

**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°14 – 25 août 2020**

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
date de validation du cas **jusqu'au 25/08/2020**
- 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 étaient quotidiennement par l'ANSM et envoyées quotidiennement au CRPV de Dijon jusqu'au 21/07/2020. Depuis cette date, elles sont envoyées de façon hebdomadaires. 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.

- Critères d'exclusion

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

b. CAS ENREGISTRES VIA LE QUESTIONNAIRE MESANGE

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

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

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

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

Suite à des propos diffamatoire 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.

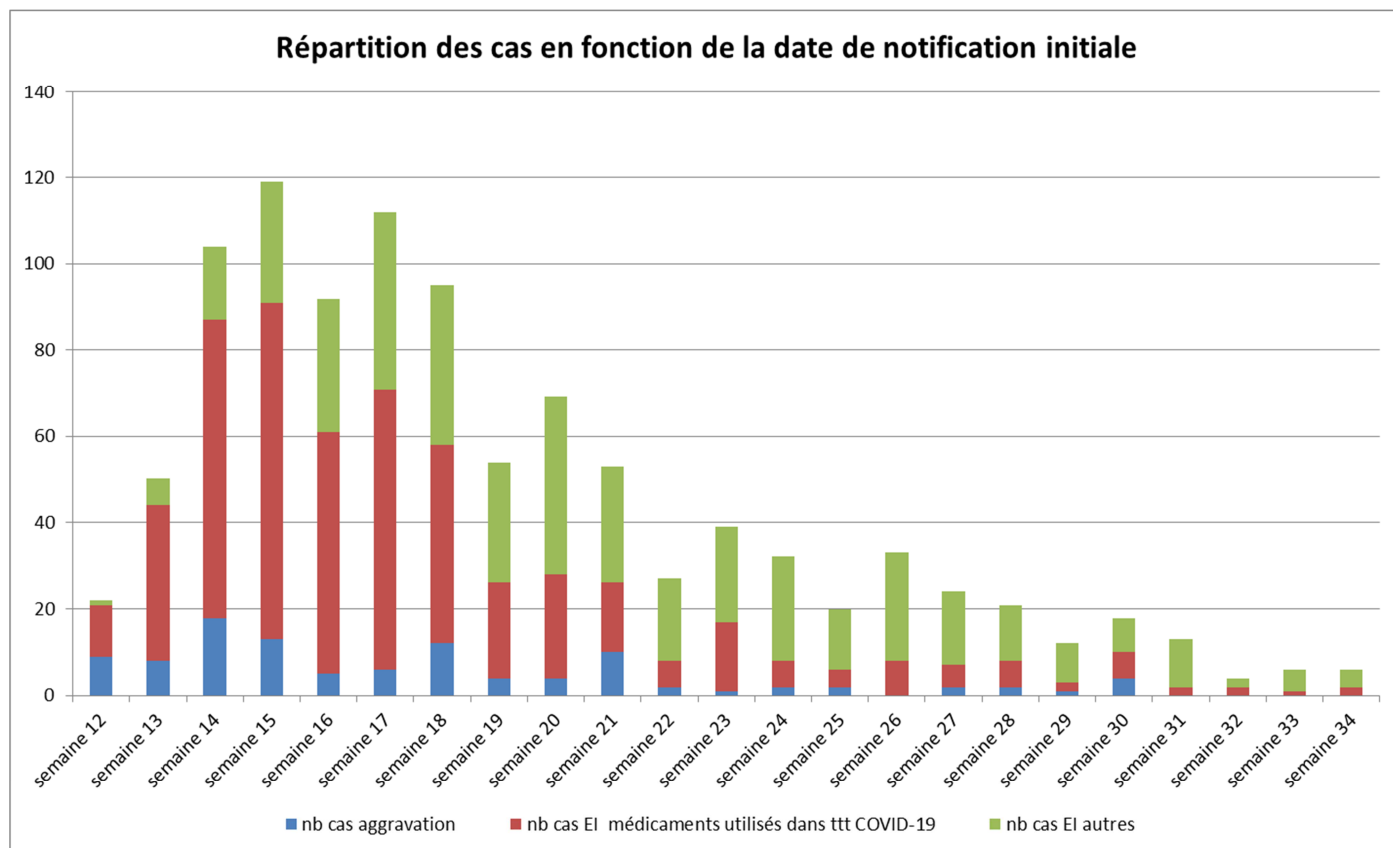
3. RESULTATS

a. Données générales

Au total, au 25/08/2020, 1776 cas ont été extraits de la BNPV, soit 154 cas de plus que lors du précédent rapport, et 752 ont été exclus car concernaient des patients non pris en charge dans un contexte de COVID-19 ou non suspects d'un COVID-19. La répartition des cas inclus (n=1024) est détaillée dans le tableau ci-dessous.

