

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°26 – 31/05/2022

Le périmètre de cette enquête, et donc le format de ce rapport, change à partir du 31/05/2022. En effet, suite aux conclusions du rapport n°25 en date du 28/01/2022, après 2 ans de suivi et en l'absence de nouvel élément concernant les cas notifiés de suspicion d'aggravation de la COVID-19 par des médicaments et des effets indésirables chez des patients COVID-19 positifs non liés à des médicaments utilisés pour le traitement de l'infection par le SARS-CoV2, il a été décidé de limiter le périmètre de cette enquête à l'analyse des cas d'effets indésirables imputés aux médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 à l'exclusion des médicaments pour lesquels un suivi spécifique existe par ailleurs (anticorps monoclonaux spécifiques de la COVID-19 et PAXLOVID).

Les cas concernant un effet bénéfique potentiel ont également été conservés dans le périmètre de cette enquête.

Les données incluses sont toujours présentées en fonction des 2 périodes définies depuis décembre 2020 (période 1 = de janvier à juin 2020 et période 2 = à partir de juillet 2020), les 2 périodes n'étant pas comparables en termes d'exposition médicamenteuse.

1. 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 12/05/2022**
- 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 sont réalisées par l'ANSM et envoyées de façon hebdomadaire au CRPV de Dijon. 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.

- Critères d'exclusion

Les cas exclus sont :

- ✓ Les cas concernant des patients pris en charge dans un contexte de COVID-19 et recevant des médicaments à visée non curative de l'infection COVID-19,
- ✓ Les cas d'aggravation de COVID-19,
- ✓ Les cas où les médicaments suspects comprennent un vaccin anti-COVID-19 (enquêtes de pharmacovigilance spécifique sur ces médicaments en cours),
- ✓ Les cas où les médicaments du traitement de la COVID-19 suspects sont uniquement des anticorps monoclonaux spécifiques utilisés dans le traitement de la COVID-19 dans le cadre d'un accès précoce, compassionnel ou d'une AMM, ou PAXLOVID (enquêtes de pharmacovigilance spécifiques en cours).

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 pandémique, 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.

2. RESULTATS

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

a. Données générales

- Répartition des cas inclus

Au total, au 12/05/2022, **788 cas** ont été inclus. Parmi ces cas, **772 (98%)** ont été déclarés par des **professionnels de santé** et **16 (2%)** par des patients.

La figure 1 représente l'évolution par mois du nombre de cas inclus, en fonction de la date de notification aux CRPV, pour la période 2 (juillet 2020 – 13 janvier 2022).

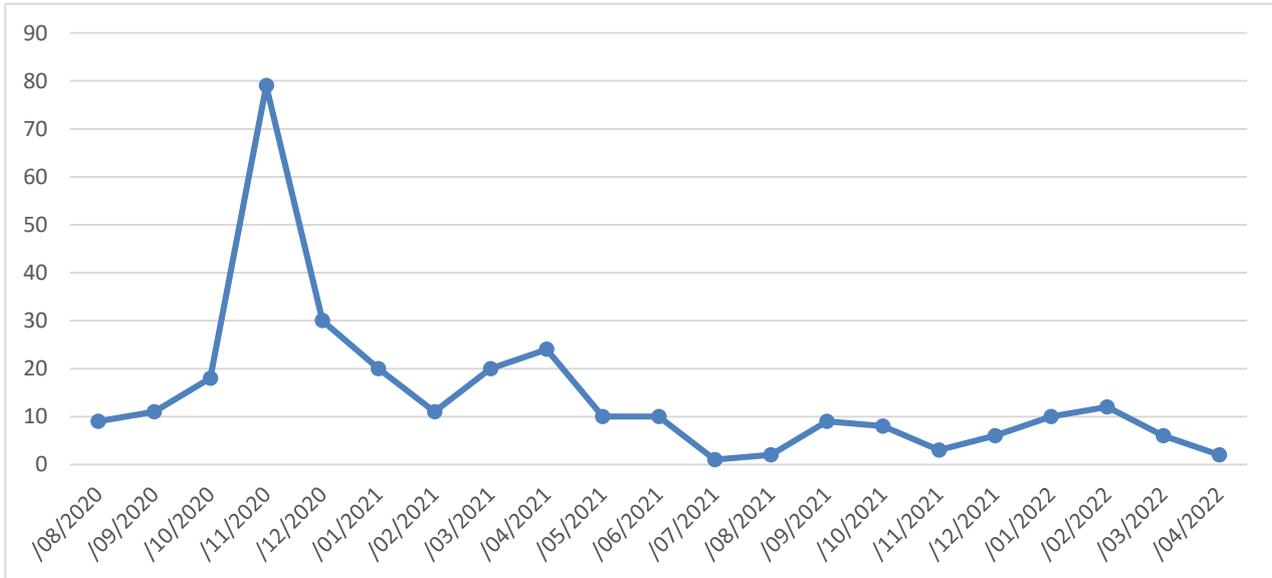


Figure 1 : évolution par mois du nombre de cas inclus en fonction de la date de notification

Parmi les **788 cas inclus**, **787** concernent des effets indésirables des médicaments utilisés dans l'indication de traitement d'une infection COVID-19 et **1 cas** concerne une suspicion d'effet bénéfique inattendu en prophylaxie de la COVID-19.

