

**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°23 – 07/08/2021**

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 29/07/2021**

- 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.

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 1 du présent rapport.

Chaque cas a été classé dans la période 1 (janvier 2020 – 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.

Les cas d'effets indésirables reliés aux anticorps monoclonaux spécifiques du traitement de la COVID-19 utilisés dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) ne sont plus inclus dans ce rapport font l'objet d'un suivi spécifique par le CRPV de Toulouse (cf résumés des rapports de synthèse spécifiques).

#### - Critères d'exclusion

Les cas exclus sont :

- ✓ Les cas concernant des patients non pris en charge dans un contexte de COVID-19 ou non suspects de COVID-19,
- ✓ Les cas où les médicaments suspects comprennent un vaccin anti-COVID-19 (enquêtes de pharmacovigilance spécifiques sur les vaccins contre la COVID-19 en cours),
- ✓ Les cas où les médicaments suspectés sont uniquement des anticorps monoclonaux spécifiques utilisés dans le traitement de la COVID-19 dans le cadre d'une ATU.

#### b. CAS ENREGISTRÉS 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 29/07/2021, 5227 cas** ont été extraits de la BNPV. Un total de 3109 cas a été exclu, car correspondaient aux critères d'exclusion mentionnés ci-dessus, et **2118 cas ont été inclus**. Parmi ces cas, 98,4% ont été déclarés par des professionnels de santé et 1,6% 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, pour la période 2 (juillet 2020 – 29 juillet 2021).

## Nombre de notifications par semaine Période 2

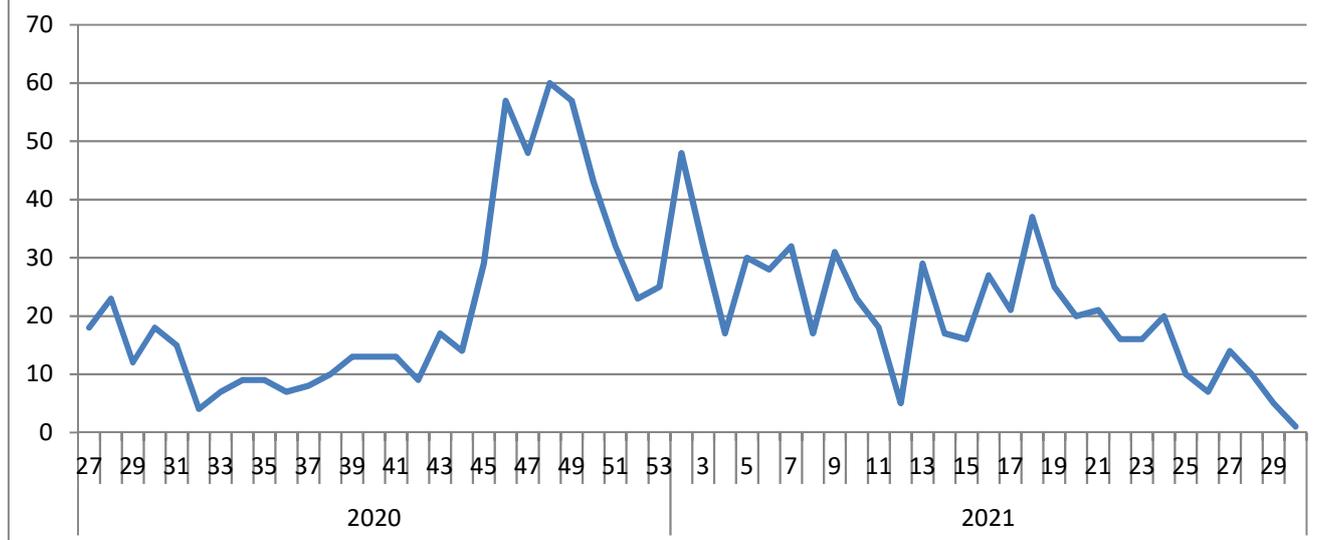


Figure 1 : évolution par semaine du nombre de cas inclus en fonction de la date de notification

Parmi les **2118 cas inclus**, **1112 cas** concernent des effets indésirables (EI) survenus entre janvier et juin 2020 (période 1) et **1003 cas** des effets indésirables survenus depuis juillet 2020 (période 2). Trois cas n'ont pas pu être classés du fait de l'absence de précision sur la date de survenue de l'effet indésirable. Par ailleurs, 2 cas de la période 1 sont comptabilisés dans les cas d'aggravation de COVID-19 et des effets indésirables reliés aux traitements de la COVID-19 (dont 1 cas de décès). La répartition des cas est détaillée dans le tableau 1.

	Période 1	Période 2	Non classé	Total
	janv - juin 2020	juillet 2020 - en cours		depuis janvier 2020
<b>Cas inclus Total</b>	<b>1112 (+1)</b>	<b>1003 (+123)</b>	<b>3 (=)</b>	<b>2118 (+124)</b>
Dont cas graves	764 (+1)	669 (+72)	0	1433 (+73)
Dont décès	53 (+1)	56 (+2)	0	109 (+3)
<b>Cas d'effets indésirables reliés aux médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19</b>	<b>521 (+1)</b>	<b>207 (+15)</b>	<b>0</b>	<b>728 (+16)</b>
dont cas graves	366 (+1)	109 (+8)	0	475 (+9)
dont décès	12 (+1)	10 (+1)	0	22 (+2)
<b>Cas d'aggravation de la COVID-19</b>	<b>117 (=)</b>	<b>46 (+2)</b>	<b>3</b>	<b>166 (+2)</b>
dont cas graves	109 (=)	38 (+2)	0	147 (+2)
dont décès	18 (=)	10 (+1)	0	28 (+1)
<b>Cas autres chez les patients COVID-19 +</b>	<b>476 (=)</b>	<b>750 (+106)</b>	<b>0</b>	<b>1226 (+106)</b>
dont cas graves	291 (=)	522 (+62)	0	813 (+62)
dont décès	24 (=)	36 (=)	0	60 (=)

