

**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°18 – 11/01/2021**

Le format de ce rapport a changé depuis le 01/12/2020. Les données sont désormais présentées en fonction de 2 périodes (période 1 = de janvier à juin 2020 et période 2 = à partir de juillet 2020), au vu des modifications des recommandations de prise en charge thérapeutique des patients atteints de la COVID-19 (cf rapport du Haut Conseil de la Santé Publique du 23/07/2020). Les 2 périodes ne sont donc pas comparables en termes d'exposition médicamenteuse.

## 1. **OBJECTIFS**

Identification de signaux de sécurité à partir des cas analysés, validés et transmis par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) concernant les patients présentant une infection par le SARS-Cov2 (avérée ou suspectée).

Analyse des déclarations de mésusages en ambulatoire dans ce contexte de pandémie à COVID-19.

## 2. **METHODOLOGIE**

### a. **CAS ISSUS DE LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE (BNPV)**

- Critères d'inclusion :

**Critères de requête sur les cas :**

- Origine des cas : CRPV
- Version : dernière version approuvée
- Critère de date : date de saisie postérieure au 01/01/2020 et date de validation par l'ANSM du cas **jusqu'au 07/01/2021**
- Critère de gravité : cas graves et non graves

**Critères de requête sur les médicaments :** Aucun critère

**Critères de requête sur les effets :** Aucun critère

**Autres critères de requête :**

- soit le narratif contient le terme COVID
- soit le narratif contient le terme SARS
- soit un des effets indésirables a pour HLT Infections à Coronavirus
- soit un des médicaments a pour indication un terme dont le HLT est Infections à Coronavirus ou le PT est Traitement du Covid-19 ou le PT est Immunisation contre le Covid-19 ou le PT est Prophylaxie du Covid-19
- soit un des antécédents est un terme dont le HLT est Infections à Coronavirus ou le PT est Test Coronavirus ou le PT est Test coronavirus positif ou le PT est Test SARS-CoV-2 ou le PT est Test SARS-CoV-2 positif ou le PT est Exposition au SARS-CoV-2 ou le PT est Exposition professionnelle au SARS-CoV-2

L'enquête a été officiellement ouverte le 27 mars 2020 mais collige les données enregistrées depuis le début de l'année 2020.

Les extractions de la BNPV ont été réalisées par l'ANSM et envoyées quotidiennement au CRPV de Dijon jusqu'au 21/07/2020. Depuis cette date, elles sont envoyées de façon hebdomadaire. Les cas pouvant faire l'objet de mises à jour, les données figurant dans un rapport sont susceptibles d'être modifiées dans les rapports ultérieurs compte tenu des informations figurant dans la mise à jour (médicaments suspectés, gravité...).

L'analyse est présentée sous forme de rapport hebdomadaire du 01/04/2020 au 27/05/2020 puis de rapports bimensuels jusqu'au 08/07/2020 puis mensuels.

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

Il est à noter que le nombre de cas inclus dans ce rapport peut différer de celui indiqué dans le rapport du CRPV de Nice sur les atteintes cardiaques. En effet, les cas analysés par le CRPV de Nice lui sont envoyés en temps réel par chaque CRPV au moment de l'enregistrement des cas dans la BNPV alors que les cas inclus dans ce rapport

sont issus d'une requête faite dans la BNPV après validation des cas par l'ANSM. Ce délai de validation peut être de quelques jours.

L'analyse des cas d'atteinte cardiaque réalisée par le CRPV de Nice figure, depuis le 11 janvier 2021, en annexe de du présent rapport.

Chaque cas a été classé dans la période 1 (janvier – 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 ceux concernant des patients non pris en charge dans un contexte de COVID-19 ou non suspects de 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 diffamatoires sur un réseau social visant ce mode de signalement des situations de mésusage, des fausses déclarations ont été identifiées entre le 21 et 22 juin et ont été exclues. De plus, dorénavant, toute déclaration faite par ce questionnaire, identifiée comme « fausse » sera exclue.

### 3. **RESULTATS**

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

a. **Données générales**

- Répartition des cas inclus

Au total, au 07/01/2021, **2958 cas** ont été extraits de la BNPV. Un total de 1469 cas a été exclu, car concernait des patients non pris en charge dans un contexte de COVID-19 ou non suspects d'une COVID-19, et **1489 cas ont été inclus (soit 245 de plus que lors du précédent rapport)**. Parmi ces cas, 98,7% ont été déclarés par des professionnels de santé et 1,3% par des patients.

La figure 1 représente l'évolution par semaine du nombre de cas inclus en fonction de la date de notification aux CRPV.

