

**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°15 – 29 septembre 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 28/09/2020**
- 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 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 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

- Répartition des cas inclus

Au total, au **28/09/2020**, **1974 cas** ont été extraits de la BNPV, **soit 198 cas de plus que lors du précédent rapport**, et **909 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=1065**) est détaillée dans le tableau ci-dessous.

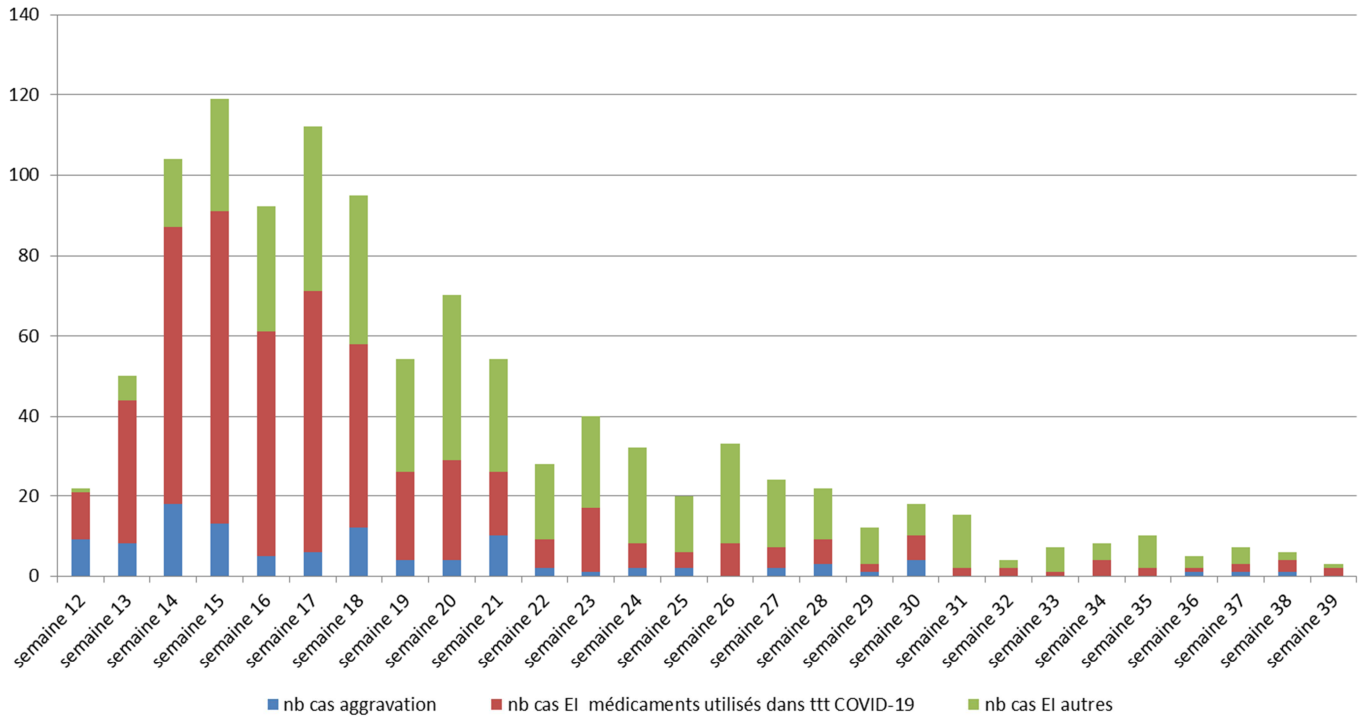
	Nb cas total	Dont nb cas graves (%)	Dont décès
Nombre de cas total*	1065 (+41)	742 (69,7%)	50 (+1)
Cas d'effet indésirable sous médicament utilisé dans le traitement du COVID-19	504 (+14)	356 (70,6%)	11 (+1)
Cas d'aggravation de COVID-19	109 (+4)	105 (96,3%)	17 (=)
Cas autres chez des patients COVID-19+ ou suspects de COVID-19	453 (+23)	282 (62,3%)	22 (=)

