2009).

### 2.2.4.1 Prasugrel et maladies coronariennes

Plusieurs essais clinique et revue systématiques ont permis d'évaluer l'effet du prasugrel dans la prévention des événements athérothrombotiques :

**L'essai TRITON TIMI 38** : Cet essai clinique randomisée s'est déroulée dans plusieurs pays (États-Unis, Canada, Royaume-Uni, France, Allemagne, Italie et bien d'autres pays) (Wiviott et al., 2007). Dans le but de comparer l'utilisation du prasugrel au clopidogrel, 13 608 patients atteints de syndrome coronarien aigu (SCA) avec une intervention coronarienne percutanée (ICP) ont été randomisés. Les patients ont reçu du prasugrel (dose de charge de 60 mg et une dose d'entretien quotidienne de 10 mg) ou du clopidogrel (dose de charge de 300 mg et une dose d'entretien quotidienne de 75 mg). Ils ont, ensuite, été suivis pendant près de 15 mois (Wiviott et al., 2007). Les résultats ont démontré un taux plus élevé d'IM ou d'AVC et de décès d'origine CV chez les patients traités au clopidogrel comparativement à ceux traités au prasugrel (12,11% contre 9,9% IC=95 %, 0,73 à 0,90 ; P <0,001). En plus de cela, une baisse significative d'IM (7,4% Prasugrel vs 9,7% clopidogrel ; P <0,001), de revascularisation du vaisseau cible (3,7% Clopidogrel vs 2,5% prasugrel ; P <0,001) et une thrombose du stent (1,1% Prasugrel vs 2,4% clopidogrel ; P <0,001) a été observé dans le groupe prasugrel comparativement au groupe contrôle clopidogrel ainsi qu'un taux élevé d'hémorragie potentiellement mortelle dans le groupe prasugrel (1,4 %) contre 0,9 % dans le groupe clopidogrel (P = 0,01). Ces résultats ont, démontré l'efficacité du prasugrel dans le traitement préventif du syndrome

coronarien aigue nécessitant une intervention coronarienne percutanée (Wiviott et al., 2007).

Une revue systématique en 2023 a comparé l'effet du prasugrel et du ticagrelor dans le syndrome coronarien aigu (Shah et al., 2023). Neuf études incluant 94 590 patients ont été répertoriées dans les bases de données MEDLINE et Cochrane central. Parmi elles, le groupe prasugrel comprenait 32 759 patients et le groupe ticagrelor comprenait 61 831 patients. Les résultats de cette étude ont montré que tout comme le ticagrelor, le prasugrel est lui aussi efficace dans la prévention de l'infarctus du myocarde chez les patients atteints de syndrome coronarien aigu (Shah et al., 2023).

Une autre revue systématique dont le but était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du prasugrel à faible dose par rapport au clopidogrel en fonction de la survenue d'événements cardiaques indésirables majeurs et d'hémorragies majeures chez les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu ayant subi une intervention coronarienne percutanée (Wongsalap et al., 2022). Au total, trois essais cliniques randomisés (n=2 884) et cinq études observationnelles (n=30 117) ont été répertoriés dans les bases de données Cochrane central, PubMed et Embase, et inclus dans cette étude. Les résultats n'ont montré aucune disparité significative lors de la méta-analyse des essais cliniques randomisés en ce qui concerne les événements cardiaques indésirables majeurs (RR 0,92, IC à 95 % 0,74 à 1,16) ou l'hémorragie majeure (RR 0,97, IC à 95 % 0,57 à 1,65) entre le prasugrel à faible dose et le clopidogrel. La méta-analyse des études observationnelles n'a montré aucune variation significative en termes d'événements cardiaques indésirables majeurs (RR 1,13, IC à 95 % 0,82 à 1,55) entre les deux groupes. Cependant, à faible dose, le prasugrel était lié à un risque significativement plus élevé d'hémorragie majeure (RR 1,33, IC à 95 % 1,02 à 1,72) (Wongsalap et al., 2022).

## **2.2.4.2 Indication et contre-indications**

### **Indications**

Le prasugrel est un agent alternatif au clopidogrel, avec une plus grande inhibition de l'agrégation plaquettaire que le clopidogrel (O'Gara et al., 2013). En association avec l'acide acétylsalicylique, il est utilisé pour le traitement et la prévention des événements athérothrombotiques chez des patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu se manifestant par une angine instable ou un infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI) et des patients atteints d'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI) pris en charge par une intervention coronarienne percutanée (Santé Canada, 2021a).

### **Contre-indications**

**Les contre-indications sont les suivantes :**

- l'hypersensibilité au prasugrel ou à l'un des composants de la formulation;
- tout saignement pathologique ou antécédent d'accident ischémique transitoire ou d'accident vasculaire cérébral;
- les patients de plus de 75 ans en raison du risque accru de saignement; et
- les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (Santé Canada, 2021a).

## **2.2.4.3 Mécanisme d'action**

Tout comme le clopidogrel, le prasugrel agit par inhibition irréversible des récepteurs P2Y<sub>12</sub> de l'ADP (Santé Canada, 2021a).

## **2.2.4.4 Événements indésirables**

Les EI associés au prasugrel sont présentés dans le tableau 4 (Santé Canada, 2021a; Wiviott et al., 2007).

**Tableau 5 : Événements indésirables associés au prasugrel**

<b>Classe de système d'organe</b>	<b>Événement indésirable</b>
Hématologique et lymphatique	Anémie, thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique thrombotique.
Immunitaire	Hypersensibilité incluant un angioœdème.
Oculaire	Hémorragie oculaire.
Vasculaire	Hématome.
Respiratoire, thoracique et médiastinale	Épistaxis, hémoptysie
Gastro-intestinale	Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie rétropéritonéale, hémorragie rectale, hématochézie, saignement gingival
Peau et tissu sous-cutané	Éruptions cutanées, ecchymose.
Reins et voies urinaires	Hématurie.
Générale et anomalies au site d'administration	Hématome au site de ponction vasculaire, hémorragie au site de ponction.
Lésions, intoxication et complications	Contusion, hémorragie postprocédurale, hématome sous-cutané.

## **Chapitre 3: Travaux de recherche**

Ce chapitre présente le travail de recherche faisant l'objet de ce mémoire. Il a été rédigé sous forme d'article scientifique intitulé *Impact of Vanessa's Law on the reporting of serious adverse events: a retrospective study among antiplatelet users in a tertiary-care cardiology center*.

Ce chapitre présente donc une mise en contexte, l'objectif visé par ce travail de recherche, la méthodologie utilisée, les résultats, une discussion et la liste des références. Les tableaux et les figures ainsi que le matériel supplémentaire sont présentés à la fin. L'article a été formaté selon les exigences du Canadian Journal of Cardiology open access, dans lequel il a été soumis le 20 juin 2024. L'article a été accepté pour publication le 7 septembre 2024. Le lien est le suivant: <http://doi.org/10.1016/j.cjco.2024.09.003>

**Title:** Impact of Vanessa's Law on the reporting of serious adverse events: a retrospective study among antiplatelet users in a tertiary cardiology center

**Authors:**

Laura Blonde Guefack Djiokeng, MSc(c),<sup>1,2</sup>

Shweta Todkar[ORCID ID: 0000-0002-2015-1856], RN, PhD,<sup>2,3</sup>

Sonia Corbin [0009-0008-5632-4481], RN, MSc(c),<sup>2,3</sup>

Maude Lavallée [0000-0002-4895-7595], RN, MSc, PhD(c),<sup>2,3</sup>

Pallavi Pradhan [0000-0003-2278-8815], MSc, PhD(c),<sup>1,2</sup>

Magalie Thibault, BA, MSc,<sup>2</sup>

Marie-Eve Piché[0000-0001-5349-8234], MD, PhD,<sup>2,4</sup>

Julie Méthot [0000-0002-3508-174X], BPharm, PhD,<sup>2,3</sup>

Anick Bérard [0000-0001-7535-5517], PhD,<sup>5,6</sup>

Jennifer Midiani Gonella [0000-0002-3162-6327], RN, PhD,<sup>7</sup>

Fernanda Raphael Escobar Gimenes [0000-0002-5174-112X], RN, PhD,<sup>7</sup>

Rosalie Darveau, PharmD, MSc,<sup>2</sup>

Isabelle Cloutier, BPharm, MSc,<sup>2,3</sup>

Jacinthe Leclerc [0000-0001-5261-2648], RN, PhD,<sup>2,3,8</sup>

**Affiliations:**

<sup>1</sup>Université du Québec à Trois-Rivières, Department of Anatomy, Trois-Rivières, QC, Canada

<sup>2</sup>Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec, QC, Canada

<sup>3</sup>Université Laval, Faculty of Pharmacy, Québec, QC, Canada

<sup>4</sup>Université Laval, Faculty of Medicine, Québec, QC, Canada

<sup>5</sup>Université de Montréal, Faculty of Pharmacy, Montréal, QC, Canada

<sup>6</sup>CHU Ste-Justine, Research Center, Montréal, QC, Canada

<sup>7</sup> Department of General and Specialized Nursing, University of São Paulo at Ribeirão Preto College of Nursing, São Paulo, SP, Brazil

<sup>8</sup>Université du Québec à Trois-Rivières, Department of nursing, Trois-Rivières, QC, Canada

**Word count:**

Abstract: 244 words

Manuscript: 3166 words

**Key words:** Pharmacovigilance, Adverse drug reaction, Adverse drug event, reporting, Antiplatelet drugs, Vanessa's Law.

**Short title:** Impact of Vanessa's Law among antiplatelet users

**Corresponding author:**

Jacinthe Leclerc, RN, PhD, FAHA

Associate Professor, Faculty of Pharmacy, Université Laval

Assistant Professor, Department of Nursing, Université du Québec à Trois-Rivières

Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval

2725 Chemin Sainte-Foy, Québec (Québec) Canada G1V 4G5 | Local Y-3126

Phone: 418-656-8711 x 2564, E-mail: [jacinthe.leclerc@criucpq.ulaval.ca](mailto:jacinthe.leclerc@criucpq.ulaval.ca)

## **Authors' contributions**

**Laura Blonde, Guefack Djiokeng:** drafting of research protocol, literature review, data extraction, drafting of data analysis plan, interpretation of results and drafting of manuscript.

Shwetar Todkar :data analysis, interpretation of results and revision of the article, suggesting modifications to the main author.

Jacinthe Leclerc: study design, analysis, interpretation of results, revision of manuscript.

Maude Lavallée: Data extraction and manuscript revision

Sonia Corbin: Data extraction and manuscript revision

Pallavi Pradhan: Data extraction and manuscript revision

Magalie Thibault: Data extraction and manuscript editing

Marie-Eve Piché: Study design and manuscript revision

Julie Méthot: Study design and manuscript revision

Anick Bérard: study design and manuscript revision

Jennifer Midiani Gonella: study design and manuscript revision

Fernanda Raphael Escobar Gimenes: study design and manuscript revision

Rosalie Darveau: manuscript revision

Isabelle Cloutier: manuscript revision

## Résumé

**Contexte :** Les médicaments antiplaquettaires tels que le clopidogrel, le ticagrelor, le prasugrel et l'acide acétylsalicylique peuvent être associés à un risque d'effets indésirables (EI). La loi de Vanessa a été promulguée pour renforcer la réglementation visant à protéger les Canadiens des effets secondaires liés aux médicaments (déclaration obligatoire des événements indésirables graves [EIG]). **Objectif :** Déterminer si la loi de Vanessa a entraîné une amélioration de la déclaration des EIG chez les utilisateurs d'antiplaquettaires.

**Méthodes :** Une étude rétrospective descriptive a été menée de 01/2018 à 12/2021. 260 adultes utilisateurs d'antiplaquettaires (cohortes : 2018[n=64] ; 2019[n=79] ; 2020[n=73] ; 2021[n=44]) hospitalisés à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie - Université Laval sont inclus. Le diagnostic principal de l'hospitalisation a été codé à l'aide de la Classification internationale des maladies - 10e révision, version canadienne (CIM-10-CA), et les données relatives aux caractéristiques démographiques, à la durée du séjour à l'hôpital, aux médicaments administrés et aux EI ont été extraites. **Résultats:** Les 260 utilisateurs d'antiplaquettaires ont été principalement hospitalisés pour des maladies de l'appareil circulatoire (code CIM-10-CA [I00-I99] ; 2018:75% ; 2019:71% ; 2020:71% ; 2021:77%) ou des maladies de l'appareil respiratoire ([J00-J99], 2018:6% ; 2019:8% ; 2020:4% ; 2021:7%). L'âge médian était de 70 ans. La durée médiane du séjour à l'hôpital était de 3 jours. Parmi les 1 395 EI enregistrés au cours de l'étude, 12 % étaient des EIG. Aucun EIG (ou EI) n'a été signalé à Santé Canada, que ce soit avant ou après la mise en œuvre de la loi de Vanessa. **Conclusion :** Ces résultats fournissent la première image des tendances en matière de déclaration des EIG chez les utilisateurs d'antiplaquettaires au Canada. Il est nécessaire d'étudier la sous-déclaration des EIG, car la mise en œuvre d'une politique obligatoire ne semble pas avoir eu un impact favorable.

