

**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°21 – 28/04/2021**

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 22/04/2021**
- 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 1 de du présent rapport.

Chaque cas a été classé dans la période 1 (janvier 2020 – juin 2020) ou période 2 (à partir de juillet 2020) en fonction de la date de survenue des effets indésirables. Si des effets indésirables étaient survenus à des dates différentes dans un même cas, la date la plus ancienne est sélectionnée.

Les cas d'effets indésirables reliés aux anticorps monoclonaux spécifiques du traitement de la COVID-19 font l'objet d'un suivi spécifique par le CRPV de Toulouse (cf résumés des rapports de synthèse spécifiques).

- 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. Les cas où les médicaments suspects comprennent un vaccin anti-COVID-19 sont également exclus (enquêtes de pharmacovigilance spécifiques sur les vaccins contre la COVID-19 en cours).

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 22/04/2021, 4116 cas** ont été extraits de la BNPV. Un total de 2262 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 **1854 cas ont été inclus (soit 119 de plus que lors du précédent rapport)**. Parmi ces cas, 98,4% ont été déclarés par des professionnels de santé et 1,6% par des patients.

La figure 1 représente l'évolution par semaine du nombre de cas inclus en fonction de la date de notification aux CRPV pour la période 2 (juillet 2020- 22 avril 2021).

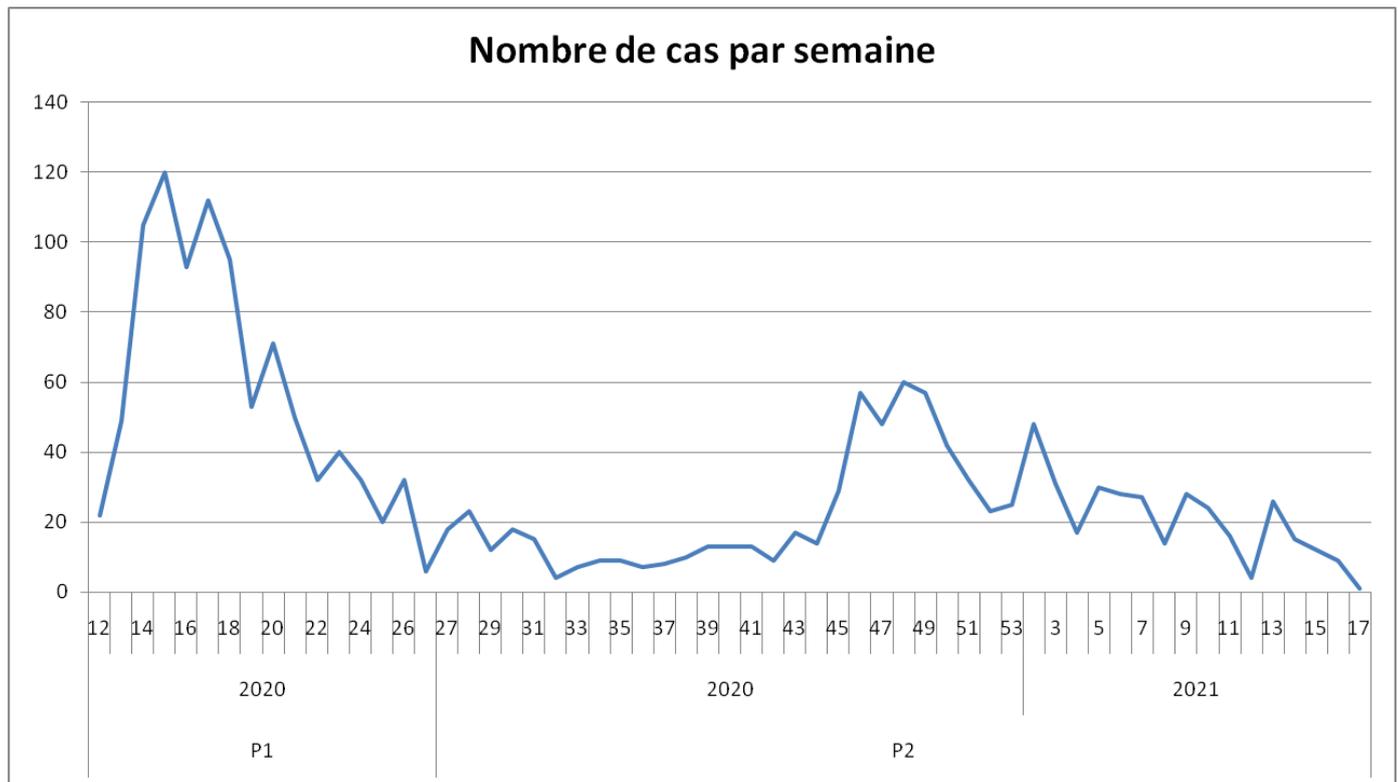


Figure 1 : évolution par semaine du nombre de cas inclus en fonction de la date de notification

Parmi les **1854 cas inclus**, **1109 cas** concernent des effets indésirables (EI) survenus entre janvier et juin 2020 (période 1) et **742 cas** des effets indésirables survenus depuis juillet 2020 (période 2). Trois cas n'ont pas pu être classés du fait de l'absence de précision sur la date de survenue de l'effet indésirable. Par ailleurs, 2 cas de la période 1 sont comptabilisés dans les cas d'aggravation de COVID-19 et des effets indésirables liés aux traitements de la COVID-19 (dont 1 cas de décès). La répartition des cas est détaillée dans le tableau 1.

	Période 1	Période 2	Non classé	Total
	janv - juin 2020	juillet 2020 - en cours		depuis janvier 2020
Cas inclus Total	1109 (+2)	742 (+117)	3 (=)	1854
Dont cas graves	761 (+2)	489 (+79)	0	1250
Dont décès	52 (=)	40 (+9)	0	92
Cas d'effets indésirables liés aux médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19	520 (=)	183 (+39)	0	703
dont cas graves	365	90 (+29)	0	455
dont décès	11	8 (+4)	0	19
Cas d'aggravation de la COVID-19	117 (=)	36 (+1)	3	156
dont cas graves	109	28 (=)	0	137
dont décès	18	5 (=)	0	23
Cas autres chez les patients COVID-19 +	474 (+2)	523 (+77)	0	997
dont cas graves	289 (+2)	371 (+50)	0	660
dont décès	24 (=)	27 (+4)	0	51

Tableau 1 : répartition des cas inclus par période

La figure 2 détaille le nombre de cas en fonction du mois de survenue de l'effet indésirable pour la période 2.