Tableau 1 : répartition des cas inclus par période

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

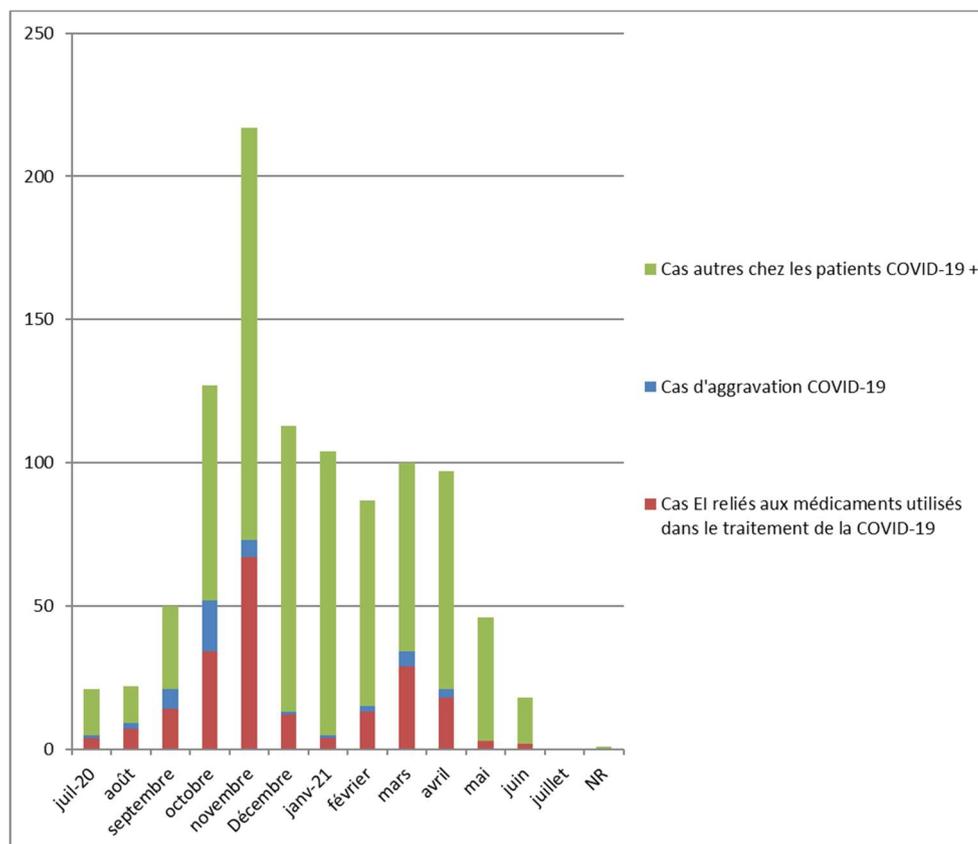


Figure 2 : répartition des cas en fonction du mois de survenue des effets indésirables (période 2)

#### - Données démographiques

Les 1112 cas de la période 1 concernent 1042 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 1042 patients, pour les « EI des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 » sur 508 patients, pour les cas « aggravation » sur 117 patients, pour les « Autres cas » sur 444 patients.

Les 1003 cas de la période 2 concernent 972 patients : 23 patients ont en effet fait l'objet de 2 cas chacun et 4 patients ont fait l'objet de 3 cas. Les calculs concernant le sexe et l'âge sont donc réalisés pour les « cas totaux » sur 972 patients, pour les « EI des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 » sur 204 patients, pour les cas « aggravation » sur 45 patients, pour les « Autres cas » sur 728 patients.

		Période 1				Période 2			
		patients cas totaux	patients EI médic traitement COVID	patients cas aggravation	patients autres cas	patients cas totaux	patients EI médic traitement COVID	patients cas aggravation	patients autres cas
	total	1042	508	117	444	972	204	45	728
Sexe	Hommes	649	331	72	262	591	126	24	442
	% Hommes	62,3	65,2	61,5	59,0	60,8	61,8	53,3	60,7
	Femmes	393	177	45	182	381	78	21	286
Age	moyenne	62,7	62,5	54	65,2	66,4	65,1	54,3	67,5
	écart type	16,9	14,8	17,2	18,3	16,9	17,1	15,7	16,6
	médiane	64,0	64,0	55,0	66,0	69,0	66	56	70,0
	interquartiles	53-74	54-73	41-67	56-79	57-78	55-77	44-66	59-78
	min-max	1-99	4-96	7-88	1-99	8-100	16-95	19-86	8-100

Tableau 2: données démographiques par période

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

La répartition globale des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 et imputés dans les 728 cas depuis le début de l'enquête est représentée par la figure 3.