521 cas sont survenus entre janvier et juin 2020 (période 1) et **267 cas** sont survenus depuis juillet 2020 (période 2). 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
Cas inclus (EI des traitements de la COVID-19)	521 (=)	266 (+31)	787
Dont cas graves	366	143 (+18)	509 (64.7%)
Dont décès	12	14 (+2)	26
Cas effet préventif bénéfique	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 (n=266).

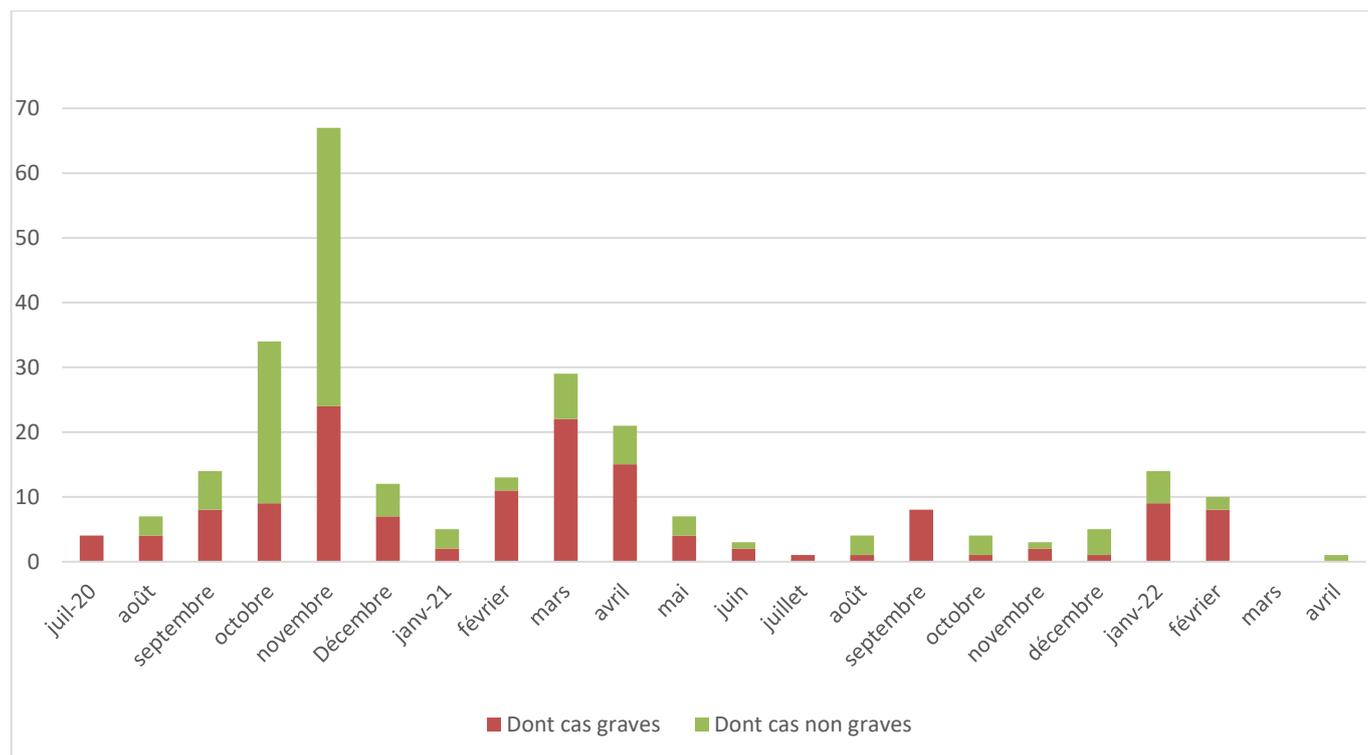


Figure 2 : répartition des cas en fonction du mois de survenue des effets indésirables (période 2)

- Données démographiques

Les 521 cas de la période 1 concernent **508 patients** : 11 patients ont en effet fait l'objet de 2 cas chacun et 1 patient a fait l'objet de 3 cas.

Les 266 cas d'EI des médicaments indiqués dans le traitement de la COVID-19 de la période 2 concernent **263 patients** : 3 patients ont en effet fait l'objet de 2 cas chacun.

Les données démographiques de ces patients sont détaillées dans le tableau 2.

		patients EI médic traitement COVID Période 1	patients EI médic traitement COVID Période 2	Effet préventif bénéfique COVID	TOTAL
	TOTAL	508	263	1	772
Sexe	Hommes (%)	330 (65,0%)	162 (61,6%)	1 (100%)	493 (63,9%)
	Femmes (%)	178 (35,0%)	101 (38,4%)	0	279 (36,1%)
Âge	moyenne	62,4	64,2	NA	62,7
	écart type	14,8	17,9	NA	15,9
	médiane	63,5	64,0	NA	64
	interquartiles	54-73	51-76	NA	53-73
	min-max	4-96	5-97	52	4-97

Tableau 2: données démographiques par période

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

La répartition globale des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 et imputés dans les 787 cas depuis le début de l'enquête est représentée par la figure 3.