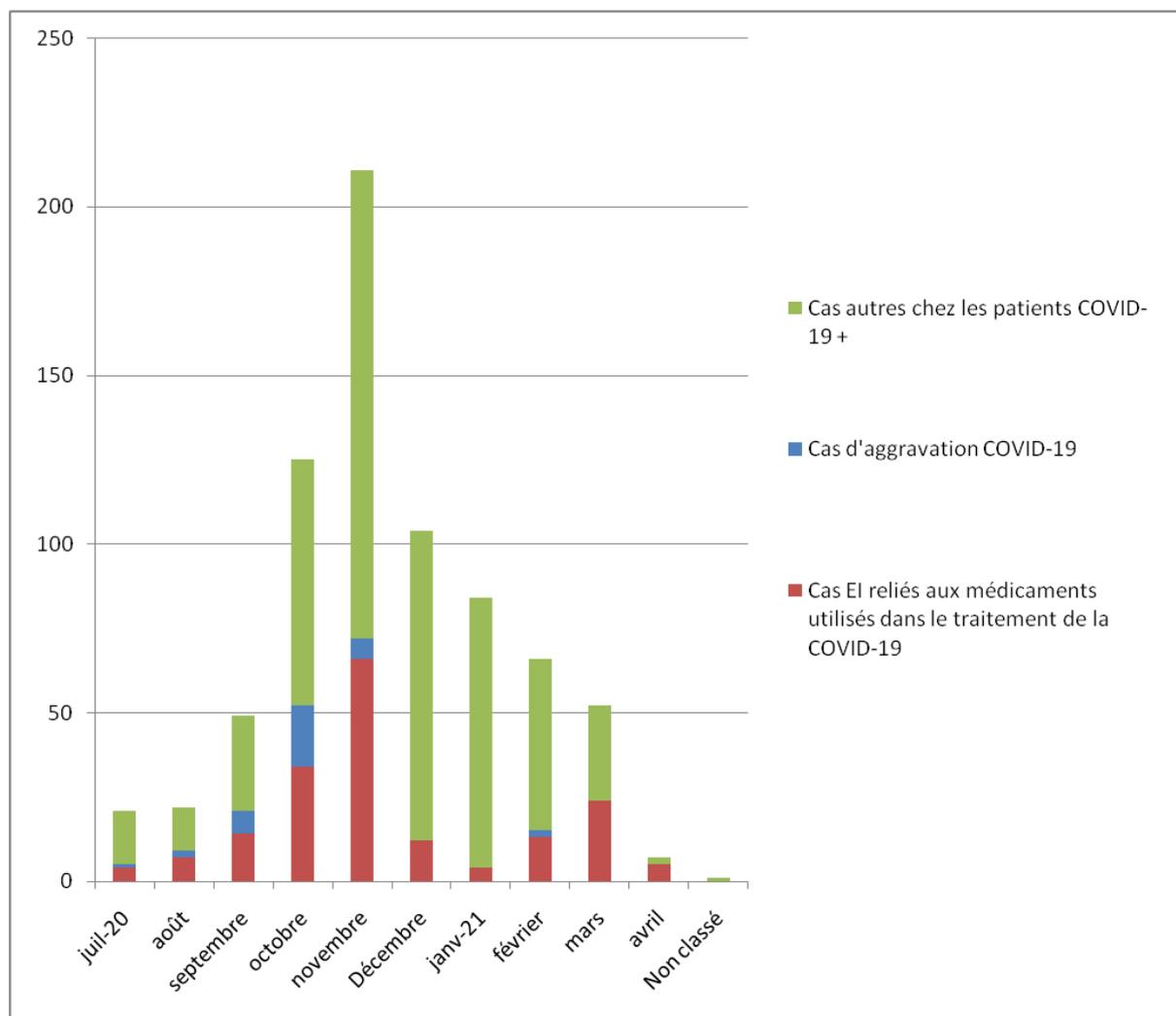


Figure 2 : répartition des cas en fonction du mois de survenue des effets indésirables (période 2)

- Données démographiques

Les 1109 cas de la période 1 concernent 1039 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 1039 patients, pour les « EI des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 » sur 507 patients, pour les cas « aggravation » sur 117 patients, pour les « Autres cas » sur 442 patients.

Les 742 cas de la période 2 concernent 715 patients : 21 patients ont en effet fait l'objet de 2 cas chacun et 3 patients ont fait l'objet de 3 cas. Les calculs concernant le sexe et l'âge sont donc réalisés pour les « cas totaux » sur 715 patients, pour les « EI des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 » sur 180 patients, pour les cas « aggravation » sur 35 patients, pour les « Autres cas » sur 505 patients.

	Période 1				Période 2			
	patients cas totaux	patients EI médic traitement COVID	patients cas aggravation	patients autres cas	patients cas totaux	patients EI médic traitement COVID	patients cas aggravation	patients autres cas
total	1039	507	117	442	715	180	35	505
Hommes	646	330	72	260	431	105	18	309
% Hommes	62,2	65,1	61,5	58,8	60,3	58,3	51,4	61,2

Femmes	393	177	45	182	284	75	17	196
moyenne	62,7	62,5	54	65,2	67,4	65,5	52,3	69,2
écart type	16,9	14,8	17,2	18,3	17,2	18,0	16,3	16,4
médiane	64,0	64,0	55,0	66,0	70,0	68,0	54,0	72,0
interquartiles	53-74	54-73	41-67	56-78	58-79	53-79	42-62	61-80
min-max	1-99	4-96	7-88	1-99	8-100	14-95	19-86	8-100

Tableau 2: données démographiques par période

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

La répartition globale des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 et imputés dans les 703 cas depuis le début de l'enquête est représentée par la figure 3.

