

**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°22 – 09/06/2021**

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 03/06/2021**
- 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 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 utilisés dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) ne sont plus inclus dans ce rapport 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 :

- ✓ Les cas 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 (enquêtes de pharmacovigilance spécifiques sur les vaccins contre la COVID-19 en cours),
- ✓ **Les cas où les médicaments suspectés sont uniquement des anticorps monoclonaux spécifiques utilisés dans le traitement de la COVID-19 dans le cadre d'une ATU.**

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 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 03/06/2021, 4608 cas** ont été extraits de la BNPV. Un total de 2614 cas a été exclu, car correspondaient aux critères d'exclusion mentionnés ci-dessus, et **1994 cas ont été inclus (9 cas concernant les anticorps monoclonaux utilisés dans le cadre d'une ATU ont été exclus et 149 nouveaux cas ont été inclus depuis le dernier rapport)**. Parmi ces cas, 98,3% ont été déclarés par des professionnels de santé et 1,7% 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 - 06 juin 2021).

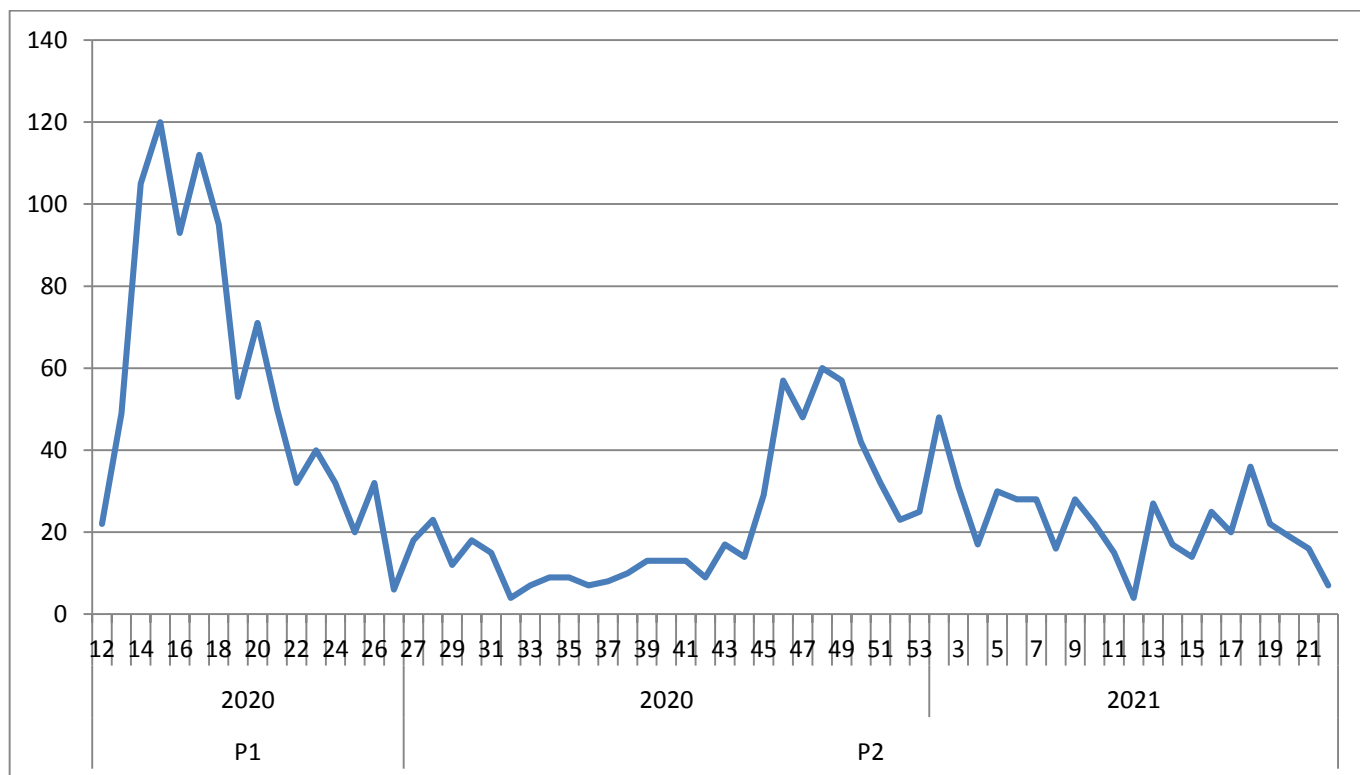


Figure 1 : évolution par semaine du nombre de cas inclus en fonction de la date de notification