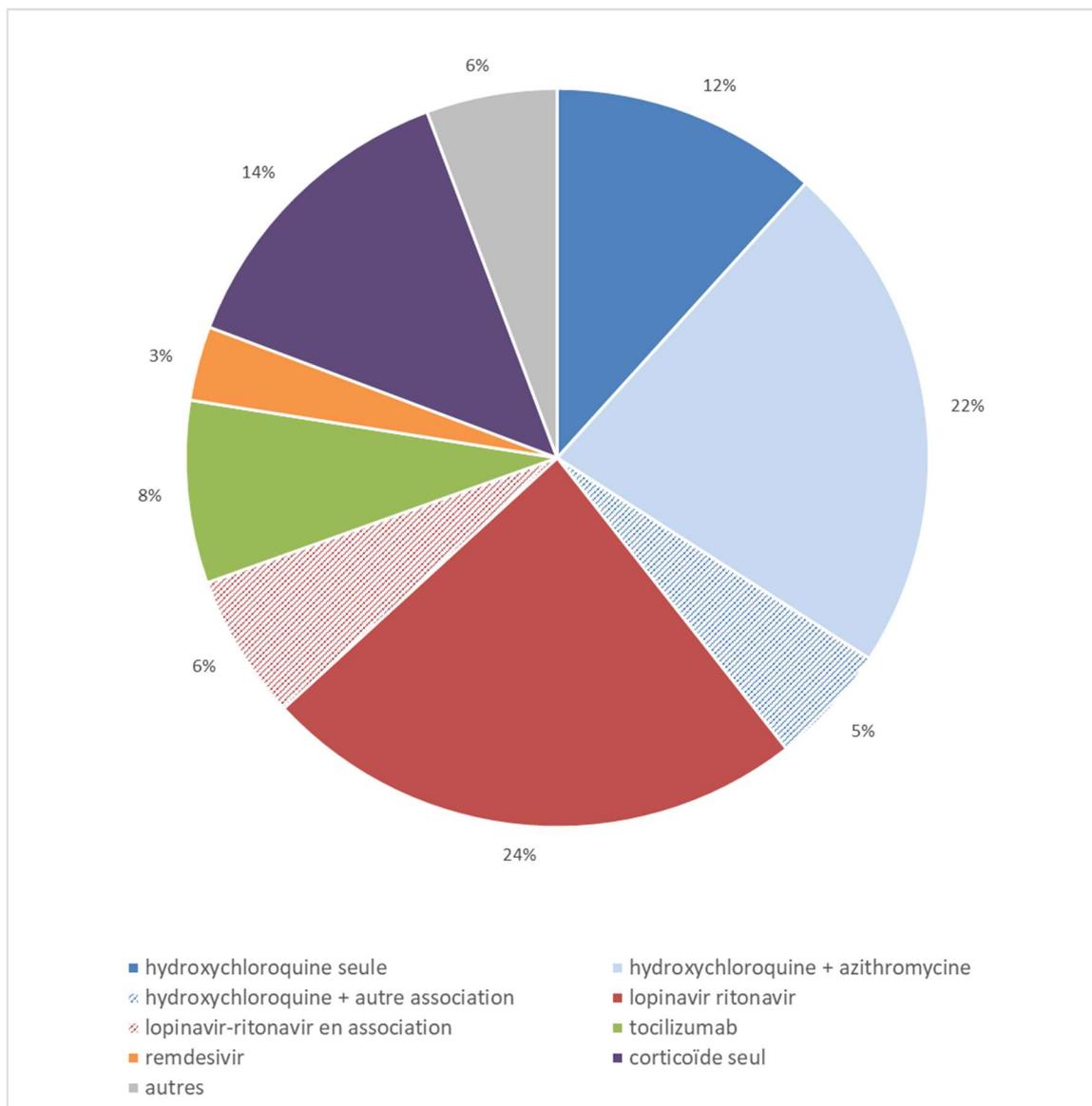


Figure 3 : répartition des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 imputés dans les effets indésirables depuis le début de l'enquête (n=728 cas)

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.

<b>PERIODE 2 (juillet 2020 - en cours)</b>			
<b>Médicament</b>	<b>Nb cas</b>	<b>Nb cas graves</b>	<b>Dont décès</b>
<b>Hydroxychloroquine</b>	<b>19</b>	<b>19</b>	<b>0</b>
Dont assoc azithromycine	8	8	0
Dont assoc azithromycine + zinc	7	7	0
Dont assoc zinc	1	1	0
Dont assoc dexaméthasone	1	1	0
<b>Lopinavir-ritonavir</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Tocilizumab</b>	<b>55</b>	<b>41</b>	<b>5</b>
Dont assoc corticoïde	16	15	2
Dont assoc corticoïde + remdésivir	1	1	0
Dont assoc azithromycine	1	0	0
Dont assoc ivermectine	2	0	0
Dont assoc anakinra	1	1	0
<b>Remdésivir</b>	<b>16</b>	<b>7</b>	<b>1</b>
Dont assoc dexaméthasone	5	3	0
Dont assoc tocilizumab + dexaméthasone	1	1	0
<b>CORTICOÏDES</b>	<b>121</b>	<b>49</b>	<b>5</b>
<b>Dexaméthasone</b>	<b>110</b>	<b>39</b>	<b>3</b>
Dont assoc remdésivir	5	3	0
Dont assoc tocilizumab + remdésivir	1	1	0
Dont assoc tocilizumab	15	14	1
Dont assoc hydroxychloroquine	1	1	0
<b>Méthylprednisolone</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>0</b>
Dont assoc tocilizumab	1	1	1
<b>Autre (prednisone, prednisolone, bethaméthasone)</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>1</b>
Dont association avec azithromycine	1	1	0
<b>Zinc</b>	<b>13</b>	<b>12</b>	<b>0</b>
dont association azithromycine	2	2	0
dont association hydroxychloroquine	1	1	0
dont assoc hydroxychloroquine + azithromycine	7	7	0
<b>MACROLIDES (sans hydroxychloroquine)</b>	<b>15</b>	<b>10</b>	<b>0</b>
<b>Azithromycine</b>	<b>12</b>	<b>9</b>	<b>0</b>
dont association colchicine	1	1	0
dont association zinc	2	2	0
dont association prednisolone	1	1	0
dont association tocilizumab	1	0	0
<b>Roxithromycine</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Clarithromycine</b>	<b>2</b>	<b>1</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>
<b>Ivermectine</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Dont assoc tocilizumab	2	0	0
<b>Vitamine D</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