	Nb cas total	Dont nb cas graves (%)	Dont décès
Nombre de cas total*	1024 (+47)	717 (70,0%)	49 (=)
Cas d'effet indésirable sous médicament utilisé dans le traitement du COVID-19	490 (+10)	348 (71,0%)	10 (=)
Cas d'aggravation de COVID-19	105 (=)	102 (97,1%)	17 (=)
Cas autres chez des patients COVID-19+ ou suspects de COVID-19	430 (+37)	268 (62,3%)	22 (=)

* un cas est compté dans « aggravation » et dans « El sous médicament utilisé dans le traitement du COVID-19 »



Nous avons évalué également la répartition des cas en fonction de la date de survenue de l'effet indésirable afin d'identifier les « nouveaux cas » et les cas qualifiés de « rattrapage » (notification à distance de la date de survenue de l'effet indésirable). Ainsi pour les rapports 13 et 14 qui couvrent les mois de juillet et août 2020, nous observons les éléments suivants :

Mois de survenue de l'effet indésirables	mars	avril	mai	juin	juillet	août
Total rapports 13 et 14 (n=123 cas)	44	34	13	10	16	6
Dont nb cas aggravation	7	-		-	1	0
Dont nb cas EI des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19	17	9	0	1	2	3
Dont nb cas « autres »	20	25	13	9	13	3

Ces données montrent que 80% des cas notifiés aux mois de juillet et août concernent des effets survenus entre les mois de mars et juin, et peuvent donc être qualifiés de cas de « rattrapage ». Un peu moins de 20% sont des « nouveaux » cas survenus au cours des mois de juillet et août, dont un seul cas de suspicion d'aggravation de COVID-19 et 5 cas liés à des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 (cf détails dans les paragraphes correspondants).

Les 1024 cas concernent 961 patients : 51 patients ont en effet fait l'objet de 2 cas chacun et 6 patients ont fait l'objet de 3 cas. Les calculs concernant le sexe et l'âge sont réalisés pour les « cas totaux » sur 961 patients, pour les « EI des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 » sur 478 patients, pour les cas « aggravation » sur 105 patients, pour les « Autres cas » sur 401 patients.

	Cas totaux (n=961 patients)	EI des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 (n=478 patients)	Aggravation (n=105 patients)	Autres cas (n=401 patients)
Sexe (nb patients)				
Femmes	359	168	36	164
Hommes	602	310	69	237
sexe ratio H/F	1,7	1,8	1,9	1,4
âge moyen +/- écart type (ans)	62,6 +/- 16,7	62,3 +/- 14,7	54,6 +/- 17,5	65,1 +/- 17,9
âge médian (ans)	64	63	56	66
âge min-max (ans)	1-99	4-96	7-88	1-99

Origine des déclarations :

Le tableau ci-dessous détaille l'origine du déclarant (profession, lieu d'exercice), le mode de déclaration (téléphone, visite...) et le type de déclaration (notification spontanée, question...) des cas inclus dans l'enquête.

MODE RECEUIL	EI médic. traitement COVID-19			TOTAL	%
	Aggravation	Autres cas			
Mel	246	61	182	489	50,0
Téléphone	62	9	98	169	17,3
Visite	60	17	59	136	13,9
Lettre	18	14	19	51	5,2
Portail	16	1	11	28	2,9
Site internet	17	2	31	50	5,1
Télécopie	5	0	13	18	1,8
Autre	66	1	16	83	8,5
NR	0	0	1	1	0,1
TYPE DECLARANT	EI médic. traitement COVID-19			TOTAL	%
	Aggravation	Autres cas			
Notif spont	248	33	200	481	49,2
Collecte	119	60	73	252	25,8
question	66	10	148	224	22,9
PMSI	55	2	5	62	6,3
Enquête locale	2	0	1	3	0,3
NR	0	0	3	3	0,3
NOTIFICATEUR	EI médic. traitement COVID-19			TOTAL	%
	Aggravation	Autres cas			
Médecin spécialiste	271	79	297	647	66,2
Pharmacien	208	25	107	340	34,8
Médecin généraliste	9	0	10	19	1,9
Patient	1	1	7	9	0,9
Autre prof santé	1	0	5	6	0,6
Infirmière	0	0	4	4	0,4

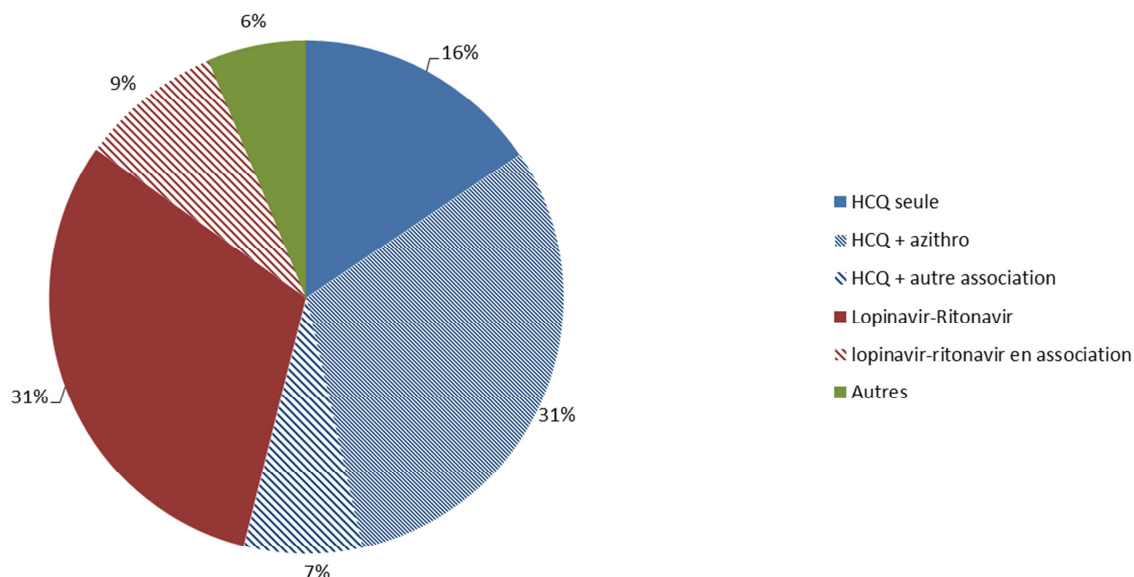
CADRE EXERCICE NOTIFICATEUR	El médic. traitement			TOTAL	%
	COVID-19	Aggravation	Autres cas		
Hôpital (=CHU)	389	89	316	794	81,2
Autre hospitalier	93	12	88	193	19,7
Libéral	2	1	7	10	1,0
Institutionnel	0	0	7	7	0,7
Clinique	1	0	4	5	0,5
Industrie	0	1	0	1	0,1
Autre	5	2	8	15	1,5