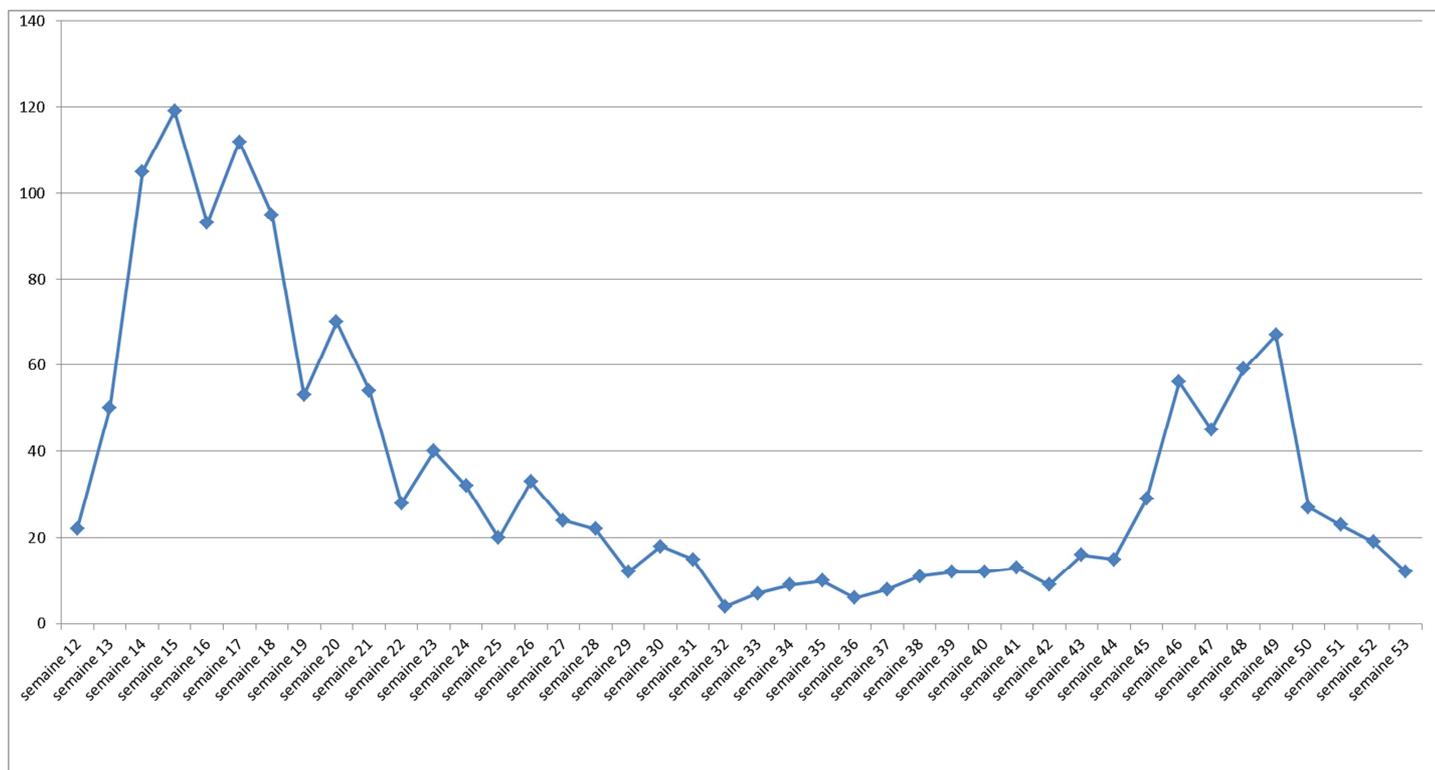


Figure 1 : évolution par semaine (en 2020) du nombre de cas inclus en fonction de la date de notification

Parmi les **1489 cas inclus**, **1094 cas** concernent des effets indésirables (EI) survenus entre janvier et juin 2020 (période 1) et **394 cas** des effets indésirables survenus depuis juillet 2020 (période 2). Dans un cas la date de survenue de l'effet indésirable est inconnue, ce cas n'a donc pas pu être classé dans l'une des 2 périodes (informations complémentaires en attente). Par ailleurs, un cas de la période 1 est comptabilisé dans les cas d'aggravation de COVID-19 et des effets indésirables liés aux traitements de la COVID-19. La répartition des cas est détaillée dans le tableau 1.

	Période 1	Période 2	Non classable	Total
	janv - juin 2020	juillet 2020 - en cours		depuis janvier 2020
<b>Cas inclus total</b>	<b>1094 (+32)</b>	<b>394 (+212)</b>	<b>1 (+1)</b>	<b>1489</b>
Dont cas graves	750 (+21)	260 (+140)	1 (+1)	1011
Dont décès	50 (-)	18 (+11)	1 (+1)	69
<b>Cas d'effets indésirables liés aux médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19</b>	<b>517(+19)</b>	<b>111 (+53)</b>	<b>0</b>	<b>628</b>
dont cas graves	362 (+13)	43 (+17)	0	405
dont décès	10 (-)	4 (+1)	0	14
<b>Cas d'aggravation de la COVID-19</b>	<b>113 (+2)</b>	<b>22 (+11)</b>	<b>0</b>	<b>135</b>
dont cas graves	108 (+1)	18 (+7)	0	126
dont décès	17 (-)	5 (+3)	0	22
<b>Cas autres chez les patients COVID-19 +</b>	<b>465 (+11)</b>	<b>261 (+148)</b>	<b>1 (+1)</b>	<b>727</b>
dont cas graves	281 (+7)	199 (+116)	1 (+1)	481
dont décès	23 (-)	9 (+7)	1 (+1)	33

Tableau 1 : répartition des cas inclus par période

Les figures 2 et 3 détaillent le nombre de cas en fonction du mois de survenue de l'effet indésirable.

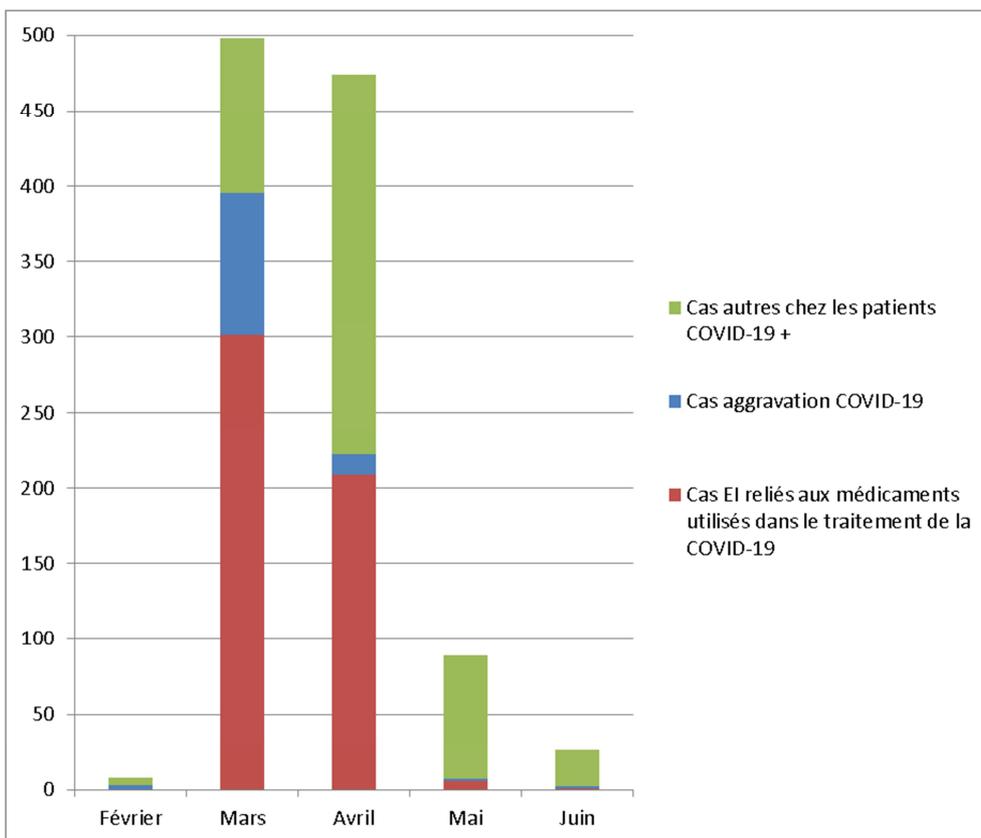


Figure 2 : répartition des cas en fonction du mois de survenue des effets indésirables (période 1)