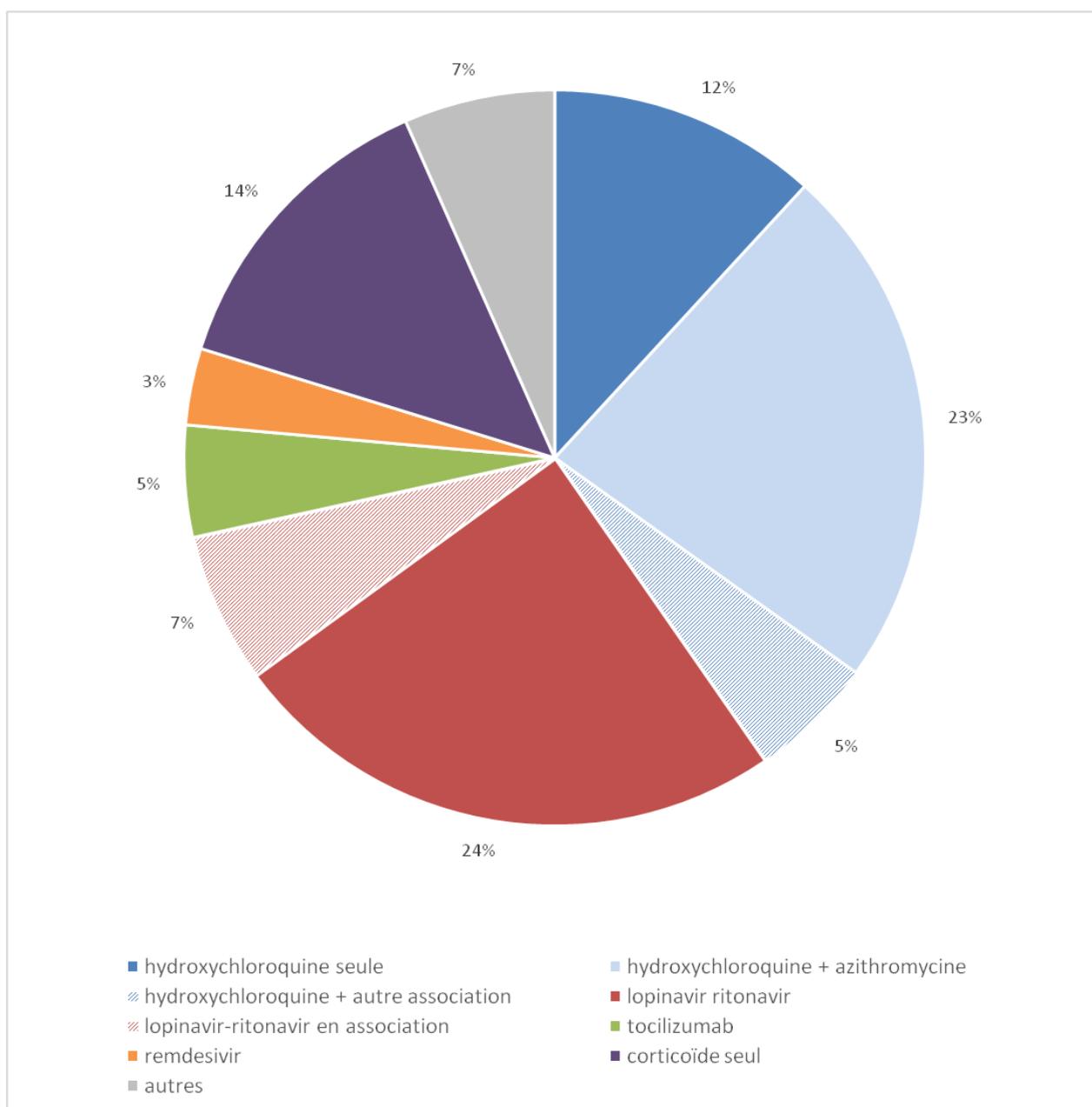


Figure 3 : répartition des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 imputés dans les effets indésirables depuis le début de l'enquête (n=703 cas)

Le tableau 3 et la figure 4 détaillent les médicaments, et associations médicamenteuses, utilisés dans le traitement de la COVID-19 imputés dans la survenue des effets indésirables survenus au cours de la période 2.

PERIODE 2 (juillet 2020 - en cours)			
Médicament	Nb cas	Nb cas graves	Dont décès
Hydroxychloroquine	17	17	0
Dont assoc azithromycine	8	8	0
Dont assoc azithromycine + zinc	6	6	0
Dont assoc zinc	1	1	0
Dont assoc dexaméthasone	1	1	0
Lopinavir-ritonavir	0	0	0
Tocilizumab	31	25	3
Dont assoc corticoïde	9	9	1
Dont assoc corticoïde + remdésivir	1	1	0
Dont assoc anakinra	1	1	0
Remdésivir	16	7	1
Dont assoc dexaméthasone	5	3	0
Dont assoc tocilizumab + dexaméthasone	1	1	0
CORTICOÏDES	111	41	2
Dexaméthasone	100	31	1
Dont assoc remdésivir	5	3	0
Dont assoc tocilizumab + remdésivir	1	1	0
Dont assoc tocilizumab	8	8	0
Dont assoc hydroxychloroquine	1	1	0
Méthylprednisolone	6	5	0
Dont assoc tocilizumab	1	1	1
Autre (prednisone, prednisolone, bethaméthasone)	5	5	0
Dont association avec azithromycine	1	1	0
Zinc	12	11	0
dont association azithromycine	2	2	0
dont association hydroxychloroquine	1	1	0
dont assoc hydroxychloroquine + azithromycine	6	6	0
Azithromycine seule (sans hydroxychloroquine)	10	7	0
dont association colchicine	1	1	0
dont association zinc	2	2	0
dont association prednisolone	1	1	0
Roxithromycine seule (sans hydroxychloroquine)	1	0	0
Otilimab	1	1	0
Anakinra	1	1	0
dont association tocilizumab	1	1	0
Cotrimoxazole	1	1	0
Anticorps monoclonaux spécifiques COVID-19	10	6	1
Bamlanivimab	4	2	0
Bamlanivimab, etesevimab	2	1	0
Casirivimab, imdevimab	4	3	1

Tableau 3 : médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 imputés dans la survenue des effets indésirables survenus au cours de la période 2

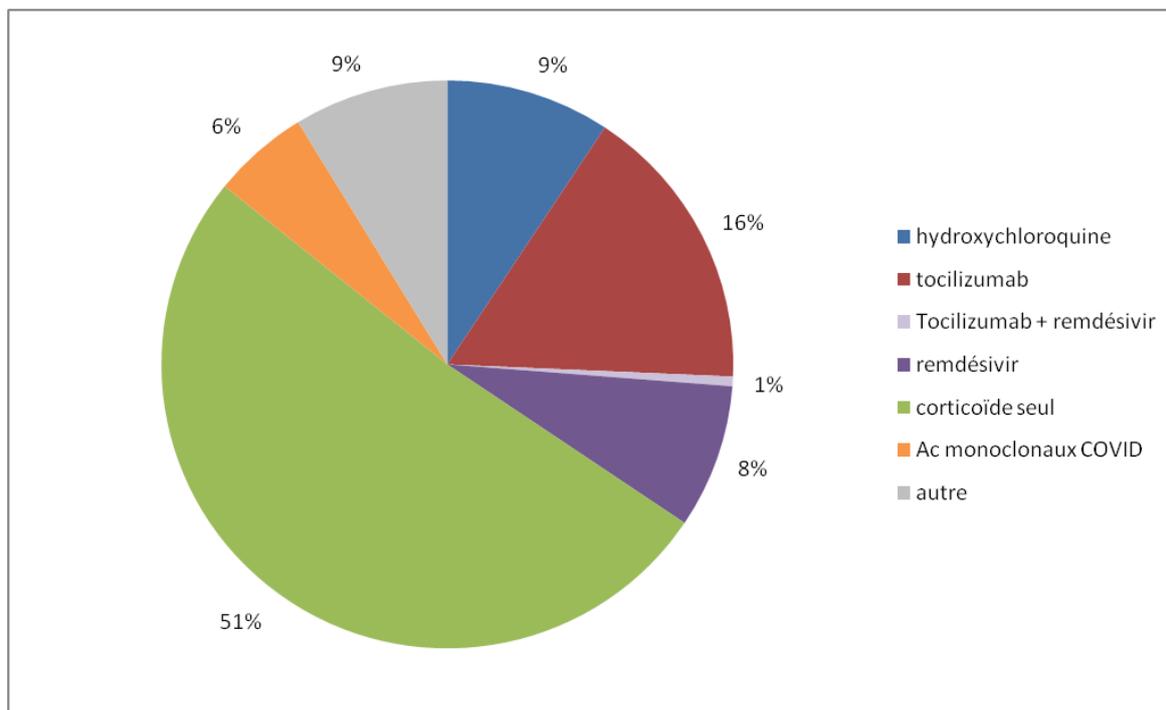


Figure 4: répartition des principaux médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 imputés dans les effets indésirables survenus au cours de la période 2

Les données concernant la période 1 figurent en annexes 2 et 3.

Au sein de chaque cas, plusieurs types d'effet indésirable peuvent être rapportés, aussi la somme des effets indésirables peut être supérieure au nombre de cas. Le détail est présenté ci-dessous, par médicament pour lesquels des nouvelles données sont disponibles depuis le précédent rapport. Les données cumulatives réparties par période de survenue des effets indésirables sont également précisées. Pour les autres médicaments, les données figurent en annexe.