Parmi les **1994 cas inclus**, **1109 cas** concernent des effets indésirables (EI) survenus entre janvier et juin 2020 (période 1) et **880 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 – 03/06/2021 | | depuis janvier 2020 |
| Cas inclus Total | 1111 (+2) | 880 (+147) | 3 (=) | 1994 |
| Dont cas graves | 763 (+2) | 597 (+108) | 0 | 1360 |
| Dont décès | 52 (=) | 54 (+14) | 0 | 106 |
| Cas d'effets indésirables liés aux médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 | 520 (=) | 192 (+19) | 0 | 712 |
| dont cas graves | 365 | 101 (+17) | 0 | 466 |
| dont décès | 11 | 9 (+2) | 0 | 20 |
| Cas d'aggravation de la COVID-19 | 117 (=) | 44 (+8) | 3 | 164 |
| dont cas graves | 109 | 36 (+8) | 0 | 145 |
| dont décès | 18 | 9 (+4) | 0 | 27 |
| Cas autres chez les patients COVID-19 + | 476 (+2) | 644 (+120) | 0 | 1120 |
| dont cas graves | 290 (+2) | 460 (+89) | 0 | 751 |
| dont décès | 24 (=) | 36 (+9) | 0 | 60 |

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.

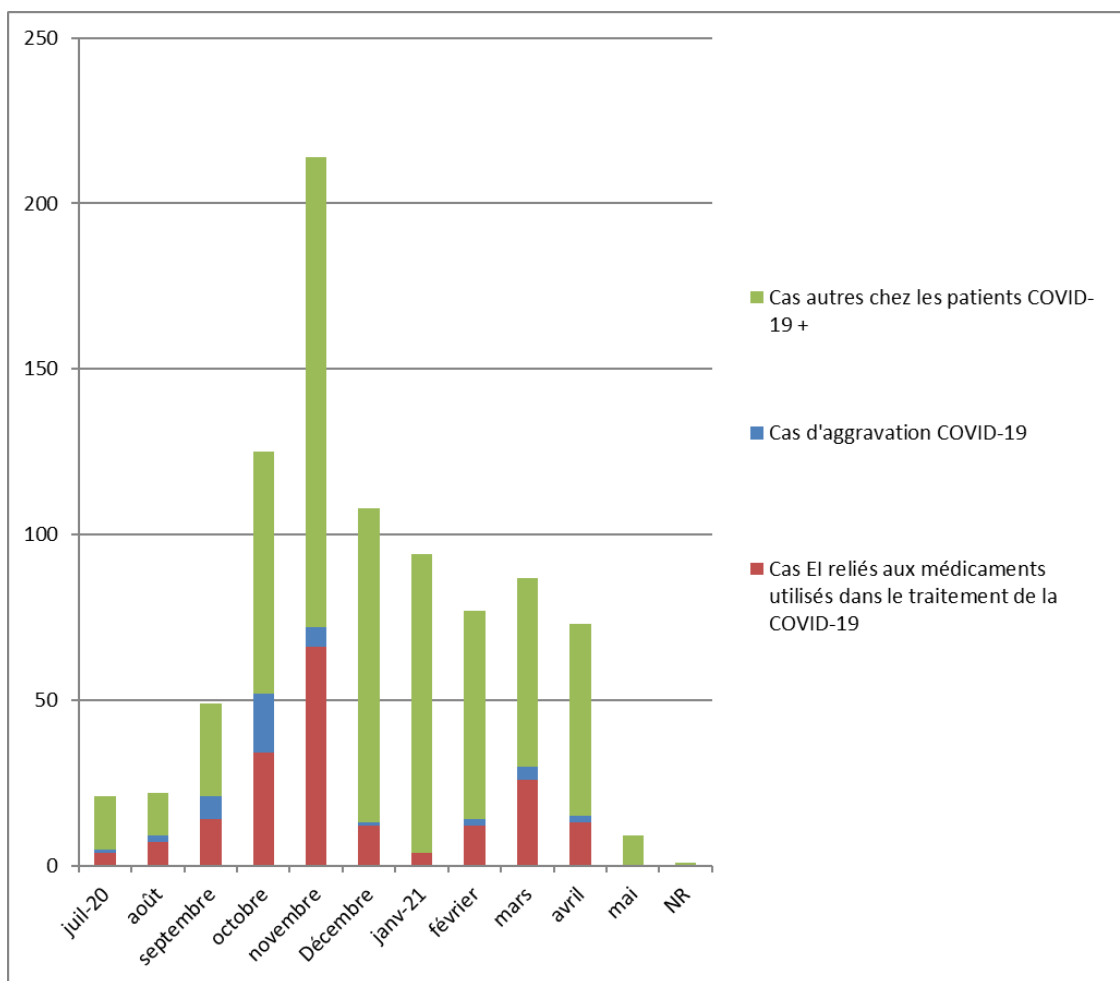


Figure 2 : répartition des cas en fonction du mois de survenue des effets indésirables (période 2)

- Données démographiques

Les 1111 cas de la période 1 concernent 1041 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 1041 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 444 patients.