Cas d'effets indésirables imputés à des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19

Médicament	Nb cas	Nb cas graves	Dont décès
Hydroxychloroquine	269	220	7
Dont assoc azithromycine	150	133	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 azithromycine + zinc	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	199	115	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	16	10	0
Dont assoc érythromycine	1	1	0
Dont assoc roxithromycine	1	1	0
Dont assoc interféron	1	0	0
Chloroquine	3	2	0
Dont assoc clarithromycine	1	1	0
Tocilizumab	14	9	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	10	6	0
Darunavir/ritonavir	4	3	0
dont assoc hydroxychloroquine	3	2	0
Siralumab	1	0	0
Eculizumab	1	1	0
Dexaméthasone	2	1	0

Zinc	2	2	0
dont assoc hydroxychloroquine + azithromycine	1	1	0

Répartition des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 et impliqués dans les effets indésirables



HCQ = hydroxychloroquine

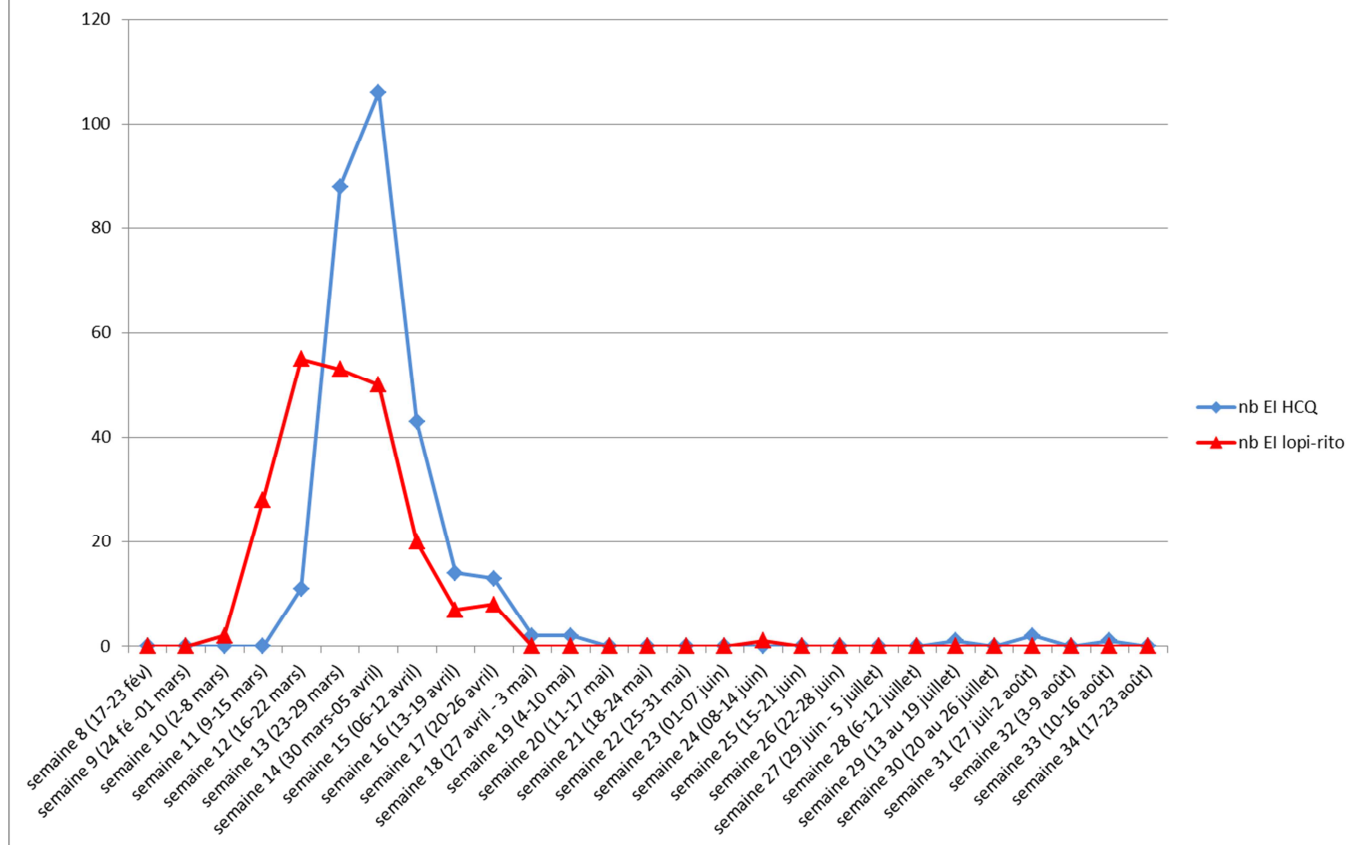
Autres (médicaments non associés à HCQ ou lopinavir-ritonavir) = chloroquine, tocilizumab, remdésivir, azithromycine, siralumab, éculizumab, dexaméthasone, zinc, darunavir-ritonavir