➤ HYDROXYCHLOROQUINE

Au cours de la période couverte par ce rapport, 3 cas graves supplémentaires d'effets indésirables reliés à l'hydroxychloroquine ont été inclus, dont 1 en association avec de la dexaméthasone, il s'agit d'un cas de syndrome d'hypersensibilité évocateur d'un syndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Dans les 2 autres cas, l'hydroxychloroquine était associée à l'azithromycine et concernait une atteinte cutanée de type exanthème maculopapuleux (notion de sérologie HHV6 positive) et une décompensation psychiatrique chez un patient schizophrène.

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	3	178	7 décès. Cf rapport CRPV de Nice
Atteintes hépatiques	32	1	33	profil majoritairement cytolytique (60% des cas)
Atteintes digestives	24	2	26	diarrhée, nausées, vomissements
Atteintes cutanées	20	7(+2)	26	dont 1 cas d'érythème polymorphe, 1 DRESS
Atteintes hématologiques	9	3	12	5 thrombopénies, 1 agranulocytose, 5 neutropénies, 1 anémie
Atteintes oculaires	6	0	6	vision trouble, troubles de l'accommodation, dyschromatopsie
Troubles de la glycémie	5	0	5	4 hypoglycémies et 1 déséquilibre du diabète
Troubles de la kaliémie	4	1	5	3 hyperkaliémies, 2 hypokaliémies
Atteintes neurologiques	4	1	5	Confusion, céphalées, vertiges, mouvements anormaux, crise tonico-clonique

Embolie pulmonaire	1	0	1	
Acouphène	1	0	1	
choc septique	1	0	1	En association avec tocilizumab et méthylprednisolone
trouble psychiatrique	1	1 (+1)	2	Anxiété, décompensation psychiatrique
Atteinte rénale	1	0	1	
Oppression thoracique	1	0	1	
anomalie congénitale	1	0	1	achromotrichie
Surdosage sans effet indésirable	1	0	1	

➤ TOCILIZUMAB

Au cours de la période couverte par ce rapport, 21 cas supplémentaires d'effets indésirables reliés au tocilizumab ont été inclus, dont 17 étaient graves. Dans 3 cas le patient est décédé.

Ces cas concernent :

- 5 cas d'atteinte hématologique dont 4 de la lignée blanche (neutropénie / agranulocytose) et 1 pancytopenie d'évolution favorable dans 3 cas sous facteur de croissance hématopoïétique.
- 4 cas d'atteinte hépatique de profil cytolytique entre J2 et J5 avec début de régression très rapide (dont un cas associé à une neutropénie)
- 1 cas d'épisclérite à J10 d'évolution favorable sous TOBRADEX® (dexaméthasone, tobramycine). Dans ce cas une neutropénie était également signalée de façon concomitante.
- 1 fibrillation auriculaire (FA) avec hypotension artérielle survenue en cours de perfusion (après 15 minutes et après une augmentation du débit de perfusion). La FA a persisté malgré la baisse du débit conduisant à l'administration d'amiodarone. L'évolution a été favorable en quelques heures (cf expertise du CRPV de Nice en annexe de ce rapport).
- 2 cas d'AVC ischémique
 - o Dans le 1^{er} cas, les 1^o signes étaient apparus à J2 de l'administration du tocilizumab et J5 du début de la dexaméthasone (déficit visuel mais scanner alors normal). Nouvelle symptomatologie à J4 avec mise en évidence à l'imagerie d'un AVC ischémique cérébelleux. Une origine embolique est mentionnée. Notion par ailleurs dans ce cas d'un contexte de leucémie à tricholeucocytes. Pas d'antécédent cardiovasculaire. Antécédent de tabagisme à 6 PA. Patient alors sous LOVENOX® (énoxaparine) 0.7 mLx2/j (fibrinogène >10). Pas de thrombose intra cardiaque, fonction cardiaque par ailleurs normale.
 - o Dans le 2nd cas, l'AVC ischémique était survenu 10 jours après la première administration de tocilizumab et 4 jours après l'administration de la seconde administration. Patient sous LOVENOX® 6000 UI/j. Une fibrinolyse est effectuée mais la thrombectomie est refusée du fait de l'état général du patient altéré depuis son hospitalisation. Transformation hémorragique de l'AVC d'évolution fatale. Pas d'antécédent cardiovasculaire mentionné.
- 4 cas d'ischémie périphérique
 - o 1 cas d'ischémie au niveau des 2 membres inférieurs 2 jours après la première administration (et lendemain de la 2^{ème}). Patient sous anticoagulation curative. Survenue de cette ischémie dans un contexte de défaillance multiviscérale d'évolution fatale. Pas de détail sur le bilan de coagulation.
 - o 1 cas d'ischémie des 2 membres inférieurs 5 jours après une administration unique de tocilizumab. Patient sous anticoagulation curative par LOVENOX®. L'angiogramme des membres inférieurs a révélé plusieurs thrombus flottants au sein de l'aorte, dont un volumineux sous rénal obstruant la quasi-totalité de la lumière vasculaire. A droite, occlusion de l'artère poplitée et défaut de rehaussement du trépied jambier. A gauche, occlusion de l'artère fémorale superficielle et défaut de rehaussement de l'artère poplitée et du trépied jambier, il y a alors décision collégiale de prise en charge chirurgicale. Mais décès dans les suites opératoires. Pas de mention du bilan de coagulation. Patiente aux antécédents de diabète de type 2 et cancer de l'ovaire.
 - o 1 cas d'ischémie du membre inférieur gauche 8 jours après 1 administration unique de tocilizumab. Patient également dans un essai clinique (XAV19 versus placebo, XAV19 = anticorps polyclonaux). Découverte d'un athérome diffus en fémoral sur l'échodoppler artériel avec possible embolisation. Mise sous héparine sodique 300UI/kg. Par la suite, ischémie dépassée, indication d'amputation.

Patient aux antécédents d'adénocarcinome de prostate, lymphome de la zone marginale et gammopathie monoclonale, HTA notamment.

- 1 cas d'ischémie au niveau du membre inférieur droit 8 jours après une administration unique de tocilizumab. Mise en évidence à l'échodoppler à droite d'une occlusion dès l'origine de l'artère iliaque commune et à gauche de multiples sténoses étagées de l'artère iliaque commune et de l'artère iliaque externe avec des flux d'aval restant biphasiques. Thrombectomie et angioplastie iliaque droite le lendemain. Le soir même, main gauche fraîche avec mise en évidence le lendemain d'une occlusion de l'artère axillaire gauche. Patiente ayant peu de facteur de risque athéromateux. A noter une polyarthrite rhumatoïde contrôlée sous SALAZOPYRINE®. Athérome diffus sur le scanner. L'ensemble a fait évoquer un mécanisme thromboembolique. A noter l'administration de noradrénaline lors de la thrombectomie et de l'angioplastie iliaque. Pas d'HTA, pas d'arythmie, CRP négative au moment des thromboses. Pas d'anomalie de la numération, pas d'argument pour une néoplasie, recherche de syndrome des antiphospholipides en cours.
- 4 cas de troubles de la coagulation
 - 1 cas d'hypofibrinogénémie isolée à 0.7 g/L à J3, sans autre signe de CIVD (coagulation intravasculaire disséminée). Evolution favorable après administration de CLOTTAFAC® (fibrinogène humain). Pas de récurrence par la suite (pas de nouvelle administration de tocilizumab).
 - 3 cas de CIVD :
 - Un cas est peu renseigné : survenue à J2, doute sur un syndrome d'activation macrophagique, pas de détail de la biologie et pas d'information sur l'évolution. Demande d'information complémentaire en attente.
 - Dans le second cas, le patient avait présenté le tableau de CIVD à J5 de la première dose de tocilizumab (2° dose faite le lendemain de la première), mais également J5 du début de la corticothérapie (méthylprednisolone) et J4 de la première administration de plasma de patient convalescent (administré pendant 2 jours). Le patient est décédé des suites d'un choc hémorragique. A noter que ce patient avait déjà eu du tocilizumab pendant 4 ans pour une polyarthrite rhumatoïde multitraitée plusieurs années auparavant. Le rôle du plasma de patient convalescent n'a pas été retenu.
 - Dans le 3° cas, le patient a présenté une ischémie périphérique 4 jours après la première administration de tocilizumab (et 2 jours après la seconde administration). La biologie a révélé une baisse du fibrinogène et du TP le lendemain. Les plaquettes étaient basses dès l'entrée dans un contexte de myélome multiple (mais sans stigmata de COVID). Décès 3 jours plus tard dans un contexte de dégradation respiratoire brutale alors qu'il avait été noté une amélioration dans les suites immédiates des administrations de tocilizumab.