## Abstract

**Background:** Antiplatelet drugs such as clopidogrel, ticagrelor, prasugrel and acetylsalicylic acid may be associated with a risk of adverse events (AEs). Vanessa's Law was enacted to strengthen regulations to protect Canadians from drugs-related side effects (mandatory reporting of serious adverse events [SAE]). **Objective:** To determine whether Vanessa's Law has led to an improvement of SAEs reporting among antiplatelet users. **Methods:** Descriptive retrospective study was conducted from 01/2018 to 12/2021. Included are 260 adult antiplatelet users (cohorts: 2018 [n=64]; 2019 [n=79]; 2020 [n=73]; 2021 [n=44]) hospitalized at the Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie - Université Laval. The main diagnostic of hospitalization was coded using the International Classification of Diseases-10<sup>th</sup> revision, Canadian version (ICD-10-CA), and data related to demographic characteristics, hospitalization length-of-stay, drugs administered, and AEs were extracted. **Results:** The 260 antiplatelet users were hospitalized mainly for diseases of the circulatory system (ICD-10-CA code [I00-I99]; 2018:75%; 2019:71%; 2020:71%; 2021:77%) or diseases of the respiratory system ([J00-J99], 2018:6%; 2019:8%; 2020:4%; 2021:7%). The median age was 70 years old. Median duration of hospital stay was 3 days. Among the 1,395 AEs recorded through the study, 12% were SAEs. None of the SAEs (or AEs) was reported to Health Canada, either before or after Vanessa's Law implementation. **Conclusion:** These results provide the first picture of reporting trends for SAEs among antiplatelet users in Canada. Investigation the underreporting of SAEs is needed, as the implementation of a mandatory policy does not seem to have had a favourable impact.

## Introduction

Pharmacovigilance is a scientific discipline that aims at evaluating, comprehending, and preventing adverse events (AEs) associated with medicinal products (Beninger, 2018; Fornasier et al., 2018; Richard, 2022a). An AE is defined as “any untoward medical occurrence in a patient administered a medicinal product and which does not necessarily require to show a causal relationship with the product” (Health Canada, 2018b). AEs constitute one of the main causes of hospitalization in developed countries (Angamo et al., 2016) with a documented rate of AEs-related hospitalization of 8.5% (Laroche et al., 2023). Serious AEs (SAEs) are defined by criteria such as inpatient hospitalization, death, life-threatening situations, permanent functional impairment, and congenital anomalies (Health Canada, 2018b; U.S. Food and Drug Administration, 2023).

In Canada, four antiplatelet drugs (clopidogrel, ticagrelor, prasugrel and acetylsalicylic acid [ASA]) are mainly used in the secondary prevention of ischemic vascular events among patients with atherosclerosis; non-hemorrhagic strokes and acute coronary syndromes (unstable angina and myocardial infarction) (Alkhalil et al., 2022a; Messier & Lapierre, 2012). These antiplatelet agents may be the cause of severe SAEs such as hemorrhage, which may be potentially fatal (Alkhalil et al., 2022a; Martin et al., 2017). Alarming, only 5% of AEs are reportedly communicated to health authorities, raising concerns about monitoring and reporting practices in Canada (Hazell & Shakir, 2006).

The tragic death of 15-year-old Vanessa Young in 2000 due to a drug-related cardiac arrhythmia prompted legislative action (Health Canada, 2019). This death, like many others, could have been potentially avoided if the SAEs associated with this drug had been duly reported to the health authorities. Vanessa's Law, implemented in 2019, mandates healthcare institutions to report SAEs to Health Canada through the MedEffect™ platform of the Canada Vigilance Program, aiming to enhance drug safety and public health (Health Canada, 2018a, 2019).

The objective of this study was to assess the impact of Vanessa's Law on the reporting of SAEs among antiplatelet drugs users in a tertiary cardiology centre. We hypothesized that there would be an increase in the reporting rates of SAEs after *vs.* before

the implementation of Vanessa's Law. This study also explored the type of antiplatelet used on SAEs reporting trends.

## **Method**

### **Study design and period**

This is a descriptive retrospective study carried out over a period of 4 years, from January 2018 to December 2021. This period covers the 24 months preceding and the 24 months following the implementation of Vanessa's Law in Canada, as recommended for this type of design (Jandoc et al., 2015; Wagner et al., 2002).

### **Target population and settings**

Adult antiplatelet users hospitalized at the Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie – Université Laval (IUCPQ-ULaval) were the target population. The IUCPQ-ULaval is a 338-bed tertiary academic hospital specialized in cardiovascular, pulmonary and metabolic diseases (Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec - Université Laval).

### **Eligibility criteria**

All adult patients hospitalized at the IUCPQ-ULaval during the study period and who had taken one or more antiplatelet drugs were eligible. The only exclusion criteria were: 1) not having received antiplatelet medications during their period of hospitalization and, 2) participation in a double-blind randomized clinical trial, for which it would not be possible to collect all the drugs received during the episode of care.

### **Sample size and selection**

This study was a pilot project of a larger study. Therefore, among a database of 500 patients randomly selected by an IUCPQ-ULaval archivist [125 patients in each annual cohort, regardless of drug class, giving a total of 500 patients for the 4 cohorts (2018-2021)], patients who had taken at least one antiplatelet agent were included. This provided

a sample of 260 patients for this study, broken down as follows: 64, 79, 73 and 44 for the 2018, 2019, 2020 and 2021 cohorts respectively.

### **Data source and extraction**

The entire episode of care of the selected patients was investigated from their electronic medical records (EMR), hosted on the Cristal-Net™ platform (Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec - Université Laval). The following data was extracted from EMR to an anonymized research database hosted on the REDCap™ platform (Research Electronic Data Capture).

#### *Demographic Data*

Date of birth and sex of patients were collected as written in the EMR. We calculated the patient's age using date of birth.

#### *Hospitalization-Related Data*

The reasons for justifying the hospital stay were coded with the International Classification of Diseases-10<sup>th</sup> revision, Canadian version (ICD-10-CA) by IUCPQ-ULaval's archivist. The date of admission and discharge were extracted from the EMR used to calculate the length of hospital stay.

#### *Pharmaceutical Products Related Data*

Pharmaceutical medications received during the stay were recorded using generic names, which includes all the medications administered by nurses, anesthesiologists, respiratory therapists, etc.

#### *AEs Related Data*

Incident AEs were extracted from the EMR and coded with the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Merrill, 2008). Among the MedDRA hierarchy, the system organ class (SOC) was used. AEs were considered serious (SAEs) if they met the criteria of Health Canada definition (Health Canada, 2022). An AE is defined as a noxious and unintended reaction to a drug, which does not necessarily have to present a cause-and-effect relationship with the drug treatment (Apté, 2016; Health Canada, 2022). When a

cause-and-effect relationship is established, it is defined as an adverse drug reaction or side effect (Health Canada, 2022). Of importance, an AEs may be considered a side effect, but not all side effects are AEs (Health Canada, 2022). The study of adverse drug reactions with proven causality was out of scope for the current study. Of note, it should be emphasized that formal causality assessment is not required to report AEs or SAEs to Health Canada (Health Canada, 2022).

## **Exposure**

The implementation of Vanessa's Law constitutes the main ecological exposure for this study. Even though the exposure remains ecological, it should be noted that at the IUCPQ-ULaval, to promote compliance with Vanessa's Law requirements, the hospital had organized training for healthcare professionals before the implementation of the Law. Of note, training was not part of this retrospective observational study. In addition, a process involving the pharmacy and the archive department has been established to maximize the chances of reporting SAEs to Health Canada. At IUCPQ-ULaval, the internal procedure requires the use of the form " Loi de Vanessa - Réaction indésirable grave soupçonnée à un médicament, un produit sanguin ou radiopharmaceutique " (CP5988) when an AE/SAE related to a drug occurs. Once the form is completed, it is scanned into the patient's EMR and submitted to Health Canada. A register of these forms is available in the pharmacy department of IUCPQ-ULaval via the "Loi de Vanessa" registry (Comité de pharmacologie : Déclaration obligatoire des réactions indésirables aux médicaments, 2021). The AE/SAE was considered reported to Health Canada if we found the CP5988 form or if there were a mention of the AE/SAE report in the EMR.

## **Outcome**

The main outcomes were the reporting of SAEs that occurred after antiplatelet use and were reported to Health Canada by IUCPQ-ULaval's healthcare professionals.

## **Statistical analysis**

We first extracted from the initial 500 patients all those who had taken at least one antiplatelet agent during their hospital stay (Table 1). Descriptive analyses were performed to characterize the study sample (median, minimum-maximum, proportion) (Table 2,

Supplemental Table S1). We calculated the total number of SAEs and subsequently calculated the annual SAEs reporting rate (Table 3). The SAEs reporting rate was calculated as follows:  $([\text{number of SAEs reported}/\text{number of incidents SAEs}] * 100)$ . To quantify the change in SAEs reporting rates after vs. before the implementation of Vanessa's Law, segmented regression models were planned *a priori* with the following 4 segments: 1) the period before the implementation of the Law (January 1, 2018, to December 15, 2019), 2) during the implementation of the Law (December 16, 2019, to January 15, 2020), 3) after the implementation of Law (January 16, 2020, to March 15, 2020) and finally, 4) the COVID-19 pandemic period (March 16, 2020, to December 31, 2021). Stratifications were also planned *a priori* according to the type of antiplatelet agent, age, sex and year. To assess whether continuous data was normally distributed, the Kolmogorov-Smirnova and Shapiro-Wilk tests were used. Due to the nature of the results, post-hoc power estimated were also performed. Analyses were performed with SPSS (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 29.0. Armonk, NY: IBM Corp.). We used REDCap<sup>TM</sup>, which interfaces seamlessly with SPSS, enabling direct data export.

### **Ethical considerations**

Anonymity was always preserved; the data were coded. Ethic approval was obtained from the ethics committees of the IUCPQ-ULaval research centre and the Université du Québec à Trois-Rivières. As obtaining informed consent was not feasible in the context of this study, the Director of Professional Services of the IUCPQ-ULaval provided authorization to access EMRs.

### **Results**

#### **Proportion of antiplatelet drugs registered by annual cohort**

Table 1 reports the distribution of antiplatelet and non-antiplatelet users through the cohorts (2018-2021). Depending on the cohorts, antiplatelet users selected for this study (n=260) represented 35% to 63% of the initial randomly selected cohort of 500 participants. Table 2 shows that the 260 patients took 380 antiplatelet medications over the study period due to the overlapping nature of the combination therapy in some patients. The most

frequently used antiplatelet was ASA (n=247; 65%), followed by clopidogrel (n=107; 28%) and ticagrelor (n=26; 7%). No patient received prasugrel in our study sample. Prasugrel was not available in Canada between February 2020 and July 2021, and was only available through the Canadian Access Program for users unable to receive ticagrelor or clopidogrel in combination with ASA (Ordre des pharmaciens du Québec, 2020). Supplemental Table S2 shows that the most frequent combination therapy was ASA and clopidogrel (n=93). A total of 117/260 (45%) patients received a combination therapy (Supplemental Table S3).

### **Patients' Characteristics**

As shown in Table 2, patients were predominantly aged over 65 years (70%) and of male sex (64%). The main cause of hospitalization, per the ICD-10-CA coding, was diseases of the circulatory system (ICD-10-CA: I00-I99, 73%). The median age of patients was 70 years old (min-max: 21-96 years) and the median length of hospital stays was 3 days (min-max: 1-15 days).