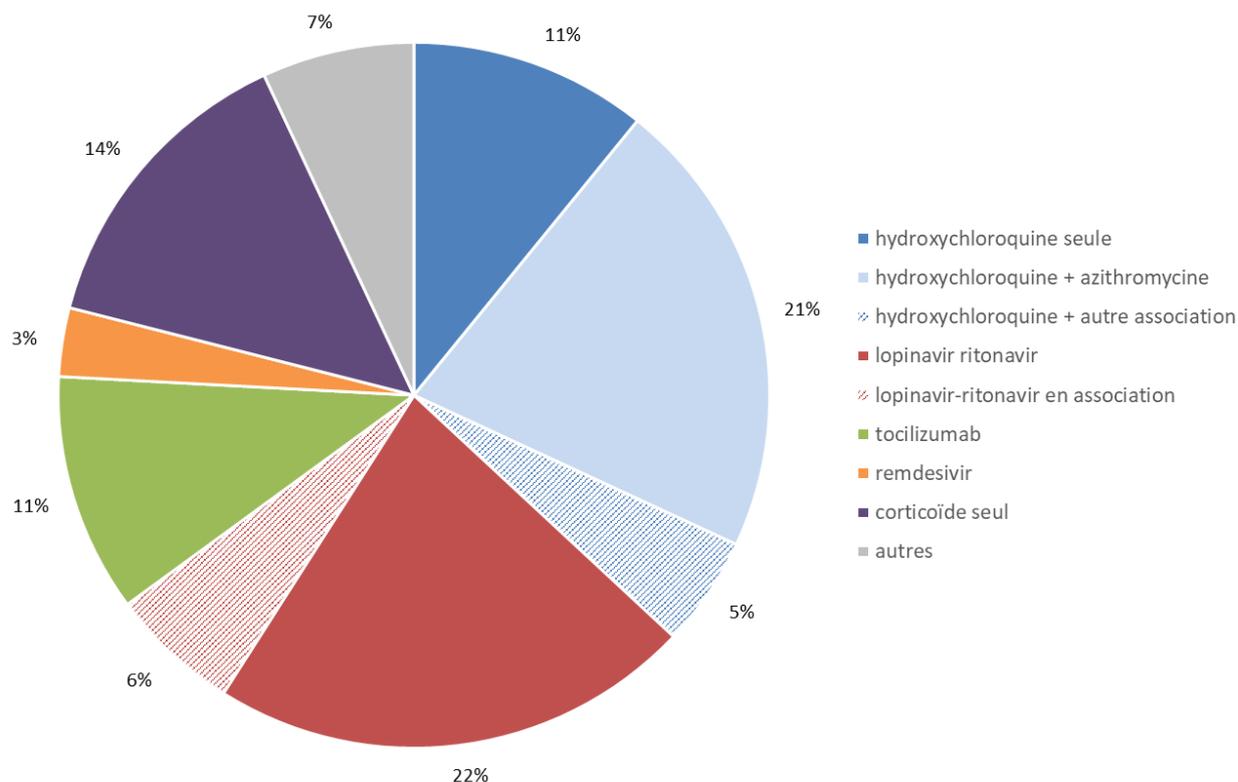


Figure 3 : répartition des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 imputés dans les effets indésirables depuis le début de l'enquête (n=787 cas)

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
Hydroxychloroquine	22	20
Dont assoc azithromycine	9	8
Dont assoc azithromycine + zinc	8	8
Dont assoc zinc	2	1
Dont assoc dexaméthasone	1	1
Lopinavir-ritonavir	0	0
Tocilizumab	83	61
Dont assoc corticoïde	18	16
Dont assoc corticoïde + Anticorps monoclonaux	1	1
Dont assoc Anticorps monoclonaux	2	2
Dont assoc corticoïde + remdesivir	1	1
Dont assoc azithromycine	1	0
Dont assoc ivermectine	2	0
Dont assoc anakinra	1	1

Remdésivir	16	7
Dont assoc dexaméthasone	5	3
Dont assoc tocilizumab + dexaméthasone	1	1
CORTICOÏDES	137	57
Dexaméthasone	125	46
Dont assoc remdésivir	5	3
Dont assoc tocilizumab + remdésivir	1	1
Dont assoc tocilizumab + anticorps monoclonaux	1	1
Dont assoc tocilizumab	17	15
Dont assoc hydroxychloroquine	1	1
Méthylprednisolone	7	6
Dont assoc tocilizumab	1	1
Dont assoc anakinra	1	1
Autre (prednisone, prednisolone, bethaméthasone)	7	6
Dont assoc azithromycine	1	1
Zinc	15	13
dont assoc azithromycine	2	2
dont assoc hydroxychloroquine	2	1
dont assoc hydroxychloroquine + azithromycine	8	8
MACROLIDES (sans hydroxychloroquine)	24	13
Azithromycine	21	12
dont assoc colchicine	1	1
dont assoc zinc	2	2
dont assoc prednisolone	1	1
dont assoc tocilizumab	1	0
dont assoc ivermectine	2	0
Roxithromycine	1	0
Clarithromycine	2	1
Baricitinib	4	4
Otilimab	1	1
Anakinra	2	2
dont assoc tocilizumab	1	1
dont assoc méthylprednisolone	1	1
Cotrimoxazole	1	1
Ivermectine	3	0
Dont assoc tocilizumab	2	0
Dont assoc azithromycine	1	0
Vitamine D seule	1	1
Chloroquine	1	1
Amoxicilline-acide clavulanique	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

