

**BILAN DES EFFETS INDESIRABLES TRANSMIS PAR LES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE  
CHEZ LES PATIENTS PRIS EN CHARGE DANS LE CONTEXTE D'UNE INFECTION A SARS-CoV2  
ET DES CAS DE MESUSAGES EN AMBULATOIRE  
Rapport n°19 – 08/02/2021**

Le format de ce rapport a changé depuis le 01/12/2020. Les données sont désormais présentées en fonction de 2 périodes (période 1 = de janvier à juin 2020 et période 2 = à partir de juillet 2020), au vu des modifications des recommandations de prise en charge thérapeutique des patients atteints de la COVID-19 (cf rapport du Haut Conseil de la Santé Publique du 23/07/2020). Les 2 périodes ne sont donc pas comparables en termes d'exposition médicamenteuse.

## 1. **OBJECTIFS**

Identification de signaux de sécurité à partir des cas analysés, validés et transmis par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) concernant les patients présentant une infection par le SARS-Cov2 (avérée ou suspectée).

Analyse des déclarations de mésusages en ambulatoire dans ce contexte de pandémie à COVID-19.

## 2. **METHODOLOGIE**

### a. **CAS ISSUS DE LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE (BNPV)**

- Critères d'inclusion :

**Critères de requête sur les cas :**

- Origine des cas : CRPV

- Version : dernière version approuvée

- Critère de date : date de saisie postérieure au 01/01/2020 et date de validation par l'ANSM du cas **jusqu'au 04/02/2021**

- Critère de gravité : cas graves et non graves

**Critères de requête sur les médicaments :** Aucun critère

**Critères de requête sur les effets :** Aucun critère

**Autres critères de requête :**

- soit le narratif contient le terme COVID

- soit le narratif contient le terme SARS

- soit un des effets indésirables a pour HLT Infections à Coronavirus

- soit un des médicaments a pour indication un terme dont le HLT est Infections à Coronavirus ou le PT est Traitement du Covid-19 ou le PT est Immunisation contre le Covid-19 ou le PT est Prophylaxie du Covid-19

- soit un des antécédents est un terme dont le HLT est Infections à Coronavirus ou le PT est Test Coronavirus ou le PT est Test coronavirus positif ou le PT est Test SARS-CoV-2 ou le PT est Test SARS-CoV-2 positif ou le PT est Exposition au SARS-CoV-2 ou le PT est Exposition professionnelle au SARS-CoV-2.

**Cette requête exclut depuis le 21/01/2021 les cas où les médicaments suspects comprennent un vaccin anti-COVID-19.**

L'enquête a été officiellement ouverte le 27 mars 2020 mais collige les données enregistrées depuis le début de l'année 2020.

Les extractions de la BNPV ont été réalisées par l'ANSM et envoyées quotidiennement au CRPV de Dijon jusqu'au 21/07/2020. Depuis cette date, elles sont envoyées de façon hebdomadaire. Les cas pouvant faire l'objet de mises à jour, les données figurant dans un rapport sont susceptibles d'être modifiées dans les rapports ultérieurs compte tenu des informations figurant dans la mise à jour (médicaments suspectés, gravité...).

L'analyse est présentée sous forme de rapport hebdomadaire du 01/04/2020 au 27/05/2020 puis de rapports bimensuels jusqu'au 08/07/2020 puis mensuels.

Les résultats sont présentés de façon cumulative. En rouge sont précisées les données supplémentaires comparativement au précédent rapport.

Il est à noter que le nombre de cas inclus dans ce rapport peut différer de celui indiqué dans le rapport du CRPV de Nice sur les atteintes cardiaques. En effet, les cas analysés par le CRPV de Nice lui sont envoyés en temps réel par chaque CRPV au moment de l'enregistrement des cas dans la BNPV alors que les cas inclus dans ce rapport sont issus d'une requête faite dans la BNPV après validation des cas par l'ANSM. Ce délai de validation peut être de quelques jours.

L'analyse des cas d'atteinte cardiaque réalisée par le CRPV de Nice figure, depuis le 11 janvier 2021, en annexe de du présent rapport (cf Annexe 1).

Chaque cas a été classé dans la période 1 (janvier – juin 2020) ou période 2 (à partir de juillet 2020) en fonction de la date de survenue des effets indésirables. Si des effets indésirables étaient survenus à des dates différentes dans un même cas, la date la plus ancienne est sélectionnée.

- Critères d'exclusion

Les cas exclus sont ceux concernant des patients non pris en charge dans un contexte de COVID-19 ou non suspects de COVID-19.

b. CAS ENREGISTRES VIA LE QUESTIONNAIRE MESANGE

MESANGE est une étude à l'initiative des Centres Régionaux de Pharmacovigilance de Franche Comté et de Bourgogne qui a été débutée en 2017 ayant pour objectif de mettre en place un système de recueil simple des situations de mésusages constatés en ambulatoire auprès des pharmaciens d'officine. Cette étude a été déployée auprès de toutes les officines de la région Bourgogne Franche Comté. Les cas de mésusages peuvent être déclarés spontanément via un formulaire « papier » ou via un questionnaire électronique à remplir en ligne via le site <https://www.projet-mesange.fr/>.

Au vu du contexte actuel, ce questionnaire en ligne a été ouvert à toute la France via un mail adressé à tous les CRPV le 30 mars 2020.

Le mésusage a été défini comme suit dans la Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance de février 2018 :

« Usage non conforme aux termes de l'autorisation (AMM, ATU, AIP), de l'enregistrement ou d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques, intentionnel dans un but médical et inapproprié. »

Suite à des propos diffamatoires sur un réseau social visant ce mode de signalement des situations de mésusage, des fausses déclarations ont été identifiées entre le 21 et 22 juin et ont été exclues. De plus, dorénavant, toute déclaration faite par ce questionnaire, identifiée comme « fausse » sera exclue.

### 3. RESULTATS

Les résultats sont présentés par périodes non comparables en termes d'exposition médicamenteuse.

a. Données générales

- Répartition des cas inclus

Au total, au **04/02/2021**, **3357 cas** ont été extraits de la BNPV. Un total de 1742 cas a été exclu, car concernait des patients non pris en charge dans un contexte de COVID-19 ou non suspects d'une COVID-19, et **1615 cas ont été inclus (soit 126 de plus que lors du précédent rapport)**. Parmi ces cas, 98,7% ont été déclarés par des professionnels de santé et 1,3% par des patients.

La figure 1 représente l'évolution par semaine du nombre de cas inclus en fonction de la date de notification aux CRPV.