Les 880 cas de la période 2 concernent 850 patients : 22 patients ont en effet fait l'objet de 2 cas chacun et 4 patients ont fait l'objet de 3 cas. Les calculs concernant le sexe et l'âge sont donc réalisés pour les « cas totaux » sur 850 patients, pour les « EI des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 » sur 189 patients, pour les cas « aggravation » sur 43 patients, pour les « Autres cas » sur 623 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 | 1041 | 507 | 117 | 444 | 850 | 189 | 43 | 623 |
| Hommes | 648 | 330 | 72 | 262 | 515 | 117 | 22 | 377 |
| % Hommes | 62,2 | 65,1 | 61,5 | 59,0 | 60,6 | 61,9 | 51,2 | 60,5 |
| Femmes | 393 | 177 | 45 | 182 | 335 | 72 | 21 | 246 |
| moyenne | 62,7 | 62,5 | 54 | 65,2 | 66,9 | 65,4 | 53,9 | 68,3 |
| écart type | 16,9 | 14,8 | 17,2 | 18,3 | 16,9 | 17,4 | 15,7 | 16,3 |

| | | | | | | | | |
|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| médiane | 64,0 | 64,0 | 55,0 | 66,0 | 69,0 | 67,0 | 56,0 | 71,0 |
| interquartiles | 53-74 | 54-73 | 41-67 | 56-79 | 58-78 | 55-78 | 43-65 | 60-79 |
| min-max | 1-99 | 4-96 | 7-88 | 1-99 | 8-100 | 16-95 | 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 712 cas depuis le début de l'enquête est représentée par la figure 3.