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	9(+4)	14	dont 4 avec HCQ ou LOPI/RITO. Cytolytique surtout
Atteinte cardiaque	4	1(+1)	5	dont 3 avec HCQ, 1 FA en cours de perfusion
Thrombo-embolie	0	6(+6)	6	2 AVC ischémiques, 4 ischémies périphériques
Atteinte cutanée	2	2(+1)	4	dont 2 avec HCQ, autres médicaments suspects
Atteinte hématologique	1	9(+5)	10	rituximabco-suspect dans 1 cas, anakinra dans 1 cas, antibiotiques dans 1 cas. neutropénie/agranulocytose surtout
Troubles de la coagulation	0	4(+4)	4	3 CIVD, 1 hypofibrinogénémie
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)
Oculaire	0	1(+1)	1	épisclérite

➤ **CORTICOIDES**

Au cours de la période couverte par ce rapport, 11 cas supplémentaires reliés à des corticoïdes ont été rapportés, dont 10 cas graves.

Neuf cas concernent la dexaméthasone, dont

- 4 cas associée au tocilizumab (1 cas d'hypofibrinogénémié, 1 atteinte hépatique et hématologique, 1 cas d'AVC ischémique et 1 cas d'atteinte hépatique)
- 1 cas associé à l'hydroxychloroquine (suspicion de DRESS).
- 4 cas sans autre médicament indiqué dans le traitement de la COVID-19 avec 3 cas d'atteinte hépatique (pour laquelle d'autres médicaments sont également suspectés) et 1 cas de syndrome polyuro-polydypsique pour lequel d'autres médicaments sont également suspectés notamment du sévoflurane.

Deux cas concernent la méthylprednisolone, dont 1 cas en association au tocilizumab et au sérum de patient convalescent (CIVD) et 1 cas où elle est seule (atteinte hépatique mais pour laquelle d'autres médicaments sont suspectés, notamment des antibiotiques).

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

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Hyperglycémie	1	70	71	dont 7 graves et 1 ayant pu contribuer au décès
Atteinte cutanée	0	4(+1)	4	dont 1 remdesivir d'avantage suspect, 1 DRESS avec HCQ
Atteinte hématologique	0	6	6	plusieurs médicaments suspectés (dont antibiotiques)
hémorragique	0	2(+1)	2	anticoagulant / antiagrégant co-suspects, 1 cas CIVD avec tocilizumab
Choc septique	0	1	1	
Atteinte hépatique	0	10(+5)	10	profil cytolytique, dont 1 avec remdesivir, 2 avec tocilizumab ; autres cosuspects
Hypertension artérielle	0	1	1	
Thrombo-embolie	0	1	1	AVC ischémique avec tocilizumab
Rhabdomyolyse	0	2	2	plusieurs médicaments suspectés
Digestif	0	1	1	constipation (plusieurs médicaments suspects)
Psychiatrique	0	3	3	dont 2 graves (1 anxiété, 2 agitations)
divers	0	1(+1)	1	syndrome polyuro-polydypsique (sévofluraneco-suspect)

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

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Psychiatrique	0	1	1	plusieurs médicaments suspectés
Cutanée	0	1	1	plusieurs médicaments suspectés
hématologique	0	1	1	agranulocytose, plusieurs médicaments suspectés
hépatique	0	2(+1)	2	même cas que rhabdomyolyse et atteinte rénale (rocuroniumcosuspect) + antibiotiques cosuspects
musculosquelttique	0	1	1	même cas que atteinte hépatique et atteinte rénale (rocuroniumcosuspect)
rénal	0	1	1	même cas que rhabdomyolyse et atteinte hépatique (rocuroniumcosuspect)
coagulation	0	1(+1)	1	CIVD avec tocilizumab

* à noter un cas de pneumocystose supprimé de ce tableau et attribué à la prednisone après mise à jour du cas.

➤ **AZITHROMYCINE SEULE (sans hydroxychloroquine ou lopinavir/ritonavir)**

Au cours de la période couverte par ce rapport, 1 cas non grave supplémentaire d'effet indésirable relié 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 cutanée 3 jours après le début du traitement.

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

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Atteinte cardiaque	6	1	7	cf rapport CRPV Nice
Atteinte cutanée	2	5(+1)	7	dont 1 PEAG
Atteinte digestive	2	1	3	dont 1 associé à Colchicine
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 neurologique	0	2	2	interaction avec AVK
trouble du goût	0	1	1	1 convulsion cosuspect pholcodine
Erreur sans effet indésirable	0	1	1	

➤ ZINC (hors association avec l'hydroxychloroquine)

Au cours de la période couverte par ce rapport, 1 cas non grave supplémentaire d'effet indésirable relié au zinc a été inclus, survenu au cours de la période 2 (spécialité concernée : GRANIONS DE ZINC 15 mg/2 mL solution buvable). Il s'agit d'un cas d'atteinte cutanée de type urticaire.

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 association avec AZI
Atteinte digestive	0	1	1	

➤ ANTICORPS MONOCLONAUX SPECIFIQUES COVID-19

Au cours de la période couverte par ce rapport, 8 cas, dont 4 graves, d'effets indésirables reliés aux anticorps monoclonaux spécifiques COVID-19, ont été inclus. Ces cas sont analysés dans le cadre du suivi effectué par le CRPV de Toulouse.

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

Au cours de la période couverte par ce rapport, 1 cas supplémentaire (non grave) de suspicion d'aggravation de COVID-19 par des médicaments a été inclus (patient sous glatiramère pour une SEP).

Les données cumulatives, réparties par période de survenue des effets indésirables, sont précisées dans le tableau 4. Le détail pour les « autres immunosuppresseurs » figure dans l'annexe 4.