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

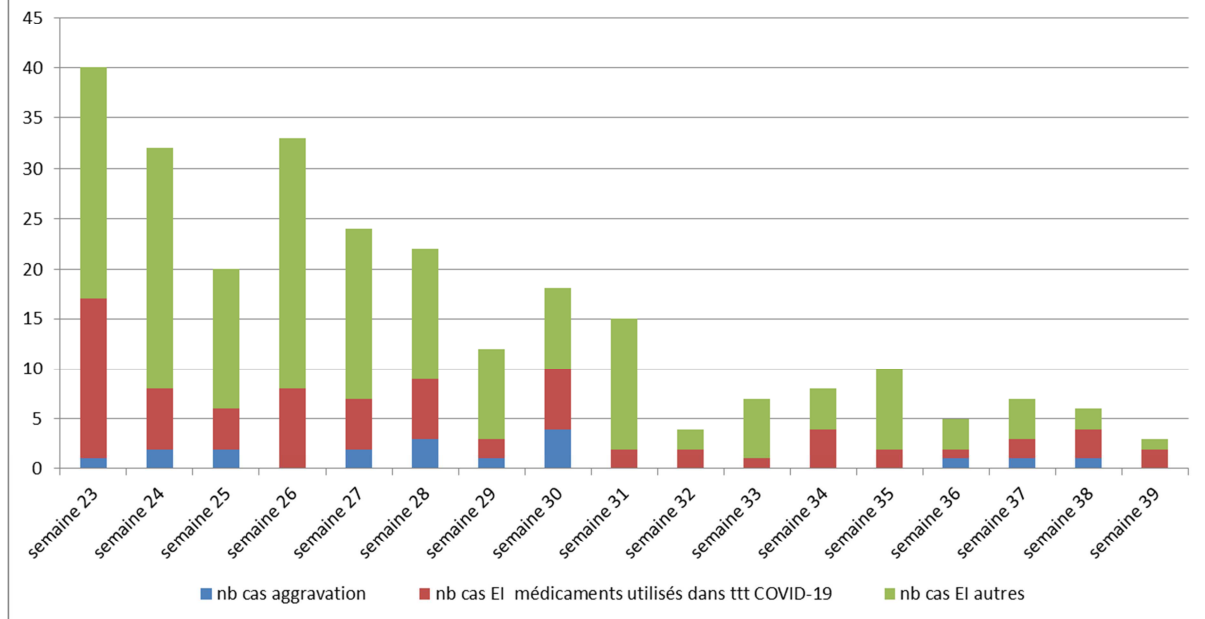
- Données en fonction de la date de notification

Les 2 figures ci-dessous détaillent le nombre de cas inclus par date de notification au CRPV, sur toute la période de l'enquête dans un premier temps et en ciblant depuis le début du mois de juin 2020 (semaine 23) dans un second temps.

Répartition des cas en fonction de la date de notification initiale depuis le début de l'enquête



Répartition des cas en fonction de la date de survenue depuis juin 2020



- Données en fonction de la date de survenue des effets indésirables

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 à 15 qui couvrent les mois de juillet, août et septembre 2020, nous observons les éléments suivants (en rouge figurent les nombres de cas inclus au cours de la période couverte par ce rapport) :

Mois de survenue de l'effet indésirable	mars	avril	mai	juin	juillet	août	septembre
Total rapports 13 à 15 (n=164 cas)	50 (+6)	43 (+9)	24 (+11)	11 (+1)	18 (+2)	13 (+7)	5
Dont nb cas EI médicaments utilisés traitement COVID-19	20 (+3)	11 (+2)	2 (+2)	1 (=)	4 (+2)	5 (+2)	3
Dont nb cas aggravation	9 (+2)	2 (+2)	0	0	1 (=)	0	0
Dont nb autres cas	21 (+1)	30 (+5)	22 (+9)	10 (+1)	13 (=)	8 (+5)	2

Ces données montrent que 78% des cas notifiés aux mois de juillet, août et septembre concernent des effets survenus entre les mois de mars et juin 2020, et peuvent donc être qualifiés de cas de « rattrapage » ; 22% sont des « nouveaux » cas survenus au cours des mois de juillet, août ou septembre (contre un peu moins de 20% lors du dernier rapport) dont 1 cas de suspicion d'aggravation de COVID-19 et 12 cas liés à des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 (cf détails dans les paragraphes correspondants).

- Données démographiques

Les 1065 cas concernent 999 patients : 54 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 donc réalisés pour les « cas totaux » sur 999 patients, pour les « EI des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 » sur 493 patients, pour les cas « aggravation » sur 109 patients, pour les « Autres cas » sur 421 patients.