### **Incident AEs in patients taking antiplatelet agents**

Table 2 shows that there were 1,395 AEs recorded and a median of 4 AEs (min-max: 0-26) per patient. Of the AEs recorded, 166 met seriousness criteria (SAEs). There were 3 cases of death during hospitalization and a total of 236 patients with at least one AEs. Using the MedDRA coding system, we have listed the 10 most frequently encountered AEs (Figure 1), listed all AEs (Supplemental Table S4) and SAEs (Supplemental Table S5 and Supplemental Figure S1). The most frequent incident AEs concerns cardiac disorders (20%) (Figure 1, supplemental Table S4). Figure 2 shows the distribution of AEs recorded by the type of antiplatelet agent. Furthermore, 66% of AEs were recorded in patients who had received ASA during hospitalization, 27% in those who had received clopidogrel and 7% of those who had received ticagrelor.

A 1-way analysis of variance was conducted to compare the rate of AEs for the single-therapy versus the combination therapy groups. Comparisons were made among the single therapy group and the combination-therapy groups. Comparisons were made among

the single-therapy group and the combination-therapy groups (these include the following: ASA, clopidogrel, ticagrelor vs ASA p clopidogrel; ASA p ticagrelor; clopidogrel p ticagrelor; ASA and/or clopidogrel and/or ticagrelor). No significant difference in the rate of AEs between the groups: F-value (1, 258) = 0.035, p = 0.852. The results revealed that the rate of AEs was similar across all groups. Specifically, the mean rate of AEs for single therapy groups was M = 5.42 (SD = 5.449), and for combination therapy groups; M = 5.30 (SD = 4.836). Post hoc comparisons were not conducted as the overall ANOVA results were not significant.

### **Reporting of SAEs to Health Canada**

As shown in Table 3, none (0%) of the SAEs or AEs were reported to Health Canada, either before or after the implementation of Vanessa's Law. A post-hoc power estimate revealed that for each cohort, the study power varied from 94% (in 2021, n=44) to 98% (in 2019, n=80). As we observed a null proportion of SAEs reported to Health Canada, the other *a priori* planned analyses (segmented regression models and stratification) could not be performed.

### **Discussion**

This retrospective study identified 1395 in-hospital AEs, with 12% being SAE. None of these AEs were reported to Health Canada, challenging the assumed positive impact of Vanessa's Law on SAE reporting for antiplatelet drugs. These results contradict the initial hypothesis and aligns with international findings indicating only 5% of AEs are reported to health authorities (Hazell & Shakir, 2006). To our knowledge, this is the first study addressing the SAEs reporting before and after the implementation of a mandatory SAEs reporting policy regarding the class of antiplatelet drugs.

### **Underreporting of SAE before and after Vanessa's Law**

Although the initial hypothesis has not been confirmed by this data, the observed underreporting of AEs is in line with an international systematic review which found that less than 5% of AEs are reported to the health authorities (Hazell & Shakir, 2006). Similarly, another study carried out in 5 hospitals in Norrbotten in Sweden showed an underreporting rate as high as 86% i.e., 14% of reporting (Bäckström et al., 2004). Despite

efforts at the IUCPQ-ULaval to comply with Vanessa's Law, our study detected no reported SAEs, raising questions about the law's effectiveness. After obtaining our results, we ask the IUCPQ-ULaval to have access to the registry “Loi de Vanessa” with all AE/SAE report (CP5988) to Health Canada. A total of 76 reports were included in the registry from December 16, 2019 to December 31, 2021. Annually, the IUCPQ-ULaval records approximately 16,000 hospitalizations, so the AE/SAE reporting represents a proportion of 0.001%. However, none of the AE/SAE collected or the 500 patients in our study were part of the registry. Post-hoc power calculations suggest sufficient study power ( $\geq 94\%$ ), emphasizing the pervasive underreporting of SAEs and AEs to Health Canada.

### **Reporting trends for AE among antiplatelet drugs users**

Making comparisons with existing literature is challenging, due to the lack of similar studies. There have been some studies dealing solely with AEs associated with antiplatelet drugs (Cherepanov et al., 2018; Fahmy et al., 2019). In 2018, the US Food and Drug Administration's AEs reporting system study on 3 antiplatelet drugs observed cardiovascular issues as the most common AEs, consistent with our findings of predominance in cardiovascular disorders (Cherepanov et al., 2018). The study also showed that cardiovascular problems as the most frequently encountered AEs for all 3 antiplatelet agents, i.e., approximately 5398 cardiovascular issues (Cherepanov et al., 2018). This same study, there was also a predominance of cardiovascular disorders (n=281); AEs similar to what we observed in our study sample. The AEs/SAEs identified in our study may not necessarily have been caused solely by antiplatelet drugs or other medications administered. Some of the AEs or SAEs observed in the cohort may be attributed to underlying pathologies, complications related to the primary reason for admission, new diagnoses, other medications, drug-drug interaction and several other factors (Health Canada, 2018b). Also, the assessment of causality i.e., establishing a diagnosis of AE associated with drug use was out of the scope of this study.

### **Causes of under-reporting**

The absence of reported AEs to Health Canada under Vanessa's Law raises concerns. Potential causes include healthcare professionals' lack of awareness or time constraints (Ekman et al., 2012; Tandon et al., 2015). This could also be linked to a lack of

knowledge (Ekman et al., 2012; Sandberg et al., 2022). Even though training was offered before the implementation of Vanessa's Law, maybe healthcare professionals did not attend and does not know about the obligation for healthcare institutions to report SAEs. In the hospital environment, healthcare professionals (especially physicians and nurses) are very often overworked, so this underreporting could also be linked to a lack of available time to report AEs. Some studies reported that the main factors for underreporting were the lack of seriousness of the AEs, the fact that the AEs was an already-known side effect, uncertainty as to the causal link between the AEs and the drug, forgetting to report the AEs and lack of time (Irujo et al., 2007; Tandon et al., 2015). Addressing these barriers is crucial for improving AEs reporting and understanding the real-world benefits and risks of drugs.

### **Strengths and limitations**

This retrospective descriptive study, although is methodologically rigorous and presents novel findings, has limitations. The analysis focused on a specific subgroup of patients who used antiplatelet medications, which may limit the generalizability of the results to a broader population. Additionally, these data come from a single specialized tertiary-care centre, which may affect the generalizability of the results to all hospitals in Canada. The risk of information bias was minimized through standardized data extraction and validation processes. Moreover, we had full access to the patient's hospital stay (medical notes, laboratory results, medication administration forms, etc.). However, the use of hospitalization forms for comorbidities can introduce limits in this type of analysis due to potential inaccuracies or inconsistencies in the recorded data.

### **Implications**

Given the study population's vulnerability (70% aged  $\geq 65$  years old) and the observed AEs, the absence of AEs reporting is concerning. A study in Portugal reported 34% hospitalization and 5.8% fatality among people over 65 years old with AEs, emphasizing the importance of pharmacovigilance reporting in this demographic (Monteiro et al., 2021a). However, this study also showed that 13.6% of these AEs were linked to antithrombotic drugs, the class of drugs to which antiplatelet agents belong. Pharmacovigilance reporting of AEs in the elderly is necessary to enable large-scale

epidemiological studies as well as a better identification of iatrogenic risk factors (Charfi et al., 2012).

## **Conclusion**

Vanessa's Law appears to have little impact on SAE reporting relating to antiplatelet-drugs use in this study. Further research is needed to uncover the causes of underreporting and develop solutions for it, thereby ensuring more robust SAE reporting, and ultimately, enhancing drug-use safety.

**Acknowledgments.** The authors would like to thank for the Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université de Laval for their administrative support and data provision. Laura Blonde Guefack Djiokeng was supported by the Fondation de l'Université du Québec à Trois-Rivières. Marie-Eve Piché is a Junior 1 research scholar from the Fonds de recherche du Québec-Santé (FRQ-S). Jacinthe Leclerc is Junior Scholar 1 of the Fonds de recherche du Québec-Santé (FRQ-S) (2022-2026).

**Funding sources.** This study was funded by the Fondation IUCPQ, the Université du Québec à Trois-Rivières and the Faculty of Pharmacy of Université Laval.

**Patient consent statement.** The authors confirm that patient consent is not applicable to this article. This is a retrospective study obtaining informed consent by each patient was not feasible, the Director of Professional Services of the IUCPQ-ULaval provided authorization to access EMRs of the participants.

## **Disclosures**

**Conflicts of interest.** The authors report no conflict of interest in relation to this study.

**Financial interests.** The authors declare they have no financial interests.

## References

1. Beninger P. Pharmacovigilance: An Overview. *Clin Ther.* 2018;40(12):1991-2004.
2. Richard V. La pharmacovigilance PHARMACOMédical.org: Collège National de Pharmacologie Médicale; 2022 [Available from: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/30-pharmacovigilance/111pharmacovigilance?highlight=WyJwaGFybWFjb3ZpZ2lsYW5jZSJd>].
3. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(4):744-7.
4. Health Canada. Reporting adverse reactions to marketed health products - Guidance document for industry: Government of Canada; 2018 [Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/reports-publications/medeffect-canada/reporting-adverse-reactions-marketed-health-products-guidance-industry/guidance-document.html>].
5. Angamo MT, Chalmers L, Curtain CM, Bereznicki LRE. Adverse-Drug-Reaction-Related Hospitalisations in Developed and Developing Countries: A Review of Prevalence and Contributing Factors. *Drug Saf.* 2016;39(9):847-57.
6. Laroche M-L, Gautier S, Polard E, Rabier M-B, Chouchana L, Lebrun-Vignes B, et al. Incidence and preventability of hospital admissions for adverse drug reactions in France: A prospective observational study (IATROSTAT). *British J of Clinical Pharmacol.* 2023;89(1):390-400.
7. U.S. Food and Drug Administration. What is a Serious Adverse Event? <https://www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverse-event>; 2023 [Available from: <https://www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverse-event>].
8. Messier K, Lapierre M. Les nouveaux antiplaquettaires: brillants et efficaces 2012; 47. Available from: [https://lemedecinduquebec.org/Media/116174/063-066info\\_comprimee0712\\_v2.pdf](https://lemedecinduquebec.org/Media/116174/063-066info_comprimee0712_v2.pdf).
9. Alkhalil M, Kuzemczak M, Bell A, Stern S, Welsford M, Cantor WJ, et al. A practical approach to prescribing antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndromes. *Can Med Assoc J.* 2022;194(17):E620-E31.

10. Martin AC, Houssany-Pissot S, Zlotnik D, Taylor G, Godier A. [Management of the bleeding risk associated with antiplatelet agents]. *Rev Med Interne*. 2017;38(7):467-73.
11. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385-96.
12. Health Canada. Overview of Vanessa's Law and reporting requirements 2019 [Available from: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables/declaration-obligatoire-hopitaux/education/module-1.html>].
13. Health Canada. Canada Vigilance Program: Government of Canada; 2018 [Available from: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/programme-canada-vigilance.html>].
14. Jandoc R, Burden AM, Mamdani M, Lévesque LE, Cadarette SM. Interrupted time series analysis in drug utilization research is increasing: systematic review and recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2015;68(8):950-6.
15. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther*. 2002;27(4):299-309.
16. Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec - Université Laval. Rapports annuels de gestion [Available from: <https://iucpq.qc.ca/fr/institut/documents-institutionnels/rapport-annuel-de-gestion>].
17. Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec - Université Laval. Dossier Clinique Informatisé (DCI) : Bulletin INFO-DCI [Available from: [https://iucpq.qc.ca/fr/institut/qualite-et-performance/dossier-clinique-informatise-DCI#Bulletin\\_INFO\\_DCI](https://iucpq.qc.ca/fr/institut/qualite-et-performance/dossier-clinique-informatise-DCI#Bulletin_INFO_DCI)].
18. Merrill GH. The MedDRA paradox. *AMIA Annu Symp Proc*. 2008;2008:470-4.
19. Health Canada. Overview of Adverse Reaction Reporting for Marketed Health Products - Guidance Document for Industry: Government of Canada; 2022 [updated March 2023]. Available from: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/rapports-publications/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables-produits-sante-commercialises-orientation-industrie.html>.