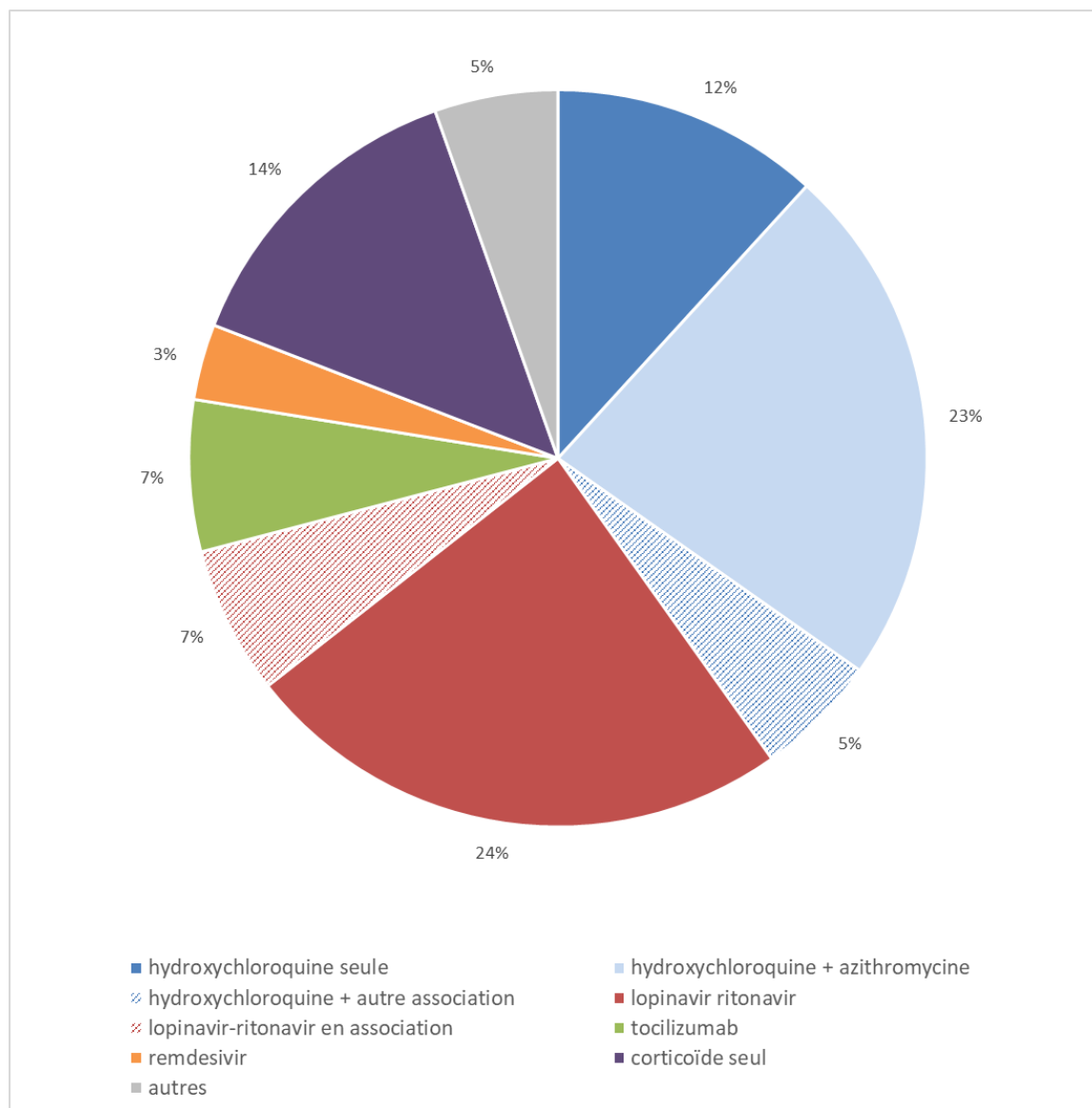


Figure 3 : répartition des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 imputés dans les effets indésirables depuis le début de l'enquête (n=712 cas)

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.

| Médicament | Nb cas | Nb cas graves | Dont décès |
|---|------------|---------------|------------|
| Hydroxychloroquine | 19 | 19 | 0 |
| Dont assoc azithromycine | 8 | 8 | 0 |
| Dont assoc azithromycine + zinc | 7 | 7 | 0 |
| Dont assoc zinc | 1 | 1 | 0 |
| Dont assoc dexaméthasone | 1 | 1 | 0 |
| Lopinavir-ritonavir | 0 | 0 | 0 |
| Tocilizumab | 44 | 37 | 5 |
| Dont assoc corticoïde | 15 | 15 | 2 |
| 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 | 117 | 46 | 3 |
| Dexaméthasone | 106 | 36 | 2 |
| Dont assoc remdésivir | 5 | 3 | 0 |
| Dont assoc tocilizumab + remdésivir | 1 | 1 | 0 |
| Dont assoc tocilizumab | 14 | 14 | 1 |
| 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 | 13 | 12 | 0 |
| dont association azithromycine | 2 | 2 | 0 |
| dont association hydroxychloroquine | 1 | 1 | 0 |
| dont assoc hydroxychloroquine + azithromycine | 7 | 7 | 0 |
| MACROLIDES (sans hydroxychloroquine) | 13 | 11 | 0 |
| Azithromycine | 11 | 10 | 0 |
| dont association colchicine | 1 | 1 | 0 |
| dont association zinc | 2 | 2 | 0 |
| dont association prednisolone | 1 | 1 | 0 |
| Roxithromycine | 1 | 0 | 0 |
| Clarithromycine | 1 | 1 | 0 |
| Otilimab | 1 | 1 | 0 |
| Anakinra | 1 | 1 | 0 |
| dont association tocilizumab | 1 | 1 | 0 |
| Cotrimoxazole | 1 | 1 | 0 |