	Cas totaux (n=999 patients)	EI des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 (n=493 patients)	Aggravation (n=109 patients)	Autres cas (n=421 patients)
Sexe (nb patients)				
Femmes	378	173	39	175
Hommes	621	320	70	246
sexe ratio H/F	1,6	1,8	1,8	1,4
âge moyen +/- écart type (ans)	62,4 +/- 16,8	62,0 +/- 14,9	54,6 +/- 17,2	64,9 +/- 18,1
âge médian (ans)	64	63	56	66
âge min-max (ans)	1-99	4-96	7-88	1-99

- Origine des déclarations

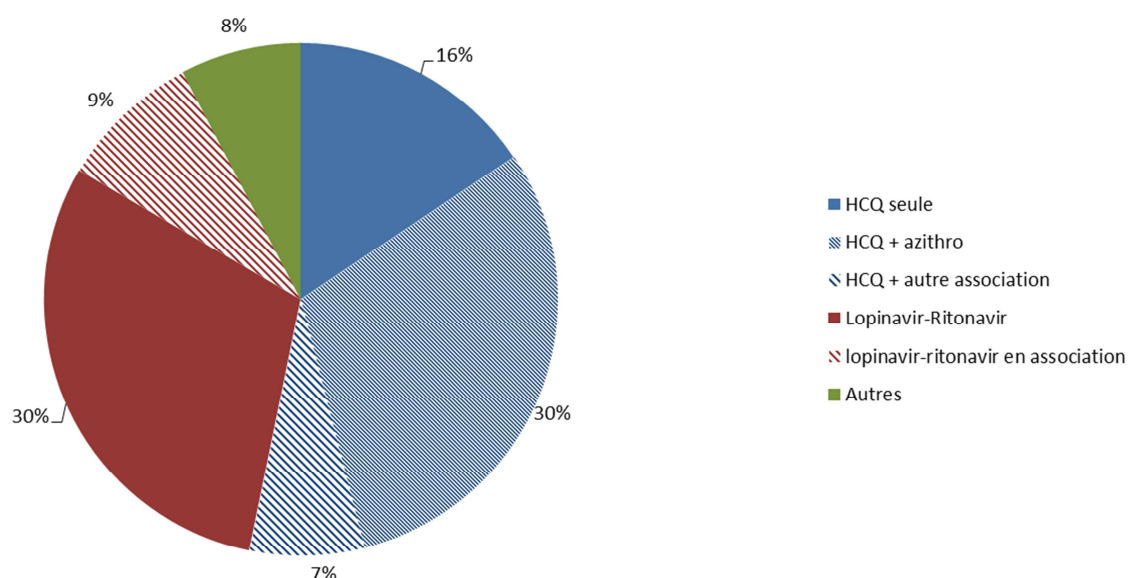
Le tableau ci-dessous détaille l'origine du déclarant (profession, lieu d'exercice), le mode de déclaration (téléphone, visite...) et le type de déclaration (notification spontanée, question...) des 1065 cas inclus dans l'enquête.

MODE DE RECEUIL	EI médicaments utilisés traitement COVID-19	Aggravation	Autres cas	TOTAL (%)	
Mel	250	63	191	504	51,5
Téléphone	63	9	103	175	17,9
Visite	67	18	63	148	15,1
Lettre	19	15	21	55	5,6
Portail	17	1	11	29	3,0
Site internet	17	2	33	52	5,3
Télécopie	5	0	14	19	1,9
Autre	66	1	16	83	8,5
NR	0	0	1	1	0,1
TYPE DE DECLARATION	EI médicaments utilisés traitement COVID-19	Aggravation	Autres cas	TOTAL %	
Notif spont	252	34	210	496	50,7
Collecte	123	62	78	263	26,9
question	70	11	156	237	24,2
PMSI	57	2	5	64	6,5
Enquête locale	2	0	1	3	0,3
NR	0	0	3	3	0,3
NOTIFICATEUR	EI médicaments utilisés traitement COVID-19	Aggravation	Autres cas	TOTAL %	
Médecin spécialiste	279	83	313	675	69,0
Pharmacien	213	25	114	352	36,0
Médecin généraliste	9	0	10	19	1,9
Patient	2	1	7	10	1,0
Autre prof santé	1	0	5	6	0,6
Infirmière	0	0	4	4	0,4
CADRE EXERCICE NOTIFICATEUR	EI médicaments utilisés traitement COVID-19	Aggravation	Autres cas	TOTAL %	
Hôpital (=CHU)	396	91	327	814	83,2
Autre hospitalier	99	14	100	213	21,8
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	6	2	8	16	1,6