20. Apté AA. Reporting of adverse events for marketed drugs: Need for strengthening safety database. *Perspect Clin Res.* 2016;7(3):111-4.
21. Comité de pharmacologie : Déclaration obligatoire des réactions indésirables aux médicaments. Bulletin d'information Loi de Vanessa. Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval 2021.
22. Ordre des pharmaciens du Québec. La Dépêche 2020 [Available from: [https://www.opq.org/wp-content/uploads/2020/08/5244\\_38\\_fr-CA\\_0\\_La\\_Depeche\\_12\\_fev\\_2020.html](https://www.opq.org/wp-content/uploads/2020/08/5244_38_fr-CA_0_La_Depeche_12_fev_2020.html)].
23. Bäckström M, Mjörndal T, Dahlqvist R. Under-reporting of serious adverse drug reactions in Sweden. *Pharmacoepidemiol and Drug Saf.* 2004;13(7):483-7.
24. Cherepanov V, Fortmann SD, Hyun Kim M, Marciniak TA, Litvinov O, Mihalev K, et al. Annual adverse event profiles after clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2018;4(2):69-71.
25. Fahmy AI, Mekkawy MA, Abou-Ali A. Evaluation of adverse events involving bleeding associated with oral P2Y12 inhibitors use in the Food and Drug Administration adverse event reporting system. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2019;57(4):175-81.
26. Ekman E, Petersson G, Tågerud S, Bäckström M. Awareness among nurses about reporting of adverse drug reactions in Sweden. *Drug Healthc Patient Saf.* 2012;4:61-6.
27. Tandon VR, Mahajan V, Khajuria V, Gillani Z. Under-reporting of adverse drug reactions: a challenge for pharmacovigilance in India. *Indian J Pharmacol.* 2015;47(1):65-71.
28. Sandberg A, Salminen V, Heinonen S, Sivén M. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions in Finland and Healthcare Professionals' Perspectives on How to Improve Reporting. *Healthcare (Basel).* 2022;10(6).
29. Irujo M, Beitia G, Bes-Rastrollo M, Figueiras A, Hernández-Díaz S, Lasheras B. Factors that Influence Under-Reporting of Suspected Adverse Drug Reactions among Community Pharmacists in a Spanish Region. *Drug Saf.* 2007;30(11):1073-82.
30. Monteiro C, Duarte AP, Alves G. Adverse drug reactions in elderly: a five-year review of spontaneous reports to the Portuguese pharmacovigilance system. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(1):109-18.

31. Charfi R, El Aïdli S, Zaïem A, Kastalli S, Sraïri S, Daghfous R, et al. Adverse drug reactions in older adults: a retrospective study from pharmacovigilance. *Thérapie*. 2012;67(5):471-6.

**Table 1:** *Distribution of antiplatelet and non-antiplatelet users*

<b>Cohorts</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total</b>
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Antiplatelet	64 (51)	79 (63)	73 (58)	44 (35)	260 (52)
Non-Antiplatelet	61(49)	46 (37)	52 (42)	81 (65)	240 (48)
n	125	125	125	125	500

**Table 2:** *Descriptive analyses for sample characterization*

Variables	n=260
<b>Demographic characteristics</b>	
Age (years), median (min-max; IQR)	70 (21-96; 15)
0-64 years old, n (%)	79 (30)
≥65 years old, n (%)	181 (70)
Sex	
Male n (%)	167 (64)
Female n (%)	93 (36)
<b>Hospitalisation</b>	
Reason of hospitalisation (ICD-10-CA)	
Diseases of the circulatory system [I00-I99], n (%)	190 (73)
Diseases of the respiratory system [J00-J99], n (%)	16 (7)
Hospital stays duration (days), median (min-max; IQR)	3 (1-15; 4)
Death during hospitalisation n (%)	3 (1)
COVID-19 diagnosis, n	2
<b>Pharmaceutical products</b>	
Pharmaceutical products, total, n	5364
Pharmaceutical products taken per patient, median (min-max; IQR)	19 (4-53; 10)
<b>AE and SAE characteristics</b>	
AE, total, n	1395
Number of AE per patient, median (min-max; IQR)	4 (0-26; 6)
SAE, Total, n	166
Number of SAE per patient, median (min-max; IQR)	0 (0-7; 1)
Proportion of SAE among all AE, (%)	12

AE: adverse event; COVID-19: coronavirus disease 2019; ICD-10-CA: international classification of diseases-10th revision, Canadian version; IQR: interquartile range; Max: maximum; Min: minimum; SAE: serious adverse event

**Table 3:** *Adverse events reporting rate*

<b>Cohorts</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>
SAE reported to Health Canada (n,%)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
AE reported to Health Canada (n,%)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

AE: Adverse event, SAE: serious adverse event

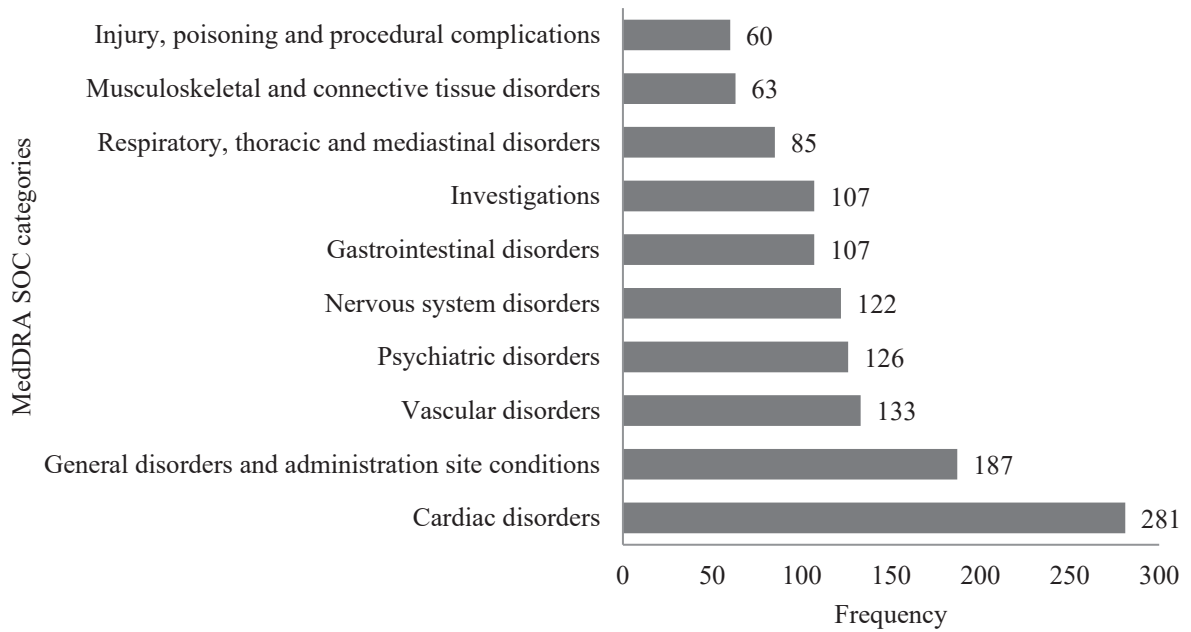
**Table 4:** *Distribution of frequency and proportion of antiplatelet drugs*

<b>Cohorts</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total</b>
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ASA	58 (24)	78 (32)	70 (28)	41 (17)	247 (65)
Clopidogrel	30 (28)	29 (27)	33 (31)	15 (14)	107 (28)
Ticagrelor	5 (19)	7 (27)	9 (35)	5 (19)	26 (7)
Prasugrel	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
<b>Total</b>	<b>93</b>	<b>114</b>	<b>112</b>	<b>61</b>	<b>380</b>

Note. n=260, Total may vary due to combination therapy (n=380).

ASA: Acetylsalicylic Acid

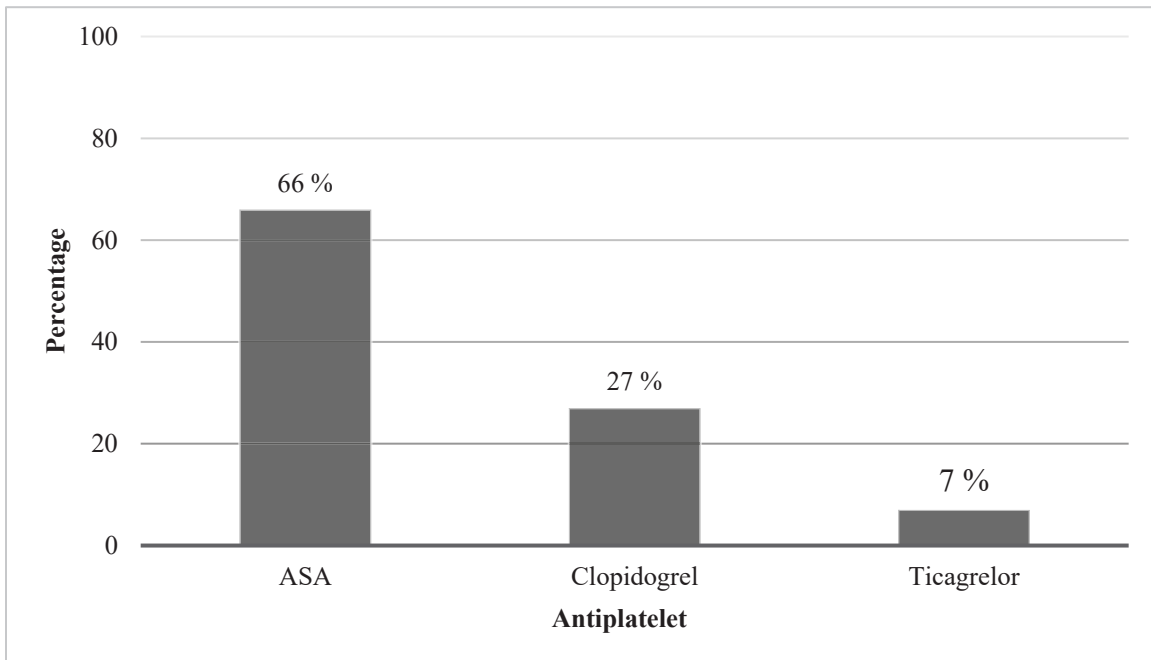
**Figure 1:** List of top 10 recorded AEs coded with the MedDRA SOC



*Note.* Frequency represents the number of AEs recorded for each SOC. Total number of AEs recorded =1395.

AE: adverse event; MedDRA: medical dictionary for regulatory activities; SOC: system organ class

**Figure 2:** Proportion of AEs recorded by type of antiplatelet drug.



*Note.* Total number of AEs for individual antiplatelet drug=2022. The discrepancy observed for not reaching the total AE count of 1395 is due to the overlapping nature of the combination therapy.

AE: adverse event; ASA: acetylsalicylic acid; SAE: serious adverse event

**Supplemental materials**

**Table S1:** Descriptive characteristics of antiplatelet users by cohort

Cohorts	2018				2019				2020				2021			
	<i>n</i>	<i>Median</i> ( <i>min-max</i> )	<i>Mean</i> ( <i>SD</i> )	<i>IQR</i>	<i>n</i>	<i>Median</i> ( <i>min-max</i> )	<i>Mean</i> ( <i>SD</i> )	<i>IQR</i>	<i>n</i>	<i>Median</i> ( <i>min-max</i> )	<i>Mean</i> ( <i>SD</i> )	<i>IQR</i>	<i>n</i>	<i>Median</i> ( <i>min-max</i> )	<i>Mean</i> ( <i>SD</i> )	<i>IQR</i>
<i>Age (years)</i>	64	73 (21-93)	72 (12)	13	79	70 (25-93)	69 (12)	13	73	69 (33-96)	68 (12)	17	44	70 (45-93)	71 (11)	14
<i>Hospital stay (days)</i>	64	3 (1-15)	4 (3)	4	79	3 (1-12)	4 (3)	4	73	4 (1-14)	5 (3)	5	44	3 (1-9)	3 (2)	3
<i>Antiplatelet medication count</i>																
<i>ASA</i>	58	1 (1-1)	1 (0)	0	78	1 (1-1)	1 (0)	0	70	1 (1-1)	1 (0)	0	41	1 (1-1)	1 (0)	0
<i>Clopidogrel</i>	30	1 (1-1)	1 (0)	0	29	1 (1-1)	1 (0)	0	33	1 (1-1)	1 (0)	0	15	1 (1-1)	1 (0)	0
<i>Ticagrelor</i>	5	1 (1-1)	1 (0)	0	7	1 (1-1)	1 (0)	0	9	1 (1-1)	1 (0)	0	5	1 (1-1)	1 (0)	0
<i>Comorbidity count</i>	64	3 (1-10)	4 (2)	3	79	4 (1-9)	4 (2)	2	73	4 (1-10)	4 (2)	3	44	4 (1-9)	4 (2)	4

*ASA: acetylsalicylic acid; IQR= interquartile range; Max: maximum; Min: minimum*

**Supplemental Table S2: Proportion of antiplatelet users by single and combination therapy**

Antiplatelet therapy	Total, n	AE, total, n	Number of AE per patient, median (min-max; IQR)
<b>Single therapy</b>			
ASA	131	710	4 (0-26; 6)
Clopidogrel	10	55	5 (1-11; 5)
Ticagrelor	2	10	5 (2-8)
<b>Combination therapy</b>			
ASA + Clopidogrel	93	481	3 (0-21; 6)
ASA + Ticagrelor	20	127	4 (1-20; 6)
Clopidogrel+ Ticagrelor	1	5	5 (5; 0)
ASA AND / OR Clopidogrel AND/ OR Ticagrelor	3	7	3 (0-4; 0)
<b>Total</b>	<b>260</b>	<b>1395</b>	<b>4 (0-26; 6)</b>

For ticagrelor, the 75th percentile could not be calculated due to the very small sample size (n=2). As a result, the IQR is not reported.