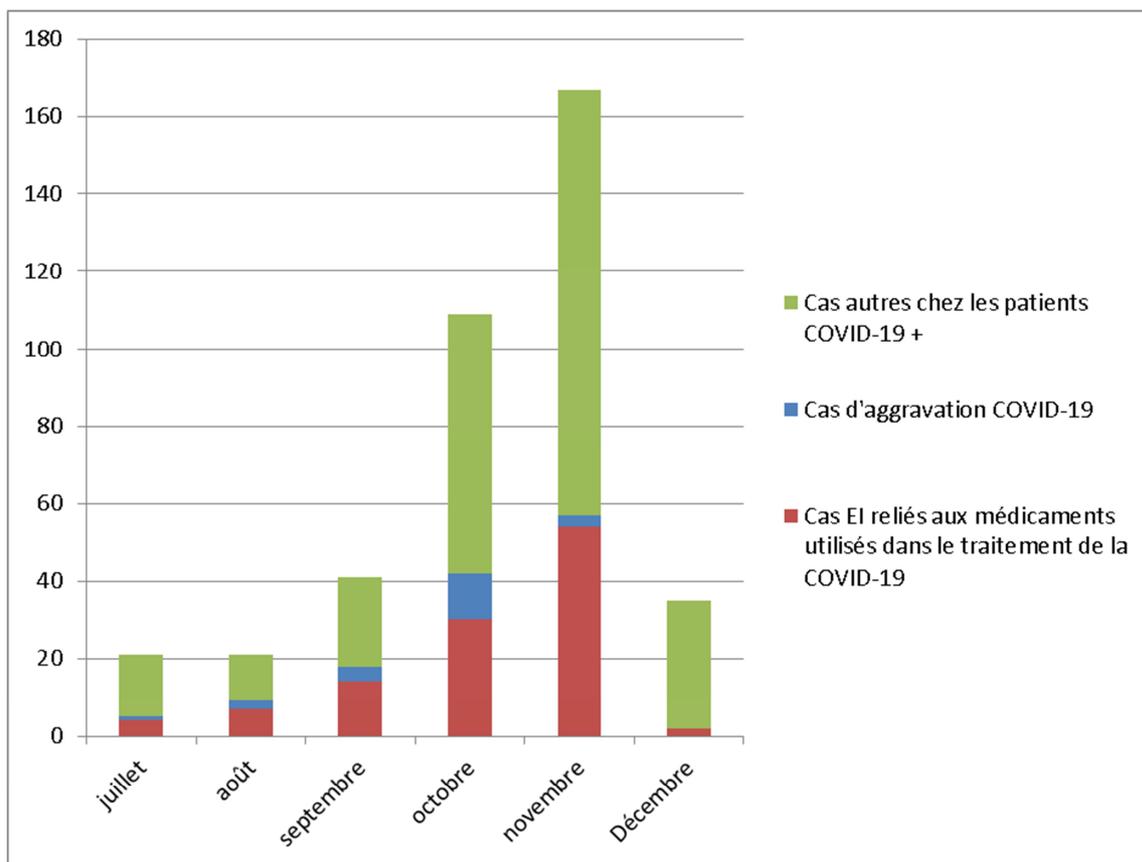


Figure 3 : répartition des cas en fonction du mois de survenue des effets indésirables (période 2)

#### - Données démographiques

Les 1094 cas de la période 1 concernent 1024 patients : 60 patients ont en effet fait l'objet de 2 cas chacun et 5 patients ont fait l'objet de 3 cas. Les calculs concernant le sexe et l'âge sont donc réalisés pour les « cas totaux » sur 1024 patients, pour les « EI des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 » sur 504 patients, pour les cas « aggravation » sur 113 patients, pour les « Autres cas » sur 433 patients.

Les 394 cas de la période 2 concernent 376 patients : 16 patients ont en effet fait l'objet de 2 cas chacun et 1 patient a fait l'objet de 3 cas. Les calculs concernant le sexe et l'âge sont donc réalisés pour les « cas totaux » sur 376 patients, pour les « EI des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 » sur 109 patients, pour les cas « aggravation » sur 21 patients, pour les « Autres cas » sur 250 patients.

		Période 1				Période 2			
		patients cas totaux n=1024	patients EI médic traitement COVID n=504	patients cas aggravation n=113	patients autres cas n=433	patients cas totaux n=376	patients EI médic traitement COVID n=109	patients cas aggravation n=21	patients autres cas n=250
Sexe	Hommes (%)	<b>635 (62%)</b>	328 (65%)	70 (62%)	253 (58%)	<b>228 (61%)</b>	64 (59%)	11 (52%)	154 (62%)
	Femmes	<b>389</b>	176	43	180	<b>148</b>	45	10	96
Âge	moyenne	<b>62,6</b>	62,5	54,1	65,1	<b>67,1</b>	67,9	56,7	67,6
	écart type	<b>17,0</b>	14,9	17,1	18,3	<b>17,0</b>	16,7	17,5	16,8
	médiane	<b>64,0</b>	64,0	55,0	66,0	<b>70,0</b>	67,5	58,0	71,0
	interquartiles	<b>53-74</b>	54-73	41-67,0	56-77,2	<b>58-79</b>	58-80,2	51-69	60-78
	min-max	<b>1-99</b>	1-96	7-88	1-99	<b>8-96</b>	24-95	19-86	8-96

Tableau 2: données démographiques par période

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

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 1.