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

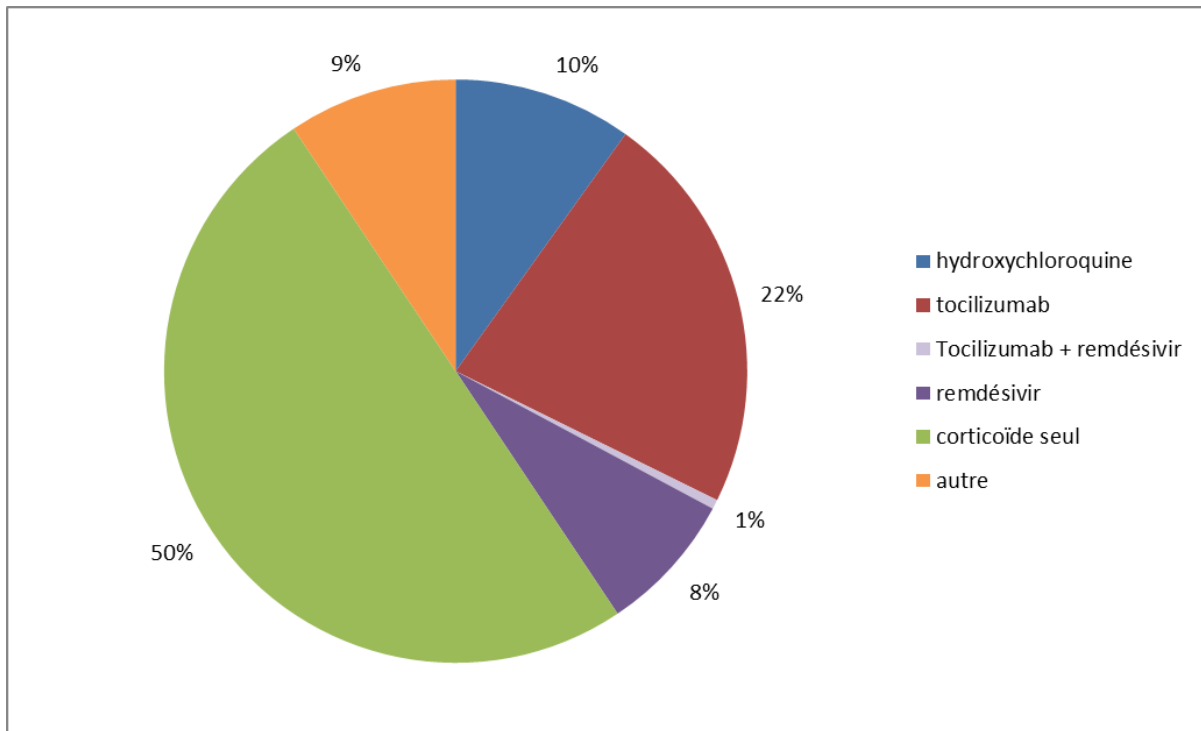


Figure 4: répartition des principaux médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 imputés dans les effets indésirables survenus au cours de la période 2

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, 2 cas graves supplémentaires d'effets indésirables reliés à l'hydroxychloroquine ont été inclus, dont 1 en association avec l'azithromycine et le zinc. Il s'agit dans les 2 cas d'une éruption cutanée maculopapuleuse.