ASA: acetylsalicylic acid; AE: adverse event; IQR: interquartile range; Max: maximum; Min: minimum.

**Supplemental Table S3: Distribution of frequency of antiplatelet drug users by cohort**

<b>Cohorts</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total</b>
<b>Single therapy</b>					
ASA	30	44	32	25	131
Clopidogrel	5	1	2	2	10
Ticagrelor	1	0	1	0	2
Total	36	45	35	27	<b>143</b>
<b>Combination therapy</b>					
ASA + Clopidogrel	24	27	30	12	93
ASA + Ticagrelor	3	6	7	4	20
Clopidogrel+ Ticagrelor	0	0	0	1	1
ASA AND / OR Clopidogrel AND/ OR Ticagrelor	1	1	1	0	3
Total	28	34	38	17	<b>117</b>

Notes: If the patient received three antiplatelets during the hospitalization, it is likely that the combination therapy included ASA + Ticagrelor, which may have been modified to ASA + Clopidogrel, or vice versa. However, it should be noted that specific details about the combined therapy for the three antiplatelets are not available.

ASA: acetylsalicylic acid.

**Supplemental Table S4:** *List of recorded AEs coded with MedDRA System Organ Class (SOC)*

MedDRA SOC	Frequency (%)
Cardiac disorders	281 (20)
General disorders and administration site conditions	187 (13)
Vascular disorders	133 (10)
Psychiatric disorders	126 (9)
Nervous system disorders	122 (9)
Gastrointestinal disorders	107 (8)
Investigations	107 (8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	85 (6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	63 (5)
Injury, poisoning and procedural complications	60 (4)
Renal and urinary disorders	41 (3)
Metabolism and nutrition disorders	34 (2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	18 (1)
Blood and lymphatic system disorders	12 (1)
Eye disorders	8 (1)
Infections and infestations	4 (0)
Reproductive system and breast disorders	3 (0)
Hepatobiliary disorders	3 (0)
Immune system disorders	1 (0)
Congenital, familial and genetic disorders	0

Ear and labyrinth disorders	0
Endocrine disorders	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	0
Product issues	0
Social circumstances	0
Surgical and medical procedures	0

---

*Note.* Frequency represents the number of AEs recorded for each SOC. Total number of AEs recorded for antiplatelet drugs =1395.  
 AE: adverse event; MedDRA: medical dictionary for regulatory activities; SOC: system organ class

**Supplemental Table S5:** *List of recorded SAEs coded with the MedDRA SOC*

MedDRA SOC	Frequency (%)
Cardiac disorders	68 (41)
Vascular disorders	38 (23)
Investigations	13 (8)
Nervous system disorders	8 (5)
General disorders and administration site conditions	7 (4)
Renal and urinary disorders	7 (4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7 (4)
Psychiatric disorders	6 (3)
Metabolism and nutrition disorders	4 (2)
Blood and lymphatic system disorders	3 (2)

Injury, poisoning and procedural complications	3 (2)
Immune system disorders	1 (1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1)
Gastrointestinal disorders	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	0
Eye disorders	0
Infections and infestations	0
Reproductive system and breast disorders	0
Hepatobiliary disorders	0
Congenital, familial and genetic disorders	0
Ear and labyrinth disorders	0
Endocrine disorders	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	0
Product issues	0
Social circumstances	0
Surgical and medical procedures	0

---

*Note.* Frequency represents the number of SAEs recorded for each SOC. Total number of SAEs recorded for antiplatelet drugs =166.  
MedDRA: medical dictionary for regulatory activities; SAE: serious adverse event; SOC: system organ class

**Supplemental Table S6: Descriptive statistics for AE rate by single vs combination therapy**

Antiplatelet therapy	n (%)	M (SD)	Median (min-max; IQR)
<b>Single therapy</b>	143 (55)	5.42 (5.4)	4 (0-26; 5)
<b>Combination therapy</b>	117 (45)	5.30 (4.8)	3 (0-21; 6)
total	260	5.37 (5.1)	4 (0-26; 6)

Single therapy includes ASA, Clopidogrel, Ticagrelor. Combination Therapy includes ASA + Clopidogrel, ASA + Ticagrelor, Clopidogrel+ Ticagrelor, ASA AND / OR Clopidogrel AND/ OR Ticagrelor  
 ASA: acetylsalicylic acid; M: mean; IQR: interquartile range; SD: standard deviation.

**Supplemental Table S7: Analysis of Variance (ANOVA) for AE between groups**

Antiplatelet therapy	df	SS	MS	F	p
<b>Between groups</b>	1	0.933	0.933	.035	0.852
<b>Within groups</b>	258	6929.355	26.858		

\*The significance of  $p > 0.05$ , one-way annova, no significant difference in AE rate between groups.  
 AE: adverse event; df: degrees of freedom; F: F-value; MS: mean square; SS: sum of squares.

**Supplemental Table S8: Tests of Homogeneity of Variances**

AE rate	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
<b>Based on Mean</b>	0.467	1	258	0.495
<b>Based on Median</b>	0.201	1	258	0.654

AE: adverse event; df: degrees of freedom.

**Supplemental Table S9: ANOVA Effect Sizes<sup>a,b,c</sup>**

		Point Estimate	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
AE Count	Eta-squared	.000	.000	.014
	Epsilon-squared	-.004	-.004	.010
	Omega-squared Fixed-effect	-.004	-.004	.010
	Omega-squared Random-effect	-.004	-.004	.010

a. Antiplatelet medication = Antiplatelets

b. Eta-squared and Epsilon-squared are estimated based on the fixed-effect model.

c. Negative but less biased estimates are retained, not rounded to zero.

AE: adverse event.

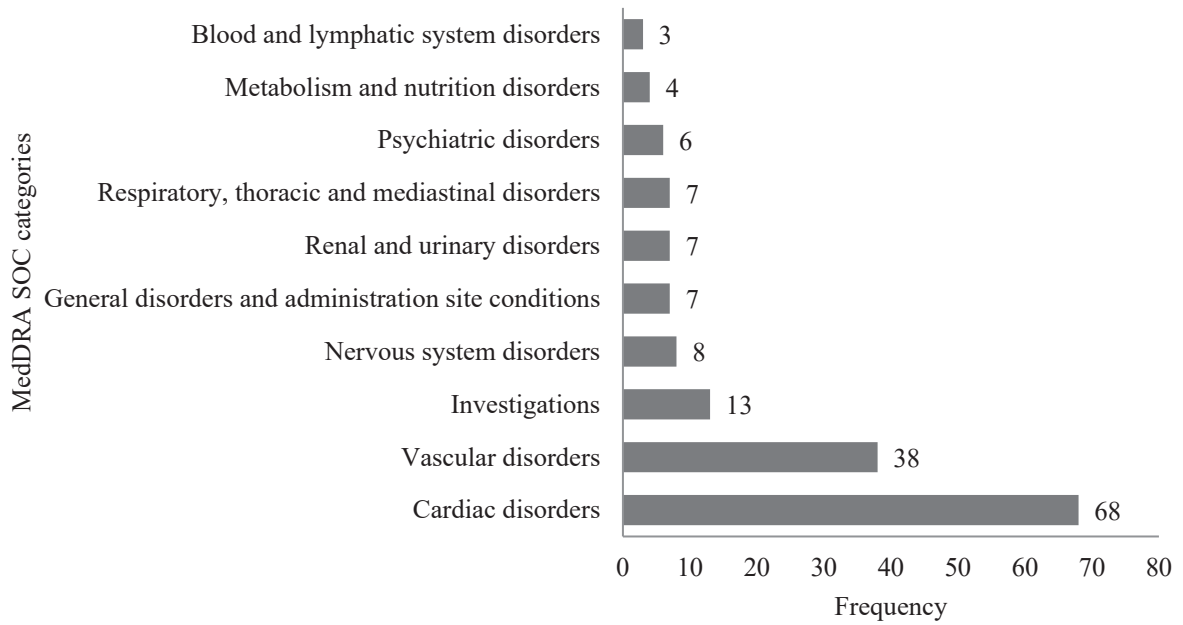
**Supplemental Table S10:** Percentage of antiplatelet users by single and combination therapy

Antiplatelet therapy	Total, n	AE, total, n (%)
<b>Single therapy</b>		
ASA	131	710 (92)
Clopidogrel	10	55 (7)
Ticagrelor	2	10 (1)
Total	143	775
<b>Combination therapy</b>		
ASA + Clopidogrel	93	481 (78)
ASA + Ticagrelor	20	127 (20)
Clopidogrel+ Ticagrelor	1	5 (1)
ASA AND / OR Clopidogrel AND/ OR Ticagrelor	3	7 (1)
Total	117	620
<b>Total</b>	<b>260</b>	<b>1395</b>

Antiplatelet therapy	Total, n	AE, total, n
<b>ASA</b>		
ASA	131	710
ASA + Clopidogrel	93	481
ASA + Ticagrelor	20	127
ASA AND / OR Clopidogrel AND/ OR Ticagrelor	3	7
<b>Total (%)</b>	247	1325
<b>Clopidogrel</b>		
Clopidogrel	10	55
Clopidogrel + ASA	93	481
Clopidogrel+ Ticagrelor	1	5
ASA AND / OR Clopidogrel AND/ OR Ticagrelor	3	7
<b>Total (%)</b>	107	548
<b>Ticagrelor</b>		
Ticagrelor	2	10
Ticagrelor + ASA	20	127
Ticagrelor + Clopidogrel	1	5
ASA AND / OR Clopidogrel AND/ OR Ticagrelor	3	7

<b>Total (%)</b>	26	149
ASA	247	1325
Clopidogrel	107	548
Ticagrelor	26	149
<b>Total</b>	380	2022

**Supplemental Figure S1:** *List of top 10 recorded SAEs using the MedDRA SOC*



*Note.* Frequency represents the number of SAEs recorded for each SOC. Total number of SAEs recorded =166.

MedDRA: medical dictionary for regulatory activities; SAE: serious adverse event; SOC: system organ class

## **Chapitre 4: Discussion**

Le taux EI chez les patients hospitalisés est un indicateur important relié à la sécurité des soins (Baker et al., 2004). Certains effets indésirables peuvent être les conséquences inévitables de la prise de médicaments. Les EI médicamenteux représentent à ce jour un réel problème de santé publique. Il est donc crucial que tout EI indésirable observé suite à la prise d'un médicament soit déclaré. Dans ce projet de maîtrise, nous avons étudié l'impact de la Loi de Vanessa sur la déclaration des EI associés aux antiplaquettaires chez les patients hospitalisés à l'IUCPQ-ULaval. Globalement, elle a permis de dresser le tout premier portrait de tendance de déclaration des EI associés aux médicaments antiplaquettaires au Canada. Nous sommes partis avec une hypothèse de départ selon laquelle on assisterait à une hausse de la déclaration des EI après l'implantation de la Loi de Vanessa comparativement à la période avant cette loi. Il s'agit à notre connaissance de la première étude du genre concernant la classe des médicaments antiplaquettaires au Canada.

Depuis la mise en application de la loi de Vanessa, les hôpitaux ont l'obligation de déclarer les EI associés aux médicaments. Mais, au regard de nos résultats, on peut penser que la loi de Vanessa n'a pas eu l'effet attendu.

### **Sous déclaration des EI associés aux antiplaquettaires**

L'hypothèse de départ était basée sur les résultats d'une étude menée en 2006 qui avait montré que plus de 95 % des EI qui surviennent en milieu hospitalier ne seraient jamais déclarés aux autorités de santé contre 5% déclarées (Hazell et Shakir, 2006). Notre résultat principal (0 déclaration d'EI) ne concorde donc pas avec notre hypothèse de départ et pourrait suggérer une ignorance des professionnels de la santé et des hôpitaux de l'existence de la loi de Vanessa et de ses exigences ou encore un manque de volonté ou de temps de leur part en raison de la charge de travail parfois élevée. Dans plusieurs études antérieures, les auteurs ont cité comme facteurs de la sous déclaration des EI la complaisance, la méconnaissance des lois applicables, l'ignorance, l'incertitude et la léthargie (Costa et al., 2023; García-Abeijon et al., 2023; Lopez-Gonzalez et al., 2009).