Evolution du nombre de cas par rapport hebdomadaire concernant les effets indésirables imputés à des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 :

	Rapport bimensuel n°10 (09/06/20)	Rapport bimensuel n°11 (23/06/20)	Rapport bimensuel n°12 (07/07/20)	Rapport mensuel n°13 (04/08/2020)	Rapport mensuel n°14 (25/08/2020)	TOTAL Rapports 1 à 14 (01/04 – 25/08/20)
Nb cas inclus total	31	21	8	22	10	490
Dont nb de décès	0	0	0	0	0	10
Dont nb de cas hydroxychloroquine	11	10*	1	12	6	269
Dont nb de cas lopinavir/ritonavir	12	11*	7	11	2	199
Dont nb de cas chloroquine	0	1	0	0	0	3
Dont nb de cas remdésivir	4	0	0	1	0	9
Dont nb de cas tocilizumab	1	0	0	1	0	14

* un cas est comptabilisé avec l'hydroxychloroquine et avec lopinavir/ritonavir.

Evolution du nombre d'effets indésirables notifiés avec l'HCQ et le lopi/rito en fonction de leur date de survenue



HCQ= hydroxychloroquine - lopi/rito=lopinavir/ritonavir - EI=effet indésirable

Rq : 1 cas peut inclure plusieurs types d'effets indésirables, le nombre d'effets est donc supérieur au nombre de cas

Nous retrouvons des cas survenus récemment sous hydroxychloroquine : 4 cas graves faisant suite à une prescription en juillet ou août (tous associant l'azithromycine). Les effets étant 1 atteinte cutanée, 1 atteinte cardiaque, 1 atteinte hématologique et 1 atteinte neurologique).

Détail des effets indésirables rapportés avec les différents médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 :

➤ **Avec l'hydroxychloroquine n=269 (soit 6 cas de plus que lors du précédent rapport) :**

Rq : 1 cas peut inclure plusieurs types d'effets indésirables, le nombre d'effet est donc supérieur au nombre de cas

- 173 cas d'atteinte cardiaque (2 nouveaux cas) dont 100 en association avec azithromycine, 16 avec la spiramycine, 5 en association avec le lopinavir/ritonavir. Parmi ces cas, sont retrouvés **7 décès (pas de cas supplémentaire)** => cf rapport du CRPV de Nice
- 31 cas d'atteinte hépatique (pas de nouveau cas) de profil majoritairement cytolytique (60% des cas). Une association avec l'azithromycine est retrouvée dans 21 cas, spiramycine dans 2 cas, tocilizumab dans 2 cas et lopinavir/ritonavir dans 2 cas.
- 24 cas d'atteinte digestive (1 nouveau cas) dont 16 cas en association avec l'azithromycine, 2 cas en association avec la spiramycine et 1 cas en association avec le tocilizumab (diarrhée, nausées, vomissements)
- 20 cas d'atteinte cutanée (1 nouveau cas) dont 5 en association avec azithromycine et 2 en association au tocilizumab. Dans 2 cas sont mentionnées des lésions vésiculeuses. **Le nouveau cas concerne un exanthème maculopapuleux pour lequel LOVENOX® (énoxaparine) et le céfuroxime sont également suspectés.**
- 10 cas d'atteinte hématologique (1 nouveau cas) dont 9 en association avec l'azithromycine (5 thrombopénies, 1 agranulocytose, 3 neutropénies, 1 anémie)

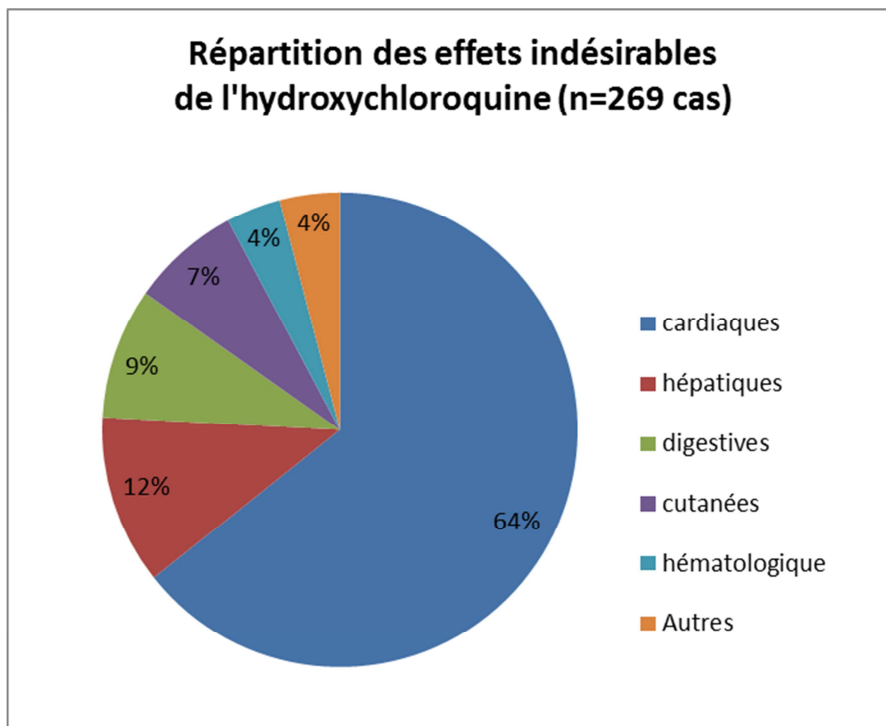
- 5 cas d'atteinte oculaire (dont 1 grave) de type vision trouble, troubles de l'accommodation, dyschromatopsie (**pas de nouveau cas**)
- 5 cas d'atteinte neurologique tous en association avec l'azithromycine (**1 nouveau cas**). Le nouveau cas est survenue en association avec l'azithromycine et du zinc. Les signes cliniques étaient à type de mouvements anormaux de la tête. A noter que ce cas est survenu début août sur une prescription hospitalière mais une prise en ambulatoire.
- 5 cas de troubles glycémiques (**1 nouveau cas**) avec 4 cas d'hypoglycémie et 1 cas de déséquilibre du diabète. Les 4 patients étaient par ailleurs diabétiques (3 de type 1 et 1 de type 2).
- 4 troubles de la kaliémie (**pas de nouveau cas**) : 3 cas d'hyperkaliémie (en association avec IEC ou sartan) et 1 cas d'hypokaliémie en association avec l'azithromycine
- 1 cas d'atteinte rénale (**pas de nouveau cas**) : dégradation de la fonction rénale avec anurie après 7 jours de traitement par hydroxychloroquine, mais concomitante d'une détresse respiratoire aiguë et d'un collapsus de reventilation. Evolution favorable en 3 jours après l'arrêt de l'hydroxychloroquine sans recours à la dialyse.

