

**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°25 – 28/01/2022**

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 13/01/2022**

- 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...).

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

Les cas d'atteinte cardiaque sont transmis au CRPV de Nice pour évaluation et l'analyse 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) ou de leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ne sont plus inclus dans ce rapport font l'objet d'un suivi spécifique par le CRPV de Toulouse.

- 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 ou d'une AMM.

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.

Le projet MESANGE est clôturé depuis la fin de l'année 2021.

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 13/01/2022, 5932 cas** ont été extraits de la BNPV. Un total de 4558 cas a été exclu, car correspondait aux critères d'exclusion mentionnés ci-dessus, et **2334 cas ont été inclus**. Parmi ces cas, 98% ont été déclarés par des professionnels de santé et 2% 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 – 13 janvier 2022).

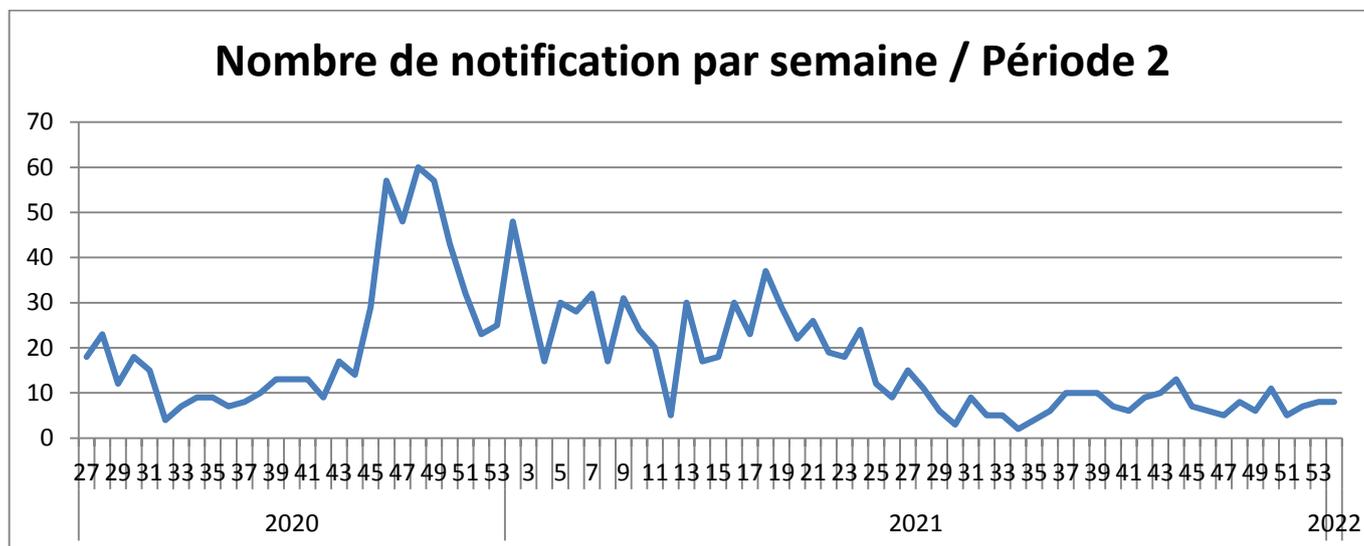


Figure 1 : évolution par semaine du nombre de cas inclus en fonction de la date de notification

Parmi les **2334 cas inclus**, **1124 cas** concernent des effets indésirables (EI) survenus entre janvier et juin 2020 (période 1) et **1207 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 liés 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
Cas inclus Total	1124 (+11)	1207 (+135)	3 (=)	2334 (+146)
Dont cas graves	768 (+2)	779 (+75)	0	1547 (+77)
Dont décès	53 (=)	66 (+6)	0	119 (+6)
Cas d'effets indésirables liés aux médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19	521 (+1)	235 (+18)	0	756 (+19)
dont cas graves	366 (=)	125 (+9)	0	491 (+9)
dont décès	12 (=)	12 (=)	0	24 (=)
Cas d'aggravation de la COVID-19	119 (+1)	54 (+5)	3	176 (+6)
dont cas graves	111 (+1)	43 (+3)	0	154 (+4)
dont décès	18 (=)	13 (+1)	0	31 (+1)
Cas autres chez les patients COVID-19 +	486 (+9)	917 (+111)	0	1403 (+120)
dont cas graves	293 (+1)	611 (+63)	0	904 (+64)
dont décès	24 (=)	41 (+5)	0	65 (+5)
Cas effet bénéfique préventif suspecté	0	1 (+1)	0	1 (+1)

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.