MÉDICAMENTS	Période 1 (janvier - juin 2020)		Période 2 (depuis juillet 2020) P2 graves		Non classés	
	Nb cas	Nb cas graves	Nb cas	Nb cas graves	Nb cas	Nb cas graves
AINS	38	37	2	2		
Corticoïde	16	16	3	3		
Autre immunosuppresseur	32	25	20	13	3	0
AINS + corticoïde	5	5	0	0		
AINS + autre immunosuppresseur	4	4	2	1		
corticoïde + autre immunosuppresseur	11	11	8	8		

sitagliptine	6	6	0	0		
lopinavir-ritonavir + hydroxychloroquine	1	1	0	0		
hydroxychloroquine	1	1	0	0		
lopinavir-ritonavir	1	1	0	0		
hydroxychloroquine + autre immunosuppresseur	1	1	1	1		
Remdésivir	1	1	0	0		
TOTAL	117	109	36	28	3	0

Tableau 4 : médicaments suspectés dans l'aggravation du COVID-19

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

Au cours de la période couverte par ce rapport ont été rapportés 79 cas supplémentaires d'effet indésirables médicamenteux survenus chez des patients pris en charge pour une maladie COVID-19 suspectée ou avérée, dont 52 cas graves incluant 4 décès :

- 1 cas dans les suites d'une hémorragie sous héparine de bas poids moléculaire (HBPM)
- 1 cas dont l'étiologie n'a pas été précisée (hémorragie ?) mais survenue dans un contexte d'erreur médicamenteuse avec surdosage en PLAVIX® (clopidogrel). Mention d'un anticoagulant concomitant mais non précisé.
- 1 cas d'hépatite fulminante d'origine peu claire mais pour laquelle le rôle du midazolam et du paracétamol (non surdosé) a été suspecté.
- 1 cas d'insuffisance rénale sous antibiotiques avec évolution globale défavorable sur dégradation respiratoire avec défaillance multiviscérale.

Parmi les 79 nouveaux cas, nous notons 3 cas supplémentaires de thrombopénie induite par l'héparine, tous survenus au cours de la période 2 (dont 1 non confirmé par les tests biologiques). Le total à ce jour est de 60 cas de TIH avérées depuis le début de cette enquête, dont 13 au cours de la période 2.

A noter également 1 syndrome malin des neuroleptiques sous loxapine, 1 syndrome de Lyell sous plusieurs médicaments (lansoprazole, héparine sodique, paracétamol et furosémide) et un nouveau cas de diabète insipide sous sévoflurane (+ le cas codé « syndrome polyuro-polydyspique » relié également à la dexaméthasone). Pour ce dernier effet, à noter que 4 autres cas de diabète insipide sous sévoflurane étaient déjà colligés dans cette enquête et cet effet non listé dans le RCP était en cours d'expertise.

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

	Période 1	Période 2	Total
Nb de cas autres chez les patients COVID-19 +	474(+2)	523(+77)	997
dont nb cas graves	289	371	660
dont nb décès	24	27	51

Tableau 5 : nombre de cas des autres effets indésirables chez les patients COVID-19 positifs par période

e. Mésusage en ambulatoire

Via le questionnaire MESANGE ont été rapportés depuis le dernier rapport :

- 3 signalements concernant l'ivermectine (1 d'un patient d'Ile de France concernant une prescription par un médecin généraliste, 1 cas d'un pharmacien de Bourgogne Franche Comté concernant une prescription d'un médecin généraliste également et 1 sans aucun détail)

- 1 signalement d'un pharmacien du Grand Est pour une prescription d'azithromycine, bétaméthasone, aspirine par un médecin généraliste (ordonnance non délivrée)
- 1 signalement d'un pharmacien de Bourgogne Franche Comté concernant une prescription d'hydroxychloroquine (ordonnance délivrée)
- 1 signalement d'un pharmacien de Bourgogne Franche Comté concernant plusieurs prescriptions de zinc (EFFIZINC®) + vitamine D en prévention du COVID-19 (prescription d'un chirurgien orthopédiste). Ordonnances délivrées.

4. DISCUSSION

Les cas inclus dans cette enquête concernent une majorité de cas graves (67%). Parmi ces cas, 60% concernent des effets indésirables survenus au cours de la période 1, entre janvier et juin 2020 et 40 % des effets indésirables survenus depuis juillet 2020.

La répartition des cas est la suivante : 38% concerne des effets indésirables induits par des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 (stable depuis le précédent rapport), 54% concerne des effets indésirables d'autres médicaments administrés chez des patients prise en charge pour COVID-19 et 8% concerne des médicaments suspectés d'avoir aggravé une maladie COVID-19.

Pas de modification des données démographiques à noter dans ce rapport.

Parmi les nouveaux cas signalés figurent 3 nouveaux cas graves 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.

En ce qui concerne la problématique de mésusage, un nouveau cas d'effet indésirable lié au zinc prescrit pour le traitement de la COVID-19 a également été signalé. De nouveaux signalements de prescription d'ivermectine, d'hydroxychloroquine, d'azithromycine et zinc ont également été colligés via le questionnaire MESANGE venant de différentes régions de France.

Le fait principal de ce rapport est la remontée de 21 cas d'effets indésirables avec le tocilizumab dont 4 troubles de la coagulation incluant 1 cas d'hypofibrinogénémie (effet indésirable mentionné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit comme fréquent) et 3 CIVD (dont 1 très peu documenté et pour lequel un syndrome d'activation macrophagique est également discuté). Il n'est pas rapporté de CIVD à ce jour avec ce médicament, en dehors d'un cas de CIVD biologique retrouvé dans la BNPV chez un patient traité pour polyarthrite rhumatoïde depuis 3 mois (contexte infectieux). Des CIVD sont en revanche décrites dans les contextes de COVID-19.

Il a également été rapporté 4 cas d'ischémie périphériques et 2 AVC ischémiques. A noter que 3 cas d'ischémie périphérique et 1 cas d'AVC ischémique sont issus du même CRPV. Ce type d'effet indésirable n'est pas décrit avec le tocilizumab à ce jour. Une publication décrit la survenue d'ischémie des membres dans le contexte de COVID-19 (Hasan 2020). Dans ce contexte de traitement de la COVID-19, une étude avait décrit une amélioration des paramètres de la coagulation, incluant les D-dimères, dès le lendemain de l'administration du tocilizumab et pendant 7 jours (Di Nisio 2021). Toutefois, dans une autre série de patients publiée par Atallah en 2020, il était décrits 4 cas de thrombose veineuse et 1 cas de thrombose artérielle chez des patients sous anticoagulation et ayant reçu du tocilizumab. Les auteurs indiquent que l'amélioration biologique observée après traitement par tocilizumab (Il6, fibrinogène, CRP et ferritine) n'est pas associée à une diminution du risque thrombotique. Les D-dimères étaient néanmoins chez les patients de cette série un facteur pronostique jugé fiable car non affecté par le traitement.

Par ailleurs, il est retrouvé également avec ce médicament 1 cas de FA en cours de perfusion. Ce type de manifestation n'est pas classique des réactions à la perfusion décrites avec ce médicament.

Il est à noter que le HCSP a émis le 23/03/2021 de nouvelles recommandations. Les recommandations émises concernant le tocilizumab sont les suivantes :

- de ne pas prescrire de tocilizumab en dehors du cadre d'essais cliniques randomisés ;
- de ne pas prescrire de tocilizumab chez les personnes fortement immunodéprimées ;
- de réaliser de nouveaux essais ou d'adapter les essais existants pour identifier les populations cibles du traitement par tocilizumab ;

- toutefois que l'utilisation du tocilizumab soit envisageable sous la responsabilité du prescripteur après discussion collégiale du rapport bénéfice/risque en cas d'aggravation chez les patients présentant un état hyper-inflammatoire persistant (fièvre, CRP élevée, ferritine élevée) en dépit d'un traitement standard (SOC) incluant la dexaméthasone, en l'absence de surinfection bactérienne ou fongique.