<b>PERIODE 1 (janvier - juin 2020)</b>			
<b>Médicament</b>	<b>Nb cas</b>	<b>Nb cas graves</b>	<b>Dont décès</b>
<b>Hydroxychloroquine</b>	<b>271</b>	<b>219</b>	<b>7</b>
Dont assoc azithromycine	148	130	1
Dont assoc azithromycine + lopinavir/ritonavir	1	1	0
Dont assoc azithromycine + darunavir/ritonavir	1	1	1
Dont assoc azithromycine + tocilizumab	1	1	0
Dont assoc spiramycine	19	15	0
Dont assoc lopi/ritonavir	8	7	0
Dont assoc darunavir/ritonavir	2	1	0
Dont assoc tocilizumab	8	6	0
<b>Lopinavir-ritonavir</b>	<b>219</b>	<b>130</b>	<b>3</b>
Dont assoc hydroxychloroquine	8	7	0
Dont assoc hydroxychloroquine + azithromycine	1	1	0
Dont assoc azithromycine	16	9	0
Dont assoc azithromycine + tocilizumab	2	1	0
Dont assoc spiramycine	17	11	0
Dont assoc érythromycine	1	1	0
Dont assoc roxithromycine	1	1	0
Dont assoc interféron	1	0	0
<b>Chloroquine</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	
Dont assoc clarithromycine	1	1	0
<b>Tocilizumab</b>	<b>15</b>	<b>10</b>	<b>0</b>
Dont assoc hydroxychloroquine	8	6	0
Dont assoc hydroxychloroquine + azithromycine	1	1	0
Dont assoc avec lopinavir/ritonavir + azithromycine	2	1	0
<b>Remdesivir</b>	<b>9</b>	<b>8</b>	<b>0</b>
<b>Azithromycine seule</b>	<b>13</b>	<b>6</b>	<b>0</b>
<b>Darunavir/ritonavir</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>0</b>
dont assoc hydroxychloroquine	3	2	0
<b>Sarilumab</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Eculizumab</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>Dexaméthasone</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Hydrocortisone</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Zinc</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>

Tableau 3 : médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 imputés dans la survenue des effets indésirables survenus au cours de la période 1

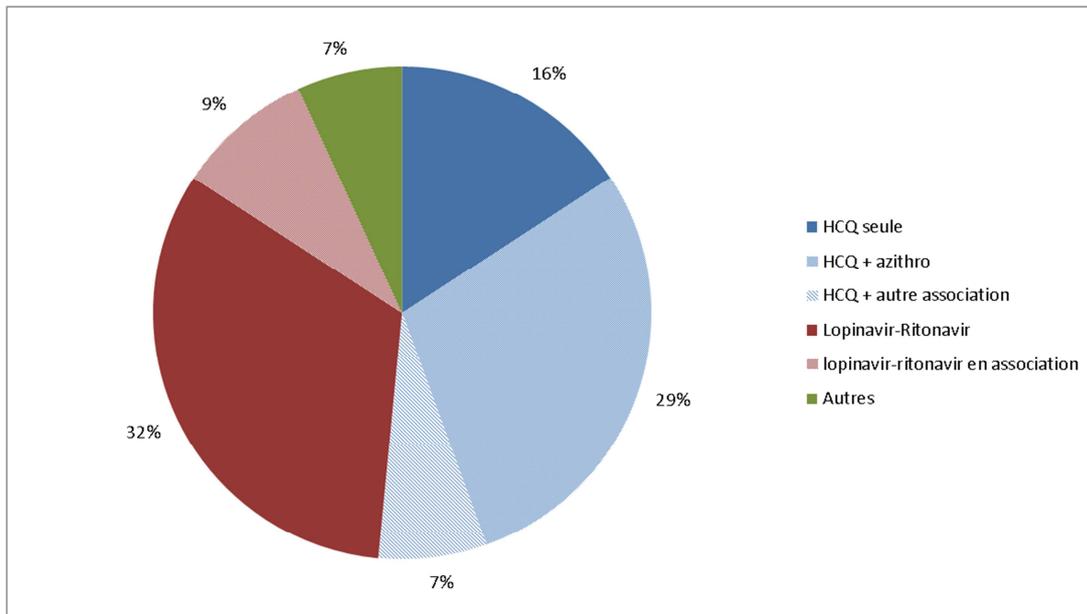


Figure 4 : répartition des principaux médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 imputés dans les effets indésirables survenus au cours de la période 1

Le tableau 4 et la figure 5 détaillent les médicaments, et associations médicamenteuses, imputés dans la survenue des effets indésirables survenus au cours de la période 2.

<b>PERIODE 2 (juillet - en cours)</b>			
<b>Médicament</b>	<b>Nb cas</b>	<b>Nb cas graves</b>	<b>Dont décès</b>
<b>Hydroxychloroquine</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>0</b>
Dont assoc azithromycine	5	5	0
Dont assoc azithromycine + zinc	5	5	0
<b>Lopinavir-ritonavir</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Tocilizumab</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>0</b>
Dont assoc dexaméthasone	2	2	0
Dont assoc dexaméthasone + remdésivir	1	1	0
<b>Remdésivir</b>	<b>15</b>	<b>6</b>	<b>1</b>
Dont assoc dexaméthasone	4	2	0
Dont assoc tocilizumab + dexaméthasone	1	1	0
<b>CORTICOÏDES</b>	<b>80</b>	<b>22</b>	<b>2</b>
<b>Dexaméthasone</b>	74	17	2
Dont assoc remdésivir	4	2	0
Dont assoc tocilizumab + remdésivir	1	1	0
Dont assoc tocilizumab	2	2	0
<b>Méthylprednisolone</b>	4	3	0
<b>Autre (prednisone, bethaméthasone)</b>	2	2	0
<b>Zinc</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>0</b>
dont association azithromycine	1	1	0
dont assoc hydroxychloroquine + azithromycine	5	5	0
<b>Azithromycine seule (sans hydroxychloroquine)</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>0</b>
dont association zinc	1	1	0
<b>Roxithromycine seule (sans hydroxychloroquine)</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Otilimab</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>

Tableau 4 : médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 imputés dans la survenue des effets indésirables survenus au cours de la période 2