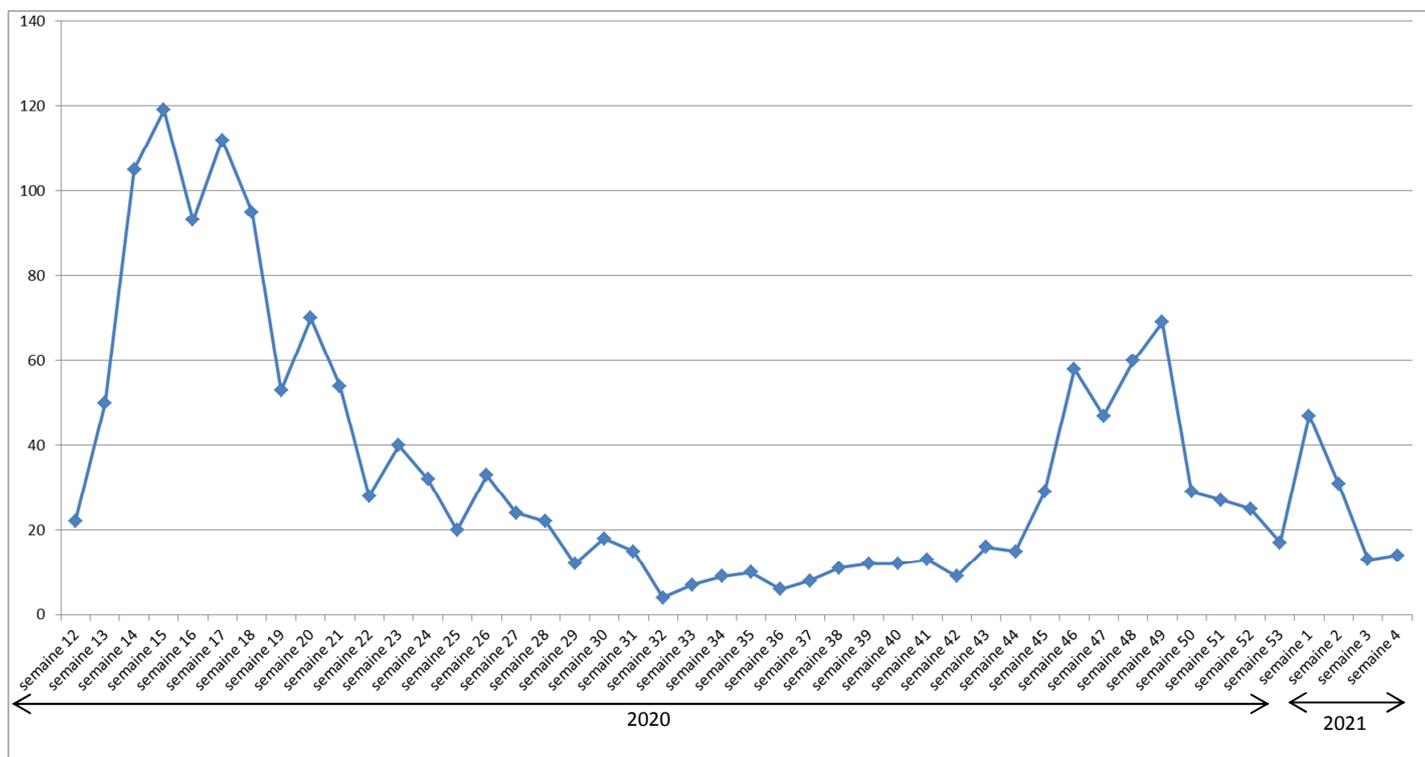


Figure 1 : évolution par semaine du nombre de cas inclus en fonction de la date de notification

Parmi les **1615 cas inclus**, **1100 cas** concernent des effets indésirables (EI) survenus entre janvier et juin 2020 (période 1) et **515 cas** des EI survenus depuis juillet 2020 (période 2). Par ailleurs, 2 cas de la période 1 sont comptabilisés dans les « cas d'aggravation de COVID-19 » et des « effets indésirables liés aux traitements de la COVID-19 » (dont 1 cas de décès cf \* dans le tableau 1). La répartition des cas est détaillée dans le tableau 1.

	Période 1	Période 2	Total
	janv - juin 2020	juillet 2020 - en cours	depuis janvier 2020
<b>Cas inclus total</b>	<b>1100 (+6)</b>	<b>515 (+120)</b>	<b>1615</b>
Dont cas graves	753 (+3)	335 (+74)	1088
Dont décès	51 (+1*)	25 (+6)	76
<b>Cas d'effets indésirables liés aux médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19</b>	<b>519 (+2)</b>	<b>130 (+19)</b>	<b>649</b>
dont cas graves	364 (+2)	54 (+11)	418
dont décès	11 (+1*)	3 (-1*)	14
<b>Cas d'aggravation de la COVID-19</b>	<b>116 (+3)</b>	<b>29 (+7)</b>	<b>145</b>
dont cas graves	109 (+1)	24 (+6)	133
dont décès	18 (+1)	5(=)	23
<b>Cas autres chez les patients COVID-19 +</b>	<b>467 (+2)</b>	<b>356 (+94)</b>	<b>823</b>
dont cas graves	282 (+1*)	257 (+57)	539
dont décès	23 (=)	17 (+7)	40

Tableau 1 : répartition des cas inclus par période

\* un cas de choc hémorragique d'évolution fatale, initialement relié à l'héparine et à la dexaméthasone a été mis à jour avec suppression de la dexaméthasone des médicaments suspects au vu d'un surdosage e héparine. Ce cas est donc dorénavant compté dans le groupe des « cas autres chez les patients COVID-19 + » et plus dans les « effets indésirables liés aux traitements de la COVID-19.

La figure 2 détaille le nombre de cas en fonction du mois de survenue de l'effet indésirable pour la période 2.

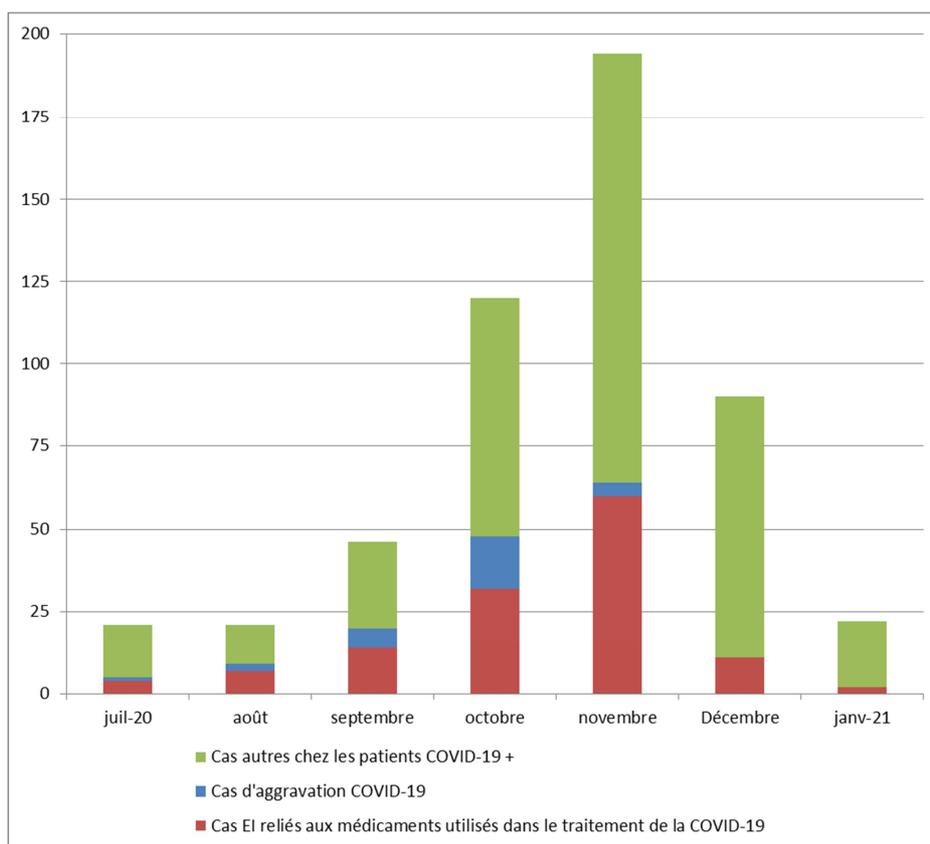


Figure 2 : répartition des cas en fonction du mois de survenue des effets indésirables (période 2)

#### - Données démographiques

Les 1100 cas de la période 1 concernent 1030 patients : 60 patients ont en effet fait l'objet de 2 cas chacun et 5 patients ont fait l'objet de 3 cas. Les calculs concernant le sexe et l'âge sont donc réalisés pour les « cas totaux » sur 1030 patients, pour les « El des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 » sur 506 patients, pour les cas « aggravation » sur 116 patients, pour les « Autres cas » sur 434 patients.