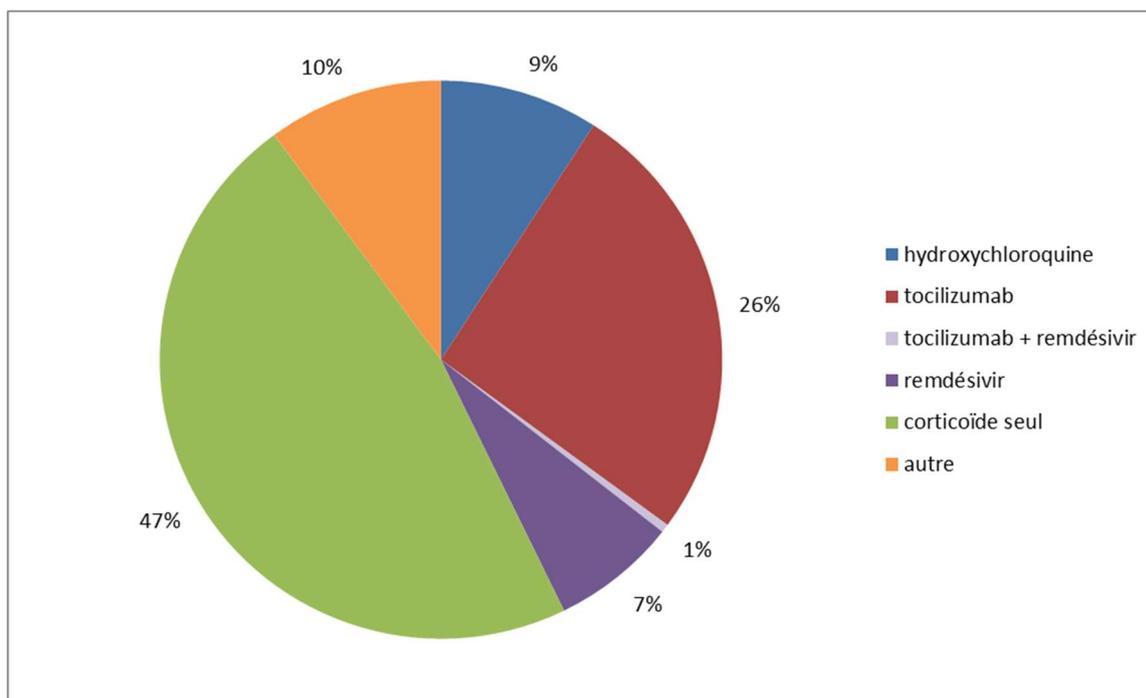


Figure 4: répartition des principaux médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 imputés dans les effets indésirables survenus au cours de la période 2

Les données concernant la période 1 figurent en annexes 2 et 3.

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.

#### ➤ HYDROXYCHLOROQUINE

Au cours de la période couverte par ce rapport, 1 cas grave supplémentaire d'effet indésirable relié à l'hydroxychloroquine a été inclus. Il s'agit d'un cas survenu au cours de la période 1 et concerne un patient d'une cinquantaine d'années, ayant des antécédents d'obésité et d'infarctus du myocarde, retrouvé en arrêt cardiorespiratoire 24h après son admission en réanimation pour prise en charge d'une COVID-19. Ce cas a été analysé par le CRPV de Nice (cf annexe 1).

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	176 (+1)	3	179	8 décès. Cf rapport CRPV de Nice
Atteintes hépatiques	32	1	33	profil majoritairement cytolytique (60% des cas)
Atteintes digestives	24	2	26	diarrhée, nausées, vomissements
Atteintes cutanées	20	9	29	dont 1 cas d'érythème polymorphe, 1 DRESS
Atteintes hématologiques	9	3	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	1	2	anxiété
Atteinte rénale	1	0	1	
Oppression thoracique	1	0	1	
anomalie congénitale	1	0	1	achromotrichie
Surdosage sans effet indésirable	1	0	1	

### ➤ TOCILIZUMAB

Au cours de la période couverte par ce rapport, 11 cas d'effets indésirables imputés au tocilizumab ont été rapportés, dont 4 graves. Le profil des effets indésirables graves est le suivant :

- 1 cas d'AVC ischémique survenu chez un patient d'une cinquantaine d'années, sans antécédent particulier en dehors d'un tabagisme sévère depuis 10 ans. Les premiers signes de l'AVC sont survenus 15 minutes après le début d'une première perfusion de tocilizumab 8mg/kg (réalisée à J3 de l'hospitalisation). L'IRM cérébrale met alors en évidence un accident ischémique constitué du territoire sylvien superficiel et cérébral antérieur droit ; occlusion de M1 droite et probablement cérébrale antérieure droite. Réalisation d'une thrombectomie mécanique mais état prothrombogène systémique majeur empêchant toute revascularisation efficace. En parallèle, aggravation des lésions de pneumopathie COVID. Le lendemain, mise en évidence d'une thrombose complète extensive de la carotide interne post-bulbaire étendue en intracrânien et aux artères cérébrales antérieure et moyenne. Décès du patient le lendemain (décès non relié à l'AVC). Le rôle du tocilizumab n'est pas écarté mais le contexte de pneumopathie COVID sévère et le risque thrombotique associé constitue la cause à privilégier. Le patient était sous anticoagulation par LOVENOX® (énoxaparine) 4000 UIx2/j.
- 1 cas d'hypofibrinogénémié sans signe hémorragique associé survenu 6 jours après l'administration de tocilizumab ayant nécessité l'administration de CLOTTAFAC® (fibrinogène humain)
- 1 cas d'atteinte hépatique cytolytique à J2 de l'administration de tocilizumab, majoration à J6. Sujet non rétabli au moment de la déclaration.
- 1 cas de réaction d'hypersensibilité multisystémique de type DRESS (score REGISCAR à 2) pour laquelle les médicaments les plus suspects sont : un produit de contraste iodé (survenue du DRESS à J4), la ceftaroline (J10) et le tocilizumab (J17 d'une injection unique). L'évolution a été favorable.