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

Médicament	Nb cas	Nb cas graves	Dont décès
Hydroxychloroquine	273	222	7
Dont assoc azithromycine	151	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	2	2	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	201	117	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	17	11	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	11	9	1
Azithromycine seule	11	6	0
Darunavir/ritonavir	4	3	0
dont assoc hydroxychloroquine	3	2	0
Sarilumab	2	0	0
Eculizumab	1	1	0
Otilimab	1	1	0
Dexaméthasone	5	4	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, darunavir-ritonavir, siralumab, éculizumab, otilimab, dexaméthasone, zinc

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

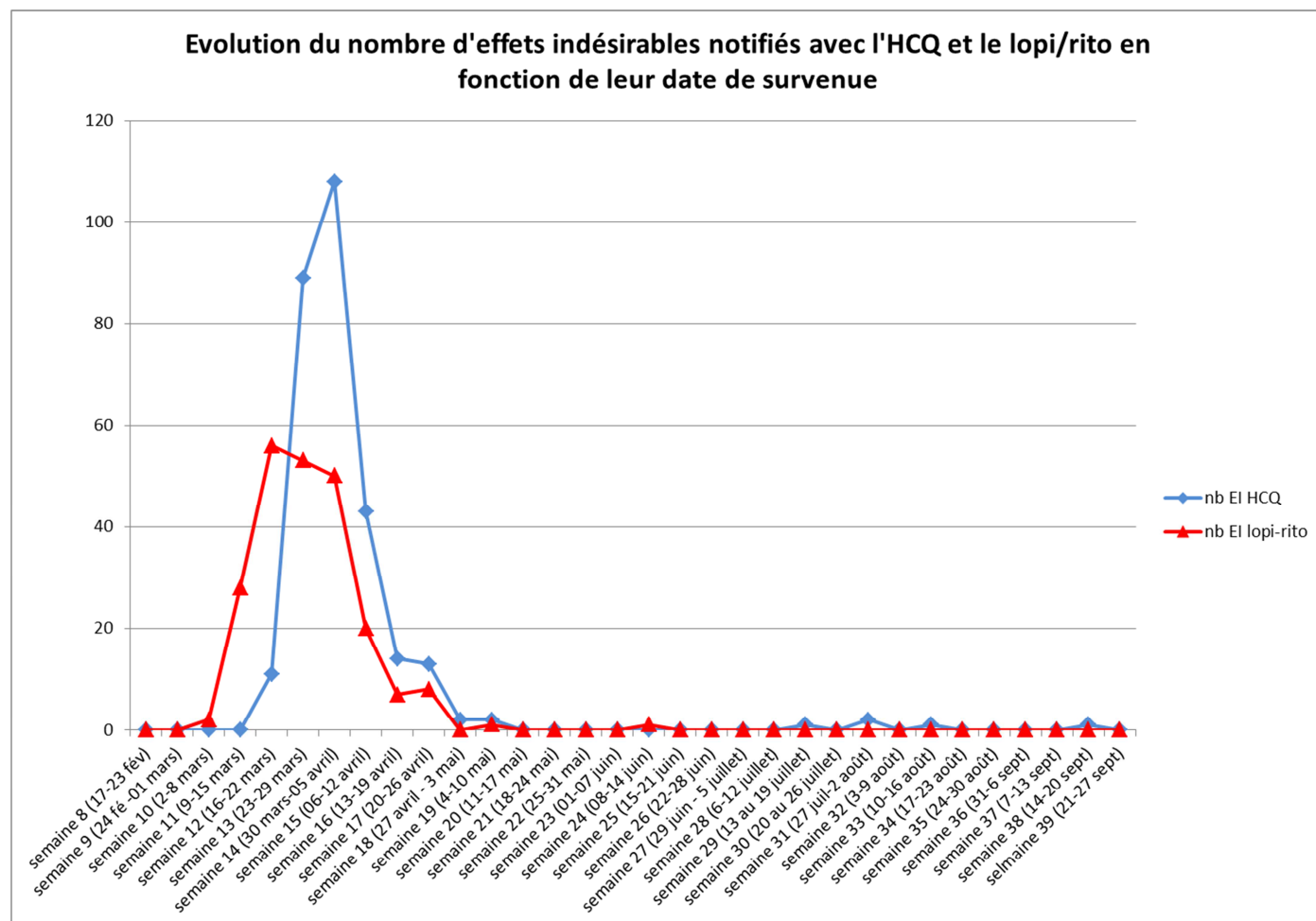
	Rapport bimensuel n°12 (07/07/20)	Rapport mensuel n°13 (04/08/2020)	Rapport mensuel n°14 (25/08/2020)	Rapport mensuel n°15 (29/09/2020)	TOTAL Rapports 1 à 15 (01/04 – 29/09/20)
Nb cas inclus total	8	22	10 (+1 reclassé a posteriori*)	13	504
Dont nb de décès	0	0	0	1	11
Dont nb de cas hydroxychloroquine	1	12	6	4	273
Dont nb de cas lopinavir/ritonavir	7	11	2	2	201
Dont nb de cas chloroquine	0	0	0	0	3
Dont nb de cas remdésivir	0	1	0	2	11
Dont nb de cas tocilizumab	0	1	0	0	14