Les 515 cas de la période 2 concernent 492 patients : 19 patients ont en effet fait l'objet de 2 cas chacun et 2 patients ont fait l'objet de 3 cas. Les calculs concernant le sexe et l'âge sont donc réalisés pour les « cas totaux » sur 492 patients, pour les « El des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 » sur 127 patients, pour les cas « aggravation » sur 28 patients, pour les « Autres cas » sur 341 patients.

		Période 1				Période 2			
		patients cas totaux n=1030	patients El médic traitement COVID n=506	patients cas aggravation n=116	patients autres cas n=434	patients cas totaux n=492	patients El médic traitement COVID n=127	patients cas aggravation n=28	patients autres cas n=341
Sexe	Hommes (%)	640 (62%)	329 (65%)	72 (62%)	254 (58%)	300 (61%)	73 (57%)	16 (57%)	212 (62%)
	Femmes	390	177	44	180	192	54	12	129
Âge	moyenne	62,7	62,5	54,1	65,2	66,8	67,0	54,2	67,8
	écart type	16,9	14,8	17,3	18,3	17,8	18,1	16,9	17,3
	médiane	64,0	64,0	55,0	66,0	70,0	69,0	57,0	71,0
	interquartiles	53-74	54-73	41-67,2	56-78	58-79	57-80	46-63	60-79
min-max		1-99	1-96	7-88	1-99	8-97	16-95	19-86	8-97

Tableau 2: données démographiques par période

### b. Cas d'effets indésirables imputés à des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19

La figure 3 détaille les médicaments, et associations médicamenteuses, utilisés dans le traitement de la COVID-19 et imputés dans la survenue d'effets indésirables depuis le début de l'enquête.

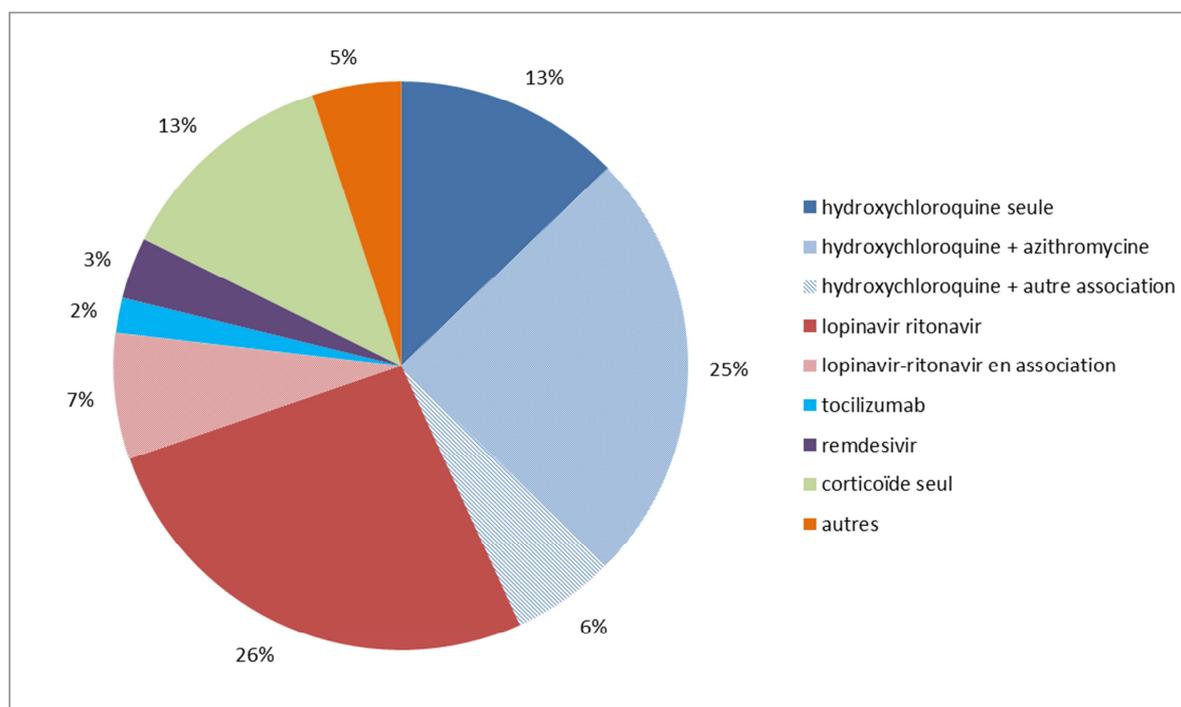


Figure 3 : répartition des principaux médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 imputés dans les effets indésirables survenus depuis le début de l'enquête (n=649 cas)

Le tableau 3 et la figure 4 détaillent les médicaments, et associations médicamenteuses, utilisés dans le traitement de la COVID-19 imputés dans la survenue des effets indésirables survenus au cours de la période 2. Les données concernant la période 1 figurent en annexe (cf Annexe 2).

PERIODE 2 (juillet 2020 - en cours)			
Médicament	Nb cas	Nb cas graves	Dont décès
<b>Hydroxychloroquine</b>	<b>13</b>	<b>13</b>	<b>0</b>
Dont assoc azithromycine	5	5	0
Dont assoc azithromycine + zinc	6	6	0
Dont assoc zinc	1	1	0
<b>Lopinavir-ritonavir</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Tocilizumab</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>0</b>
Dont assoc dexaméthasone	4	4	0
Dont assoc dexaméthasone + remdesivir	1	1	0
Dont assoc anakinra	1	1	0
<b>Remdesivir</b>	<b>15</b>	<b>6</b>	<b>1</b>
Dont assoc dexaméthasone	4	2	0
Dont assoc tocilizumab + dexaméthasone	1	1	0
<b>CORTICOÏDES</b>	<b>89</b>	<b>26</b>	<b>1</b>
<b>Dexaméthasone</b>	<b>83</b>	<b>21</b>	<b>1</b>
Dont assoc remdesivir	4	2	0
Dont assoc tocilizumab + remdesivir	1	1	0
Dont assoc tocilizumab	4	4	0

<b>Méthylprednisolone</b>	5	4	0
<b>Autre (prednisone, prednisolone, bethaméthasone)</b>	4	4	0
Dont association avec azithromycine	1	1	0
<b>Zinc</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>0</b>
dont association azithromycine	2	2	0
dont association hydroxychloroquine	1	1	0
dont assoc hydroxychloroquine + azithromycine	6	6	0
<b>Azithromycine seule (sans hydroxychloroquine)</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>0</b>
dont association zinc	2	2	0
dont association prednisolone	1	1	0
<b>Roxithromycine seule (sans hydroxychloroquine)</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Otilimab</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>Anakinra</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
dont association tocilizumab	1	1	0
<b>Cotrimoxazole</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>

Tableau 3 : médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 imputés dans la survenue des effets indésirables survenus au cours de la période 2