Autres effets indésirables :

- 1 cas d'atteinte auditive de type acouphènes (**1 nouveau cas**). Ce cas est survenu en association avec de l'azithromycine avec d'autres signes cliniques listés parmi les atteintes ci-dessus (nausée et hypoglycémie). Les acouphènes sont mentionnés dans le RCP de PLAQUENIL® (hydroxychloroquine).
- 1 cas d'atteinte psychiatrique (avec azithromycine) à type d'anxiété, cauchemar, impossibilité à « tenir en place » (**pas de nouveau cas**)
- 1 cas oppression thoracique (avec atteinte digestive) (**pas de nouveau cas**)
- 1 cas d'embolie pulmonaire (7 médicaments suspectés) (**pas de nouveau cas**)
- 1 cas de surdosage sans effet (étude DISCOVERY) (**pas de nouveau cas**)
- 1 choc septique en association avec le tocilizumab et la méthylprednisolone. Le patient avait par ailleurs reçu CLAIRYG® dans le cadre d'un essai clinique. (**pas de nouveau cas**)
- 1 cas d'achromotrichie après exposition au cours de la grossesse à PARLODEL® (bromocriptine), hydrocortisone, hydroxychloroquine et azithromycine. (**pas de nouveau cas**)

Dans 2 cas l'hydroxychloroquine était utilisée dans le cadre d'un essai clinique.

De façon globale la répartition des effets indésirables avec l'hydroxychloroquine est la suivante :