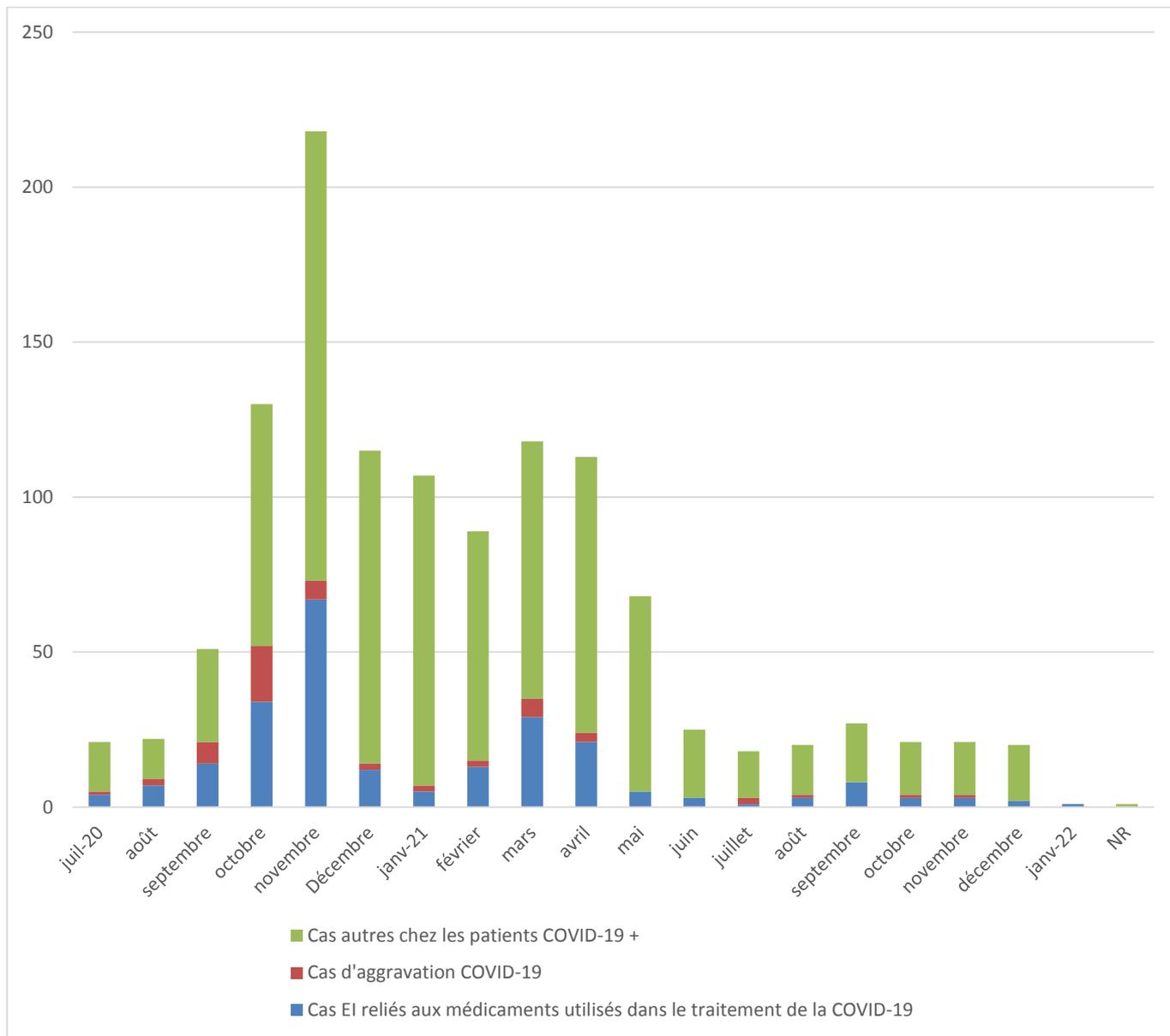


Figure 2 : répartition des cas en fonction du mois de survenue des effets indésirables (période 2)

- Données démographiques

Les 1124 cas de la période 1 concernent 1054 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 1054 patients, pour les « EI des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 » sur 508 patients, pour les cas « aggravation » sur 119 patients, pour les « Autres cas » sur 454 patients.

Les 1207 cas de la période 2 concernent 1170 patients : 27 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 1170 patients, pour les « EI des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 » sur 232 patients, pour les cas « aggravation » sur 53 patients, pour les « Autres cas » sur 889 patients, et 1 seul patient entre dans le groupe des cas d'effet bénéfique préventif suspecté.