Contrairement aux résultats de notre étude qui ont montré une absence totale de déclaration des EI, une autre étude canadienne menée en 2021 avait montré une augmentation du taux de déclaration d'EI associés aux opioïdes de 4,2 % entre 1965 et 2021, et ce, sans nouvelle

législation (Lavallée et al., 2022). Il s'agissait d'une étude descriptive rétrospective similaire à la nôtre dont les résultats peuvent être généralisés au grand public, car la population cible était toute la population canadienne. Il s'agit d'une différence avec notre étude qui ne ciblait que les patients hospitalisés dans un hôpital tertiaire et ayant consommé une classe de médicament précise.

Nous avons observé, au cours de notre étude, que la plupart des EI ont été répertoriés chez des patients ayant pris de l'acide acétylsalicylique (66 %). Nous ne pouvons malheureusement pas comparer ce résultat à d'autres études, car à notre connaissance, la seule étude répertoriée faisant état des EI des antiplaquettaires concernait uniquement le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrelor (Cherepanov et al., 2018). De plus, selon les résultats de notre étude, les principaux EI graves répertoriés sont les EI cardiaques suivis des événements hémorragiques (n=68 et 38, respectivement). Ces résultats vont dans le même sens que ceux d'une autre étude qui montrait que les EI cardiaques et hémorragiques étaient les plus fréquents avec clopidogrel, ticagrelor et prasugrel (Cherepanov et al., 2018).

### **Impact de la Covid-19**

La pandémie de la COVID-19 déclarée en mars 2020 pourrait être une cause de sous-déclaration des EI. En effet, à cette période, il est probable que tous les EI observés chez les patients hospitalisés n'aient pu être déclarés par les professionnels de la santé en raison de la surcharge de travail ou de la sous-information. Étant donné que la Loi de Vanessa a été mise en application seulement trois mois avant le début de la pandémie, nous pouvons émettre un questionnement quant aux exigences de déclarations de la Loi de Vanessa pendant cette pandémie. Les hôpitaux et les professionnels de la santé étaient-ils informés par rapport aux nouvelles exigences? Est-ce que les EI indésirables répertoriés dans cette étude représente réellement l'ensemble des EI observés chez les patients ayant pris au moins un antiplaquettaire à l'IUCPQ pendant la période ciblée?

## **Forces et limites**

La principale force de cette étude est son originalité. En effet, à notre connaissance, elle est la première à faire état de la déclaration des EI associés aux antiplaquettaires au Canada avant et après la mise en application de la Loi de Vanessa. Les résultats ont été obtenus grâce à des méthodes rigoureuses. De plus, quelques études descriptives menées au Canada sont disponibles dans la littérature (Baker et al., 2004; Hazell et Shakir, 2006; Lavallée et al., 2022), mais aucune ne s'est particulièrement intéressée aux tendances de déclaration des EI associés aux antiplaquettaires. Afin de minimiser le biais d'information, nous avons utilisé des méthodes d'extraction et de codage standardisées, ainsi qu'une validation rigoureuse des données.

Comme dans toutes les études, il y a des limites et la nôtre ne fait pas exception. Tout d'abord, l'échantillon étudié n'était pas une randomisation pure de la population cible, car il s'agissait d'un sous projet pour une étude de plus grande envergure menée dans le laboratoire de la professeure Jacinthe Leclerc. De plus, l'étude a été menée dans un centre de soins de santé tertiaire, ce qui ne nous permet pas de généraliser les résultats. Bien que cela puisse introduire un biais de sélection, nous estimons que cela n'a pas d'impact sur la capacité à tirer des conclusions solides, étant donné la stabilité et la précision des résultats obtenus (94%). Le biais d'information résiduel représente une autre limite de cette étude en raison des méthodes d'extraction des données et de la nature rétrospective de l'étude.

## **Implications**

Une étude menée au Portugal en 2020 a révélé que 34 % des 2 458 cas d'effets indésirables liés aux médicaments chez les personnes âgées de plus de 65 ans ont entraîné une hospitalisation, tandis que 5,8 % ont été mortels (Monteiro et al., 2021). Cependant, il est préoccupant de constater que malgré la vulnérabilité des populations de cette tranche d'âge qui constituent 70 % de notre échantillon et les conséquences potentiellement graves des EI sur leur santé, il n'y a eu aucun signalement d'EI. De plus, il a été observé dans cette même autre étude portugaise que 13,6 % de ces effets indésirables étaient liés à des médicaments antithrombotiques, tels que les antiplaquettaires (Monteiro et al., 2021).

Le fait que cette étude ait été réalisée dans un centre hospitalier tertiaire ne nous permet pas de généraliser les résultats au grand public. Il serait intéressant pour des études futures d'inclure des hôpitaux de différents niveaux (primaires, secondaires, tertiaires, quaternaires) ou régionaux, ce qui pourrait permettre d'obtenir des résultats ayant une meilleure validité externe. Il est donc nécessaire de signaler les effets indésirables chez les personnes âgées afin de pouvoir mener des études épidémiologiques à grande échelle et mieux identifier les facteurs de risque liés aux médicaments.

## **Conclusion**

En somme, cette étude a permis d'évaluer la déclaration EI associés aux médicaments antiplaquettaires avant et après la mise en application de la Loi de Vanessa. Les résultats révèlent une sous-déclaration des EI et soulèvent la nécessité de sensibiliser davantage les professionnels de la santé et les patients à l'importance de déclarer les EI afin d'améliorer la surveillance de la sécurité des médicaments commercialisés. Ces résultats nous renseignent également sur le fait que des médicaments grandement utilisés en cardiologie comme les antiplaquettaires pourraient être à l'origine de graves EI. Afin de garantir une évaluation précise et continue de la sécurité des médicaments antiplaquettaires et d'améliorer les mesures de prévention et de gestion des risques, il est crucial de promouvoir une culture de déclaration robuste et transparente ainsi que de favoriser le transfert des connaissances pour la mise en œuvre de la loi et de la déclaration des EI. Par conséquent, nous suggérons de continuer à travailler pour renforcer la communication entre les professionnels de la santé, les patients et les autorités réglementaires. En plus de permettre d'identifier, de caractériser et de réduire les risques associés à la prise d'un traitement antiplaquettaires, les résultats de cette étude permettront d'enrichir la base de données en pharmacovigilance canadienne et donc d'assurer une meilleure sécurité de ces médicaments. Pour de futures études, il serait intéressant d'évaluer la causalité des EI afin de s'assurer qu'ils soient associés aux médicaments concernés.

## Références

- Abe, J., Umetsu, R., Mataka, K., Kato, Y., Ueda, N., Nakayama, Y., Hane, Y., Matsui, T., Hatahira, H., Sasaoka, S., Motooka, Y., Hara, H., Kato, Z., Kinoshita, Y., Inagaki, N. et Nakamura, M. (2016). Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using the Japanese Adverse Drug Event Report database. *J Pharm Health Care Sci*, 2, 14. <https://doi.org/10.1186/s40780-016-0048-5>
- Agence de la santé publique du Canada. (2018). *Rapport du Système canadien de surveillance des maladies chroniques : Les maladies du cœur au Canada, 2018*. <https://www.canada.ca/content/dam/phacaspc/documents/services/publications/diseases-conditions/report-heart-disease-canada-2018/pub1-fra.pdf>
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2018). *Bonnes pratiques de pharmacovigilance*. [https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2017/02/BPPV-fevrier\\_2018.pdf](https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2017/02/BPPV-fevrier_2018.pdf)
- Alkhalil, M. (2021, Mar). Mechanistic Insights to Target Atherosclerosis Residual Risk. *Curr Probl Cardiol*, 46(3), 100432. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2019.06.004>
- Alkhalil, M., Kuzemczak, M., Bell, A., Stern, S., Welsford, M., Cantor, W. J. et Goodman, S. G. (2022, 2022/05//). A practical approach to prescribing antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndromes. *CMAJ : Canadian Medical Association journal* 194(17), E620-E631. <https://doi.org/10.1503/cmaj.202863-f>
- Angiolillo, D. J., Bates, E. R. et Bass, T. A. (2008, Aug). Clinical profile of prasugrel, a novel thienopyridine. *Am Heart J*, 156(2 Suppl), S16-22. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.06.005>
- Arnott, W. (2001, Aug 21). Cisapride and the Vanessa Young inquest. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association médicale canadienne*, 165(4), 395.
- Association canadienne des victimes de la thalidomide. (s. d.). *Pharmacovigilance*. <https://thalidomide.ca/pharmacovigilance/>
- Baillargeon, D. et Commend, S. (2016, 2016 Spring). Un médicament « monstrueux » : débats publics et couverture médiatique de la tragédie de la thalidomide au Canada,

- 1961–1963. *Canadian bulletin of medical history = Bulletin canadien d'histoire de la medecine*, 33(1), 131-153. <https://doi.org/10.3138/cbmh.33.1.131>
- Bainey, K. R., Marquis-Gravel, G., Belley-Côté, E., Turgeon, R. D., Ackman, M. L., Babadagli, H. E., Bewick, D., Boivin-Proulx, L. A., Cantor, W. J., Fremes, S. E., Graham, M. M., Lordkipanidzé, M., Madan, M., Mansour, S., Mehta, S. R., Potter, B. J., Shavadia, J., So, D. F., Tanguay, J. F., Welsh, R. C., Yan, A. T., Bagai, A., Bagur, R., Bucci, C., Elbarouni, B., Geller, C., Lavoie, A., Lawler, P., Liu, S., Mancini, J. et Wong, G. C. (2024, Feb). Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology 2023 Focused Update of the Guidelines for the Use of Antiplatelet Therapy. *Can J Cardiol*, 40(2), 160-181. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2023.10.013>
- Baker, G. R., Norton, P. G., Flintoft, V., Blais, R., Brown, A., Cox, J., Etchells, E., Ghali, W. A., Hébert, P., Majumdar, S. R., O'Beirne, M., Palacios-Derflingher, L., Reid, R. J., Sheps, S. et Tamblyn, R. (2004, May 25). The Canadian Adverse Events Study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 170(11), 1678-1686. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1040498>
- Bates, D. W., Evans, R. S., Murff, H., Stetson, P. D., Pizziferri, L. et Hripcsak, G. (2003, Mar-Apr). Detecting adverse events using information technology. *J Am Med Inform Assoc*, 10(2), 115-128. <https://doi.org/10.1197/jamia.m1074>
- Belhomme, N., Doudnikoff, C., Polard, E., Henriot, B., Isly, H. et Jégo, P. (2017, Dec). [Aspirin: Indications and use during pregnancy]. *La Revue de medecine interne*, 38(12), 825-832. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2017.10.419>
- Bhatt, D. L., Fox, K., Harrington, R. A., Leiter, L. A., Mehta, S. R., Simon, T., Andersson, M., Himmelmann, A., Ridderstråle, W., Held, C. et Steg, P. G. (2019, May). Rationale, design and baseline characteristics of the effect of ticagrelor on health outcomes in diabetes mellitus patients Intervention study. *Clin Cardiol*, 42(5), 498-505. <https://doi.org/10.1002/clc.23164>
- Bonaca, M. P., Goto, S., Bhatt, D. L., Steg, P. G., Storey, R. F., Cohen, M., Goodrich, E., Mauri, L., Ophuis, T. O., Ruda, M., Špinar, J., Seung, K. B., Hu, D., Dalby, A. J., Jensen, E., Held, P., Morrow, D. A., Braunwald, E. et Sabatine, M. S. (2016, Sep