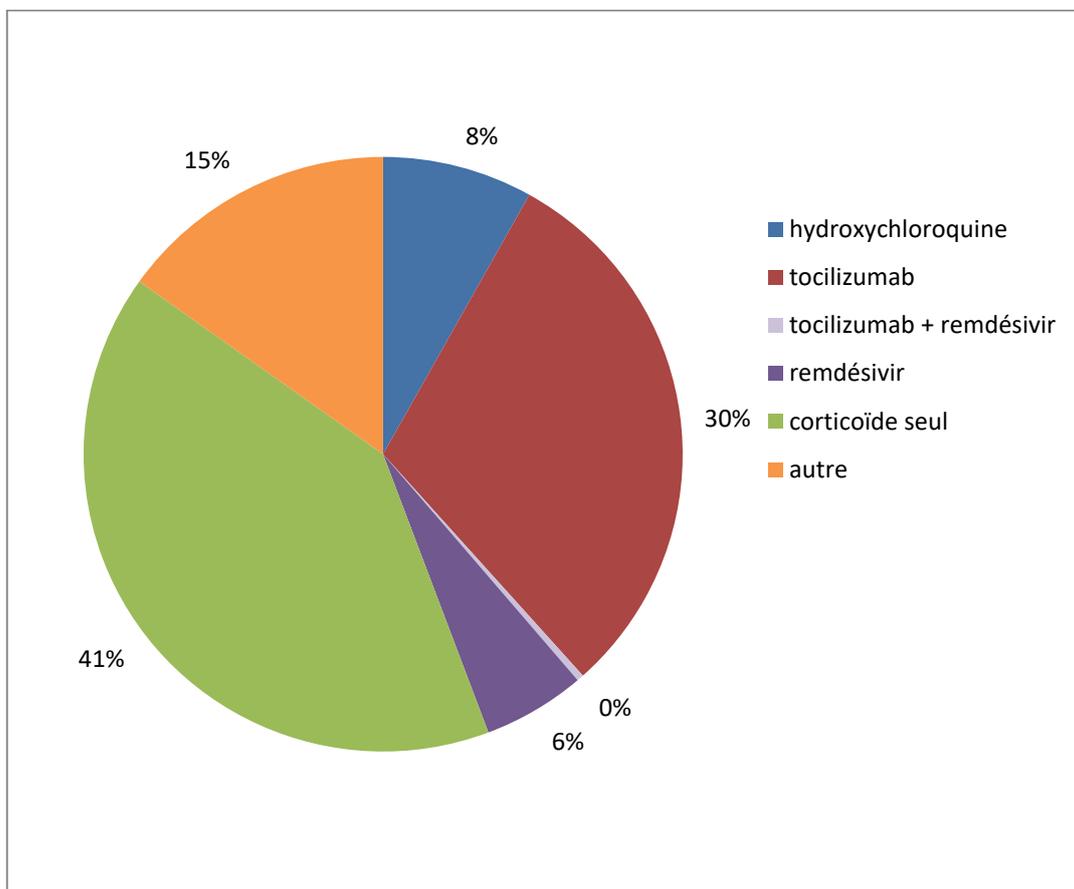


Figure 4: répartition des principaux médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 imputés dans les effets indésirables survenus au cours de la période 2 (n=266 cas)

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 (HCQ)

Au cours de la période couverte par ce rapport, 2 nouveaux cas d'effet indésirable non graves liés à l'hydroxychloroquine ont été rapportés.

Dans un cas, l'HCQ était associée à l'azithromycine et avait entraîné des troubles digestifs eux même responsables d'une hyponatrémie avec retentissement neurologique (cas survenu en mai 2021).

Dans le second cas, l'HCQ associée à du zinc et de la vitamine D, avait entraîné une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG). Le traitement avait été pris en automédication en janvier 2022.

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	33	1	34	profil majoritairement cytolytique (60% des cas)
Atteintes digestives	24	3 (+1)	27	diarrhée, nausées, vomissements
Atteintes cutanées	20	11 (+1)	31	dont 1 cas d'érythème polymorphe, 1 DRESS, 2 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	
Infection/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	

➤ ZINC

Le nouveau cas est en association avec l'hydroxychloroquine et a été décrit ci-dessous (prise du traitement en automédication).

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	5 (+1)	6	dont 3 association avec AZI
Atteinte digestive	0	1	1	

➤ CHLOROQUINE

Un nouveau cas concernant la chloroquine (NIVAQUINE) a été rapporté (cas grave).

Le traitement avait été prescrit par un médecin généraliste, sachant que la patiente avait pris de l'hydroxychloroquine en automédication pendant 5 jours, stoppé la veille de l'introduction de NIVAQUINE. Le traitement a été stoppé devant des palpitations et sensation de malaise, anxiété et insomnie. Ce cas est survenu en janvier 2022.

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	3	1 (+1)	4	Cf rapport CRPV de Nice + 1 cas palpitations/sensation de malaise

➤ TOCILIZUMAB

Au cours de la période couverte par ce rapport, 10 cas impliquant le tocilizumab ont été rapportés dont 8 cas graves, incluant 2 décès.