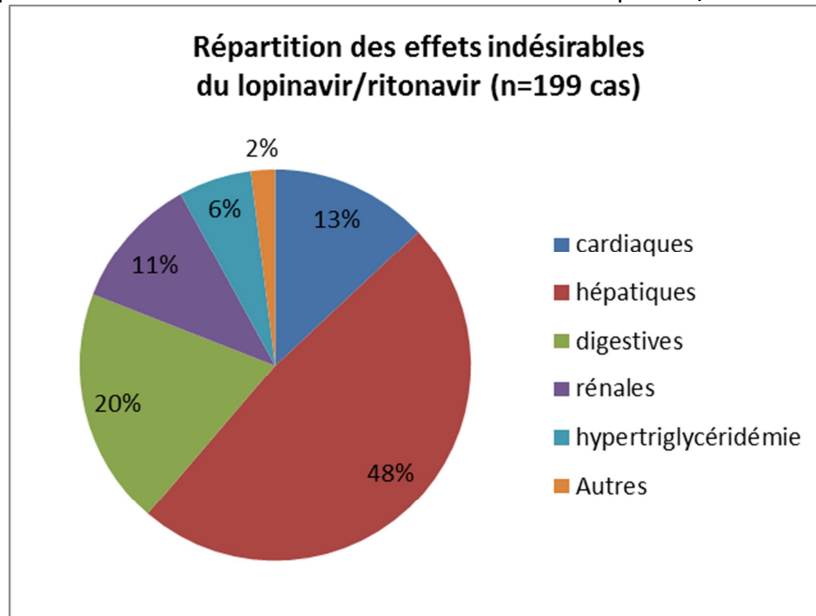


- **Avec lopinavir/ritonavir n=199 cas (soit 2 de plus que lors du précédent rapport)** dont 8 en association avec l'hydroxychloroquine (6 administrations concomitantes et 2 administrations successives).
 - 96 cas d'atteinte hépatique (soit 1 de plus) dont 7 cas d'hyperbilirubinémie isolée. **Le nouveau cas ne modifie pas le profil des atteintes décrites dans les rapports précédents.** Les élévations des enzymes hépatiques ont un profil majoritairement cytolytique (70% des cas). Une augmentation de la bilirubinémie est retrouvée dans 29 cas. A noter 3 cas d'atteinte hépatique cytolytique avec augmentation de la bilirubine conjuguée et diminution du TP, d'évolution rapidement favorable à l'arrêt du lopinavir/ritonavir. Un cas d'hépatite cytolytique d'évolution fatale a été notifié pour lequel un bas débit hépatique d'origine cardiaque est suspecté. La cause du décès est un choc cardiogénique réfractaire avec sepsis pulmonaire sur pneumopathie d'inhalation et défaillance multiviscérale, donc non reliée directement à l'atteinte hépatique.
 - 39 cas d'atteinte digestive (pas de nouveau cas) (dont 27 cas de diarrhée et 1 cas de panniculite méésentérique). **Ce dernier a fait récemment l'objet d'une mise à jour avec une imagerie retrouvant toujours les signes de panniculite méésentérique 3 mois plus tard.**
 - 26 cas d'atteinte cardiaque (pas de nouveau cas) dont 5 en association avec l'hydroxychloroquine, 5 en association avec l'azithromycine et 1 avec l'érythromycine => cf rapport du CRPV de Nice
 - 22 cas d'atteinte rénale dont 16 cas d'insuffisance rénale aiguë **(pas de nouveau cas)** et 6 cas d'oligurie sans augmentation de la créatininémie. L'évolution était favorable à l'arrêt du traitement dans la majorité des cas. Dans 4 cas une hémodialyse a été entreprise. Dans 3 de ces cas, au moins un antibiotique était co-suspect. Un cas de décès a été rapporté (cf détail dans le rapport précédent). Parmi les cas d'IRA, 7 sont survenus avec la forme buvable, 8 avec la forme comprimé et 1 cas est non renseigné.
 - 12 cas d'atteinte endocrinienne (hypertriglycéridémie) **(pas de nouveau cas)** dont 1 cas avec une valeur élevé à 17 g/L suivie 9 jours plus tard d'une pancréatite aiguë d'évolution fatale (cf rapport précédent). Dans ce cas complexe un syndrome de perfusion au propofol (PRIS) était également suspecté.
 - 6 cas de surdosage en lopinavir sans effet indésirable (pas de nouveau cas)
 - 4 cas d'atteinte pancréatique biologique (hyperlipasémie) et 1 cas de pancréatite aiguë d'évolution fatale (cf ci-dessus et rapport précédent) **(pas de nouveau cas)**
 - 5 cas d'atteinte musculosquelettique = rhabdomyolyse **(pas de nouveau cas)** dont 3 en interaction avec une statine.
 - 3 cas d'atteinte neurologique : 1 cas de dysesthésies en association avec l'interféron (étude DISCOVERY) dans un cas et 1 cas de céphalées dans un contexte d'interaction avec tacrolimus et évérolimus **(pas de nouveau cas).**
 - 2 cas d'atteinte hématologique (neutropénie) dont 1 en association avec l'hydroxychloroquine **(pas de nouveau cas)**
 - 1 cas de sensation de malaise non grave **(pas de nouveau cas)**
 - 1 cas de goutte **(pas de nouveau cas)**
 - 1 cas d'ischémie périphérique (des 2 pouces). L'imputabilité médicamenteuse est douteuse (lien également possible avec la pose de cathéters artériels ?) **(pas de nouveau cas)**
 - 1 cas d'agitation, contexte de surdosage en lopinavir et ritonavir d'évolution favorable à l'arrêt du médicament. D'autres causes ont été évoquées chez ce patient : agitation liée à la maladie de Parkinson ou lien avec l'infection elle-même.
 - 1 cas de trouble ionique à type d'hypernatrémie **(pas de nouveau cas)** dans un contexte d'atteinte hépatique concomitante.
 - **1 cas d'alopecie (1 nouveau cas).** Ce nouveau cas est une déclaration par un patient, non confirmée médicalement et non renseignée. L'alopecie est apparue 2 mois après le traitement par KALETRA® pris pendant 8 jours.

A noter parmi ces cas, 8 mentionnant une interaction médicamenteuse (apixaban 1 cas, midazolam 1 cas (sommolence excessive), statine 3 cas, tacrolimus/évérolimus 3 cas) **(pas de nouveau cas).**

Dans 3 cas, l'association lopinavir/ritonavir était utilisée dans le cadre d'un essai clinique.

De façon globale la répartition des effets indésirables avec l'association lopinavir/ritonavir est la suivante :



➤ **Avec chloroquine n=3 (pas de nouveau cas) :**

- 3 cas d'atteinte cardiaque (1 seul suspect, 1 association clarithromycine) => cf rapport du CRPV de Nice

➤ **Avec remdésivir n=9 (pas de nouveau cas)** dont 3 cas dans le cadre de l'ATU et 1 cas dans le cadre d'un essai clinique :