- 20). Prevention of Stroke with Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction: Insights from PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54). *Circulation*, 134(12), 861-871. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.024637>
- British Medical Journal. (2002, Jan 12). Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Bmj*, 324(7329), 71-86. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>
- Cairns, J. A., Gent, M., Singer, J., Finnie, K. J., Froggatt, G. M., Holder, D. A., Jablonsky, G., Kostuk, W. J., Melendez, L. J., Myers, M. G. et al. (1985, Nov 28). Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med*, 313(22), 1369-1375. <https://doi.org/10.1056/nejm198511283132201>
- Canadian Cooperative Study Group. (1978, 1978/07/13). A Randomized Trial of Aspirin and Sulfinpyrazone in Threatened Stroke. *New England Journal of Medicine*, 299(2), 53-59. <https://doi.org/10.1056/NEJM197807132990201>
- CAPRIE Steering Committee. (1996, Nov 16). A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*, 348(9038), 1329-1339. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)09457-3)
- Caron, J., Rochoy, M., Gaboriau, L. et Gautier, S. (2016, Apr). The history of pharmacovigilance. *Therapie*, 71(2), 129-134. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2015.12.007>
- Chast. (2017). *Histoire de l'aspirine*. [https://www.revuebiologiemedicale.fr/images/Biologie\\_et\\_histoire/337\\_ASPIRIN\\_E\\_BD.pdf](https://www.revuebiologiemedicale.fr/images/Biologie_et_histoire/337_ASPIRIN_E_BD.pdf)
- Cherepanov, V., Fortmann, S. D., Hyun Kim, M., Marciniak, T. A., Litvinov, O., Mihalev, K. et Serebruany, V. L. (2018, Apr 1). Annual adverse event profiles after clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 4(2), 69-71. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvx038>

- Collet, J. P., Thiele, H., Barbato, E., Barthélémy, O., Bauersachs, J., Bhatt, D. L., Dendale, P., Dorobantu, M., Edvardsen, T., Folliguet, T., Gale, C. P., Gilard, M., Jobs, A., Jüni, P., Lambrinou, E., Lewis, B. S., Mehilli, J., Meliga, E., Merkely, B., Mueller, C., Roffi, M., Rutten, F. H., Sibbing, D. et Siontis, G. C. M. (2021, Apr 7). 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 42(14), 1289-1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
- Comeau, P. (2007, Feb 27). Cisapride class-action suit approved. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association médicale canadienne*, 176(5), 615. <https://doi.org/10.1503/cmaj.070156>
- Costa, C., Abeijon, P., Rodrigues, D. A., Figueiras, A., Herdeiro, M. T. et Torre, C. (2023, May 29). Factors associated with underreporting of adverse drug reactions by patients: a systematic review. *Int J Clin Pharm*. <https://doi.org/10.1007/s11096-023-01592-y>
- David B Jack. (1997, Aug 9). One hundred years of aspirin. *Lancet*, 350(9075), 437-439. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)07087-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)07087-6)
- De Benedetti, E. (2005). Revue Médicale Suisse : Utilisation des antiagrégants plaquettaires en cardiologie. *Revue Médicale Suisse*, 1(9), 619-622. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2005/revue-medicale-suisse-9/utilisation-des-antiagregants-plaquettares-en-cardiologie>
- Desborough, M. J. R. et Keeling, D. M. (2017, Jun). The aspirin story - from willow to wonder drug. *Br J Haematol*, 177(5), 674-683. <https://doi.org/10.1111/bjh.14520>
- Fahmy, A. I., Mekkawy, M. A. et Abou-Ali, A. (2019, Apr). Evaluation of adverse events involving bleeding associated with oral P2Y12 inhibitors use in the Food and Drug Administration adverse event reporting system. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 57(4), 175-181. <https://doi.org/10.5414/cp203365>
- Fornasier, G., Francescon, S., Leone, R. et Baldo, P. (2018, Aug). An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm*, 40(4), 744-747. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0657-1>
- Fuller, R. et Chavez, B. (2012, Oct). Ticagrelor (brilinta), an antiplatelet drug for acute coronary syndrome. *P t*, 37(10), 562-568.

- García-Abeijon, P., Costa, C., Taracido, M., Herdeiro, M. T., Torre, C. et Figueiras, A. (2023, Jul). Factors Associated with Underreporting of Adverse Drug Reactions by Health Care Professionals: A Systematic Review Update. *Drug Saf*, 46(7), 625-636. <https://doi.org/10.1007/s40264-023-01302-7>
- Ghali, H., Cheikh, A. B., Bhiri, S., Fredj, S. B., Layouni, S., Khefacha, S., Dhidah, L., Rejeb, M. B. et Latiri, H. S. (2020). Évènements indésirables dans un hôpital universitaire tunisien : incidence et facteurs de risque. *Sante publique (Vandoeuvre-les-Nancy, France)*, 32(2), 189-198. <https://doi.org/10.3917/spub.202.0189>
- Global Burden of Disease 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. (2016, Oct 8). Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 388(10053), 1459-1544. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31012-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31012-1)
- Government of Canada. (2023). *Protecting Canadians from Unsafe Drugs Act (Vanessa's Law) Amendments to the Food and Drugs Act (Bill C-17)*. <https://www-canada-ca.translate.goog/en/health-canada/services/drugs-health-products/legislation-guidelines/protecting-canadians-unsafe-drugs-act-vanessa-law-amendments-food-drugs-act.html? x tr sl=en& x tr tl=fr& x tr hl=fr& x tr pto=sc>
- Gros, O. (2016). Médicaments, trou de la sécu et loi du marché. *Revue Projet*, 351(2), 83-89. <https://doi.org/10.3917/pro.351.0083>
- Hagiwara, H., Fukuta, H., Niimura, T., Zamami, Y., Ishizawa, K., Kimura, K., Kamiya, T. et Ohte, N. (2020). Comparison of Hemorrhagic Risk between Prasugrel and Clopidogrel: a Retrospective Study using Adverse Drug Event Reporting Databases. *Int J Med Sci*, 17(6), 728-733. <https://doi.org/10.7150/ijms.43168>
- Hazell, L. et Shakir, S. A. (2006). Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf*, 29(5), 385-396. <https://doi.org/10.2165/00002018-200629050-00003>
- Herdeiro, M. T., Polónia, J., Gestal-Otero, J. J. et Figueiras, A. (2008). Improving the reporting of adverse drug reactions: a cluster-randomized trial among pharmacists in Portugal. *Drug Saf*, 31(4), 335-344. <https://doi.org/10.2165/00002018-200831040-00007>

- Huber, K., Yasothan, U., Hamad, B. et Kirkpatrick, P. (2009). Prasugrel. *Nature reviews. Drug discovery*, 8(6), 449-450. <https://doi.org/10.1038/nrd2899>
- Institut canadien d'information sur la santé (ICIS). (2018). *Coup d'oeil sur les dépenses en médicaments*. <https://www.cihi.ca/sites/default/files/document/nhex-drug-infosheet-2018-fr-web.pdf>
- Institut de Cardiologie de Montréal. (s. d.). *Maladies cardiovasculaires*. <https://www.icm-mhi.org/fr/soins-et-services/maladies-cardiovasculaires/arteriosclerose-maladie-coronarienne>
- Institut pour la sécurité des médicaments aux patients du Canada. (2019). *Formation à l'appui de la déclaration obligatoire des RIM graves et des IIM par les hôpitaux*. <https://ismpcanada.ca/wp-content/uploads/2022/02/BISMP2019n6-declaration-obligatoire.pdf>
- Institute of Medicine Committee on Quality of Health Care in, A. (2000). Dans L. T. Kohn, J. M. Corrigan et M. S. Donaldson (dir.), *To Err is Human: Building a Safer Health System*. National Academies Press (US)
- Copyright 2000 by the National Academy of Sciences. All rights reserved. <https://doi.org/10.17226/9728>
- ISIS-2 Collaborative Group1. (1988). Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *The Lancet*, 332(8607), 349-360. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)92833-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)92833-4)
- James, S., Åkerblom, A., Cannon, C. P., Emanuelsson, H., Husted, S., Katus, H., Skene, A., Steg, P. G., Storey, R. F., Harrington, R., Becker, R. et Wallentin, L. (2009, 2009/04/01/). Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y12 receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *American Heart Journal*, 157(4), 599-605. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.01.003>

- Janicki, J. (2009). *Le drame de la thalidomide: un médicament sans frontière 17956-2009*. l'Harmattan. [https://www.editions-harmattan.fr/index.asp?navig=catalogue&obj=numero&no\\_revue=&no=28803](https://www.editions-harmattan.fr/index.asp?navig=catalogue&obj=numero&no_revue=&no=28803)
- Kim, J. H. et Scialli, A. R. (2011). Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 122(1), 1-6. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr088>
- Lavallée, M., da Silveira, C. G., Akinola, S., Méthot, J., Piché, M.-E., Bérard, A., Thibault, M., Gonella, J. M., Gimenes, F. R. E. et Leclerc, J. (2022, 2022/03//). Reporting Rates of Opioid-Related Adverse Events Since 1965 in Canada: A Descriptive Retrospective Study. *Drugs - real world outcomes*, 9(1), 153-163. <https://doi.org/10.1007/s40801-021-00275-2>
- Les amputés de guerre du Canada. (1989). *Rapport du Groupe de travail sur la thalidomide* <https://thalidomide.ca/wp-content/uploads/2018/01/synopsis-war-amps-report.pdf>
- Lévesque, H. et Lafont, O. (2000, 2000/03/01/). L'aspirine à travers les siècles: Rappel historique. *La Revue de médecine interne*, 21, S8-S17. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0248-8663\(00\)88720-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0248-8663(00)88720-2)
- Lopez-Gonzalez, E., Herdeiro, M. T. et Figueiras, A. (2009). Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*, 32(1), 19-31. <https://doi.org/10.2165/00002018-200932010-00002>
- Lordkipanidzé, M., Pharand, C., Schampaert, E., Palisaitis, D. A. et Diodati, J. G. (2011, Jul 1). Heterogeneity in platelet cyclooxygenase inhibition by aspirin in coronary artery disease. *Int J Cardiol*, 150(1), 39-44. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.02.025>
- Louis Joseph Gay-Lussac, F. M. (1830). *Rapport fait à l'Académie royale des sciences le 10 mai 1830, sur le mémoire de M. Leroux, relatif à l'analyse de l'écorce de saule et à la découverte d'un principe immédiat propre à remplacer le sulfate de quinine* <https://books.google.fr/books?id=gyQwAAAAIAAJ&pg=PA340#v=onepage&q&f=false>
- Maffrand, J.-P. (2012, 2012/08/01/). The story of clopidogrel and its predecessor, ticlopidine: Could these major antiplatelet and antithrombotic drugs be discovered

- and developed today? *Comptes Rendus Chimie*, 15(8), 737-743.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.crci.2012.05.006>
- Martínez-Frías, M. L. (2012, Jun 2). [The thalidomide experience: review of its effects 50 years later]. *Med Clin (Barc)*, 139(1), 25-32.  
<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2011.10.011>
- McBride. WG. (1961). Thalidomide and congenital abnormalities. *The Lancet*, 1358.  
[https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2010/05/McBride\\_WG\\_1961.pdf](https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2010/05/McBride_WG_1961.pdf)
- Michael P, M. et Valerie, D. O. L. T., Stouter Bidle. (2019). *Anatomie et physiologie, une approche intégrée* (2<sup>e</sup> éd.).
- Ministère de la santé et de la prévention. (2016). *La pharmacovigilance*.  
<https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-pharmacovigilance>
- Ministère de la santé et des services sociaux. (2004). *Politique du médicament*.  
<https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2004/04-708-04.pdf>
- Monaco, V. (2018). *Le thalidomide: histoire et actualité* [Université de Lorraine].  
<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733270/document>
- Montané, E. et Santesmases, J. (2020, Mar 13). Adverse drug reactions. *Med Clin (Barc)*, 154(5), 178-184. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.08.007>
- Monteiro, C., Duarte, A. P. et Alves, G. (2021, 2021/01/02). Adverse drug reactions in elderly: a five-year review of spontaneous reports to the Portuguese pharmacovigilance system. *Expert Opinion on Drug Safety*, 20(1), 109-118.  
<https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1849137>
- Montinari, M. R., Minelli, S. et De Caterina, R. (2019, Feb). The first 3500 years of aspirin history from its roots - A concise summary. *Vascul Pharmacol*, 113, 1-8.  
<https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.10.008>
- A Multinational, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Effect of Ticagrelor Twice Daily on the Incidence of Cardiovascular Death, Myocardial Infarction or Stroke in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (THEMIS - Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus Patients Intervention Study)*. (2013). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01991795>