Les cas graves concernent :

- 1 cas d'atteinte cutanée (éruption érythémateuse), pour laquelle d'autres médicaments sont suspectés (antibiotiques) et notamment de la céfotaxime chez une patiente aux antécédents d'œdème de Quincke sous pénicilline,
- 1 cas d'atteinte hématologique (thrombopénie à environ 80 G/L) à J20 d'une administration unique. Pas d'autre médicament suspecté,
- 1 cas de trouble de la coagulation de type Coagulation IntraVasculaire Disséminée (CIVD) le lendemain de l'administration de tocilizumab avec évolution favorable en 5-6 jours,
- 1 cas d'atteinte hépatique cytolytique débutant le lendemain d'une seconde injection de tocilizumab administrée 24h après la première. Acmé à J6 avec des ALAT à 18N puis évolution favorable sans signe de sévérité,
- 1 cas de pneumopathie à *Pseudomonas aeruginosa* identifiée 5 jours après l'administration du tocilizumab. L'évolution a été favorable sous traitement adapté. De la dexaméthasone était administrée de façon concomitante,
- 1 cas de défaillance multiviscérale d'évolution fatale à J1 d'une perfusion d'EVUSHELD® (tixagévimab/cilgavimab) et à J4 d'une perfusion de tocilizumab, dans un contexte de septicémie à *Staphylococcus aureus* et pneumopathie à COVID-19 grave,
- 2 cas d'AVC ischémique. Dans un cas, l'AVC était survenu le lendemain de l'injection de tocilizumab chez un patient de 70 dont les antécédents de sont pas précisés. Pas d'indication retenue pour une thrombolyse ou une craniectomie. Le patient est décédé 14 jours plus tard. Le second cas est survenu le jour d'une seconde injection de tocilizumab effectuée 24h après la première, et pendant l'administration d'EVUSHELD®. Le patient était âgé de 64 ans et présentait des antécédents de cancer de vessie. Evolution lentement favorable (évolution indiquée comme "guérison avec séquelles").

Les 2 cas non graves concernent :

- 1 cas d'atteinte hématologique à type de thrombopénie à J8 d'une injection de tocilizumab associée secondairement à une diminution des polynucléaires neutrophiles,
- 1 cas d'atteinte hépatique à type de majoration d'une cytolyse hépatique pré-existante. Le tocilizumab était associé à de la dexaméthasone. D'autres médicaments 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	22 (+2)	28	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	12 (+2)	12	5 AVC ischémiques, 4 ischémies périphériques, 2 embolies pulmonaires, 1 microangiopathie thrombotique
Atteinte cutanée	2	12 (+1)	14	dont 1 DRESS, autres médicaments suspects le plus souvent
Atteinte hématologique	1	26 (+2)	27	rituximab co-suspect dans 1 cas, anakinra dans 1 cas, antibiotiques dans 1 cas. neutropénie/agranulocytose surtout
Troubles de la coagulation	0	6 (+1)	6	4 CIVD, 2 hypofibrinogénémie

infection / choc septique	1	6 (+2)	7	1 cas avec HCQ et méthylprednisolone, 4 cas avec dexaméthasone
Atteinte rénale	1	0	1	interaction LOPI/RITO et AZI avec tacrolimus
Musculosquelettique	0	1	1	rhabdomyolyse (assoc remdésivir et dexaméthasone)
Atteinte respiratoire	0	1	1	amidarone cosuspect
Atteinte oculaire	0	1	1	épisclérite

➤ CORTICOIDES (DEXAMETHASONE)

Au cours de la période couverte par ce rapport, 7 cas, 3 graves et 4 non graves, imputant de la dexaméthasone ont été rapportés, dont 1 cas non grave et 1 cas grave décrit ci-dessus avec le tocilizumab (aggravation d'une cytolyse hépatique préexistante et pneumopathie à *Pseudomonas aeruginosa*).

Les autres cas graves concernent :

- 1 cas d'atteinte hématologique (thrombopénie) mais 11 autres médicaments sont suspectés,

- 1 cas de diabète déséquilibré chez un patient par ailleurs diabétique de type 2 nécessitant une insulinothérapie temporaire puis une modification du traitement antidiabétique initial (prolongation d'hospitalisation),

Les autres cas non graves concernent :

- 1 cas non grave de déséquilibre de diabétique chez un patient diabétique de type 1,

- 1 cas d'atteinte cutanée de type syndrome Babouin mais pour lequel d'autres médicaments sont suspectés, notamment de la céfotaxime,

- 1 cas de troubles psychiatriques associant excitation, hallucination, cauchemar, confusion mentale, état dépressif, associés à d'autres effets indésirables variés : bouffée de chaleur, hypertension, céphalée, sensation de ballonnement, rétention d'eau, constipation. Les effets indésirables sont apparus dès le lendemain de l'introduction de la dexaméthasone conduisant à son arrêt 4 jours plus tard. 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
Hyperglycémie	1	75 (+2)	76	dont 10 graves et 1 ayant pu contribuer au décès
Atteinte cutanée	0	5 (+1)	5	dont 1 remdésivir d'avantage suspect, 1 DRESS avec HCQ, 1 sd Babouin antibio /IPP cosuspects
Atteinte hématologique	0	7 (+1)	7	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
Atteinte hépatique	0	5 (+1)	5	4 avec tocilizumab
Atteinte cardiaque	0	16 (+1)	16	profil cytolytique, dont 1 avec remdésivir, 6 avec tocilizumab ; autres cosuspects
Hypertension artérielle	0	1	1	
Thrombo-embolie	0	1	1	
Rhabdomyolyse	0	4	4	AVC ischémique avec tocilizumab, 1 microangiopathie thrombotique avec tocilizumab, 2 EP avec tocilizumab
	0	2	2	plusieurs médicaments suspectés