		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	1054	508	119	454	1169	232	53	889
Sexe	Hommes	656	330	74	268	711	144	29	538
	% Hommes	62,2	65,0	62,2	59,0	60,8	62,1	54,7	60,5
	Femmes	398	178	45	186	458	88	24	351
Age	moyenne	62,7	62,4	54,1	65,4	65,3	64,3	53,4	66,2
	écart type	17,1	14,8	17,2	18,5	17,6	17,4	16,7	17,4
	médiane	64,0	63,5	55,0	67,0	68,0	65,0	56,0	69,0
	interquartiles	53-74	54-73	41-67	56-79	56-77	52-77	43-66	57-78
	min-max	1-99	4-96	7-88	1-99	1,2-100	16-97	15-86	1,2-100

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 756 cas depuis le début de l'enquête est représentée par la figure 3.

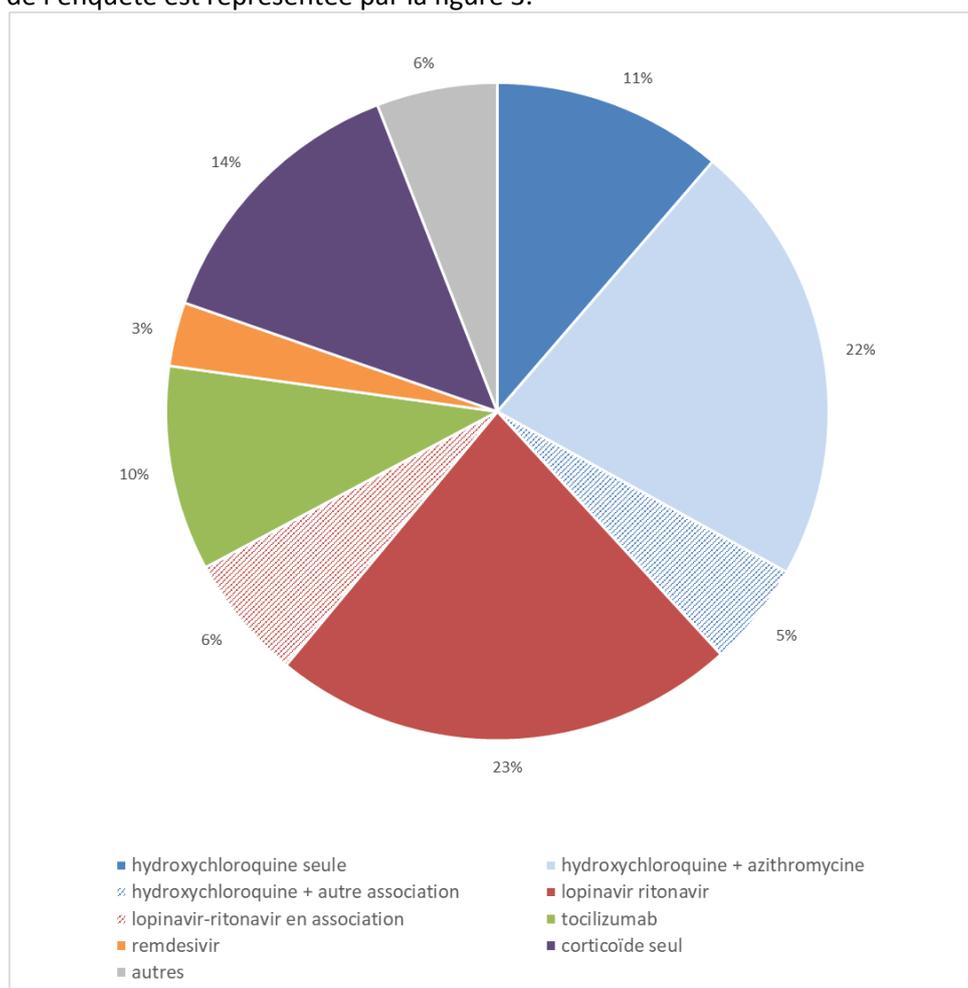


Figure 3 : répartition des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 imputés dans les effets indésirables depuis le début de l'enquête (n=756 cas)

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.