Enfin ont été signalés des nouveaux cas d'effets indésirables reliés aux anticorps monoclonaux spécifiques utilisés dans le traitement de la COVID-19. Les effets indésirables de ces médicaments sont suivis par le CRPV de Toulouse dans le cadre de l'ATU mise à disposition pour ce médicament depuis le 22 février 2021.

5. CONCLUSION

Cette 21^{ème} analyse cumulative des cas issus des notifications faites au CRPV ne modifie pas les conclusions des précédents rapports.

De nouveaux cas d'effets indésirables avec le tocilizumab ont été signalés dont 3 cas de CIVD et 6 cas d'ischémies périphériques ou cérébrales. Ces types d'effets ne sont pas attendus avec ce médicament même si des cas d'hypofibrinogénémié isolée sont décrits. Ces manifestations peuvent être également en lien avec la COVID-19 elle-même. Les recommandations d'utilisation du tocilizumab ont par ailleurs été récemment revues par la HCSP au vu de sa balance bénéfice/risque. Il conviendra de suivre plus particulièrement ce médicament.

Il convient également de rester attentif aux mésusages au vu de cas d'effets indésirables et prescriptions signalées concernant toujours les mêmes médicaments : hydroxychloroquine, zinc, ivermectine (pas de nouveau cas avec la colchicine). Ces médicaments ne bénéficient, à ce jour, d'aucune preuve robuste d'efficacité dans le traitement ou la prévention de la COVID-19. De plus, en ce qui concerne plus spécifiquement l'ivermectine, l'ANSM n'a récemment pas répondu favorablement à une demande de RTU pour ce produit dans la prise en charge de la COVID-19 (<https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-sa-decision-sur-la-demande-de-rtu-pour-livermectine-dans-la-prise-en-charge-de-la-maladie-covid-19>). Pour mémoire, une réponse similaire avait été faite pour l'hydroxychloroquine (<https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-sa-decision-sur-la-demande-dune-rtu-pour-lhydroxychloroquine-dans-la-prise-en-charge-de-la-maladie-covid-19>).

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 1

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 12/03/2021 au 22/04/2021 est la suivante :

Un total de 2 cas a été rapporté au réseau des CRPV :

- Les 2 cas sont survenus sur la période actuelle de mars – avril 2021
- Ils concernent 2 hommes, d'âge moyen 67A (59-75).
- Les traitements concernés étaient tocilizumab dans 1 cas et casirivimab / imdevimab dans l'autre cas.
- Pas de cas d'automédication ni de surdosage
- Les effets indésirables rapportés sont fibrillation auriculaire dans un cas et décès dans l'autre cas

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

- o Fibrillation auriculaire avec hypoxémie et hypotension lors d'une augmentation du débit de perfusion de 10 à 130ml/h de tocilizumab 8mk/kg chez un patient avec comorbidités cardiovasculaires. Evolution favorable après arrêt de la perfusion et administration d'amiodarone.
- o Décès que l'on peut considérer comme une mort soudaine ou inexpliquée chez un patient avec comorbidités cardiovasculaires ayant bénéficié d'une bithérapie par anticorps monoclonaux casirivimab / imdevimab. Bonne tolérance immédiate de la perfusion. Le patient est retrouvé mort dans son lit 10 heures plus tard

Les effets cardiovasculaires lors de l'augmentation de débit de perfusion en tocilizumab peuvent être attendus dans un contexte de réaction liée à la perfusion chez un patient ayant par ailleurs des comorbidités cardiovasculaires. Le cas de décès 10 heures après la perfusion de l'association casirivimab / imdevimab, même si le patient présente des comorbidités et notamment une FA, doit être considéré comme un signal à surveiller.

Fait à Nice le 22/04/2021

F. Rocher, CRPV de Nice

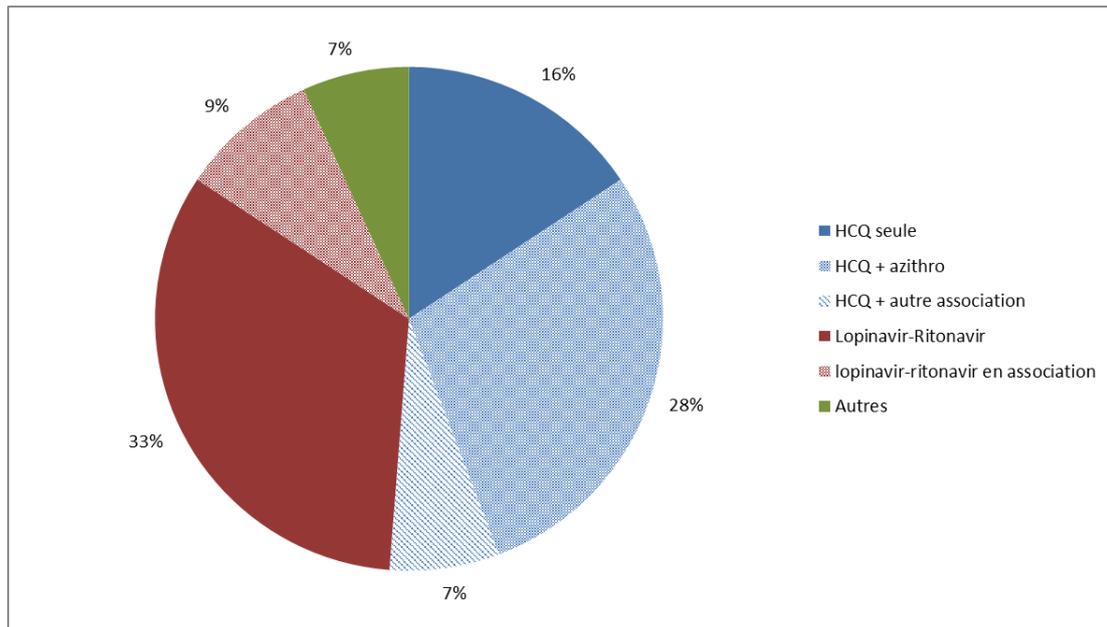
Pas de conflit d'intérêt

PS : Le cas marquant de décès rapporté chez un patient de 75 ans 10 heures suivant l'administration du casirivimab/imdevimab a fait l'objet d'une évaluation pour le CRPV de Toulouse, en charge du suivi national des anticorps monoclonaux dans la COVID-19. Selon le compte-rendu d'hospitalisation (dont le CRPV de Nice n'a pas eu la notion au moment de son évaluation), la cause d'origine cardiaque a été retenue devant les antécédents du patient, plutôt que la responsabilité des anticorps. Globalement, le peu de cas rapportés sur la période considérée ainsi que les comorbidités des patients qui compliquent l'interprétation de la causalité ne permettent pas de mettre en évidence à ce stade de signal de sécurité avec les anticorps monoclonaux.

ANNEXE 2

Le tableau et la figure ci-dessous détaillent les médicaments, et associations médicamenteuses, utilisés dans le traitement de la COVID-19 imputés dans la survenue des effets indésirables survenus au cours de la période 1.