Digestif	0	1	1	constipation (plusieurs médicaments suspects)
Psychiatrique	0	5 (+1)	5	dont 2 graves (1 anxiété, 2 agitations)
Respiratoire	0	1	1	1 cas de gêne respiratoire après administration IV
divers	0	1	1	1 syndrome polyruo-polydypsique

➤ METHYLPREDNISOLONE

1 cas concernant la méthylprednisolone a été rapporté au cours de la période couverte par ce rapport. Il s'agit d'un cas de pancréatite aiguë chez un enfant de 5 ans ayant également reçu de l'anakinra (KINERET®) dans un contexte de COVID-19 avec syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique (PIMS) et syndrome d'activation macrophagique pour lequel le patient avait été mis sous ces 2 médicaments. Survenue des premières douleurs abdominales à J2 de l'anakinra et J5 de la méthylprednisolone. Evolution favorable après arrêt de la méthylprednisolone mais poursuite de l'anakinra.

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
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	COVID avec tocilizumab
atteinte pancréatique	0	1 (+1)	1	anakinra cosuspect

➤ PREDNISOLONE

1 cas concernant la prednisolone a été rapporté. Il s'agit d'un cas non grave de troubles psychiatriques associant sentiment de tristesse, état déprimé, anhédonie, pleurs anormaux et anorexie apparus 24h après le début du traitement. Arrêt de la prednisolone au bout de 2 jours. 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
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
Psychiatrique	0	1 (+1)	1	

➤ AZITHROMYCINE SEULE (sans hydroxychloroquine ou lopinavir/ritonavir)

Au cours de la période couverte par ce rapport, 7 cas, 3 graves et 4 non graves, reliés à de l'azithromycine, sans hydroxychloroquine, utilisée dans le traitement d'une maladie COVID-19 ont été colligés.

Les cas graves concernent :

- 2 cas d'atteinte cutanée dont 1 cas de PEAG et 1 cas d'éruption cutanée prurigineuse avec hyperéosinophilie à J4. De l'oxomémazine prise de façon concomitante est suspectée. Evolution lentement favorable,

- 1 cas de rhabdomyolyse consécutif d'une interaction médicamenteuse avec LIPTRUZET® (atorvastatine, ézétimibe).

Les cas non graves concernent :

- 1 cas d'aggravation d'une surdité unilatérale et acouphène dans un contexte de COVID-19 long avec également prise concomitante d'ivermectine pour cette même indication (cas signalé en cas marquant à l'ANSM par le CRPV). Première séquence de traitement pendant 3 mois sans effet indésirable au cours de l'été 2021. Reprise du traitement devant une réapparition de symptômes attribués à un COVID-19 long en hiver 2022 pendant 12 jours. Au 4^e jour de prise d'azithromycine, la patiente sexagénaire présente une surdité de l'oreille droite et des acouphènes importants (patiente présentant déjà des troubles de l'audition dans le cadre du COVID-19 long mais troubles aggravés). Retour à la normale en 2 jours à l'arrêt de l'azithromycine. Pas de précision sur les dates de prises d'ivermectine,
- 1 cas de douleur abdominale dans un contexte d'erreur médicamenteuse chez un enfant de 11 ans. L'azithromycine avait été prescrite dans un contexte de COVID-19 long à la posologie de « 1 pipette remplie jusqu'à la graduation N°50 une fois/jour pendant 7 jours ». Il a été administré à l'enfant à 2 reprises une dose correspondant à 50kg. Or, d'après la monographie du ZITHROMAX®, si l'enfant pèse 25 kg ou plus : la posologie journalière est fixe (500 mg/jour) ce qui correspond à la graduation « 25 kg = dose max/jour » sur la seringue. Le jour même l'enfant présente des douleurs abdominales. Le traitement est stoppé. Evolution favorable en 24h,
- 1 cas de douleur oculaire 24h après le début du traitement sans anomalie visible de l'œil. Evolution favorable malgré la poursuite du traitement (déclaration patient non médicalement confirmée),
- 1 cas de mycose vaginale.

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	8 (+2)	10	dont 1 PEAG
Atteinte digestive	2	4 (+1)	6	dont 1 associé à Colchicine
Rhabdomyolyse	1	2 (+2)	3	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
Atteinte neurologique	0	1	1	1 convulsion cosuspect pholcodine
Atteinte respiratoire	0	1	1	gêne respiratoire
Atteinte hépatique	0	1	2	

Erreur médicamenteuse	0	2 (+1)	2	dont 1 sans EI
Infection	0	1 (+1)	1	mycose
Atteinte oculaire	0	1 (+1)	1	douleur
Atteinte hématologique	0	1 (+1)	1	éosinophilie avec éruption cutanée
Atteinte auditive	0	1 (+1)	1	association ivermectine

➤ BARICITINIB

Au cours de la période couverte par ce rapport, 3 cas graves d'effet indésirable grave lié au baricitinib prescrit dans un contexte de pneumopathie grave COVID-19 hors essai clinique.