PERIODE 2 (juillet 2020 - en cours)			
Médicament	Nb cas	Nb cas graves	Dont décès
Hydroxychloroquine	19	19	0
Dont assoc azithromycine	8	8	0
Dont assoc azithromycine + zinc	8	8	0
Dont assoc zinc	1	1	0
Dont assoc dexaméthasone	1	1	0
Lopinavir-ritonavir	0	0	0
Tocilizumab	73	52	6
Dont assoc corticoïde	17	16	2
Dont assoc corticoïde + Anticorps monoclonaux	1	1	0
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
Remdésivir	16	7	1
Dont assoc dexaméthasone	5	3	0
Dont assoc tocilizumab + dexaméthasone	1	1	0
CORTICOÏDES	128	54	5
Dexaméthasone	117	44	3
Dont assoc remdésivir	5	3	0
Dont assoc tocilizumab + remdésivir	1	1	0
Dont assoc tocilizumab + anticrops monoclonaux	1	1	0
Dont assoc tocilizumab	16	15	1
Dont assoc hydroxychloroquine	1	1	0
Méthylprednisolone	6	5	0
Dont assoc tocilizumab	1	1	1
Autre (prednisone, prednsiolone, bethaméthasone)	5	5	1
Dont assoc azithromycine	1	1	0
Zinc	13	12	0
dont assoc azithromycine	2	2	0
dont assoc hydroxychloroquine	1	1	0
dont assoc hydroxychloroquine + azithromycine	7	7	0
MACROLIDES (sans hydroxychloroquine)	17	10	0
Azithromycine	14	9	0
dont assoc colchicine	1	1	0
dont assoc zinc	2	2	0
dont assoc prednisolone	1	1	0
dont assoc tocilizumab	1	0	0
Roxithromycine	1	0	0
Clarithromycine	2	1	0
Baricitinib	1	1	0
Otilimab	1	1	0

Anakinra	1	1	0
dont assoc tocilizumab	1	1	0
Cotrimoxazole	1	1	0
Ivermectine	2	0	0
Dont assoc tocilizumab	2	0	0
Vitamine D	1	1	0

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

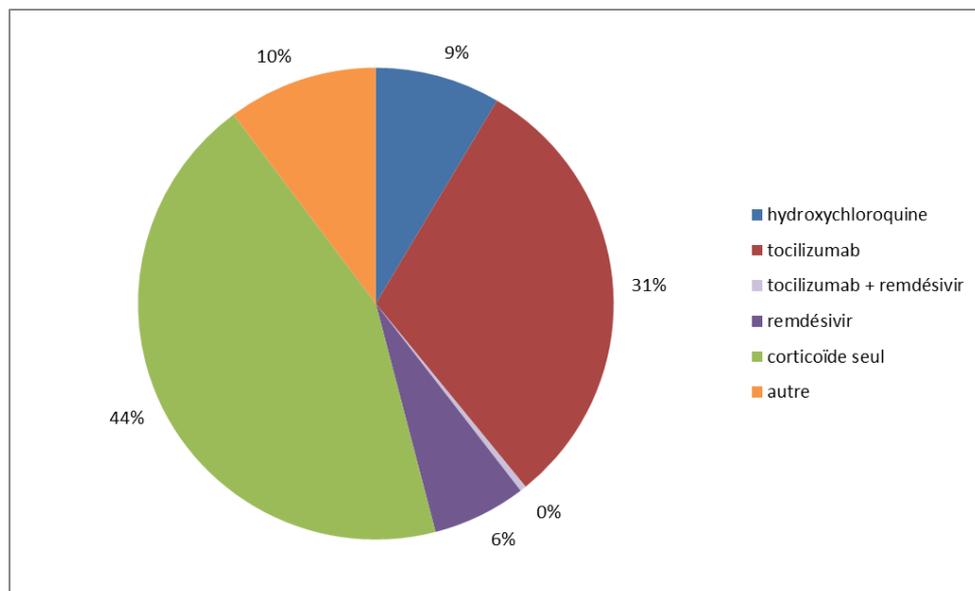


Figure 4: répartition des principaux médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 imputés dans les effets indésirables survenus au cours de la période 2 (n=235 cas)

Les données concernant la période 1 figurent en annexe.

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, un nouveau cas d'effet indésirable grave lié à l'hydroxychloroquine, associée à l'azithromycine (+ zinc mais non retenu dans la survenue de l'effet indésirable), a été colligé. Cet effet est survenu en octobre 2021. La prescription est ambulatoire. Il s'agit d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée ayant nécessité une hospitalisation. Evolution favorable.

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	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	10 (+1)	29	dont 1 cas d'érythème polymorphe, 1 DRESS, 1 PEAG

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	

➤ LOPINA VIR/RITONAVIR

Au cours de la période couverte par ce rapport, un nouveau cas d'effet indésirable non grave lié à l'association lopinavir-ritonavir, associée à la spiramycine, a été colligé. Cet effet est survenu au cours de la période 1, en mars 2020. La prescription est hospitalière. Il s'agit d'une diarrhée. De la ceftriaxone est également suspectée. Evolution favorable.