- 1 cas d'aggravation d'une atteinte hépatique (transaminases) (contexte d'erreur médicamenteuse avec surdosage en remdésivir administré).
- 2 cas d'hyperkaliémie inexpliquée (autres médicaments suspects = héparine, macrogol).
- 1 cas de pancréatite aiguë chez un patient traité par remdésivir prescrit dans le cadre d'un essai clinique. La pancréatite a été également reliée à la prise de furosémide. A l'arrêt de ces 2 médicaments, la lipasémie s'est améliorée.
- 1 cas de réaction au site d'administration non grave
- 4 cas d'insuffisance rénale aiguë ayant nécessité une dialyse (**pas de nouveau cas**). Apparition dans les 3 à 8 jours de l'introduction du remdésivir. Dans les 4 cas, le rôle du remdésivir est estimé comme douteux dans le contexte :
 - o un cas de nécrose tubulaire dans un contexte concomitant de choc septique,
 - o un cas qui semble plus en faveur du terrain pathologique du patient (vascularite systémique compliquée d'un syndrome néphrotique impur) que du remdésivir lui-même,
 - o dans le 3° cas, l'évolution n'était toujours pas favorable 3 semaines après l'arrêt du remdésivir mais le patient avait présenté dans l'intervalle 2 dégradations septiques majeures.
 - o Dans le 4° cas, il est noté la survenue dès le lendemain de l'introduction du remdésivir, d'une dégradation de la fonction rénale, d'aggravation progressive devenant anurique. Le profil urinaire est témoin d'une origine plutôt organique. Le remdésivir est stoppé (7 jours de traitement au total) et le patient dialysé. L'évolution a été initialement favorable avec arrêt de la dialyse au bout de 6 jours. Mais le patient présente quelques jours plus tard, une pneumonie acquise sous ventilation mécanique conduisant à la mise sous Augmentin (amoxicilline, acide clavulanique). Trois jours plus tard une nouvelle dégradation de la fonction rénale conduit à la reprise de la dialyse pendant 6 semaines. Le remdésivir n'avait pas été repris lors de ce nouvel épisode d'insuffisance rénale (origine septique ?). Lors de la sortie du patient du service (10 jours après arrêt de la dialyse), la fonction rénale était toujours altérée avec une créatininémie à 246 µmol/l.

➤ **Avec sarilumab n=1 (pas de nouveau cas) :**

- 1 cas d'erreur médicamenteuse sans effet indésirable (erreur de patient) avec ce médicament utilisé dans le cadre d'un essai clinique.
- **Avec tocilizumab n=13 (pas de nouveau cas) :**
- Dans un cas, le tocilizumab était utilisés dans le cadre d'un essai clinique.
- 6 cas d'atteinte hépatique (profil cytolytique) dont 3 en association avec l'hydroxychloroquine et 1 en association avec le lopinavir/ritonavir.
 - 3 cas d'atteinte cardiaque.
 - 2 cas d'atteinte cutanée en association avec l'hydroxychloroquine (plusieurs médicaments suspectés dans les 2 cas).
 - 1 choc septique en association avec l'hydroxychloroquine et la méthylprednisolone. Le patient avait par ailleurs reçu CLAIRYG® dans le cadre d'un essai clinique.
 - 1 atteinte rénale mais reliée à une possible interaction entre le traitement chronique du patient par tacrolimus et l'association lopinavir/ritonavir (surdosage en tacrolimus), le patient ayant également reçu de l'azithromycine et du tocilizumab.
- **Avec l'éculizumab n=1 (pas de nouveau cas)**
- 1 cas d'atteinte hépatique cholestatique avec PAL à 2 fois la norme et hyperbilirubinémie. L'éculizumab était prescrit hors AMM en compassionnel. Le médicament est également suspecté dans une aggravation du COVID-19 (compté dans les cas d'aggravation).
- **Avec l'association darunavir + ritonavir n=4 (pas de nouveau cas)**
- 2 cas d'atteinte cardiaque en association avec l'hydroxychloroquine (comptabilisés dans les cas hydroxychloroquine)
 - 1 cas d'atteinte digestive et oculaire en association avec l'hydroxychloroquine (comptabilisée dans les cas hydroxychloroquine)
 - 1 cas d'atteinte hépatique cytolytique. Vu le profil des enzymes hépatiques, ASAT 26xN et ALAT 3xN, un base débit hépatique pourrait être évoqué.
- **Avec azithromycine seule n=10 (1 nouveau cas)**
- 1 cas de colite à Clostridium (prescription ambulatoire).
 - 6 cas d'atteinte cardiaque (allongement de l'intervalle QT) (prescriptions hospitalières).
 - 1 cas de manifestations au niveau du visage pouvant faire évoquer des bouffées vasomotrices (prescription ambulatoire).
 - 1 cas de rhabdomyolyse consécutif d'une interaction avec une statine (prescription ambulatoire).
 - 1 cas d'atteinte cutanée à type d'éruption prurigineuse pour laquelle la ceftriaxone est également suspectée (nouveau cas)
- **Avec du zinc n= 1 (pas de nouveau cas)**
- 1 cas d'urticaire et malaise suite à la prise d'EFFIZINC® (zinc gluconate) et TUSSIDANE® (dextrométorphane) prescrit en ambulatoire avec de l'azithromycine et LOVENOX® (énoxaparine), qui n'avaient pas encore été débutés au moment de l'effet indésirable (cas remonté grâce au questionnaire MESANGE).
- **Avec la dexaméthasone n= 2 (soit 1 nouveau cas)**
- 1 cas non grave d'épisodes d'hyperglycémie chez un patient non diabétique par ailleurs.
 - 1 cas d'atteinte hépatique constatée après 7 jours de traitement par dexaméthasone IV. Le patient présente des antécédents de cirrhose hépatique sur probable NASH ou hémochromatose +/- cirrhose biliaire. Il avait reçu avant la dexaméthasone 8 jours de prednisolone, 4 jours de pristinamycine et de la lévofloxacine (dates non précisées). Le profil de l'atteinte semble plutôt cytolytique sans signe d'insuffisance hépatocellulaire. Seuls les corticoïdes sont imputés dans cette observation. Un seul bilan hépatique est néanmoins disponible, aussi il est difficile de statuer avec certitude sur le rôle unique des corticoïdes et de la dexaméthasone en particulier (dossier en cours de documentation). (nouveau cas)