Ces cas concernent :

- 1 cas d'anémie d'évolution favorable (cas très peu détaillé),
- 1 cas d'atteinte hépatique de profil plutôt cytolytique sans signe de sévérité,
- 1 cas d'embolie pulmonaire à J12 du traitement par OLUMIANT® (baricitinib) chez un patient sexagénaire par ailleurs sous anticoagulation curative par LOVENOX® (énoxaparine) devant des épisodes récidivants de fibrillation auriculaire (notion de XARELTO® (rivaroxaban) non pris par le patient). OLUMIANT® stoppé et majoration du LOVENOX®. Le lendemain de l'arrêt du baricitinib, mise en évidence d'une thrombose veineuse profonde surale au doppler.

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	2 (+1)	2	cytolytique
Atteinte vasculaire	0	1 (+1)	1	Embolie pulmonaire
atteinte hématologique	0	1 (+1)	1	anémie

➤ ANAKINRA

1 cas grave de pancréatite aiguë a été rapporté en association avec la méthylprednisolone (cf paragraphe correspondant ci-dessus).

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 hématologique	0	1	1	tocilizumab cosuspect
atteinte pancréatique	0	0 (+1)	1	méthylprednisolone cosuspect

➤ IVERMECTINE

Un cas pour lequel l'ivermectine était codée comme concomitant a été inclus car notion de prise concomitante à l'azithromycine pour COVID-19 long (cf cas détaillé dans le paragraphe de l'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
Atteinte auditive	0	1 (+1)	1	en association avec azithromycine

➤ AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE

Un cas non grave concernant l'amoxicilline/acide clavulanique prise en automédication pour une infection COVID-19 pauci symptomatique a été inclus. La patiente a présenté 45 minutes après la prise une éruption cutanée diffuse avec difficultés respiratoire nécessitant un passage aux urgences. Evolution favorable après l'administration d'une ampoule de dexchlorphéniramine.

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	0	1 (+1)	1	hypersensibilité immédiate

c. 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.

d. Mésusage en ambulatoire

Un cas marquant signalant la prescription d'azithromycine et ivermectine pour un COVID-19 long a été remonté par un CRPV. La prescription était récente et datait de février 2022.

Depuis le dernier rapport, et malgré l'arrêt de l'étude MESANGE, 3 déclarations de prescription d'ivermectine et 3 d'azithromycine par des médecins généralistes ont été notifiés par ce biais.

3. DISCUSSION

Les 787 cas inclus dans ce rapport sont majoritairement des cas graves (64.7%). Il est noté une légère augmentation du nombre de cas entre décembre 2021 et février 2022, correspondant également à l'évolution de la pandémie en France.

Trente et un nouveaux cas ont été inclus au cours de la période couverte par ce rapport. Ces cas concernent toujours majoritairement le tocilizumab et les corticoïdes.

Les nouveaux cas concernant le tocilizumab sont globalement des effets attendus. A noter toutefois 2 nouveaux cas d'AVC ischémique dont 1 au cours d'une perfusion d'EVUSHLED®. Les effets thromboemboliques ont déjà été discutés dans des précédents rapports. Ces 2 nouveaux cas n'apportent pas d'élément nouveau pertinent.

Les effets indésirables rapportés avec les corticoïdes sont pour la grande majorité attendus. À noter également que dans les cas d'effets indésirables hématologiques et cutanés, d'autres médicaments sont davantage suspects. Concernant le cas de pancréatite chez un enfant de 5 ans, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de SOLUMEDROL® mentionne la survenue possible de pancréatite chez les enfants lors d'administration de doses élevées de corticoïdes. Dans le cas rapporté, l'enfant avait reçu une posologie initiale de 2 mg/kg/jour puis 4 mg/kg/jour de Méthylprednisolone. Le RCP de SOLUMEDROL® mentionne une posologie chez l'enfant de 1 à 3 mg/kg/jour. Un effet dose-dépendant peut donc être discuté dans ce cas. Il est également à prendre en compte le contexte de PIMS. En effet, les symptômes gastro-intestinaux sont fréquents dans ce contexte. Les pancréatites ne semblent pas classiquement rapportées, mais un lien avec le PIMS ne peut pas être complètement écarté dans ce cas.

Nous notons également 3 nouveaux cas reliés au baricitinib utilisé hors essai clinique. Les effets indésirables rapportés sont attendus, dont l'embolie pulmonaire. Le contexte de COVID-19 peut également être favorisant dans la survenue de ce type d'événement thrombo-embolique.

Enfin, le dernier point marquant est toujours le mésusage concernant l'ivermectine, l'azithromycine et l'hydroxychloroquine. Un cas marquant été remonté par un CRPV concernant l'utilisation d'azithromycine et d'ivermectine dans un contexte de COVID-19 long.