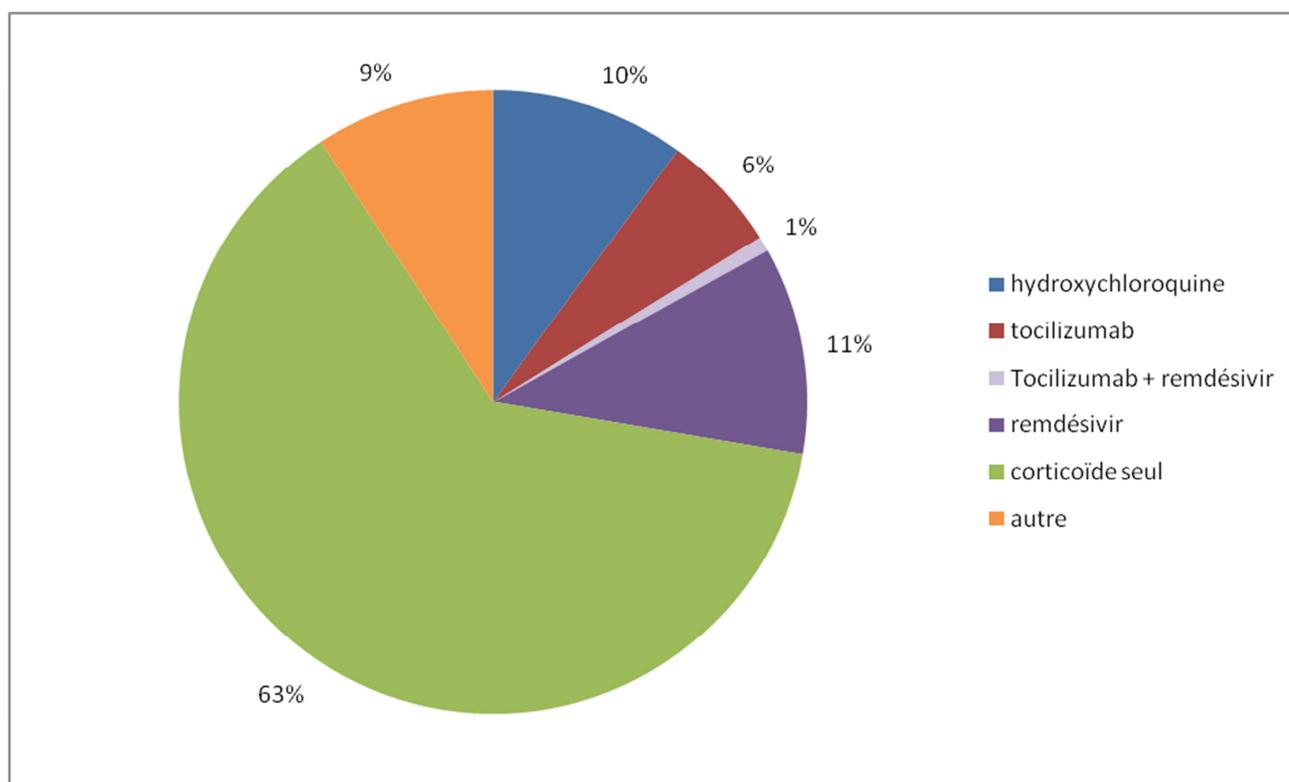


Figure 4 : répartition des principaux médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 imputés dans les effets indésirables survenus au cours de la période 2

Au sein de chaque cas, plusieurs types d'effet indésirable peuvent être rapportés, aussi la somme des effets indésirables peut être supérieure au nombre de cas. Le détail est présenté ci-dessous, par médicament pour lesquels des nouvelles données sont disponibles depuis le précédent rapport. Les données cumulatives réparties par période de survenue des effets indésirables sont également précisées. Pour les autres médicaments, les données figurent en annexe (cf Annexe 3).

➤ HYDROXYCHLOROQUINE

Au cours de la période couverte par ce rapport, 2 cas graves supplémentaires d'effets indésirables reliés à l'hydroxychloroquine ont été inclus (prescription effectuée au cours de la période 2). Il s'agit d'un cas d'allongement de l'intervalle QT (pas d'association à l'azithromycine) et d'un cas de neutropénie (en association à l'azithromycine et au zinc).

Le récapitulatif des effets indésirables par période est détaillé dans le tableau ci-dessous.

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Atteintes cardiaques	175	3(+1)	178	7 décès. Cf rapport CRPV de Nice
Atteintes hépatiques	32	0	32	profil majoritairement cytolytique (60% des cas)
Atteintes digestives	24	2	26	diarrhées, nausées, vomissements
Atteintes cutanées	20	5	25	dont 1 cas d'érythème polymorphe
Atteintes hématologiques	9	3(+1)	12	5 thrombopénies, 1 agranulocytose, 5 neutropénies, 1 anémie
Atteintes oculaires	6	0	6	vision trouble, troubles de l'accommodation, dyschromatopsie
Troubles de la glycémie	5	0	5	4 hypoglycémies et 1 déséquilibre du diabète
Troubles de la kaliémie	4	1	5	3 hyperkaliémies, 2 hypokaliémies
Atteintes neurologiques	4	1	5	Confusion, céphalées, vertiges, mouvements anormaux, crise tonico-clonique
Embolie pulmonaire	1	0	1	
Acouphène	1	0	1	
choc septique	1	0	1	En association avec tocilizumab et méthylprednisolone
trouble psychiatrique	1	0	1	Anxiété
Atteinte rénale	1	0	1	
Oppression thoracique	1	0	1	
anomalie congénitale	1	0	1	Achromotrichie
Surdosage sans effet indésirable	1	0	1	

➤ LOPINAVIR/RITONAVIR

Au cours de la période couverte par ce rapport, 2 cas graves supplémentaires d'effets indésirables reliés à l'association lopinavir/ritonavir ont été inclus. Les 2 cas sont survenus au cours de la période 1. Il s'agit d'un cas d'atteinte cardiaque à type de bradycardie et un cas d'atteinte rénale s'améliorant à l'arrêt du traitement et dans le même cas est suspecté une aggravation de la COVID-19 d'évolution fatale.

Le récapitulatif des effets indésirables par période est détaillé dans le tableau ci-dessous.

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Atteintes hépatiques	107	0	107	profil cytolytique (70% des cas). 3 cas avec baisse TP et élévation bilirubine. 1 décès (non directement relié à l'atteinte hépatique)
Atteintes digestives	44	0	44	diarrhée
Atteintes cardiaques	33(+1)	0	33	Cf rapport CRPV de Nice
Atteinte rénale	17(+1)	0	17	4 cas de recours à une hémodialyse. 1 décès (sur insuffisance respiratoire et rénal persistante)
Oligurie sans insuffisance rénale	6	0	6	
Hypertriglycémie	12	0	12	1 cas à 17g/l compliqué d'une pancréatite aiguë (cf ci-dessous)
Surdosage sans effet indésirable	6	0	6	
rhabdomyolyse	5	0	5	dont 3 en interaction avec une statine
atteinte pancréatique	4	0	4	3 cas d'hyperlipasémie, 1 pancréatite aiguë (décès, suspicion de Propofol Infusion Syndrome)
atteinte neurologique	4	0	4	2 consécutifs d'une interaction

atteinte cutanée	1	0	1	
alopécie	1	0	1	
trouble psychiatrique	2	0	2	
atteinte hématologique	2	0	2	neutropénie
crise de goutte	1	0	1	
hypernatrémie	1	0	1	
ischémie périphérique	1	0	1	
sensation de malaise	1	0	1	
augmentation INR	1	0	1	