*Un cas analysés dans le précédent rapport et comptabilisé parmi les « Autres cas » a été reclassé dans ce présent rapport dans le groupe des « Et des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 » et concerne l'otilimab, administré dans le cadre d'un essai clinique.

Nous retrouvons 7 nouveaux cas notifiés décrivant des effets indésirables survenus entre juillet et septembre 2020 (médicaments prescrit à la même période), soit un total à ce jour de 12 cas. Ces cas concernent :

- L'hydroxychloroquine, seule ou en association avec l'azithromycine, dans 5 cas (tous enregistrés par le même CRPV)
- La dexaméthasone dans 4 cas (enregistrés par 4 CRPV différents)
- Le remdésivir dans 2 cas (enregistrés par 2 CRPV différent)
- L'otilimab dans 1 cas

Le graphique ci-dessous détaille l'évolution du nombre d'effets indésirables notifiés avec l'hydroxychloroquine et le lopinavir/ritonavir en fonction de leur date de survenue depuis le début de l'enquête.



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

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

➤ **Avec l'hydroxychloroquine n=273 (soit 4 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

- 175 cas d'atteinte cardiaque (2 nouveaux cas) dont 101 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 (pas de 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)
- 22 cas d'atteinte cutanée (2 nouveaux cas) dont 6 en association avec azithromycine et 2 en association au tocilizumab. Dans 2 cas sont mentionnées des lésions vésiculeuses. **Les nouveaux cas concernent un prurit isolé 24h après le début du traitement et un cas d'érythème polymorphe survenu 10 jours après le**

début d'un traitement par hydroxychloroquine, gluconate de zinc et azithromycine (prescription hospitalière et prise ambulatoire). L'hydroxychloroquine et le zinc sont stoppés, l'azithromycine avait été arrêtée 5 jours avant le début de l'éruption cutanée. Evolution inconnue (patient sorti d'hospitalisation au bout de 4 jours).