Les 7 cas non graves concernaient une atteinte cutanée dans 3 cas (d'autres médicaments étant suspectés dans ces 3 cas), une atteinte hématologique (thrombopénie pour laquelle le clopidogrel était également suspecté) dans un cas, une atteinte hépatique dans 3 cas (d'autres médicaments sont également suspectés dans les 3 cas).

A noter parmi ces cas non graves, 2 cas où le tocilizumab était associé à de l'ivermectine utilisée dans l'indication COVID-19 :

- Un cas d'atteinte hépatique cytolytique pour laquelle le rôle du tocilizumab ne paraît pas compatible sur le plan chronologique (perturbation présente et s'aggravant déjà avant son administration). Rôle d'AUGMENTIN® (amoxicilline, acide clavulanique) ou de l'ivermectine plus probable mais néanmoins douteux au vu de l'évolution fluctuante du bilan hépatique.
- Un cas d'atteinte cutanée (éruption érythémateuse) pour laquelle le tocilizumab, l'ivermectine mais également un produit de contraste iodé et de la nicardipine sont suspectés.

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	15 (+4)	21	dont 4 avec HCQ ou LOPI/RITO. Cytolytique surtout
Atteinte cardiaque	4	1	5	dont 3 avec HCQ, 1 FA en cours de perfusion
Thrombo-embolie	0	10 (+1)	10	1 AVC ischémiques, 4 ischémies périphériques, 2 embolies pulmonaires, 1 microangiopathie thrombotique
Atteinte cutanée	2	6 (+4)	8	dont 1 DRESS, autres médicaments suspects,

Atteinte hématologique	1	16 (+1)	17	rituximab co-suspect dans 1 cas, anakinra dans 1 cas, antibiotiques dans 1 cas. neutropénie/agranulocytose surtout
Troubles de la coagulation	0	5 (+1)	5	3 CIVD, 2 hypofibrinogénémie
infection / choc septique	1	2	3	1 cas avec HCQ et méthylprednisolone, 2 cas avec dexaméthasone
Atteinte rénale	1	0	1	interaction LOPI/RITO et AZI avec tacrolimus
Musculosquelettique	0	1	1	rhabdomyolyse (assoc remdésivir et dexaméthasone)
respiratoire	0	1	1	amidarone cosuspect
oculaire	0	1	1	épisclérite

### ➤ CORTICOIDES

Au cours de la période couverte par ce rapport, 2 cas concernant la dexaméthasone ont été rapportés, dont 1 associé au tocilizumab (atteinte hépatique non grave de type mixte).

Le second cas est une atteinte cardiaque grave chez une patiente d'une soixantaine d'années sans antécédent cardiovasculaire rapporté. Elle a présenté en 24h 3 épisodes de bradycardies extrêmes dont une se compliquant d'une asystolie, répondant à l'atropine (cf analyse du cas par le CRPV de Nice annexe 1).

Le récapitulatif des effets indésirables de la dexaméthasone 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	70	71	dont 7 graves et 1 ayant pu contribuer au décès
Atteinte cutanée	0	4	4	dont 1 remdésivir d'avantage suspect, 1 DRESS avec HCQ
Atteinte hématologique	0	6	6	plusieurs médicaments suspectés (dont antibiotiques)
Trouble coagulation		1	1	hypofibrinogénémie en association avec tocilizumab
Hémorragique	0	2	2	anticoagulant / antiagrégant co-suspects
Infection/choc septique	0	3	3	1 avec tocilizumab
Atteinte hépatique	0	13 (+1)	13	profil cytolytique, dont 1 avec remdésivir, 5 avec tocilizumab ; autres cosuspects
Atteinte cardiaque	0	1 (+1)	1	Dysfonction sinusale suspectée cf analyse CRPV de Nice
Hypertension artérielle	0	1	1	
Thrombo-embolie	0	4	4	AVC ischémique avec tocilizumab, 1 microangiopathie thrombotique avec tocilizumab, 2 EP avec tocilizumab
Rhabdomyolyse	0	2	2	plusieurs médicaments suspectés
Digestif	0	1	1	constipation (plusieurs médicaments suspects)
Psychiatrique	0	3	3	dont 2 graves (1 anxiété, 2 agitations)
Respiratoire	0	1	1	1 cas de gêne respiratoire après administration IV
Divers	0	1	1	syndrome polyuro-polydypsique

### ➤ AZITHROMYCINE SEULE (sans hydroxychloroquine ou lopinavir/ritonavir)

Au cours de la période couverte par ce rapport, 2 cas liés à l'azithromycine ont été rapportés, dont 1 en association au tocilizumab (atteinte hépatique cytolytique non grave). Le second cas est un cas grave d'atteinte hépatique survenue au décours d'un traitement par azithromycine prescrit en ville dans un contexte de PCR COVID-19 positive avec symptômes. Du lanzoprazole était également suspecté mais avec une chronologie plus douteuse (date de début non connue) ; par ailleurs, relai par du pantoprazole sans problème.