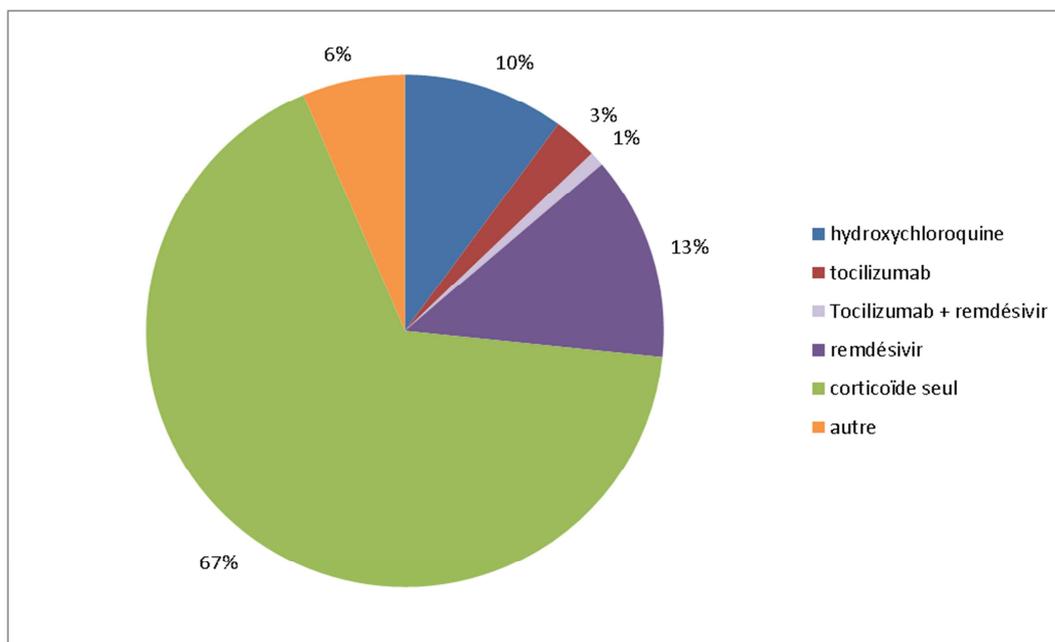


Figure 5: répartition des principaux médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 imputés dans les effets indésirables survenus au cours de la période 2

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. Les données cumulatives réparties par période de survenue des effets indésirables sont également précisées.

#### ➤ HYDROXYCHLOROQUINE

Au cours de la période couverte par ce rapport, 4 cas supplémentaires d'effets indésirables liés à l'hydroxychloroquine ont été inclus dont 3 cas graves liés à une prescription effectuée au cours de la période 2. Un nouveau cas d'atteinte cardiaque grave, en association avec l'azithromycine a été rapporté (période 2).

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	175	2 (+1)	177	7 décès. Cf analyse CRPV de Nice
Atteintes hépatiques	32	0	32	profil majoritairement cytolytique (60% des cas)
Atteintes digestives	24	2 (+1)	26	diarrhée, nausées, vomissements
Atteintes cutanées	20	5 (+1)	25	dont 1 cas d'érythème polymorphe
Atteintes hématologiques	9	2	11	5 thrombopénies, 1 agranulocytose, 4 neutropénies, 1 anémie
Atteintes oculaires	6 (+1)	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 (+1)	5	3 hyperkaliémies, 2 hypokaliémies
Atteintes neurologiques	4	1	5	Confusion, céphalées, vertiges, mouvements anormaux, crise tonico-clonique
Embolie pulmonaire	1	0	1	
Acouphène	1	0	1	
choc septique	1	0	1	En association avec tocilizumab et méthylprednisolone
trouble psychiatrique	1	0	1	anxiété
Atteinte rénale	1	0	1	
Oppression thoracique	1	0	1	
anomalie congénitale	1	0	1	achromotrichie
Surdosage sans effet indésirable	1	0	1	

➤ CHLOROQUINE

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

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	0	3	Cf analyse CRPV de Nice

➤ LOPINAVIR/RITONAVIR

Au cours de la période couverte par ce rapport, 17 cas supplémentaires d'effets indésirables lié à l'association lopinavir/ritonavir ont été inclus, dont 13 cas graves. Les 17 cas sont survenus au cours de la période 1.

Le récapitulatif des effets indésirables par période est détaillé dans le tableau ci-dessous.

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Atteintes hépatiques	107 (+9)	0	107	profil cytolytique (70% des cas). 3 cas avec baisse TP et élévation bilirubine. <b>1 décès</b> (non directement relié à l'atteinte hépatique)
Atteintes digestives	44 (+4)	0	44	diarrhée
Atteintes cardiaques	32 (+6)	0	32	Cf rapport CRPV de Nice
Atteinte rénale	16	0	16	4 cas de recours à une hémodialyse. <b>1 décès</b> (sur insuffisance respiratoire et rénal persistante)
Oligurie sans insuffisance rénale	6	0	6	
Hypertriglycéridémie	12	0	12	1 cas à 17g/l compliqué d'une pancréatite aiguë (cf ci-dessous)
Surdosage sans effet indésirable	6	0	6	
rhabdomyolyse	5	0	5	dont 3 en interaction avec une statine
atteinte pancréatique	4	0	4	3 cas d'hyperlipasémie, 1 pancréatite aiguë ( <b>décès</b> , suspicion de Propofol Infusion Syndrome)
atteinte neurologique	4	0	4	2 consécutifs d'une interaction
atteinte cutanée	1	0	1	
alopécie	1	0	1	
trouble psychiatrique	2	0	2	
atteinte hématologique	2	0	2	neutropénie
crise de goutte	1	0	1	
hypernatrémie	1	0	1	
ischémie périphérique	1	0	1	
sensation de malaise	1	0	1	
augmentation INR	1	0	1	

➤ DARUNAVIR/RITONAVIR

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

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	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	

➤ REMDESIVIR

Au cours de la période couverte par ce rapport, 8 cas supplémentaires d'effets indésirables liés au remdésivir ont été inclus, dont 3 cas graves. Les 8 cas sont survenus au cours de la période 2, dont 3 cas en association à la dexaméthasone (1 cas d'atteinte hépatique, 1 cas d'atteinte digestive à type de constipation et 1 cas d'hyperglycémie).