Une publication récente ayant analysé les effets indésirables notifiées avec l'ivermectine dans la base de pharmacovigilance de l'OMS, Vigibase, a retrouvé une augmentation du nombre de cas à partir de mai 2020 (Campillo 2022). Bien que le nombre de cas rapporté en France dans le contexte de COVID-19 soit faible (n = 3), il convient de rappeler que la balance bénéfices/risques de ce médicament dans le traitement ou la prophylaxie de la COVID-19 est défavorable.

4. CONCLUSION

Ce 26^{ème} rapport ne modifie pas les conclusions des précédents rapports.

Les cas signalés avec le tocilizumab, les corticoïdes ou le baricitinib ne constituent pas de nouveau signal à ce jour.

Le mésusage concernant l'ivermectine, l'Azithromycine et l'hydroxychloroquine persiste, malgré les nombreuses données n'ayant pas mis en évidence d'effet bénéfique en traitement curatif ou prophylactique de la COVID-19.

ANNEXE 1

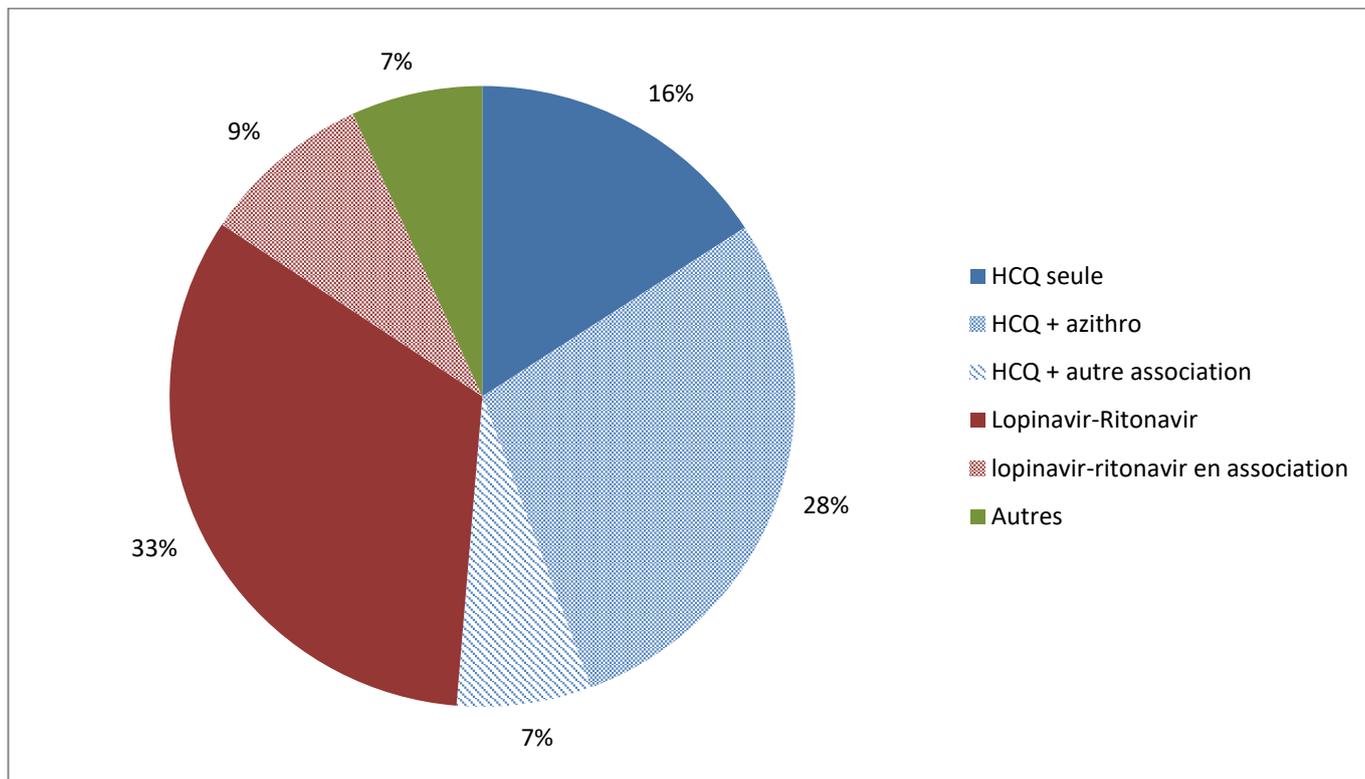
Analyse des cas d'effets indésirables cardiaques effectuée par le CRPV de Nice

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.

➤ LOPINAVIR / RITONAVIR

	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Atteintes hépatiques	106	0	106	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	0	45	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	
Hypertriglycémie	12	0	12	1 cas à 17g/l compliqué d'une pancréatite aiguë (cf ci-dessous)
Surdosage sans effet indésirable	6	0	6	
Musculosquelettique	5	0	5	Rhabdomyolyse 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	

➤ 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	
Atteinte cutanée	0	8	8	érythèmes, non graves
Atteinte hépatique	1	5	6	profil cytolytique sans signe de sévérité
Hyperkaliémie	2	0	2	
Atteinte pancréatique	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
Atteinte digestive	0	1	1	constipation (autres suspects ++)

➤ 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	0	1	

➤ 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
Atteinte musculosquelettique	0	1	1	Contractures musculaires

➤ COTRIMOXAZOLE

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

➤ VITAMINE D

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