- Nawarskas, J. J. et Clark, S. M. (2011, Mar-Apr). Ticagrelor: a novel reversible oral antiplatelet agent. *Cardiol Rev*, 19(2), 95-100. <https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e3182099d86>
- O'Gara, P. T., Kushner, F. G., Ascheim, D. D., Casey, D. E., Jr., Chung, M. K., de Lemos, J. A., Ettinger, S. M., Fang, J. C., Fesmire, F. M., Franklin, B. A., Granger, C. B., Krumholz, H. M., Linderbaum, J. A., Morrow, D. A., Newby, L. K., Ornato, J. P., Ou, N., Radford, M. J., Tamis-Holland, J. E., Tommaso, C. L., Tracy, C. M., Woo, Y. J., Zhao, D. X., Anderson, J. L., Jacobs, A. K., Halperin, J. L., Albert, N. M., Brindis, R. G., Creager, M. A., DeMets, D., Guyton, R. A., Hochman, J. S., Kovacs, R. J., Kushner, F. G., Ohman, E. M., Stevenson, W. G. et Yancy, C. W. (2013, Jan 29). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 127(4), e362-425. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182742cf6>
- OMS. (2017). *Maladies cardiovasculaires*. [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)#:~:text=Les%20maladies%20cardiovasculaires%20constituent%20un,sang uins%20qui%20alimentent%20le%20cerveau](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)#:~:text=Les%20maladies%20cardiovasculaires%20constituent%20un,sang uins%20qui%20alimentent%20le%20cerveau)
- OMS. (2024). *Chaque jour, les maladies cardiovasculaires tuent 10 000 personnes dans la Région européenne de l'OMS ; elles touchent plus fréquemment les hommes que les femmes*. <https://www.who.int/europe/fr/news/item/15-05-2024-cardiovascular-diseases-kill-10-000-people-in-the-who-european-region-every-day--with-men-dying-more-frequently-than-women>
- Patti, G., Micieli, G., Cimminiello, C. et Bolognese, L. (2020). The Role of Clopidogrel in 2020: A Reappraisal. *Cardiovasc Ther*, 2020, 8703627. <https://doi.org/10.1155/2020/8703627>
- Pereillo, J. M., Maftouh, M., Andrieu, A., Uzabiaga, M. F., Fedeli, O., Savi, P., Pascal, M., Herbert, J. M., Maffrand, J. P. et Picard, C. (2002, Nov). Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel. *Drug Metab Dispos*, 30(11), 1288-1295. <https://doi.org/10.1124/dmd.30.11.1288>

- PharmWiki. (2023). *Tulane University School Of Medecine. Aspirine.*  
<https://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/lib/exe/detail.php/aspirinmoa.png?id=aspirin>
- Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., Green, C., Scott, A. K., Walley, T. J., Farrar, K., Park, B. K. et Breckenridge, A. M. (2004, Jul 3). Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *Bmj*, 329(7456), 15-19. <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7456.15>
- Pouwels, X., Wolff, R., Ramaekers, B. L. T., Van Giessen, A., Lang, S., Ryder, S., Worthy, G., Duffy, S., Armstrong, N., Kleijnen, J. et Joore, M. A. (2018, May). Ticagrelor for Secondary Prevention of Atherothrombotic Events After Myocardial Infarction: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*, 36(5), 533-543. <https://doi.org/10.1007/s40273-017-0607-0>
- Rezkalla, S. H. et Benz, M. (2003, Apr). Antiplatelet therapy from clinical trials to clinical practice. *Clin Med Res*, 1(2), 101-104. <https://doi.org/10.3121/cmr.1.2.101>
- Ricciotti, E. et FitzGerald, G. A. (2021, 2021/01/27). Aspirin in the Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *Annual Review of Medicine*, 72(1), 473-495. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051019-102940>
- Richard, V. (2022). *Pharmacovigilance.* PHARMACOMédical.org.  
<https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/30-pharmacovigilance/111pharmacovigilance?highlight=WyJwaGFybWFj3ZpZ2lsYW5jZSjd>
- S Yusuf, F. Z., S R Mehta, S Chrolavicius, G Tognoni, K K Fox. (2001, 2001/08/16). Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *New England Journal of Medicine*, 345(7), 494-502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010746>
- Saha, S., Berglund, M., Sylvén, C., Gordon, A. et Agewall, S. (2008). Clopidogrel inhibits platelet aggregation in patients on aspirin with stable chronic angina pectoris. *International Journal of Cardiology*, 123(2), 195-196. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.11.136>
- Santé Canada. (2006, 2 avril 2023). *Un système de pharmacovigilance pour mieux protéger la santé et la sécurité des Canadiens.*

- <https://www.canada.ca/fr/nouvelles/archive/2006/11/systeme-pharmacovigilance-mieux-protoger-sante-securite-canadiens.html>
- Santé Canada. (2012). *Monographies de produits: ASAPHEN et ASAPHEN EC 80 mg*.  
<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/info?lang=eng&code=61971>
- Santé Canada. (2015). *Comment les médicaments sont examinés au Canada*.  
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/feuilles-information/comment-medicaments-sont-examines-canada.html>
- Santé Canada. (2017). *Maladies du coeur et autres troubles cardiaques*.  
<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/sante-coeur/maladies-problemes-cardiaques.html>
- Santé Canada. (2018a). *Formulaire de déclaration d'effets secondaires*.  
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables/formulaire-declaration-effets-secondaires-consommateur.html>
- Santé Canada. (2018b). *Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés - Document d'orientation à l'intention de l'industrie*. Health Canada.  
<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/reports-publications/medeffect-canada/reporting-adverse-reactions-marketed-health-products-guidance-industry/guidance-document.html>
- Santé Canada. (2019a). *Déclaration obligatoire des réactions indésirables graves à un médicament et des incidents liés aux instruments médicaux par les hôpitaux - Document d'orientation*.  
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables/declaration-obligatoire-hopitaux/medicaments-instruments/orientation.html#a5-9>
- Santé Canada. (2019b). *Module 1 : Survol de la Loi de Vanessa et exigences de déclaration*.  
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables/declaration-obligatoire-hopitaux/education/module-1.html>

- Santé Canada. (2019c). *Module 2: Processus de déclaration à Santé Canada*. Santé Canada. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables/declaration-obligatoire-hopitaux/education/module-2.html>
- Santé Canada. (2020). *Information au sujet de la déclaration des effets indésirables*. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables/declaration-effets-indesirables-information-sujet-declaration-effets-indesirables.html>
- Santé Canada. (2021a). *Base de donnée sur les produits pharmaceutiques: monographie de produit JAMP PRASUGREL*. [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00057073.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00057073.PDF)
- Santé Canada. (2021b). *Cadre stratégique de conformité et d'application de la loi*. Santé Canada. [https://www.canada.ca/fr/sante-canada/organisation/mandat/role-reglementation/ce-que-fait-sante-canada-tant-qu-organisme-reglementation/cadre-strategique-conformite-application-loi.html#compliance\\_monitoring](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/organisation/mandat/role-reglementation/ce-que-fait-sante-canada-tant-qu-organisme-reglementation/cadre-strategique-conformite-application-loi.html#compliance_monitoring)
- Santé Canada. (2021c). *Raison d'être, mandat et rôle : qui nous sommes et ce que nous faisons*. <https://www.canada.ca/en/healthcanada/corporate/transparency/corporate-management-reporting/report-plans-priorities/2020-2021-raison-etre-mandate-role.html>
- Santé Canada. (2022a, Mach 2023). *Aperçu de la Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés - Document d'orientation à l'intention de l'industrie*. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/rapports-publications/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables-produits-sante-commercialises-orientation-industrie.html>
- Santé Canada. (2022b). *Base de donnée sur les produits pharmaceutiques: monographie de produit APO-TICAGRELOR*. <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/info?lang=eng&code=97305>
- Santé Canada. (2022c). *Module 4 : Examen et communication par Santé Canada des résultats sur l'innocuité*. Santé Canada. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables/declaration-obligatoire-hopitaux/education/module-4.html>

- Santé Canada. (2023). *Base de donnée sur les produits pharmaceutiques: monographie de produit TEVA Clopidogrel*. <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/info?lang=eng&code=77854>
- Savi, P., Labouret, C., Delesque, N., Guette, F., Lupker, J. et Herbert, J. M. (2001, 2001/05/04/). P2Y12, a New Platelet ADP Receptor, Target of Clopidogrel. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 283(2), 379-383. <https://doi.org/https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.4816>
- Savi, P., Pereillo, J. M., Uzabiaga, M. F., Combalbert, J., Picard, C., Maffrand, J. P., Pascal, M. et Herbert, J. M. (2000, Nov). Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb Haemost*, 84(5), 891-896.
- Serebruany, V., Cherepanov, V., Fortmann, S. et Kim, M. H. (2017). Mortality and oral anticoagulants in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Open Heart*, 4(2), e000629. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000629>
- Shah, R. P., Shafiq, A., Hamza, M., Maniya, M. T., Duhan, S., Keisham, B., Patel, B., Alamzaib, S. M., Yashi, K., Uppal, D., Sattar, Y., Tiwari, D., Paul, T. K., AlJaroudi, W. et Alraies, M. C. (2023, Nov 15). Ticagrelor Versus Prasugrel in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiol*, 207, 206-214. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.08.117>
- Siller-Matula, J. M. et Jilma, B. (2010, Nov). Ticagrelor: from discovery to Phase III clinical trial. *Future Cardiol*, 6(6), 753-764. <https://doi.org/10.2217/fca.10.89>
- Sinha, N. (2012, Sep-Oct). Ticagrelor: molecular discovery to clinical evidence: ticagrelor: a novel antiplatelet agent. *Indian Heart J*, 64(5), 497-502. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2012.09.002>
- Soins Santé Canada. (2019). *La Loi de Vanessa: Compte rendu et repercussion pour les membres*. [https://www.healthcarecan.ca/wp-content/themes/camyno/assets/document/PolicyDocs/2019/HCC/EN/Policy%20Brief%20-%20VanessasLaw\\_FR.pdf?target=blank](https://www.healthcarecan.ca/wp-content/themes/camyno/assets/document/PolicyDocs/2019/HCC/EN/Policy%20Brief%20-%20VanessasLaw_FR.pdf?target=blank)
- Soodi, D., VanWormer, J. J. et Rezkalla, S. H. (2020, Aug). Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Events. *Clin Med Res*, 18(2-3), 89-94. <https://doi.org/10.3121/cmr.2020.1548>

- Statistique Canada. (2021). *Consommation de médicaments sur ordonnance chez les adultes canadiens, 2016 à 2019*. <https://www150.statcan.gc.ca/n1/daily-quotidien/210628/dq210628e-fra.htm>
- Statistique Canada. (2022). *Tableau 13-10-0394-01 les principales causes de décès, population totale, selon le groupe d'âge*. Statistique Canada.
- Storey, R. F. (2011, May). Pharmacology and clinical trials of reversibly-binding P2Y12 inhibitors. *Thromb Haemost*, 105 Suppl 1, S75-81. <https://doi.org/10.1160/th10-12-0769>
- Storey, R. F., Husted, S., Harrington, R. A., Heptinstall, S., Wilcox, R. G., Peters, G., Wickens, M., Emanuelsson, H., Gurbel, P., Grande, P. et Cannon, C. P. (2007, Nov 6). Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 50(19), 1852-1856. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.058>
- Thrombosis Canada. (2023). *Prise en charge périopératoire du traitement antiplaquettaire*. [https://thrombosiscanada.ca/clinical\\_guides/pdfs/108\\_14.pdf](https://thrombosiscanada.ca/clinical_guides/pdfs/108_14.pdf)
- Wallentin, L., Becker, R. C., Budaj, A., Cannon, C. P., Emanuelsson, H., Held, C., Horrow, J., Husted, S., James, S., Katus, H., Mahaffey, K. W., Scirica, B. M., Skene, A., Steg, P. G., Storey, R. F., Harrington, R. A., Freij, A. et Thorsén, M. (2009, Sep 10). Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 361(11), 1045-1057. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>
- Webb, J. F. (1963). Canadian thalidomid experience. *Canadian Medical Association journal*, 89, 987-992.
- Wiviott, S. D., Braunwald, E., McCabe, C. H., Montalescot, G., Ruzyllo, W., Gottlieb, S., Neumann, F.-J., Ardissino, D., De Servi, S., Murphy, S. A., Riesmeyer, J., Weerakkody, G., Gibson, C. M. et Antman, E. M. (2007). Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*, 357(20), 2001-2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>
- Wongsalap, Y., Ungsriwong, S., Kumtep, W., Saokaew, S., Senthong, V. et Kengkla, K. (2022, Oct). Efficacy and Safety of Low-Dose Prasugrel Versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary

Intervention: a Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*, 36(5), 991-1000. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07202-1>

[Record #168 is using a reference type undefined in this output style.]

Zhang, H., Ragueneau-Majlessi, I. et Levy, R. H. (2009, Dec). Interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors: hypothesis to explain multifactorial CYP2C19 inhibition. *Drug Metab Lett*, 3(4), 287-289. <https://doi.org/10.2174/187231209790218136>