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	45 (+1)	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. 1 décès (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 (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	
Embolie pulmonaire	1	0	1	
augmentation INR	1	0	1	

➤ **TOCILIZUMAB**

Au cours de la période couverte par ce rapport, 10 cas impliquant le tocilizumab ont été rapportés dont 5 cas graves.

Les cas graves concernent :

- 2 cas d'atteinte cutanée de type réaction d'hypersensibilité immédiate lors des premières minutes de perfusion du tocilizumab. Evolution rapidement favorable.
- 2 cas d'atteinte hématologique (1 cas de neutropénie à 530/mm³ avec anémie à 11 g/dL et 1 cas de neutropénie à 800/mm³ pour lequel TAZOCILLINE® (pipéracilline, tazobactam) est également suspectée). Evolution favorable.
- 1 cas d'atteinte hépatique pour lequel 2 autres médicaments sont suspectés (imipénem et céfépime). Il s'agit d'une aggravation importante d'une cytolysé hépatique (pic d'ALAT à 3000 UI/L) à J5 du tocilizumab Evolution favorable en une dizaine de jours. Pas de signe de sévérité rapporté. Stéatose hépatique à l'échographie hépatique.

Les cas non graves concernent :

- 2 cas d'atteinte cutanée de type éruption maculopapuleuse, d'évolution favorable. Dans un cas, d'autres médicaments sont également suspectés (pipéracilline/tazobactam et lansoprazole).
- 2 cas d'atteinte hématologique de type neutropénie. Dans un cas, un autre médicament est également suspecté (céfépime).
- 1 cas d'atteinte hépatique cytolytique à J4 sans signe de sévérité (pic des transaminases à 10N). Evolution rapidement favorable.

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	20 (+2)	26	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	10	1 AVC ischémiques, 4 ischémies périphériques, 2 embolies pulmonaires, 1 microangiopathie thrombotique
Atteinte cutanée	2	11 (+4)	13	dont 1 DRESS, autres médicaments suspects le plus souvent
Atteinte hématologique	1	24 (+4)	25	rituximab co-suspect dans 1 cas, anakinra dans 1 cas, antibiotiques dans 1 cas. neutropénie/agranulocytose surtout
Troubles de la coagulation	0	5	5	3 CIVD, 1 hypofibrinogénémie
infection / choc septique	1	4	5	1 cas avec HCQ et méthylprednisolone, 3 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	épislérite

➤ **CORTICOIDES (DEXAMETHASONE)**

Au cours de la période couverte par ce rapport, 4 cas imputant de la dexaméthasone sont rapportés, 2 cas graves et 2 cas non graves.

Les cas graves concernent :

- 1 cas de cétose sur déséquilibre du diabète chez un patient diabétique suite également à une erreur médicamenteuse (omission d'administration de l'insuline). Evolution favorable après traitement symptomatique.
- 1 cas d'atteinte hépatique de profil mixte pour lequel un autre médicament est suspecté (céfotaxime). Evolution favorable.

Les cas non graves concernent :

- 2 cas d'hyperglycémie chez des patients par ailleurs diabétiques.

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	73 (+3)	74	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 hémorragique	0	1	1	hypofibrinogénémie en association avec tocilizumab
infection/choc septique	0	2	2	anticoagulant / antiagrégant co-suspects
	0	4	4	2 avec tocilizumab
Atteinte hépatique	0	15 (+1)	15	profil cytolytique, dont 1 avec remdésivir, 6 avec tocilizumab ; autres cosuspects
Atteinte cardiaque	0	1	1	
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	4	4	dont 2 graves (1 anxiété, 2 agitations)
Respiratoire	0	1	1	1 cas de gêne respiratoire après administration IV
divers	0	1	1	syndrome polyruo-polydypsiue

➤ AZITHROMYCINE SEULE (sans hydroxychloroquine ou lopinavir/ritonavir)

Au cours de la période couverte par ce rapport, 2 cas non graves reliés à de l'azithromycine seule utilisée dans le traitement d'une maladie COVID-19 ont été colligés. Ils sont tous 2 survenus au cours de la période 2. Il s'agissait :

- D'un cas de troubles digestifs (diarrhée et douleurs abdominales) dans un contexte d'erreur médicamenteuse : erreur de posologie de la part du patient avec prise de 3 cp/j pendant 2 jours au lieu de 1 cp/j pendant 4 jours. Evolution favorable.
- D'un cas de trouble digestif (brûlure digestive) et gêne respiratoire. Evolution non favorable. Notification d'un patient non confirmé médicalement.