### ➤ TOCILIZUMAB

Au cours de la période couverte par ce rapport, 5 cas supplémentaires d'effets indésirables reliés au tocilizumab ont été inclus, dont 3 cas graves. Ces 5 cas sont survenus au cours de la période 2 avec :

- 3 cas d'atteinte hématologique dont :
  - o 2 en association à la dexaméthasone : neutropénie dans 1 cas pour laquelle d'autres médicaments, notamment des antibiotiques, sont également suspectés et 1 cas d'agranulocytose + thrombopénie à J12 de la première injection,
  - o 1 en association avec l'anakinra chez un adolescent avec agranulocytose d'évolution spontanément favorable. Le délai d'apparition était de 11 jours après la 2<sup>e</sup> administration de tocilizumab et 13 jours après l'arrêt de l'anakinra (administré pendant 6 jours). La chronologie semble plus en faveur du tocilizumab. Cette agranulocytose était apparue alors que l'évolution globale du patient était plutôt favorable. A noter que ce patient avait présenté une forme très sévère de COVID-19 avec choc cardiogénique et syndrome d'activation macrophagique (patient par ailleurs traité par ENBREL® (étanercept) pour une arthrite juvénile),
- 1 cas non grave d'atteinte cutanée à type d'exanthème maculopapuleux pour laquelle d'autres médicaments sont suspectés (produit de contraste iodé et rosuvastatine),
- 1 cas non grave d'atteinte hépatique de profil cytolytique le lendemain de l'administration du tocilizumab ; pic d'ALAT à J3 à 5.7N, ASAT 5N, PAL 1.2N, GGT 2.6N, puis régression.

Le récapitulatif des effets indésirables par période est détaillé dans le tableau ci-dessous.

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Atteinte hépatique	6	3(+1)	9	dont 4 avec HCQ ou LOPI/RITO
Atteinte cardiaque	4	0	4	dont 3 avec HCQ
Atteinte cutanée	2	1(+1)	3	dont 2 avec HCQ, autres médicaments suspects
Atteinte hématologique	1	4(+3)	5	Toutes sont des atteintes de la lignée blanche associé à une thrombopénie dans 1 cas. Rituximabco-suspect dans 1 cas, anakinra dans 1 cas, antibiotiques dans 1 cas
Choc septique	1	1	2	1 cas avec HCQ et méthylprednisolone, 1 cas avec dexaméthasone
Atteinte rénale	1	0	1	interaction LOPI/RITO et AZI avec tacrolimus
Musculosquelettique	0	1	1	rhabdomyolyse (assoc remdésivir et dexaméthasone)

### ➤ CORTICOIDES

#### o DEXAMETHASONE

Au cours de la période couverte par ce rapport, 9 cas supplémentaires d'effets indésirables reliés à la dexaméthasone ont été inclus, dont 5 cas graves. Ces 9 cas sont tous survenus au cours de la période 2.

Ces cas graves concernent :

- 6 cas d'hyperglycémie dont 2 graves. Parmi ces 6 cas, 4 sont survenus chez des patients aux antécédents de diabète et 2 cas chez des patients sans antécédent de diabète. Cinq cas sont résolus au moment de la déclaration. Le cas non résolu concerne un patient sans antécédent de diabète sorti de l'hôpital sous insulinothérapie. Dans ce cas, un traitement par méthylprednisolone mis en relai de la dexaméthasone est également suspecté ainsi qu'une corticothérapie inhalée,

- 2 cas d'atteinte hématologique en association au tocilizumab (neutropénie et agranulocytose + thrombopénie),
- 1 cas d'agitation et d'hallucination pour lequel de l'oxycodone est également suspectée.

Le récapitulatif des effets indésirables par période est détaillé dans le tableau ci-dessous.

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Hyperglycémie	1	63 (+6)	64	dont 7 graves et 1 ayant pu contribuer au décès
Atteinte cutanée	0	3	3	dont 1 remédésivir d'avantage suspect
Atteinte hématologique	0	5 (+2)	5	plusieurs médicaments suspectés (dont antibiotiques)
hémorragique	0	1 (-1*)	1	anticoagulant / antiagrégant co-suspects
Choc septique	0	1	1	
Atteinte hépatique	0	4	4	profil cytolytique
Hypertension artérielle	0	1	1	
Rhabdomyolyse	0	2	2	plusieurs médicaments suspectés
Digestif	0	1	1	constipation (plusieurs médicaments suspects)
Psychiatrique	0	3 (+1)	3	dont 2 graves (1 anxiété, 2 agitations)

A noter qu'un cas de choc hémorragique relié à l'héparine et également à la dexaméthasone a été mis à jour, avec suppression de la dexaméthasone des médicaments suspects au vu du surdosage en héparine. Il n'apparaît donc plus dans ce tableau.

○ PREDNISONNE / PREDNISOLONE

Au cours de la période couverte par ce rapport, 1 cas grave d'effet indésirable relié à la prednisolone et 1 cas grave relié à la prednisone administrées pour traiter une COVID-19 ont été inclus, survenus tous deux au cours de la période 2. Il s'agit d'un cas d'interaction avec un anticoagulant de type AVK avec augmentation de l'INR ; 2 antibiotiques sont également suspectés (ceftriaxone et azithromycine). Le second cas est une atteinte hépatique de profil cytolytique reliée également à d'autres médicaments (LOVENOX® (énoxaparine) et amoxicilline/acide clavulanique).

Le récapitulatif des effets indésirables par période est détaillé dans le tableau ci-dessous.

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Hyperglycémie	0	2	2	dont 1 cas + béthaméthasone
hépatique	0	1 (+1)	1	autres médicaments suspects
interaction	0	1 (+1)	1	autres médicaments suspects

➤ AZITHROMYCINE SEULE (sans hydroxychloroquine ou lopinavir/ritonavir)

Au cours de la période couverte par ce rapport, 4 cas supplémentaire d'effets indésirables reliés à l'azithromycine administrée sans hydroxychloroquine ou lopinavir/ritonavir, pour traiter une COVID-19 ont été inclus, dont 3 cas graves. Ces 4 cas sont survenus au cours de la période 2. Il s'agit d'un cas d'éruption cutanée (en association au zinc), un cas de dysgueusie non grave avec goût amer, un cas de crise tonico-clonique (pholcodine également suspectée) et un cas d'interaction médicamenteuse avec un anticoagulant type AVK, en association avec la prednisolone et la ceftriaxone, avec augmentation de l'INR.

Le récapitulatif des effets indésirables par période est détaillé dans le tableau ci-dessous.

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Atteinte cardiaque	6	1	7	cf rapport CRPV Nice
Atteinte cutanée	2	4 (+1)	6	dont 1 PEAG
Atteinte digestive	2	0	2	
Rhabdomyolyse	1	0	1	interaction avec statine

Signes généraux	1	0	1	Céphalées, myalgies, paresthésies, fatigue, difficultés respiratoires associés au cas d'atteinte digestive
Augmentation INR	0	2 (+1)	2	interaction avec AVK
Neurologique	0	1 (+1)	1	1 convulsion cosuspect pholcodine
trouble du goût	0	1 (+1)	1	
Erreur sans effet indésirable	0	1	1	

➤ ZINC (sans hydroxychloroquine)

Au cours de la période couverte par ce rapport, 1 cas grave supplémentaire d'effet indésirable relié au zinc a été inclus, survenu au cours de la période 2. Il s'agit d'un cas d'éruption cutanée pour laquelle l'azithromycine est également suspectée.