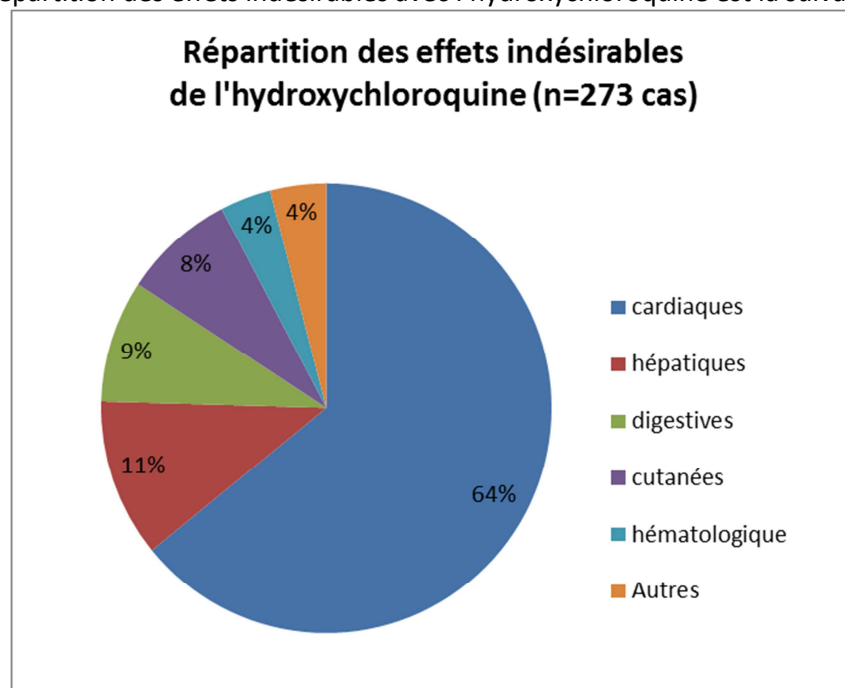
- 10 cas d'atteinte hématologique (pas de nouveau cas) dont 9 en association avec l'azithromycine (5 thrombopénies, 1 agranulocytose, 3 neutropénies, 1 anémie)
- 5 cas d'atteinte oculaire (dont 1 grave) de type vision trouble, troubles de l'accommodation, dyschromatopsie (**pas de nouveau cas**)
- 5 cas d'atteinte neurologique tous en association avec l'azithromycine (**pas de nouveau cas**).
- 5 cas de troubles glycémiques (pas de 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 (**pas de nouveau cas**).
- 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 :

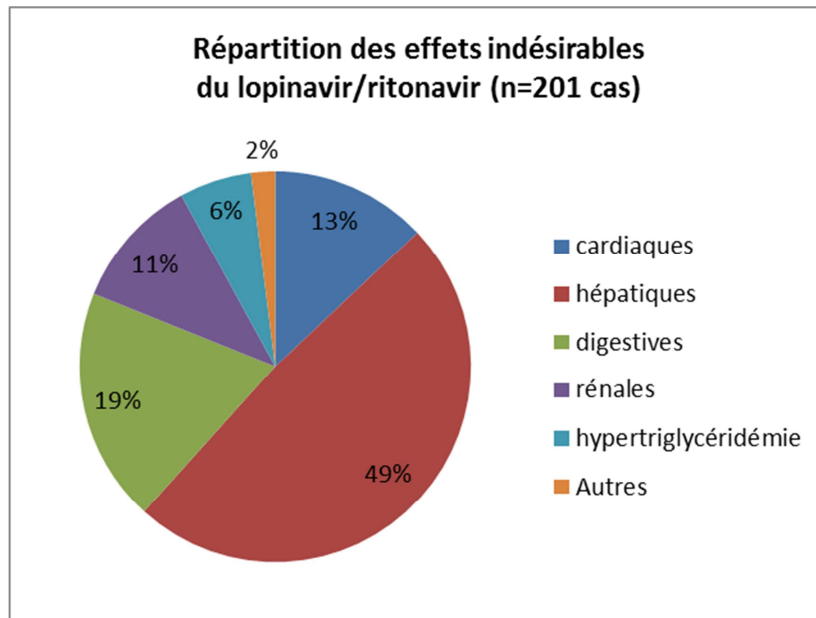


- **Avec lopinavir/ritonavir n=201 cas (soit 2 de plus que lors du précédent rapport)** dont 8 en association avec l'hydroxychloroquine (6 administrations concomitantes et 2 administrations successives).
- **98 cas d'atteinte hépatique (2 nouveaux cas)** dont 7 cas d'hyperbilirubinémie isolée. **Les nouveaux cas ne modifient 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 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 (hypertriglycémie) (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'alopécie **(pas de nouveau cas)**.

A noter parmi ces cas, 8 mentionnant une interaction médicamenteuse (apixaban 1 cas, midazolam 1 cas (somnolence 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=11 (2 nouveaux cas)** dont 5 cas dans le cadre de l'ATU et 2 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 **et 1 cas de lymphangite au niveau du membre supérieur gauche, membre où a été administré le remdésivir, pas de thrombose au doppler (nouveau cas)**.
- 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 :
 - un cas de nécrose tubulaire dans un contexte concomitant de choc septique,
 - 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,
 - dans le 3^e 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.
 - Dans le 4^e 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.
- **1 cas d'augmentation des LDH à J4, diminution du taux prothrombine du facteur V à J6 de l'introduction de remdésivir (nouveau cas)**. Les bilans hépatique et rénal étaient normaux, CIVD non évoquée. Le patient présentait une atteinte pulmonaire jugée critique. Il a également reçu, a des dates non précisées