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	3 (+2)	5	dont 1 associé à Colchicine
Rhabdomyolyse	1	1	2	interaction avec statine
Signes généraux	1	1	2	Céphalées, myalgies, paresthésies, fatigue, difficultés respiratoires associés au cas d'atteinte digestive
Augmentation INR	0	1	1	interaction avec AVK
Neurologique	0	1	1	1 convulsion cosuspect pholcodine
Respiratoire	0	1 (+1)	1	gêne respiratoire
Hépatique	0	1	2	
Erreur sans effet indésirable	0	1	1	

➤ **BARICITINIB**

Au cours de la période couverte par ce rapport, un cas d'effet indésirable grave lié au baricitinib prescrit dans un contexte de pneumopathie COVID-19. Il s'agit d'une atteinte hépatique de profil plutôt cytolytique initialement sans signe de sévérité (bilirubine normale) apparu à J6 du traitement. Arrêt prématuré du traitement (14 jours prévus). Evolution favorable en cours.

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	

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

Au cours de la période couverte par ce rapport, 6 nouveaux cas ont été rapportés dont :

- 1 cas concernant un Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien (kétoprofène pris pour une sciatique) et un corticoïde (prescrit pour les premiers signes respiratoires de l'infection, sous couvert d'une antibiothérapie par amoxicilline).
- 4 cas concernant des autres immunosuppresseurs (1 cas avec le léflunomide prescrit pour une polyarthrite rhumatoïde, 1 cas chez un patient traité par léflunomide et baricitinib pour une polyarthrite rhumatoïde, 1 cas avec de brodalumab prescrit pour un psoriasis, 1 cas avec le natalizumab prescrit pour une sclérose en plaque).
- 1 cas après vaccination antigrippale déclaré par un patient (pas de confirmation médicale).

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.

MEDICAMENTS	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	34 (+4)	27	3	0
AINS + corticoïde	5	5	1 (+1)	1		
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		
Vaccin	0	0	2 (+1)	0		
TOTAL	117	109	56	46	3	0

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 120 nouveaux cas, il n'a pas été retrouvé de signal particulier.

A noter 8 cas inclus concernant des effets indésirables imputés à des anticorps monoclonaux spécifiques du traitement de la COVID-19 et à d'autres médicaments administrés à des patients dans le contexte de COVID-19. Deux de ces cas ont été d'évolution fatale : 1 cas d'AVC hémorragique chez un patient sous aspirine et 1 cas d'arrêt cardiorespiratoire pour lequel le rôle des anticorps monoclonaux et du diazépam a été évoqué parmi d'autres causes possibles.

Pour mémoire, les anticorps monoclonaux spécifiques du traitement de la COVID-19 sont suivis par ailleurs par le CRPV de Toulouse.

Par ailleurs, 8 cas de thrombopénie induite par l'héparine (principalement avec une héparine non fractionnée) ont été colligés au cours de la période couverte par ce rapport, sans nouvel élément par rapport à cet effet indésirable déjà discuté dans les précédents rapports.

e. Effet préventif bénéfique suspecté

Un cas d'effet bénéfique préventif suspecté a été déclaré par un patient, sans confirmation médicale. Le médicament concerné est JULUCA® (dolutégravir, rilpivirine) indiqué dans le traitement d'une infection par le VIH. Ce traitement est pris depuis plusieurs années par le patient qui rapporte n'avoir pas contracté la COVID-19 alors que plusieurs personnes de son entourage ont été contaminées. Le patient signale qu'un de ses amis a constaté le même phénomène.

f. Mésusage en ambulatoire

Depuis le dernier rapport, 5 signalements ont été enregistrés via le questionnaire MESANGE. Les médicaments concernés sont :

- L'azithromycine présente dans 4 signalements.
- Le zinc (EFFIZINC® et RUBOZINC®) présent dans 2 signalements.
- L'ivermectine présente dans 2 signalements.
- L'hydroxychloroquine présente dans 1 signalement.

Ces signalements proviennent de différentes régions. Les prescriptions ont toutes été faites par un médecin généraliste. L'ordonnance n'a pas toujours été délivrée.

Par ailleurs, des remontées de prescriptions hors AMM d'ivermectine, d'azithromycine, de zinc, de vitamine D3, ont été effectuées par différentes Agences Régionales de Santé. Ces prescriptions sont parfois faites par des médecins à distance (médecin d'une région pour un patient d'une autre région, prescription par mail...). Un « e-nomadisme » est suspecté et a été signalé à un Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et l'Addictovigilance (CEIP-A).