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	6	8	dont 1 PEAG
Atteinte digestive	2	1	3	dont 1 associé à Colchicine
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	2	interaction avec AVK
Neurologique	0	1	1	1 convulsion cosuspect pholcodine
Hépatique	0	2 (+2)	2	Profil cytolytique
Erreur sans effet indésirable	0	1	1	

#### ➤ IVERMECTINE

Deux premiers cas d'effets indésirables reliés à l'ivermectine administrée pour traitement de la COVID-19 ont été rapportés en association avec le tocilizumab (cf paragraphe du tocilizumab).

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	0	1 (+1)	1	en association au tocilizumab
Atteinte cutanée	0	1 (+1)	1	en association au tocilizumab

#### ➤ VITAMINE D

Un premier cas grave d'effet indésirable lié à la prise de vitamine D en prévention de la COVID-19 a été rapporté. Il s'agit d'une patiente d'une soixantaine d'années, sans antécédent particulier, prenant au long cours un traitement par cholecalciferol 40 gouttes par jour qu'elle disait prendre « comme prévention pour l'infection du covid-19 » depuis 15 mois.

Quatre mois avant l'hospitalisation, elle a présenté des nausées et vomissements, associés à une dysphagie aux solides et liquides. Elle est hospitalisée devant l'aggravation de son état général avec une perte de 10 kg en 6 semaines. Son bilan biologique initial retrouve une hypercalcémie à 4.15 mmol/L (sans modification ECG) avec une hypokaliémie à 2.4 mmol/L, associée à une insuffisance rénale avec 183 µmol/L de créatinine et une anémie normocytaire 9.8 g/dl. La patiente est alors transférée en service de réanimation pour la suite de la prise en charge. Devant la persistance de l'hypercalcémie, 3 administrations de pamidronate sont réalisées. Un bilan plus complet est en cours devant une persistance de l'hypercalcémie (recherche maladie onco-hématologique). Ce cas a été notifié en cas marquant par le CRPV.

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
Hypercalcémie	0	1 (+1)	1	prise chronique en surdosage

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

Au cours de la période couverte par ce rapport, 2 cas supplémentaires de suspicion d'aggravation de COVID-19 par des médicaments ont été inclus sans nouvelle donnée à ce jour. Les signalements concernent une corticothérapie dans un cas et un traitement par étanercept pour psoriasis dans le second cas (cas colligé via l'étude Psobioteq).

Les données cumulatives, réparties par période de survenue des effets indésirables, sont précisées dans le tableau 4. Le détail pour les « autres immunosuppresseurs » figure dans l'annexe 4.

MÉDICAMENTS	Période 1 (janvier - juin 2020)		Période 2 (depuis juillet 2020)		Non classés	
	Nb cas	nb cas graves	Nb cas	nb cas graves	Nb cas	nb cas graves
AINS	38	37	2	2		
corticoïde	16	16	4	4		
autre immunosuppresseur	32	25	27	20	3	0
AINS + corticoïde	5	5	0	0		
AINS + autre immunosuppresseur	4	4	2	1		
corticoïde + autre immunosuppresseur	11	11	10	10		
sitagliptine	6	6	0	0		
lopinavir-ritonavir + hydroxychloroquine	1	1	0	0		
hydroxychloroquine	1	1	0	0		
lopinavir-ritonavir	1	1	0	0		
hydroxychloroquine + autre immunosuppresseur	1	1	1	1		
remdésivir	1	1	0	0		
<b>TOTAL</b>	<b>117</b>	<b>109</b>	<b>43</b>	<b>35</b>	<b>3</b>	<b>0</b>

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

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

Parmi les 107 nouveaux cas, sont retrouvés :

- 13 nouveaux cas de thrombopénies induites par l'héparine (TIH). Le total dans cette enquête est de 89 cas avérés, 47 au cours de la première période et 42 au cours de la seconde. Pas de nouvel élément depuis le dernier rapport.

Il n'a pas été mis en évidence de signal particulier à partir des cas analysés.

**e. Mésusage en ambulatoire**

Depuis le dernier, un signalement a été enregistré via le questionnaire MESANGE. Une pharmacie de la région AURA a rapporté qu'un patient réfractaire à la vaccination s'auto-prescrit de l'ivermectine + azithromycine en prévention de la COVID-19 (médecin généraliste).

**4. DISCUSSION**

Les cas inclus dans cette enquête concernent une majorité de cas graves (67.7%). Parmi ces cas, 52.5% concernent des effets indésirables survenus au cours de la période 1, entre janvier et juin 2020 et 47.3 % des effets indésirables survenus depuis juillet 2020. Le pic de notifications de la période 2 se situe toujours en novembre. Nous notons une stabilité entre février et avril 2021 et une nette baisse apparaît pour le mois de mai.

La répartition des cas est la suivante : 34% concerne des effets indésirables induits par des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 (en légère baisse depuis le précédent rapport), 58% concerne des effets indésirables d'autres médicaments administrés chez des patients pris en charge pour COVID-19 et 8% concerne des médicaments suspectés d'avoir aggravé une maladie COVID-19.

Pas de modification des données démographiques à noter dans ce rapport.

Parmi les nouveaux cas signalés, figurent 1 nouveau cas grave d'évolution fatale concernant l'hydroxychloroquine survenu au cours de la période 1. Pas de nouveau cas avec l'hydroxychloroquine prescrite au cours de la période 2.

A noter la remontée de 2 premiers cas d'effets indésirables reliés à l'ivermectine utilisée dans le traitement de la COVID-19 (prescription hospitalière). Les 2 cas sont non graves. Les atteintes hépatiques et cutanées sont décrites avec l'ivermectine, mais dans ces 2 cas l'ivermectine n'était pas le seul médicament suspecté (association notamment au tocilizumab).