- b. Cas de suspicion d'aggravation de l'infection à COVID-19 par des médicaments, n=105 (**pas de nouveau cas**)

MEDICAMENTS	NB CAS	DONT CAS GRAVES	DONT DECES
AINS	38 (=)	37	4
Corticoïde	16 (=)	16	4
AINS + corticoïde	5 (=)	5	3
corticoïde + autre immunosuppresseur	11 (=)	11	2
AINS + immunosuppresseur	4 (=)	4	0
Immunosuppresseur	24 (=)	22	1
sitagliptine	6 (=)	6	2
lopinavir-ritonavir / hydroxychloroquine	1 (=)	1	1

Le détail des molécules des différents immunosuppresseurs autres que les corticoïdes sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

Classe pharmacologique	Molécule	Nb de cas
alkylant	cisplatine	1
	cyclophosphamide	5
anthracycline	doxorubicine	1
anti-BLyS	belimumab	1
anti-CD20	ocrélizumab	3
	rituximab	4
anti-CD38	daratumumab	2
anti-IL12, anti-IL 23	guselkumab	1
	ustekinumab	2
anti-IL17	brodalumab	2
	ixekizumab	1
	sécukinumab	2
anti-IL5	benralizumab	1
antimétabolite	fludarabine	2
	fluorouracile	1
	mercaptopurine	1
	méthotrexate	8
anti-PDE4	aprémilast	1
anti-TNF	adalimumab	1
	étanercept	1
	golimumab	1
inhibiteur calcineurine	tacrolimus	3
inhibiteur du complément	éculizumab	1
inhibiteur mTOR	évérolimus	1
inhibiteur synthèse de purines	mycophénolate	4
taxane	docétaxel	1
autre immunosuppresseur	lénalidomide	3

- c. Autres cas d'effets indésirables chez des patients pris en charge pour COVID-19 avéré ou suspecté, n=430 (soit 37 cas de plus que lors du précédent rapport)

Parmi ces 430 cas, 62,3% sont graves et 22 décès sont identifiés, **soit aucun de plus que lors du précédent rapport.**

Les cas de thrombopénies font l'objet d'une analyse particulière depuis plusieurs semaines. **Un cas supplémentaire de thrombopénie a été rapporté sous héparine sodique, avec un test d'agrégation revenu « non spécifique » et un test de libération de la sérotonine en cours (score 4T = 6).**

Le total est donc de 44 cas de thrombopénie induite par l'héparine, sans donnée supplémentaire par rapport aux rapports précédents.

Parmi les autres cas, les antiinfectieux sont les plus souvent retrouvés imputés dans la survenue d'effets indésirables attendus, surtout cutanés et hématologiques.

Pas élément pertinent à souligner à ce jour concernant les autres effets indésirables et médicaments notifiés.

- d. Mésusage en ambulatoire

Nous retrouvons un cas de prescription d'hydroxychloroquine, azithromycine et zinc en consultation hospitalière début août 2020 avec prise ambulatoire du traitement.

Pas de nouvelle déclaration par le biais du questionnaire de l'étude MESANGE.

4. DISCUSSION

Parmi les cas d'effets indésirables notifiés chez des patients atteints (ou suspectés de l'être) par le COVID-19 sont toujours retrouvés principalement des cas concernant les médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 (n=490/1024, soit 48%) avec une majorité de cas grave (n=717/1024, soit 70%).

Les « autres » cas d'effets indésirables médicamenteux chez les patients COVID-19 positifs représentent dans ce rapport 42% des cas (proportion toujours en augmentation).

Parmi les 480 cas concernant des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19, figurent toujours d'avantage de cas imputés à l'hydroxychloroquine (269 cas, soit 55%) puis à l'association lopinavir/ritonavir (199 cas, soit 41%).

Il n'est pas retrouvé de nouveau cas ce mois-ci concernant le tocilizumab ou le remdésivir. Un nouveau cas d'effet indésirable relié à la dexaméthasone a été notifié (atteinte hépatique), mais le cas est insuffisamment documenté pour pouvoir statuer avec certitude sur le rôle de ce médicament.

Les nouveaux cas notifiés avec l'hydroxychloroquine et le lopinavir/ritonavir ne changent pas le profil de sécurité également déjà discuté.

L'analyse des cas en fonction de la date de survenue de l'effet indésirable montre que sur les 2 derniers rapports, 80% de ces cas peuvent être considérés comme des cas de « rattrapage » (notification en juillet ou août mais survenue des effets indésirables entre mars et juin). Donc 20% sont des « nouveaux » cas avec notamment 5 cas concernant des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 dont 4 avec de l'hydroxychloroquine, associée à de l'azithromycine qui ne devrait plus être prescrite. Ces cas proviennent d'un même CRPV.

Pour rappel, les données analysées dans ce rapport sont issues des notifications effectuées par les professionnels de santé et les patients auprès des CRPV. Elles ne sont pas exhaustives par définition (sous notification importante) mais sont le fondement de la pharmacovigilance et permettent la détection de signaux de sécurité.

5. CONCLUSION

Cette 14^{ème} analyse cumulative des cas issus des notifications faites aux CRPV ne modifie pas les conclusions déjà apportées lors des précédents rapports.

Il n'est pas retrouvé de nouveau signal mais il convient néanmoins de rester attentif aux mésusages au vu de cas récents d'effets indésirables liés à la prescription d'hydroxychloroquine, associée à l'azithromycine, qui n'est pourtant plus recommandée depuis le mois de mai 2020.

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