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 | 9 (+2) | 29 | 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 | 2 | anxiété |
| Atteinte rénale | 1 | 0 | 1 | |
| Oppression thoracique | 1 | 0 | 1 | |
| anomalie congénitale | 1 | 0 | 1 | achromotrichie |
| Surdosage sans effet indésirable | 1 | 0 | 1 | |

➤ TOCILIZUMAB

Au cours de la période couverte par ce rapport, 13 cas d'effet indésirables imputés au tocilizumab ont été rapportés, dont 12 graves incluant 1 décès. Le profil des effets indésirables est le suivant :

- 5 cas d'atteinte hématologique : 3 cas d'atteinte de la lignée blanche (1 agranulocytose et 2 neutropénies) et 2 cas de thrombopénie
- 2 cas d'atteinte hépatique : profil cytolytique à J3 de l'administration dans les 2 cas, sans signe de sévérité, avec une évolution rapidement favorable.
- 1 cas d'infection (mucormycose rhino-cérébrale, aspergillose invasive pulmonaire et réactivation HSV-1) en association à la dexaméthasone. Evolution en cours.
- 1 cas de pneumopathie interstitielle 1 mois après l'administration du tocilizumab et 1 mois après l'introduction d'amiodarone. Le rôle de cette dernière est plus probable.
- 2 cas d'embolie pulmonaire (reçus également dans le cadre du circuit des cas marquants) et enregistrés par le même CRPV. Le premier cas concerne un patient de 67 ans. Embolie pulmonaire proximale, bilatérale mise en évidence 4 jours après l'administration du tocilizumab. Prise en charge par thrombolyse et héparinothérapie. Dans les suites, 3 jours plus tard, survenue d'un hématome du psoas. Le doppler retrouve le même jour des TVP des membres inférieurs. Le second cas concerne un patient de 65 ans ayant présenté une embolie pulmonaire et une TVP fémorale 2 jours après l'administration du tocilizumab. Dans ce cas, le patient était sous LOVENOX® (énoxaparine) depuis 4 jours. Réalisation d'une thrombolyse. Récidive de l'embolie pulmonaire avec échec de la seconde thrombolyse. Evolution fatale. Information sur l'anticoagulation à l'entrée jusqu'à l'embolie pulmonaire en attente.
- 1 cas de microangiopathie thrombotique survenu 3 jours après l'administration du tocilizumab (association avec la dexaméthasone). Prise en charge par échanges plasmatiques mais évolution fatale.

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 | 11 (+2) | 17 | dont 4 avec HCQ ou LOPI/RITO. Cytolytique surtout |
| Atteinte cardiaque | 4 | 1 | 5 | dont 3 avec HCQ, 1 FA en cours de perfusion |
| Thrombo-embolie | 0 | 9 (+3) | 9 | 2 AVC ischémiques, 4 ischémies périphériques, 2 embolies pulmonaires, 1 microangiopathie thrombotique |
| Atteinte cutanée | 2 | 2 | 4 | dont 2 avec HCQ, autres médicaments suspects |
| Atteinte hématologique | 1 | 15 (+6) | 16 | rituximab co-suspect dans 1 cas, anakinra dans 1 cas, antibiotiques dans 1 cas. neutropénie/agranulocytose surtout |
| Troubles de la coagulation | 0 | 4 | 4 | 3 CIVD, 1 hypofibrinogénémie |
| infection / choc septique | 1 | 2 (+1) | 3 | 1 cas avec HCQ et méthylprednisolone, 2 cas avec dexaméthasone |
| Atteinte rénale | 1 | 0 | 1 | interaction LOPI/RITO et AZI avec tacrolimus |
| Musculosquelettique | 0 | 1 | 1 | rhabdomyolyse (assoc remdésivir et dexaméthasone) |
| respiratoire | 0 | 1 (+1) | 1 | amidarone cosuspect |
| oculaire | 0 | 1 | 1 | épislérite |

➤ CORTICOIDES

Au cours de la période couverte par ce rapport, 6 cas concernant la dexaméthasone ont été rapportés, dont 4 impliquant le tocilizumab (cf paragraphe du tocilizumab).

Dans un cas, la dexaméthasone est suspectée comme ayant favorisé la survenue d'une pneumopathie bactérienne et dans l'autre cas, elle est suspectée dans la genèse d'une gêne respiratoire dans les suites immédiates d'une administration IV de dexaméthasone et de pantoprazole. Evolution rapidement favorable à l'arrêt de la perfusion.