Toujours dans le contexte de mésusage, il a été signalé une hypercalcémie suite à une automédication chronique par vitamine D pendant 15 mois en prophylaxie de la COVID-19. Ce cas grave témoigne de la dangerosité potentielle de médicaments considérés comme « anodin » par certains patients. Des situations similaires n'ont pas été remontées par le questionnaire MESANGE mais ces utilisations sont plus difficiles à déceler par les professionnels de santé. Une information pour rappeler le bon usage de vitamine D pourrait être discutée.

Nous notons par ailleurs un nouveau cas d'AVC ischémique notifié sous tocilizumab, mais avec une chronologie particulière car survenue après 15 minutes de perfusion avec mise en évidence de plusieurs thromboses et identification d'un état prothrombogène systémique majeur. Le rôle de la maladie COVID-19 sous-jacente est d'avantage suspectée.

Par ailleurs, en ce qui concerne les 2 cas d'embolie pulmonaires discutés dans le précédent rapport, il s'avère qu'après documentation complémentaire, les 2 patients étaient sous anticoagulation à dose préventive (un sous LOVENOX® et un sous héparine non fractionnée).

L'ensemble des éléments analysés à ce jour à partir des cas notifiés n'est pas en faveur d'un signal d'augmentation du risque thromboembolique par le tocilizumab administrés dans le contexte de COVID-19. Néanmoins, les manifestations thrombo-emboliques continuent d'être étroitement suivies.

Un nouveau cas d'hypofibrinogénémie a été notifié, sans signe de sévérité (notamment pas de CIVD). Ces effets continuent d'être étroitement suivis.

## **5. CONCLUSION**

Cette 23<sup>ème</sup> analyse cumulative des cas issus des notifications faites au CRPV ne modifie pas les conclusions des précédents rapports.

Les cas signalés avec le tocilizumab ne constituent pas de nouveau signal à ce jour. Les effets thromboemboliques et troubles de la coagulation sont toujours étroitement suivis.

Un cas grave de surdosage en vitamine D lié à un mésusage en prophylaxie de la COVID-19 et 2 premiers cas d'effets indésirables possiblement liés à l'ivermectine ont été signalés.

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 04/06/2021 au 06/08/2021 est la suivante :

Un total de 4 cas a été rapporté au réseau des CRPV dont 2 cas concernent des anticorps monoclonaux (bamlanivimab / etesevimab et casirivimab / imdevimab. L'analyse des effets indésirables en lien avec les anticorps monoclonaux bamlanivimab / etesevimab et casirivimab / imdevimab est réalisée par le CRPV de Toulouse. Au total, le CRPV de Nice a analysé 2 cas dans ce rapport :

- 1 cas est survenu sur la période actuelle et un cas sur la période de la première vague (avril 2020)
- Ils concernent 1 femme et un homme, d'âge moyen 53.5A (48-59).
- Les traitements concernés étaient dexaméthasone, spiramycine, céfazoline, céfotaxime dans 1 cas et HCQ dans le second cas.
- Pas de cas d'automédication ni de surdosage
- Les effets indésirables rapportés sont une bradycardie avec dysfonction du nœud sinusal et asystolie dans un cas, et arrêt cardiorespiratoire fatal pour le second cas.

En détail, lors de la prise en charge de la maladie COVID-19 de ces 2 patients :

- Dysfonction du nœud sinusal avec bradycardie et asystolie chez un patient sans comorbidité cardiovasculaire admis en réanimation et traité par dexaméthasone, spiramycine, céfazoline, céfotaxime. Evolution favorable après administration d'atropine et arrêt de la dexaméthasone.
- Arrêt cardiorespiratoire chez un patient présentant une surcharge pondérale et des comorbidités cardiaques (IDM en 2014, malformation coronaire droite sous bisoprolol), et traité par HCQ depuis 24 heures (2 comprimés pris au total). Le patient présentait des paramètres vitaux normaux et était souriant. Il est retrouvé 2 heures plus tard en asystolie. Evolution fatale malgré les manœuvres de réanimation. Pas d'autopsie. Une hypothèse d'embolie pulmonaire est avancée (le patient n'était pas sous anticoagulant car déambulait)

Le cas de bradycardie avec dysfonction sinusale peut être attribué aux traitements antibiotiques comme à la dexaméthasone. Le contexte de maladie COVID-19 est également à considérer.

Concernant le cas d'arrêt cardiorespiratoire dans les 24 heures après début d'un traitement par HCQ, une embolie pulmonaire est suspectée (patient non anticoagulé). Ce cas peut également être considéré comme suspect d'une mort subite et le rôle de l'HCQ dans la survenue d'un trouble du rythme est également envisageable. Ce risque est déjà identifié, pas de nouveau signal de toxicité cardiovasculaire identifié.