4. DISCUSSION

Les cas inclus dans cette enquête concernent une majorité de cas graves (66%). Parmi ces cas, 48% concernent des effets indésirables survenus au cours de la période 1, entre janvier et juin 2020, et 52 % des effets indésirables survenus depuis juillet 2020. Le pic de notifications de la période 2 se situe toujours en novembre 2020. Nous notons une stabilité entre février et avril 2021 et une nette baisse apparaît pour le mois de mai et s'accroît depuis juin 2021, sans rebond malgré la hausse de positivité des tests COVID-19 au cours de l'été 2021 et surtout depuis le mois de novembre 2021 (données Santé Publique France).

La répartition des cas est la suivante : 32% concerne des effets indésirables induits par des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 (stable depuis le précédent rapport), 60% concerne des effets indésirables d'autres médicaments administrés chez des patients prise 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.

Les effets indésirables des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 inclus au cours de la période couverte par ce rapport concernent toujours majoritairement le tocilizumab, sans nouvel élément par rapport aux rapports précédents (effets attendus sans signe de sévérité particulier).

A noter, un premier cas d'effet indésirable rapporté avec le baricitinib utilisé dans le traitement d'une pneumopathie COVID-19.

Ce médicament est un inhibiteur sélectif et réversible des Janus Kinases (JAK) 1 et 2, indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et la dermatite atopique (nom commercial : OLUMIANT®).

Dans le dernier avis du Haut Conseil de Santé Publique de janvier 2021, ce médicament n'est pas recommandé dans le traitement de la COVID-19 en dehors des essais cliniques. A noter la mention d'une possibilité de recourir à l'association baricitinib + remdésivir chez les patients hospitalisés, non intubés, oxygénérequérants en cas d'impossibilité d'utiliser les corticoïdes.

Les perturbations du bilan hépatique à type d'élévation des transaminases sont décrites et fréquentes avec ce médicament et figurent dans le Résumé des Caractéristiques du Produit.

Il persiste un contexte de mésusage en ambulatoire de plusieurs molécules déjà identifiées depuis plusieurs mois : ivermectine, azithromycine notamment. Ces prescriptions sont encouragées par certains sites internet assurant la promotion notamment de l'ivermectine dans la prévention des formes graves de la COVID-19, ainsi que dans la réduction de la transmission et du développement de la COVID-19.

Il n'existe à ce jour pas d'élément nouveau apporté par les notifications de suspicion d'aggravation de COVID-19 par des médicaments.

Enfin, concernant le cas rapporté par un patient, non confirmé médicalement, d'une suspicion d'effet préventif de JULUCA®, il n'existe, à ce jour et à notre connaissance, pas d'étude scientifique étayant cette hypothèse.

5. CONCLUSION

Cette 25^{ème} 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.

Compte tenu du nombre de cas colligés à ce jour, du recul de 2 ans de cette enquête avec absence de nouvel élément concernant les cas notifiés de suspicion d'aggravation de la COVID par des médicaments et des effets indésirables chez des patients COVID+ non liés à des médicaments utilisés pour le traitement de l'infection par le SARS-CoV2, le rapporteur propose une modification de la méthodologie de cette enquête à savoir une restriction du périmètre de cette enquête aux cas d'effets indésirables imputés aux médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 en dehors de toute autorisation réglementaire (les médicaments disposant d'une AMM ou d'une Autorisation d'accès précoce ou compassionnels étant spécifiquement suivis par ailleurs).