pendant l'hospitalisation, de la dexaméthasone, du céfotaxime, ROVAMYCINE® (spiramycine) et LOVENOX® 0,4 ml (énoxaparine). Pas d'intubation compte tenu des limitations thérapeutiques mises en place à son admission. Décès à J7 du traitement par remdésivir. Au vu de ces éléments, et particulièrement du contexte clinique de ce patient, le rôle du remdésivir dans le tableau présenté est difficile à établir (rôle de la maladie sous-jacente).

➤ **Avec tocilizumab n=14 (pas de nouveau cas) :**

Dans un cas, le tocilizumab était utilisé 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.
- 4 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 2xN 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 sarilumab n=2 (1 nouveau cas) :** Les 2 cas concernent une utilisation dans le cadre d'un essai clinique.

- 1 cas d'erreur médicamenteuse sans effet indésirable (erreur de patient).
- 1 cas d'atteinte hépatique de profil a priori cytolytique (transaminases à 20xN) dans les suites de 2 administrations de sarilumab à 48h d'intervalle. Au vu du narratif de ce cas, AUGMENTIN® (amoxicilline, acide clavulanique) pourrait également être suspecté, toutefois les éléments chronologiques de la biologie sont trop peu détaillés pour statuer avec certitude. Ils ne permettent également pas de caractériser d'avantage cette atteinte hépatique. Une hyperéosinophilie est par ailleurs décrite de façon concomitante (pic à 1440/mm³ une dizaine de jours après la dernière administration de sarilumab). Pas d'information sur d'éventuels examens complémentaires (sérologies, imagerie...). L'élévation des transaminases est listée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de KEVZARA® mais pas l'hyperéosinophilie.

➤ **Avec otilimab n=1 (nouveau cas)**

- 1 cas d'atteinte cutanée sévère (syndrome de Lyell) chez un patient ayant reçu de nombreux médicaments et notamment de la sertraline (débuté 14 jours avant l'apparition des lésions cutanées), du lansoprazole (débuté 30 jours avant l'apparition des lésions cutanées), de la pipéracilline/tazobactam pendant 8 jours débutée 17 jours avant l'apparition des lésions cutanées mais également de l'otilimab (administré 34 jours avant l'apparition des lésions cutanées). Cet effet indésirable a été déclaré au promoteur de l'essai clinique évaluant l'otilimab.

➤ **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 la dexaméthasone n= 5 (soit 3 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).
 - 1 cas d'hypertension artérielle (**nouveau cas**).
 - 1 cas d'atteinte hématologique (leucopénie, thrombopénie) mais pour lequel d'autres médicaments sont également suspectés : CYMEVAN® (ganciclovir), BACTRIM® (cotrimoxazole) ayant une imputabilité chronologique supérieure mais également ceftriaxone, pantoprazole, XATRAL® (alfuzosine) et LOVENOX® (énoxaparine) avec une imputabilité chronologique identique à celle de la dexaméthasone (**nouveau cas**).
 - 1 cas d'atteinte cutanée (urticairienne) pour lequel LOVENOX® est également suspect (**nouveau cas**).
- **Avec azithromycine seule n=11 (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
 - 1 cas d'atteinte de troubles digestifs, neurologiques et généraux à type de nausées, céphalées, fourmillements, fatigue et dyspnée sous azithromycine seule prise (a priori prescrite ?) en prophylaxie du COVID-19 (**nouveau cas**). Il s'agit d'une déclaration faite par un patient.
- **Avec du zinc n= 3 (1 nouveau cas)**
- 1 cas d'urticairienne et malaise suite à la prise d'EFFIZINC® (zinc gluconate) et TUSSIDANE® (dextrométhorphan) 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).
 - 2 cas en association avec l'hydroxychloroquine et l'azithromycine (prescription hospitalière et prise ambulatoire) : 1 cas de dyskinésie et un cas d'érythème polymorphe (**nouveau cas**) cf. paragraphe concernant l'hydroxychloroquine.

c. Cas de suspicion d'aggravation de l'infection à COVID-19 par des médicaments, n=109 (4 nouveaux 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	27 (+3)	24	1
sitagliptine	6 (=)	6	2
lopinavir-ritonavir / hydroxychloroquine	2 (+1)	2	1