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 rénale	4	0	4	
réaction site/membre injection	1	1	2	
Cutanée	0	8 (+4)	8	érythèmes, non graves
Atteinte hépatique	1	4 (+2)	5	profil cytolytique sans signe de sévérité
Hyperkaliémie	2	0	2	
pancréatite aiguë	1	0	1	furosémide co-suspect
Musculosquelettique	0	1	1	rhabdomyolyse (assoc tocilizumab et dexaméthasone)
augmentation LDH, facteur V, TP	0	1	1	bilan hépatique normale. Décès dans contexte atteinte critique COVID-19
hyperglycémie	0	1 (+1)	1	associé à dexaméthasone
Digestif	0	1 (+1)	1	constipation (autres suspects ++)

➤ TOCILIZUMAB

Au cours de la période couverte par ce rapport, 2 cas graves supplémentaires d'effets indésirables liés au tocilizumab ont été inclus. Ces 2 cas sont survenus au cours de la période 2, en association à la dexaméthasone pour 1 cas (atteinte hépatique cytolytique et hématologique à type de neutropénie).

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	2 (+2)	8	dont 4 avec HCQ ou LOPI/RITO
Atteinte cardiaque	4	0	4	dont 3 avec HCQ
Atteinte cutanée	2	0	2	dont 2 avec HCQ
Atteinte hématologique	1	1 (+1)	2	rituximab co-suspect dans 1 cas
Choc septique	1	1	2	1 cas avec HCQ et méthylprednisolone, 1 cas avec dexaméthasone
Atteinte rénale	1	0	1	interaction LOPI/RITO et AZI avec tacrolimus
Musculosquelettique	0	1	1	rhabdomyolyse (assoc remdésivir et dexaméthasone)

➤ ECULIZUMAB

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

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	1	0	1	Prescription compassionnelle. Profil cholestatique, hyperbilirubinémie

➤ SARILUMAB

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

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	1	0	1	Essai clinique. Atteinte de profil cytolytique
Erreur sans effet indésirable	1	0	1	Essai clinique.

➤ OTILIMAB

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

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	Essai clinique. Syndrome de Lyell. Plusieurs médicaments suspectés. Patient décédé.

➤ CORTICOIDES

○ DEXAMETHASONE

Au cours de la période couverte par ce rapport, 39 cas supplémentaires d'effets indésirables liés à la dexaméthasone ont été inclus, dont 8 cas graves. Ces 39 cas sont tous survenus au cours de la période 2.

Les cas graves concernent :

- 2 cas d'atteinte hépatique (1 en association au remdésivir, 1 en association au tocilizumab avec neutropénie associée)
- 1 cas d'hémorragie pour lequel d'autres médicaments sont suspectés (héparine en surdosage et antiagrégant plaquettaire)
- 3 cas d'hyperglycémie dont 2 sur antécédent de diabète et 1 de novo
- 1 cas d'atteinte hématologique (thrombopénie) pour lequel un inhibiteur de la pompe à proton est également suspecté
- 1 cas de trouble psychiatrique à type de syndrome anxiodépressif

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	57 (+31)	58	dont 5 grave et 1 ayant pu contribuer au décès
Atteinte cutanée	0	3	3	dont 1 remdésivir d'avantage suspect
Atteinte hématologique	0	3 (+2)	3	plusieurs médicaments suspectés (dont antibiotiques)
hémorragique	0	2 (+1)	2	anticoagulant / antiagrégant co-suspects
Choc septique	0	1	1	
Atteinte hépatique	0	4 (+3)	4	profil cytolytique
Hypertension artérielle	0	1	1	
Rhabdomyolyse	0	2	2	plusieurs médicaments suspectés
Digestif	0	1 (+1)	1	constipation (plusieurs médicaments suspects)
Psychiatrique	0	2 (+2)	2	dont 1 grave (1 anxiété, 1 agitation)

○ METHYLPREDNISOLONE

Au cours de la période couverte par ce rapport, 2 cas graves d'effets indésirables liés à la méthylprednisolone administrée pour traiter une COVID-19 ont été inclus, tous survenus au cours de la période 2. Il s'agit d'un cas d'atteinte hépatique, rénal et rhabdomyolyse pour lequel Esmeron® (rocuronium) est également suspecté et un cas de pneumonie à *Pneumocystis* mise en évidence le lendemain de l'instauration de la méthylprednisolone.

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	1 (+1)	1	même cas que rhabdomyolyse et atteinte rénale (rocuronium cosuspect)
musculosquelttique	0	1 (+1)	1	même cas que atteinte hépatique et atteinte rénale (rocuronium cosuspect)

rénal	0	1 (+1)	1	même cas que rhabdomyolyse et atteinte hépatique (rocuronium cosuspect)
infection	0	1 (+1)	1	pneumocystose 24h après début du traitement

○ PREDNISONE / PREDNISOLONE

Au cours de la période couverte par ce rapport, 1 cas grave d'effet indésirable lié à la prednisolone administrée pour traiter une COVID-19 a été inclus, survenu au cours de la période 2. Il s'agit d'une hyperglycémie sur antécédent de diabète (bétaméthasone également suspectée).

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 (+1)	2	dont 1 cas + bétaméthasone

○ HYDROCORTISONE

Au cours de la période couverte par ce rapport, 1 cas non grave d'effet indésirable lié à l'hydrocortisone administrée pour traiter une COVID-19 a été inclus, survenu au cours de la période 1. Il s'agit d'une hypertension artérielle.

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
Hypertension artérielle	1 (+1)	0	1	

➤ AZITHROMYCINE SEULE (sans hydroxychloroquine ou lopinavir/ritonavir)

Au cours de la période couverte par ce rapport, 1 cas supplémentaire non grave d'effets indésirables liés à l'azithromycine administrée sans hydroxychloroquine ou lopinavir/ritonavir, pour traiter une COVID-19 a été inclus. Ce cas est survenu au cours de la période 2. Il s'agit d'une atteinte cardiaque et trouble digestif (diarrhée).