ANNEXE 1

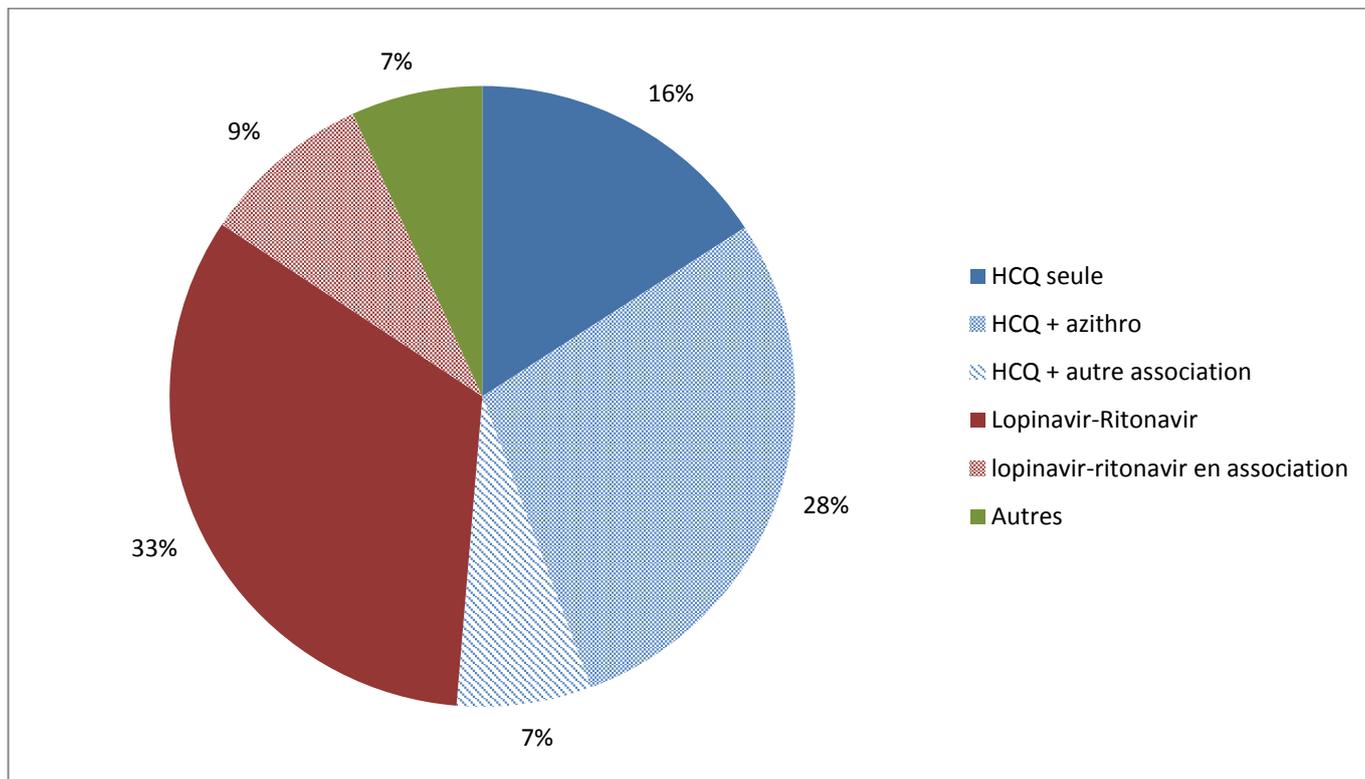
Analyse des cas d'effets indésirables cardiaques effectuée par le CRPV de Nice

Pas de nouveau cas au cours de la période couverte par ce rapport.

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.

PERIODE 1 (janvier 2020 - juin 2020)			
Médicament	Nb cas	Nb cas graves	Dont décès
Hydroxychloroquine	272	220	8
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
Lopinavir-ritonavir	222	133	3
Dont assoc hydroxychloroquine	8	7	0
Dont assoc hydroxychloroquine + azithromycine	1	1	0
Dont assoc azithromycine	15	9	0
Dont assoc azithromycine + tocilizumab	2	1	0
Dont assoc spiramycine	18	11	0
Dont assoc érythromycine	1	1	0
Dont assoc roxithromycine	1	1	0
Dont assoc interféron	1	0	0
Chloroquine	3	2	
Dont assoc clarithromycine	1	1	0
Tocilizumab	15	10	0
Dont assoc hydroxychloroquine	8	6	0
Dont assoc hydroxychloroquine + azithromycine	1	1	0
Dont assoc avec lopinavir/ritonavir + azithromycine	2	1	0
Remdesivir	9	8	0
Azithromycine seule	13	6	0
Darunavir/ritonavir	4	3	0
dont assoc hydroxychloroquine	3	2	0
Sarilumab	2	0	0
Eculizumab	1	1	0
Dexaméthasone	1	0	0
Hydrocortisone	1	0	0
Zinc	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.

➤ 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	

➤ PREDNISONNE / PREDNISOLONE

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	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	
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	

➤ IVERMECTINE

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	en association au tocilizumab
Atteinte cutanée	0	1	1	en association au tocilizumab

➤ VITAMINE D

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	prise chronique en surdosage

➤ 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	7
	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	3
	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	5
	étanercept	4
	certolizumab	1
	infliximab	1
	golimumab	2
inhibiteur calcineurine	tacrolimus	5
	ciclosporine	3
inhibiteur du complément	éculizumab	1
inhibiteur Janus Kinases (JAK)	baricitinib	1
	tofacitinib	1
inhibiteur mTOR	évérolimus	2
inhibiteur molécules d'adhésion	natalizumab	4
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
	léflunomide	2
	lénalidomide	3