A noter parmi les nouveau cas, un cas suspecté d'aggravation de COVID-19 suite à la prise d'hydroxychloroquine en automédication pour traiter une forte suspicion de COVID-19. La patiente présentait un tableau clinique et un scanner évocateurs de COVID-19, mais il n'a pas été réalisé initialement de PCR. Prescription par le médecin

traitant d'amoxicilline et d'azithromycine mais qui ne semblent pas avoir été pris par la patiente. Elle s'est en revanche automédiquée par de l'hydroxychloroquine suite à l'avis d'amis. Elle est hospitalisée 12 jours plus tard pour asthénie persistante et dyspnée. L'évolution a été favorable sous oxygénothérapie et elle est sortie d'hospitalisation au bout de 5 jours. Dépistage nasal COVID-19 négatif en cours d'hospitalisation.

Le détail des molécules des différents immunosuppresseurs, autres que les corticoïdes, sont détaillés dans le tableau ci-dessous (plusieurs médicaments peuvent être suspectés dans un même cas) :

Classe pharmacologique	Molécule	Nb de cas
alkylant	cisplatine	1
	cyclophosphamide	5
	procarbazine	1
anthracycline	doxorubicine	1
anti-BLyS	belimumab	1
anti-CD20	ocrélizumab	3
	rituximab	5
anti-CD38	daratumumab	2
anti-IL12, anti-IL 23	guselkumab	1
	ustekinumab	2
	risankizumab	1
anti-IL17	brodalumab	2
	ixekizumab	1
	sécukinumab	2
anti-IL5	benralizumab	1
antimétabolite	fludarabine	2
	fluorouracile	1
	mercaptopurine	1
	méthotrexate	10
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
vinca-alcaloïde	vincristine	1
autre immunosuppresseur	lénalidomide	3

d. Autres cas d'effets indésirables chez des patients pris en charge pour COVID-19 avéré ou suspecté, n=453 (23 nouveaux cas)

Parmi ces 453 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. **Aucun cas supplémentaire n'a été rapporté au cours de la période couverte par ce rapport.**

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

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

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

e. Mésusage en ambulatoire

Nous retrouvons 3 nouveaux cas :

- un nouveau cas de prescription d'hydroxychloroquine, azithromycine et zinc en consultation hospitalière début septembre 2020 avec prise ambulatoire du traitement
- un cas d'automédication par hydroxychloroquine avec aggravation du tableau respiratoire.
- une prise d'azithromycine en prophylaxie du COVID-19

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=504/1065, soit environ 47%) avec une majorité de cas grave (n=742/1065, soit environ 70%). Les « autres » cas d'effets indésirables médicamenteux chez les patients COVID-19 positifs représentent dans ce rapport 42,5% des cas (proportion toujours en augmentation).

Parmi les 504 cas concernant des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19, figurent toujours d'avantage de cas imputés à l'hydroxychloroquine (273 cas, soit 54,2%) puis à l'association lopinavir/ritonavir (201 cas, soit 39,9%).

Deux nouveaux cas ont été notifiés concernant le remdésivir, dont un décès pour lequel l'imputabilité du remdésivir est difficile à établir au vu du contexte clinique du patient (rôle de la maladie sous-jacente). Ce cas ne constitue pas, en l'état actuel des données, de signal de sécurité.

Deux cas concernent notamment des médicaments administrés dans le cadre d'essais cliniques (1 cas avec le sarilumab et 1 cas avec l'otilimab). Ces cas sont colligés et analysés par le promoteur des essais cliniques concernés

Il n'est pas retrouvé de nouveau cas ce mois-ci concernant le tocilizumab.

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

L'analyse des cas en fonction de la date de survenue de l'effet indésirable montre que sur les 3 derniers rapports, 78% de ces cas peuvent être considérés comme des cas de « rattrapage » (notification en juillet, août ou septembre mais survenue des effets indésirables entre mars et juin 2020). Donc 22% sont des « nouveaux » cas

avec notamment 12 cas concernant des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 dont 5 avec de l'hydroxychloroquine, associée à de l'azithromycine, qui ne présente pas une balance bénéfices/risques favorable dans cette indication, au vu des données actuelles. 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 15^{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 graves 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.