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 | 4 | dont 1 remdésivir d'avantage suspect, 1 DRESS avec HCQ |
| Atteinte hématologique | 0 | 6 | 6 | plusieurs médicaments suspectés (dont antibiotiques) |
| hémorragique | 0 | 2 | 2 | anticoagulant / antiagrégant co-suspects, 1 cas CIVD avec tocilizumab |
| infection/choc septique | 0 | 3 (+2) | 3 | 1 avec tocilizumab |
| Atteinte hépatique | 0 | 12 (+2) | 12 | profil cytolytique, dont 1 avec remdésivir, 4 avec tocilizumab ; autres cosuspects |
| Hypertension artérielle | 0 | 1 | 1 | |
| Thrombo-embolie | 0 | 4 (+3) | 4 | AVC ischémique avec tocilizumab, 1 microangiopathie thrombotique avec tocilizumab, 2 EP 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) |
| Respiratoire | 0 | 1 (+1) | 1 | 1 cas de gêne respiratoire après administration IV |
| divers | 0 | 1 | 1 | syndrome polyruo-polydypsique |

➤ AZITHROMYCINE SEULE (sans hydroxychloroquine ou lopinavir/ritonavir)

Au cours de la période couverte par ce rapport, 1 cas grave lié à l'azithromycine a été rapporté. Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité immédiate sévères après la première prise.

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 | 8 | cf rapport CRPV Nice |
| Atteinte cutanée | 2 | 6 (+1) | 8 | 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 | 0 | 2 | 2 | interaction avec AVK |
| neurologique | 0 | 1 | 1 | 1 convulsion co-suspect pholcodine |
| trouble du goût | | 1 | 1 | |
| Erreur sans effet indésirable | 0 | 1 | 1 | |

➤ CLARITHROMYCINE SEULE (sans hydroxychloroquine ou lopinavir/ritonavir)

Au cours de la période couverte par ce rapport, 1 cas grave lié à la clarithromycine a été rapporté. Il s'agit d'une interaction médicamenteuse avec la digoxine ayant eu pour conséquence une bradycardie. Mise en évidence d'un

surdosage en digoxine. Contexte également de déshydratation sur vomissement et diarrhée faisant suite à la mise sous clarithromycine.

| Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas) | Période 1 | Période 2 | Total | Commentaires |
|--|-----------|-----------|-------|---------------|
| interaction | 0 | 1 | 1 | avec digoxine |

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

Au cours de la période couverte par ce rapport, 8 cas supplémentaires de suspicion d'aggravation de COVID-19 par des médicaments ont été inclus sans signal particulier à ce jour. Les signalements concernent majoritairement les immunosuppresseurs +/- associés à des corticoïdes pour des maladies cancéreuses ou auto-immunes.

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.

| MEDICAMENTS | Période 1 (janvier - juin 2020) | | Période 2 (depuis juillet 2020) | | 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 | 26 | 19 | 3 | 0 |
| AINS + corticoïde | 5 | 5 | 0 | 0 | | |
| AINS + autre immunosuppresseur | 4 | 4 | 2 | 1 | | |
| corticoïde + autre immunosuppresseur | 11 | 11 | 10 | 10 | | |
| 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 | 43 | 35 | 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

Parmi les 121 nouveaux cas, sont retrouvés :

- 15 nouveaux cas de thrombopénies induites par l'héparine (TIH). Le total dans cette enquête est de 76 cas avérés, 47 au cours de la première période et 29 au cours de la seconde. En requêtant dans la base française de pharmacovigilance, nous retrouvons un nombre comparable de cas notifiés sur les années 2018, 2019 et 2020. Les données sur les 6 premiers mois de l'année 2021 ne montrent pas de nombre de cas enregistrés supérieur en extrapolant sur 1 an. Le profil de ces cas de TIH en contexte COVID-19 n'est pas atypique. Il n'existe pas, à notre connaissance et à ce jour, de nouvelles données dans la littérature à ce sujet.