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 (+1)	7	cf analyse CRPV Nice
Atteinte cutanée	2	3	5	dont 1 PEAG
Atteinte digestive	2	1 (+1)	3	
Rhabdomyolyse	1	0	1	interaction avec statine
Signes généraux	1	0	1	Céphalées, myalgies, paresthésies, fatigue, difficultés respiratoires associés au cas d'atteinte digestive
Augmentation INR	0	1	1	interaction avec AVK
Erreur sans effet indésirable	0	1	1	

➤ ROXITHROMYCINE SEULE

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

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
Contractures musculaires	0	1	1	

➤ ZINC

Au cours de la période couverte par ce rapport, 2 cas graves supplémentaires d'effets indésirables liés au zinc ont été inclus, tous survenus au cours de la période 2. Dans 1 cas, il était associé à l'hydroxychloroquine et à l'azithromycine (atteinte digestive avec hypokaliémie). Dans le second cas, un antibiotique était également suspecté dans la genèse de l'éruption cutanée rapportée.

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	4 (+1)	5	dont 2 en association avec HCQ et AZI et 1 avec AZI
Hématologique	0	1	1	en association avec HCQ et AZI
Dyskinésie	0	1	1	en association avec HCQ et AZI
Digestif	0	2 (+1)	1	en association avec HCQ et AZI
Ionique	0	1 (+1)	1	En association avec HCQ et AZI

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

Au cours de la période couverte par ce rapport, 13 cas supplémentaires de suspicion d'aggravation de COVID-19 par des médicaments ont été inclus, dont 11 survenus au cours de la période 2. Huit cas sont graves dont 3 d'évolution fatale (2 sous corticoïde + autres immunosuppresseurs indiqués pour une greffe d'organe dans 1 cas, vascularite à ANCA pour 1 cas et 1 cas sous un autre immunosuppresseur indiqué pour une leucémie lymphoïde chronique).

Les données cumulatives, réparties par période de survenue des effets indésirables, sont précisées dans le tableau 5.

MEDICAMENTS	Période 1 (janvier - juin 2020)	Période 2 (depuis juillet 2020)
	Nb cas (% cas graves)	Nb cas (% cas graves)
<b>AINS</b>	38 (97%)	2 (100%)
<b>Corticoïde</b>	16 (100%)	1 (100%)
<b>Autre immunosuppresseur</b>	29 (86%) (+2)	9 (100%) (+5)
<b>AINS + corticoïde</b>	5 (100%)	0
<b>AINS + autre immunosuppresseur</b>	4 (100%)	2 (50%) (+1)
<b>corticoïde + autre immunosuppresseur</b>	11 (100%)	7 (67%) (+4)
<b>sitagliptine</b>	6 (100%)	0
<b>lopinavir-ritonavir + hydroxychloroquine</b>	1 (100%)	0
<b>hydroxychloroquine</b>	1 (100%)	0
<b>hydroxychloroquine + autre immunosuppresseur</b>	1 (100%)	1 (100%) (+1)
<b>Remdésivir</b>	1 (100%)	0
<b>TOTAL</b>	<b>113 (96%) (+2)</b>	<b>22 (82%) (+11)</b>

Tableau 5 : médicaments suspectés dans l'aggravation du COVID-19

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

Au cours de la période couverte par ce rapport, 160 cas supplémentaires d'effet indésirables médicamenteux survenus chez des patients pris en charge pour une maladie COVID-19 suspectée ou avérée, dont 124 cas graves incluant 8 décès :

- 3 cas consécutifs d'une hémorragie sous anticoagulants
- 1 cas de décès dans les suites d'un œdème aigu pulmonaire et pneumopathie d'inhalation suite à un coma sous clozapine. Contexte d'erreur médicamenteuse (administration de 300 mg de clozapine par erreur à ce patient)
- 1 cas d'insuffisance rénale aggravée par un traitement par voriconazole. Le patient est décédé dans un contexte de défaillance multiviscérale sur choc septique et pneumopathie acquise sous ventilation mécanique. L'effet indésirables a été codé comme ayant pu contribuer au décès
- 1 cas de décès suite à une pancréatite nécrosante sous antibiotiques (Zavicefta® (ceftazidime, avibactam) et tigécycline)
- 1 cas de décès dans les suites d'une erreur d'administration d'adrénaline au lieu d'éphédrine. Le patient a initialement présenté une hypertension artérielle d'évolution favorable. Apparition 2 jours plus tard d'une ischémie digestive d'évolution fatale.
- 1 cas de décès notifié dans un contexte de prise de morphine, codéine, oxazépam, alcool et cocaïne (identification des produits lors de l'analyse toxicologique). Antécédent de pharmacodépendance à l'héroïne, cocaïne et alcool. Le scanner post-mortem avait, par ailleurs, fait suspecter une COVID-19. (date de décès non précisée, donc non classable par période).

A noter parmi ces cas, 3 cas supplémentaires de thrombopénie induite par l'héparine, dont 1 cas survenu au cours de la période 1 et 2 cas survenus au cours de la période 2. Le total à ce jour est de 50 cas de TIH avérées depuis le début de cette enquête, dont 3 au cours de la période 2.

Les données cumulatives, réparties par période de survenue des effets indésirables, sont précisées dans le tableau 6.

	Période 1	Période 2	Date EI non renseignée	Total
<b>Nb de cas autres chez les patients COVID-19 +</b>	<b>465 (+11)</b>	<b>261 (+148)</b>	<b>1 (+1)</b>	<b>727</b>
dont nb cas graves	281 (+7)	196 (+113)	1 (+1)	481
dont nb décès	23 (=)	9 (+7)	1 (+1)	33

Tableau 6 : nombre de cas des autres effets indésirables chez les patients COVID-19 positifs par période

**e. Mésusage en ambulatoire**

Une nouvelle déclaration de mésusage a été transmise par une officine via le questionnaire MESANGE. Elle concerne une prescription d'ivermectine chez un patient COVID + par un médecin généraliste. Le traitement n'a pas été délivré.

**4. DISCUSSION**

Les cas inclus dans cette enquête concernent une majorité de cas graves (68%) et 73% des cas concernent des effets indésirables survenus au cours de la période 1, entre janvier et juin 2020.

La répartition des cas est la suivante : 42% concerne des effets indésirables induits par des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19, 49% concerne des effets indésirables d'autres médicaments administrés chez des patients pris en charge pour COVID-19 et 9% concerne des médicaments suspectés avoir aggravé une maladie COVID-19.

Nous notons une franche augmentation du nombre de cas au cours de la période 2 en octobre et novembre, ce qui correspond à la courbe des hospitalisations.