PERIODE 1 (janvier 2020 - juin 2020)			
Médicament	Nb cas	Nb cas graves	Dont décès
Hydroxychloroquine	271	219	7
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 lopinavir/ritonavir	8	7	0
Dont assoc darunavir/ritonavir	2	1	0
Dont assoc tocilizumab	8	6	0
Lopinavir-ritonavir	222	133	3
Dont assoc hydroxychloroquine	8	7	0
Dont assoc hydroxychloroquine + azithromycine	1	1	0
Dont assoc azithromycine	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
Chloroquine	3	2	
Dont assoc clarithromycine	1	1	0
Tocilizumab	15	10	0
Dont assoc hydroxychloroquine	8	6	0
Dont assoc hydroxychloroquine + azithromycine	1	1	0
Dont assoc avec lopinavir/ritonavir + azithromycine	2	1	0
Remdesivir	9	8	0
Azithromycine seule	13	6	0
Darunavir/ritonavir	4	3	0
dont assoc hydroxychloroquine	3	2	0
Sarilumab	2	0	0
Eculizumab	1	1	0
Dexaméthasone	1	0	0
Hydrocortisone	1	0	0
Zinc	1	1	0



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

ANNEXE 3

Détail des effets indésirables, par médicament, pour lesquels aucun nouveau cas n'a été retrouvé au cours de la période couverte par le présent rapport.

➤ LOPINAVIR/RITONAVIR

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Atteintes hépatiques	107	0	107	profil cytolytique (70% des cas). 3 cas avec baisse TP et élévation bilirubine. 1 décès (non directement relié à l'atteinte hépatique)
Atteintes digestives	44	0	44	diarrhée
Atteintes cardiaques	33	0	33	Cf rapport CRPV de Nice
Atteinte rénale	17	0	17	4 cas de recours à une hémodialyse. 1 décès (sur insuffisance respiratoire et rénal persistante)
Oligurie sans insuffisance rénale	6	0	6	
Hypertriglycéridémie	12	0	12	1 cas à 17g/l compliqué d'une pancréatite aiguë (cf ci-dessous)
Surdosage sans effet indésirable	6	0	6	
rhabdomyolyse	5	0	5	dont 3 en interaction avec une statine
atteinte pancréatique	4	0	4	3 cas d'hyperlipasémie, 1 pancréatite aiguë (décès , suspicion de Propofol Infusion Syndrome)
atteinte neurologique	4	0	4	2 consécutifs d'une interaction
atteinte cutanée	1	0	1	
alopécie	1	0	1	
trouble psychiatrique	2	0	2	
atteinte hématologique	2	0	2	neutropénie
crise de goutte	1	0	1	
hypernatrémie	1	0	1	
ischémie périphérique	1	0	1	
sensation de malaise	1	0	1	
Embolie pulmonaire	1	0	1	
augmentation INR	1	0	1	

➤ REMDESIVIR

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Atteinte rénale	4	0	4	
réaction site/membre injection	1	1	2	
Cutanée	0	8	8	érythèmes, non graves
Atteinte hépatique	1	5	6	profil cytolytique sans signe de sévérité
Hyperkaliémie	2	0	2	
pancréatite aiguë	1	0	1	furosémide co-suspect
Musculosquelettique	0	1	1	rhabdomyolyse (assoc tocilizumab et dexaméthasone)
augmentation LDH, facteur V, TP	0	1	1	bilan hépatique normale. Décès dans contexte atteinte critique COVID
hyperglycémie	0	1	1	associé à dexaméthasone
Digestif	0	1	1	constipation (autres suspects ++)

➤ CHLOROQUINE

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
atteinte cardiaque	3	0	3	Cf analyse CRPV de Nice

➤ DARUNAVIR/RITONAVIR

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Atteinte cardiaque	2	0	2	les 2 cas en association avec HCQ
Atteinte digestive	1	0	1	en association avec HCQ
Atteinte oculaire	1	0	1	en association avec HCQ
Atteinte hépatique	1	0	1	

➤ ECULIZUMAB

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Atteinte hépatique	1	0	1	Prescription compassionnelle. Profil cholestatique, hyperbilirubinémie

➤ SARILUMAB

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Atteinte hépatique	1	0	1	Essai clinique. Atteinte de profil cytolytique
Erreur sans effet indésirable	1	0	1	Essai clinique.

➤ OTILIMAB

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Atteinte cutanée	0	1	1	Essai clinique. Syndrome de Lyell. Plusieurs médicaments suspectés. Patient décédé.

➤ ECULIZUMAB

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Atteinte hépatique	1	0	1	Prescription compassionnelle. Profil cholestatique, hyperbilirubinémie

➤ SARILUMAB

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Atteinte hépatique	1	0	1	Essai clinique. Atteinte de profil cytolytique
Erreur sans effet indésirable	1	0	1	Essai clinique.

➤ OTILIMAB

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Atteinte cutanée	0	1	1	Essai clinique. Syndrome de Lyell. Plusieurs médicaments suspectés. Patient décédé.

➤ HYDROCORTISONE

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

➤ PREDNISONNE / PREDNISOLONE

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Hyperglycémie	0	2	2	dont 1 cas + béthaméthasone
hépatique	0	1	1	autres médicaments suspects
infection	0	1	1	pneumocystose
interaction	0	1	1	autres médicaments suspects

➤ ROXITHROMYCINE SEULE

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

➤ ANAKINRA

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
hématologique	0	1	1	tocilizumab cosuspect

➤ COTRIMOXAZOLE

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

➤ COLCHICINE

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Atteinte digestive	0	1	1	en association avec azithromycine

ANNEXE 4

Détail des molécules « autres immunosuppresseurs » imputées dans une suspicion d'aggravation de COVID-19.

Classe pharmacologique	Molécule	Nb de cas
alkylant	cisplatine	1
	cyclophosphamide	5
	procarbazine	1
anthracycline	doxorubicine	1
anti-BLyS	belimumab	1
anti-CD20	ocrélizumab	5
	rituximab	9
anti-CD38	daratumumab	2
anti-CD80-CD86	belatacept	1
anti-IL12, anti-IL 23	guselkumab	3
	risankizumab	2
	ustekinumab	3
anti-IL17	brodalumab	2
	ixekizumab	3
	sécukinumab	3
anti-IL5	benralizumab	1
anti-IL6	tocilizumab	1
antimétabolite	fludarabine	2
	fluorouracile	1
	mercaptopurine	1
	méthotrexate	17
anti-PDE4	aprémilast	1
anti-TNF	adalimumab	4
	étanercept	3
	certolizumab	1
	golimumab	2
inhibiteur calcineurine	tacrolimus	5
	ciclosporine	2
inhibiteur du complément	éculizumab	1
inhibiteur Janus Kinases (JAK)	tofacitinib	1
inhibiteur mTOR	évérolimus	1
inhibiteur molécules d'adhésion	natalizumab	3
inhibiteur de la sphingosine phosphate	fingolimod	1
inhibiteur synthèse de purines	mycophénolate	6
inhibiteur thyrosine kinase de Bruton	ibrutinib	1
interféron	peginterferon beta1a	1
immunomodulateur	glatiramère	1
poison du fuseau	vincristine	2

taxane	docétaxel	1
autre immunosuppresseur	azathioprine	1
	lénalidomide	3