Fait à Nice le 06/08/2021

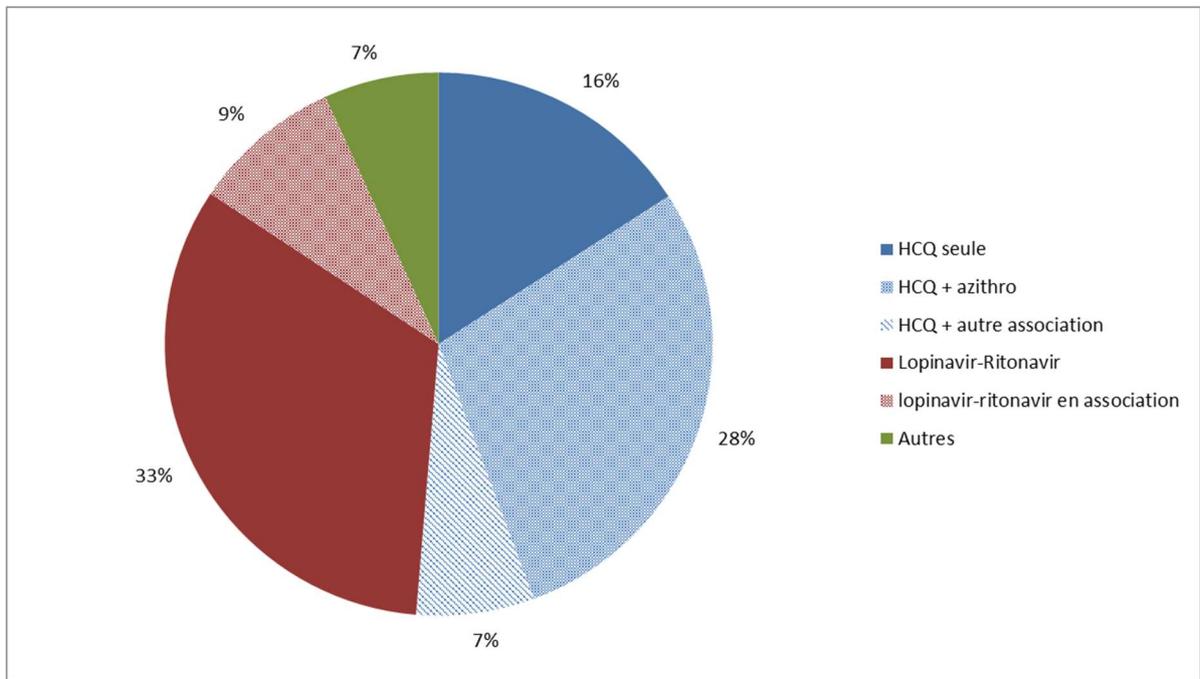
F Rocher, CRPV de Nice

Pas de conflit d'intérêt

## 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 2020 - juin 2020)</b>			
<b>Médicament</b>	<b>Nb cas</b>	<b>Nb cas graves</b>	<b>Dont décès</b>
<b>Hydroxychloroquine</b>	<b>272</b>	<b>220</b>	<b>8</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>222</b>	<b>133</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>Dexaméthasone</b>	1	0	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.

### ➤ LOPINA VIR/RITONAVIR

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. <b>1 décès</b> (non directement relié à l'atteinte hépatique)
Atteintes digestives	44	0	44	diarrhée
Atteintes cardiaques	33	0	33	Cf rapport CRPV de Nice
Atteinte rénale	17	0	17	4 cas de recours à une hémodialyse. <b>1 décès</b> (sur insuffisance respiratoire et rénal persistante)
Oligurie sans insuffisance rénale	6	0	6	
Hypertriglycéridémie	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 ( <b>décès</b> , 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	
Embolie pulmonaire	1	0	1	
augmentation INR	1	0	1	

### ➤ REMDESIVIR

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	5	6	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 normale. Décès dans contexte atteinte critique COVID
hyperglycémie	0	1	1	associé à dexaméthasone
Digestif	0	1	1	constipation (autres suspects ++)

### ➤ 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	

➤ 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.

➤ HYDROCORTISONE

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

➤ PREDNISONE / PREDNISOLONE

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

➤ 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	2	2	même cas que rhabdomyolyse et atteinte rénale (rocuronium cosuspect) + antibiotiques cosuspects
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)
coagulation	0	1	1	CIVD avec tocilizumab

➤ CLARITHROMYCINE SEULE

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
trouble du goût	0	1	1	(cas initialement classé par erreur dans cas azithromycine)
interaction	0	1	1	avec digoxine

➤ ROXITHROMYCINE SEULE

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

➤ ANAKINRA

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

➤ COTRIMOXAZOLE

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

➤ ZINC

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Atteinte cutanée	1	4	5	dont 2 association avec AZI
Atteinte digestive	0	1	1	

➤ COLCHICINE

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Atteinte digestive	0	1	1	en association avec azithromycine

## 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	2
anthracycline	doxorubicine	1
anti-BLyS	belimumab	1
anti-CD20	ocrélizumab	6
	rituximab	12
anti-CD38	daratumumab	2
anti-CD80-CD86	belatacept	1
anti-IL12, anti-IL 23	guselkumab	3
	risankizumab	2
	ustekinumab	3
anti-IL17	brodalumab	2
	ixekizumab	3
	sécukinumab	3
anti-IL5	benralizumab	1
anti-inégrine	védolizumab	1
anti-IL6	tocilizumab	1
antimétabolite	fludarabine	2
	fluorouracile	1
	mercaptopurine	1
	méthotrexate	19
anti-PDE4	aprémilast	1
anti-TNF	adalimumab	4
	étanercept	4
	certolizumab	1
	golimumab	2
inhibiteur calcineurine	tacrolimus	5
	ciclosporine	3
inhibiteur du complément	éculizumab	1
inhibiteur Janus Kinases (JAK)	tofacitinib	1
inhibiteur mTOR	évérolimus	2
inhibiteur molécules d'adhésion	natalizumab	3
inhibiteur de la sphingosine phosphate	fingolimod	1
inhibiteur synthèse de purines	mycophénolate	6
inhibiteur thyrosine kinase de Bruton	ibrutinib	3
interféron	peginterferon	1
	beta1a	
immunomodulateur	glatiramère	1
poison du fuseau	vincristine	4
taxane	docétaxel	1
autre immunosuppresseur	azathioprine	1
	lénalidomide	3