A ce jour, la répartition homme / femme est similaire entre les 2 périodes. Les patients inclus au cours de la période 2, soit depuis le mois de juillet 2020, semblent présenter une moyenne et médiane d'âge plus élevée que ceux de la période 1, le recul est toutefois encore peu important et la différence du nombre de patient notable.

Parmi les nouveaux cas signalés figurent 3 nouveau cas concernant l'hydroxychloroquine prescrite au cours de la période 2, ne respectant pas les recommandations actuelles, comme cela a déjà été relevé lors des rapports précédents.

Dix-sept cas rétrospectifs, c'est à dire survenus au cours de la période 1, ont été rapportés avec l'association lopinavir-ritonavir. Les effets rapportés ne modifient pas le profil de sécurité déjà identifié précédemment.

Nous retrouvons 8 nouveaux cas avec le remdésivir qui feront l'objet d'une analyse spécifique dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance réalisée par le CRPV de Besançon.

Enfin, la majorité des cas notifiés au cours de la période couverte par ce rapport concerne les corticoïdes utilisés dans le traitement de la Covid-19, et plus particulièrement la dexaméthasone avec 39 cas supplémentaires, 2 cas la méthylprednisolone, 1 cas avec la prednisolone (+ bétaméthasone) et 1 cas avec l'hydrocortisone (seul cas de la période 1).

Les effets indésirables rapportés sont majoritairement des hyperglycémies, avec un total de 60 cas (58 avec la dexaméthasone), dont 7 cas graves. 90% proviennent d'un même CRPV en lien avec le mode de recueil mis en place, mais des cas ont également été rapportés par d'autres CRPV, ce qui n'était pas le cas dans le précédent rapport. Les hyperglycémies sont des effets indésirables attendus avec les corticoïdes. La gravité de ces effets indésirables est à surveiller.

## **5. CONCLUSION**

Cette 18<sup>ème</sup> analyse cumulative des cas issus des notifications faites au CRPV ne modifie pas les conclusions des précédents rapports.

Les cas concernant les corticoïdes, et plus particulièrement la dexaméthasone, sont toujours les plus nombreux, et concernent principalement des hyperglycémies, le plus souvent non graves. Cet effet est attendu avec ce type de molécule, mais la surveillance de la gravité potentielle est à poursuivre.

Il convient par ailleurs de rester attentif aux mésusages au vu de cas d'effets indésirables graves liés à la prescription d'hydroxychloroquine toujours signalés, médicament qui n'est pourtant plus recommandé 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.

## ANNEXE

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

**EXPERTISE** : Conséquences cardiaques associées aux médicaments prescrits dans le cadre du COVID-19 et susceptibles de prolonger l'intervalle QTc (hydroxychloroquine, azithromycine, lopinavir/ritonavir) : Prolongation de la durée de l'intervalle QTc, et troubles du rythme et de la conduction cardiaque

L'analyse des cas rapportant des effets indésirables cardiaques dans le cadre de la prise en charge médicamenteuse d'une maladie COVID-19 sur la période du 03/12/2020 au 07/01/2021 est la suivante :

Un total de 9 a été rapporté au réseau des CRPV :

- 6 cas sont survenus au cours de la première vague (mars-juin) et 3 sur la période octobre-novembre
- Ces 9 cas concernent 6 H et 3 F, d'âge moyen 67A (42-92).
- Les traitements concernés étaient Kaletra® (lopinavir / ritonavir) dans 6 cas, hydroxychloroquine (HCQ) dans 2 cas et azithromycine (AZI) dans 2 cas. Un patient a reçu l'association HCQ+AZI.
- Pas de cas d'automédication, 1 cas de surdosage (avec azithromycine)
- Les effets indésirables rapportés sont 3 bradycardies, 2 allongements de l'intervalle QT (dont 1 sévère), 1 décompensation cardiaque (retenue comme insuffisance cardiaque par rapport à nos précédents rapports), un trouble du rythme (sous-décalage PQ), 1 palpitation et 1 trouble du rythme supraventriculaire (fibrillation auriculaire). Au total 8/9 cas considérés comme graves (le cas de palpitation est NG).

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

- o PB20201106 : Découverte d'une FA au cours d'une hospitalisation sous Kaletra® chez un H=69A. Instauration de rivaroxaban. Evolution ? Lien douteux.
- o PB20201107 : Bradycardie sous Kaletra® + bêtabloquant chez un H=68A, évolution favorable. Lien probable avec facteur associé.
- o PB20201108 : trouble du rythme cardiaque (sous-décalage PQ) chez une F=62A sous Kaletra®. Evolution inconnue. Lien douteux.
- o PB20201109 : Décompensation cardiaque chez un H=92A traité par Kaletra®. Evolution inconnue car le patient est décédé au cours de sa prise en charge. Lien probable avec facteurs associés (hémorragie digestive et SMD avec anémie transfusion dépendant).
- o PB20201113 : Allongement de l'intervalle QT chez un H=92A sous Kaletra®. Evolution inconnue car le patient est décédé au cours de sa prise en charge. Lien douteux.
- o PP20200740 : Palpitations chez une F=42A sous AZI pris pour une suspicion d'infection à SARS CoV-2. Notion de surdosage sur erreur de prise. Evolution favorable. Lien douteux.
- o RN20201686 : Bradycardie au cours d'un traitement par Kaletra® chez un H=48A, évolution favorable après l'arrêt. Lien probable
- o MA20210007 : Bradycardie au cours d'un traitement associant AZI + HCQ chez une F=76A. A noter, un allongement de l'intervalle QT (delta QT>60ms), retenu seulement en bradycardie (le QT allongé pouvant résulter de la bradycardie). Evolution favorable après arrêt HCQ. Lien vraisemblable.

- MA20210006 : Allongement de l'intervalle QT sévère (delta QT>60ms) au cours d'un traitement par HCQ chez un H=53A. Evolution favorable. Lien vraisemblable.

Au total, l'ensemble de ces effets indésirables cardiaques a déjà été identifié et ne constitue pas de nouveau signal par rapport à la toxicité cardiaque identifiée.

Un commentaire : nous relevons une prise d'AZI et/ou de HCQ ayant exposé à une toxicité cardiaque dans 3 cas survenus au cours de la seconde vague.

Fait à Nice le 08/01/2021 par le CRPV de Nice