Le récapitulatif des effets indésirables par période est détaillé dans le tableau ci-dessous.

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Atteinte cutanée	1	3 (+1)	4	dont 2 en association avec AZI

➤ ANAKINRA

Au cours de la période couverte par ce rapport, 1 cas grave relié à l'anakinra et au tocilizumab a été inclus. Il s'agit d'un cas d'agranulocytose, survenu chez un adolescent, d'évolution spontanément favorable. Le délai d'apparition était de 11 jours après la 2<sup>e</sup> administration de tocilizumab et 13 jours après l'arrêt de l'anakinra (administré pendant 6 jours). La chronologie semble plus en faveur du tocilizumab. Cette agranulocytose était apparue alors que l'évolution globale du patient était plutôt favorable. A noter que ce patient avait présenté une forme très sévère de COVID-19 avec choc cardiogénique et syndrome d'activation macrophagique (patient par ailleurs traité par ENBREL® (étanercept) pour une arthrite juvénile).

Le récapitulatif des effets indésirables par période est détaillé dans le tableau ci-dessous.

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
hématologique	0	1	1	tocilizumab cosuspect

➤ COTRIMOXAZOLE

Au cours de la période couverte par ce rapport, a été inclus 1 cas grave relié au BACTRIM FORTE® (cotrimoxazole) prescrit à titre préventif d'une infection à SARS-CoV2 par un médecin généraliste chez une patiente cas-contact. La posologie était de 2 cp/j pendant 10 jours (associé à du SOLUPRED®). La patiente a présenté un exanthème maculopapuleux à J9 et une fièvre à J10 motivant son hospitalisation. La PCR COVID-19 est revenue positive. L'évolution a été rapidement favorable sous dermocorticoïdes.

Le récapitulatif des effets indésirables par période est détaillé dans le tableau ci-dessous.

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
cutanée	0	1	1	Prescription chez une patiente cas-contact

**c. Cas de suspicion d'aggravation de l'infection à COVID-19 par des médicaments**

Au cours de la période couverte par ce rapport, 10 cas supplémentaires de suspicion d'aggravation de COVID-19 par des médicaments ont été inclus, dont 7 survenus au cours de la période 2. Parmi ces 10 cas, 7 sont graves dont un cas d'évolution fatale (cas relié au lopinavir-ritonavir ayant également été suspecté dans une insuffisance rénale ; Ce cas a par ailleurs été recueillis dans le cadre de l'étude FRENCH COVID).

Les autres cas concernent un corticoïde dans un 1 cas (prescrit pour glomérulonéphrite), des autres immunosuppresseurs dans 8 cas dont 7 prescrits pour un psoriasis (dont 4 recueillis dans le cadre de l'étude PSOBIOEQ) et 1 prescrit pour une sclérose en plaque (recueilli dans le cadre de l'étude COVISEP).

Les données cumulatives, réparties par période de survenue des effets indésirables, sont précisées dans le tableau 4.

MEDICAMENTS	Période 1 (janvier - juin 2020)		Période 2 (depuis juillet 2020)	
	Nb cas	% graves	Nb cas	% graves
AINS	38	97	2	100
Corticoïde	16	100	2	100
Autre immunosuppresseur	31	81	15	73
AINS + corticoïde	5	100	0	0
AINS + autre immunosuppresseur	4	100	2	50
corticoïde + autre immunosuppresseur	11	100	7	100
sitagliptine	6	100	0	0
lopinavir-ritonavir + hydroxychloroquine	1	100	0	0
hydroxychloroquine	1	100	0	0
lopinavir-ritonavir	1	100	0	0
hydroxychloroquine + autre immunosuppresseur	1	100	1	100
Remdésivir	1	100	0	0
TOTAL	116	94	29	83

Tableau 4 : médicaments suspectés dans l'aggravation du COVID-19

Le détail des molécules « autres immunosuppresseurs » figure en annexe (cf Annexe 4).

#### **d. Autres cas d'effets indésirables chez des patients pris en charge pour COVID-19 avérée ou suspectée**

Au cours de la période couverte par ce rapport ont été inclus 95 cas supplémentaires d'effets indésirables médicamenteux survenus chez des patients pris en charge pour une maladie COVID-19 suspectée ou avérée, dont 57 cas graves incluant 6 décès :

- 4 cas consécutifs d'une hémorragie sous anticoagulants,
- 1 cas d'hyperkaliémie, avec arrêt cardiaque, reliée à plusieurs médicaments (cotrimoxazole, tacrolimus, amphotéricine B et héparine sodique) chez un patient greffé rénal,
- 1 cas de suicide chez un patient après augmentation récente de la lévothyroxine pour déséquilibre thyroïdien, introduction récente de tramadol et calcium/viramine D. Il existait un contexte d'entrée récente en SSR pour impossibilité de maintien à domicile (en attente d'une place en EHPAD). Patient confiné en chambre suite à une infection COVID. Onze jours plus tard, le patient se suicide par pendaison dans sa chambre.

Un cas de choc hémorragique d'évolution fatale, initialement relié à l'héparine et à la dexaméthasone a été mis à jour avec suppression de la dexaméthasone des médicaments suspects au vu d'un surdosage en héparine. Ce cas est donc dorénavant compté dans le groupe des cas autres d'effets indésirables chez les patients COVID-19 positifs.

A noter également, parmi les 95 nouveaux cas, 5 cas supplémentaires de thrombopénie induite par l'héparine, tous survenus au cours de la période 2. Le total à ce jour est de 55 cas de TIH avérées depuis le début de cette enquête, dont 8 au cours de la période 2.

Un cas de suspicion d'inefficacité de l'Atracurium Hospira® importé dans un contexte de défaut d'approvisionnement de Nimbex® (cisatracurium).

Les données cumulatives, réparties par période de survenue des effets indésirables, sont précisées dans le tableau 5.

	Période 1	Période 2	Total
<b>Nb de cas autres chez les patients COVID-19 +</b>	<b>467</b>	<b>356</b>	<b>823</b>
dont nb cas graves	282	257	539
dont nb décès	23	17	40

Tableau 5 : nombre de cas des autres effets indésirables chez les patients COVID-19 positifs par période

#### **e. Mésusage en ambulatoire**

Des informations sur l'utilisation de la colchicine dans le traitement de la COVID-19 ont circulées dans les médias. Il n'y a pas eu de signalement en lien avec cette utilisation. Un cas de neutropénie a été signalé sous colchicine parmi les autres cas d'effets indésirables chez des patients COVID-19 positifs, mais elle était prescrite pour une chondrocalcinose.

Il n'y a pas eu de nouveau signalement via le questionnaire MESANGE concernant la COVID-19 depuis le dernier rapport.

## **4. DISCUSSION**

Les cas inclus dans cette enquête concernent une majorité de cas graves (67%) et 68% des cas concernent des effets indésirables survenus au cours de la période 1, entre janvier et juin 2020.

La répartition des cas est la suivante : 40% concerne des effets indésirables induits par des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19, 51% concerne des effets indésirables d'autres médicaments administrés chez

des patients prise en charge pour COVID-19 et 9% concerne des médicaments suspectés avoir aggravé une maladie COVID-19.

Nous notons un pic des cas survenus en octobre et novembre 2020, parallèle aux hospitalisations. En revanche une baisse est notée concernant les cas survenus en décembre 2020 et en janvier 2021, à confirmer dans le prochain rapport.

A ce jour, la répartition homme / femme est similaire entre les 2 périodes. Les patients inclus au cours de la période 2, soit depuis le mois de juillet 2020, semblent, dans ce rapport, toujours présenter une moyenne et médiane d'âge plus élevée que ceux de la période 1.

Parmi les nouveaux cas signalés figurent 2 nouveaux cas graves concernant l'hydroxychloroquine, dont une atteinte cardiaque à type d'allongement de l'intervalle QT, prescrite au cours de la période 2, ne respectant pas les recommandations actuelles, comme cela a déjà été relevé lors des rapports précédents.

Deux nouveaux cas rétrospectifs, c'est à dire survenus au cours de la période 1, ont été rapportés avec l'association lopinavir-ritonavir. Les effets rapportés ne modifient pas le profil de sécurité déjà identifié précédemment.

Aucun nouveau cas relié au remdésivir n'est retrouvé dans ce rapport (cf rapport d'enquête du CRPV de Besançon pour ce médicament).

Cinq nouveaux cas reliés au tocilizumab sont signalés, dont 1 en association à l'anakinra chez un adolescent ayant présenté une forme très sévère de COVID-19 avec choc cardiogénique et syndrome d'activation macrophagique (patient par ailleurs traité par ENBREL® (étanercept) pour une arthrite juvénile). Les effets indésirables décrits sont attendus.

De nouveaux cas d'hyperglycémie sous dexaméthasone ont été rapportés, sans signal particulier. Un patient a tout de même présenté cet effet sans antécédent de diabète et a quitté l'hôpital sous insulinothérapie.

Un cas d'effet indésirable cutané sous BACTRIM®, prescrit chez un patient cas-contact a été identifié. Il s'agit du premier cas de ce type.

Enfin, il n'a pas été retrouvé de cas d'effet indésirable notifié sous colchicine prescrite dans le traitement ou la prévention de la COVID-19.

## **5. CONCLUSION**

Cette 19<sup>ème</sup> analyse cumulative des cas issus des notifications faites au CRPV ne modifie pas les conclusions des précédents rapports.

Des nouveaux cas d'effets indésirables reliés au tocilizumab ont été rapportés, sans signal particulier à ce jour (effets attendus).

Il convient par ailleurs de rester attentif aux mésusages au vu de cas d'effets indésirables graves liés à la prescription d'hydroxychloroquine toujours signalés, médicament qui n'est pourtant plus recommandé depuis le mois de mai 2020.

La surveillance des effets indésirables déclarés chez les patients dans le contexte de pandémie à SARS-Cov2 et des mésusages en ambulatoire se poursuit.

## ANNEXE 1

### Analyse des cas d'effets indésirables cardiaques effectuée par le CRPV de Nice

**EXPERTISE :** Conséquences cardiaques associées aux médicaments prescrits dans le cadre du COVID-19 et susceptibles de prolonger l'intervalle QTc (hydroxychloroquine, azithromycine, lopinavir/ritonavir) : Prolongation de la durée de l'intervalle QTc, et troubles du rythme et de la conduction cardiaque

L'analyse des cas rapportant des effets indésirables cardiaques dans le cadre de la prise en charge médicamenteuse d'une maladie COVID-19 sur la période du 08/01/2021 au 05/02/2021 est la suivante :

Un total de 3 a été rapporté au réseau des CRPV :

- 1 cas est survenu au cours de la première vague (mars-juin) et 2 sur la période octobre-novembre
- Ces 3 cas concernent 2 H et 1 F, d'âge moyen 66A (53-76).
- Les traitements concernés étaient lopinavir / ritonavir dans 1 cas, hydroxychloroquine (HCQ) dans 2 cas et azithromycine (AZI) dans 1 cas. Un patient a reçu l'association HCQ+AZI.
- Pas de cas d'automédication ni de surdosage
- Les effets indésirables rapportés sont 2 bradycardies et 2 allongements de l'intervalle QT

En détail, lors de la prise en charge de la maladie COVID-19 :

- o QT allongé suite à l'instauration de HCQ. Evolution favorable à l'arrêt. Lien probable
- o QT allongé et bradycardie sous HCQ + AZI, évolution favorable à l'arrêt. Cependant, pas de QT initial et QT déclaré comme allongé à 441ms ce qui ne correspond pas à une valeur anormale. Lien probable
- o Bradycardie, sous lopinavir / ritonavir avec évolution favorable à l'arrêt. Lien probable

Au total, l'ensemble de ces effets indésirables cardiaques a déjà été identifié et ne constitue pas de nouveau signal par rapport à la toxicité cardiaque identifiée.

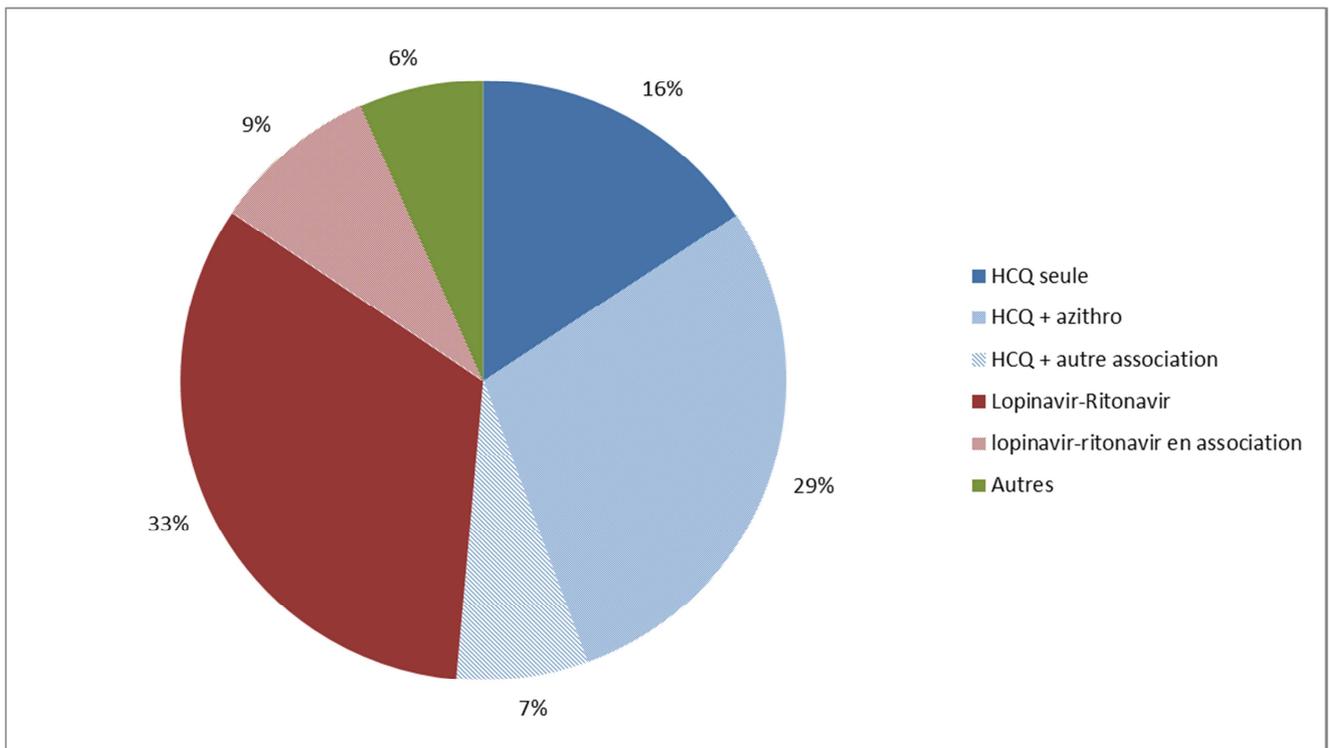
Un commentaire : nous relevons une fois encore une prise d'AZI et/ou de HCQ ayant exposé à une toxicité cardiaque potentielle au cours de la seconde vague.

Fait à Nice le 05/02/2021 par le CRPV de Nice

## ANNEXE 2

Le tableau et la figure ci-dessous détaillent les médicaments, et associations médicamenteuses, utilisés dans le traitement de la COVID-19 imputés dans la survenue des effets indésirables survenus au cours de la période 1.

<b>PERIODE 1 (janvier - juin 2020)</b>			
<b>Médicament</b>	<b>Nb cas</b>	<b>Nb cas graves</b>	<b>Dont décès</b>
<b>Hydroxychloroquine</b>	<b>271</b>	<b>219</b>	<b>7</b>
Dont assoc azithromycine	148	130	1
Dont assoc azithromycine + lopinavir/ritonavir	1	1	0
Dont assoc azithromycine + darunavir/ritonavir	1	1	1
Dont assoc azithromycine + tocilizumab	1	1	0
Dont assoc spiramycine	19	15	0
Dont assoc lopi/ritonavir	8	7	0
Dont assoc darunavir/ritonavir	2	1	0
Dont assoc tocilizumab	8	6	0
<b>Lopinavir-ritonavir</b>	<b>221</b>	<b>132</b>	<b>3</b>
Dont assoc hydroxychloroquine	8	7	0
Dont assoc hydroxychloroquine + azithromycine	1	1	0
Dont assoc azithromycine	16	9	0
Dont assoc azithromycine + tocilizumab	2	1	0
Dont assoc spiramycine	17	11	0
Dont assoc érythromycine	1	1	0
Dont assoc roxithromycine	1	1	0
Dont assoc interféron	1	0	0
<b>Chloroquine</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	
Dont assoc clarithromycine	1	1	0
<b>Tocilizumab</b>	<b>15</b>	<b>10</b>	<b>0</b>
Dont assoc hydroxychloroquine	8	6	0
Dont assoc hydroxychloroquine + azithromycine	1	1	0
Dont assoc avec lopinavir/ritonavir + azithromycine	2	1	0
<b>Remdesivir</b>	9	8	0
<b>Azithromycine seule</b>	13	6	0
<b>Darunavir/ritonavir</b>	4	3	0
dont assoc hydroxychloroquine	3	2	0
<b>Sarilumab</b>	2	0	0
<b>Eculizumab</b>	1	1	0
<b>Hydrocortisone</b>	1	0	0
<b>Zinc</b>	1	1	0



Répartition des principaux médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 imputés dans les effets indésirables survenus au cours de la période 1

## ANNEXE 3

Détail des effets indésirables, par médicament, pour lesquels aucun nouveau cas n'a été retrouvé au cours de la période couverte par le présent rapport.

### ➤ CHLOROQUINE

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
atteinte cardiaque	3	0	3	Cf analyse CRPV de Nice

### ➤ DARUNAVIR/RITONAVIR

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Atteinte cardiaque	2	0	2	les 2 cas en association avec HCQ
Atteinte digestive	1	0	1	en association avec HCQ
Atteinte oculaire	1	0	1	en association avec HCQ
Atteinte hépatique	1	0	1	

### ➤ REMEDSIVIR

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Atteinte rénale	4	0	4	
réaction site/membre injection	1	1	2	
Cutanée	0	8	8	érythèmes, non graves
Atteinte hépatique	1	4	5	profil cytolytique sans signe de sévérité
Hyperkaliémie	2	0	2	
pancréatite aiguë	1	0	1	furosémide co-suspect
Musculosquelettique	0	1	1	rhabdomyolyse (assoc tocilizumab et dexaméthasone)
augmentation LDH, facteur V, TP	0	1	1	bilan hépatique normal. Décès dans contexte atteinte critique COVID-19
hyperglycémie	0	1	1	associé à dexaméthasone
Digestif	0	1	1	constipation (autres suspects ++)

### ➤ ECULIZUMAB

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Atteinte hépatique	1	0	1	Prescription compassionnelle. Profil cholestatique, hyperbilirubinémie

### ➤ SARILUMAB

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Atteinte hépatique	1	0	1	Essai clinique. Atteinte de profil cytolytique
Erreur sans effet indésirable	1	0	1	Essai clinique.

### ➤ OTILIMAB

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Atteinte cutanée	0	1	1	Essai clinique. Syndrome de Lyell. Plusieurs médicaments suspectés. Patient décédé.

➤ ECULIZUMAB

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Atteinte hépatique	1	0	1	Prescription compassionnelle. Profil cholestatique, hyperbilirubinémie

➤ SARILUMAB

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Atteinte hépatique	1	0	1	Essai clinique. Atteinte de profil cytolytique
Erreur sans effet indésirable	1	0	1	Essai clinique.

➤ OTILIMAB

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Atteinte cutanée	0	1	1	Essai clinique. Syndrome de Lyell. Plusieurs médicaments suspectés. Patient décédé.

➤ METHYLPREDNISOLONE

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Psychiatrique	0	1	1	plusieurs médicaments suspectés
Cutanée	0	1	1	plusieurs médicaments suspectés
hématologique	0	1	1	agranulocytose, plusieurs médicaments suspectés
hépatique	0	1	1	même cas que rhabdomyolyse et atteinte rénale (rocuronium cosuspect)
musculosquelettique	0	1	1	même cas que atteinte hépatique et atteinte rénale (rocuronium cosuspect)
rénal	0	1	1	même cas que rhabdomyolyse et atteinte hépatique (rocuronium cosuspect)
infection	0	1	1	pneumocystose 24h après début du traitement

➤ HYDROCORTISONE

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Hypertension artérielle		0	1	

➤ ROXITHROMYCINE SEULE

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Contractures musculaires	0	1	1	

## ANNEXE 4

Détail des molécules « autres immunosuppresseurs » imputées dans une suspicion d'aggravation de COVID-19.

Classe pharmacologique	Molécule	Nb de cas
alkylant	cisplatine	1
	cyclophosphamide	5
	procarbazine	1
anthracycline	doxorubicine	1
anti-BLyS	belimumab	1
anti-CD20	ocrélizumab	5
	rituximab	9
anti-CD38	daratumumab	2
anti-IL12, anti-IL 23	guselkumab	3
	risankizumab	2
	ustekinumab	3
anti-IL17	brodalumab	2
	ixekizumab	3
	sécukinumab	3
anti-IL5	benralizumab	1
antimétabolite	fludarabine	2
	fluorouracile	1
	mercaptopurine	1
	méthotrexate	16
anti-PDE4	aprémilast	1
anti-TNF	adalimumab	2
	étanercept	2
	certolizumab	1
	golimumab	2
inhibiteur calcineurine	tacrolimus	5
	ciclosporine	1
inhibiteur du complément	éculizumab	1
inhibiteur Janus Kinases (JAK)	tofacitinib	1
inhibiteur mTOR	évérolimus	1
inhibiteur molécules d'adhésion	natalizumab	2
inhibiteur synthèse de purines	mycophénolate	6
inhibiteur thyrosine kinase de Bruton	ibrutinib	1
interféron	peginterferon beta1a	1
poison du fuseau	vincristine	2
taxane	docétaxel	1
autre immunosuppresseur	azathioprine	1
	lénalidomide	3