- 10 cas d'hémorragie sous anticoagulants et 2 cas de thrombose sous anticoagulants (en dehors d'une TIH) sans élément particulier à noter.
- 3 cas de syndrome d'hypersensibilité type DRESS (Drug Reaction with eosinophilia and systemic symptoms) sous plusieurs médicaments, notamment des anti-infectieux. Une présentation a été faite lors du dernier congrès francophone d'allergologie concernant des cas de DRESS chez des patients pris en charge pour COVID traités notamment par hydroxychloroquine et/ou azithromycine (3 cas présentés par une équipe parisienne faisant échos aux 5 cas d'une équipe italienne). Dans la présente enquête, un total de 16 DRESS a été rapporté dont 2 sous hydroxychloroquine. Au total, 14 de ces 16 cas ont été rapportés sous différents antibiotiques (incluant 1 cas sous hydroxychloroquine et azithromycine) et 1 cas sous diltiazem. Deux premiers cas de DRESS sous hydroxychloroquine avaient déjà été publiés en 2008 (SCHMUTZ 2008, VOLPE 2008) et cet effet indésirable est mentionné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de PLAQUENIL®. Il n'existe pas de signal dans cette enquête concernant les cas de DRESS rapportés.

Il n'existe pas de signal identifié à partir des cas analysés.

e. Mésusage en ambulatoire

Il n'y a pas eu de nouveau signalement de mésusage via le questionnaire MESANGE.

4. DISCUSSION

Les cas inclus dans cette enquête concernent une majorité de cas graves (68,2%). Parmi ces cas, 56% concernent des effets indésirables survenus au cours de la période 1, entre janvier et juin 2020 et 44 % des effets indésirables survenus depuis juillet 2020. Le pic de notifications de la période 2 se situe toujours en novembre. Nous notons une stabilité entre février et avril 2021 et une nette baisse apparaît pour le mois de mai.

La répartition des cas est la suivante : 36% concerne des effets indésirables induits par des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 (stable depuis le précédent rapport), 56% concerne des effets indésirables d'autres médicaments administrés chez des patients pris 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 2 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.

Pas de nouveau signalement de mésusage en ambulatoire par ailleurs.

Le fait principal de ce rapport est la remontée de 13 nouveaux cas d'effets indésirables avec le tocilizumab dont 2 embolies pulmonaires et 1 cas de microangiopathie thrombotique (MAT). Ces cas font échos aux ischémies et troubles de la coagulation signalés et discutés dans le précédent rapport (pas de nouveau cas d'ischémie artérielle ni troubles de la coagulation en dehors du cas identifié comme étant une MAT).

Dans la littérature, nous ne retrouvons pas d'élément nouveau par rapports aux éléments discutés dans le précédent rapport. En recherchant spécifiquement les situations de microangiopathies thrombotiques, nous retrouvons un cas publié dans un contexte de syndrome TAFRO traité par tocilizumab avec apparition d'une MAT dans les suites de l'administration du tocilizumab (Ito 2018). Nous retrouvons un second cas décrivant une microangiopathie thrombotique cérébrale 15 jours après une première administration de tocilizumab pour une polyarthrite rhumatoïde. Le diagnostic avait été réalisé sur une biopsie cérébrale. Le patient était par ailleurs porteur d'une mutation hétérozygote pour le facteur V de Leiden. Pas de mention de trouble de la coagulation dans ce cas. Les auteurs discutent une réaction vasculaire immune pathologique liée au tocilizumab.

Comme déjà discuté, les thrombo-embolies veineuses et artérielles sont décrites dans la COVID-19. De même, plusieurs publications décrivent des cas de microangiopathie thrombotique dans ce contexte pathologique. Une

augmentation du risque thromboembolique ou de troubles de la coagulation n'a pas été identifié, à notre connaissance et à ce jour, dans les essais cliniques avec le tocilizumab dans l'indication de la COVID-19. Ces effets méritent toutefois d'être étroitement suivis.

5. CONCLUSION

Cette 22^{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 2 cas d'embolie pulmonaire et 1 cas de microangiopathie thrombotique. Ces effets ne sont pas attendus avec ce médicament. Ces manifestations peuvent être également en lien avec la COVID-19 elle-même. Il convient de poursuivre le suivi tout particulier de ce médicament.

A nouveau, 2 signalements d'effet indésirable grave avec l'hydroxychloroquine ont été colligés témoignant d'une utilisation de ce médicament malgré toutes les données disponibles démontrant une balance bénéfices/risques négative.

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

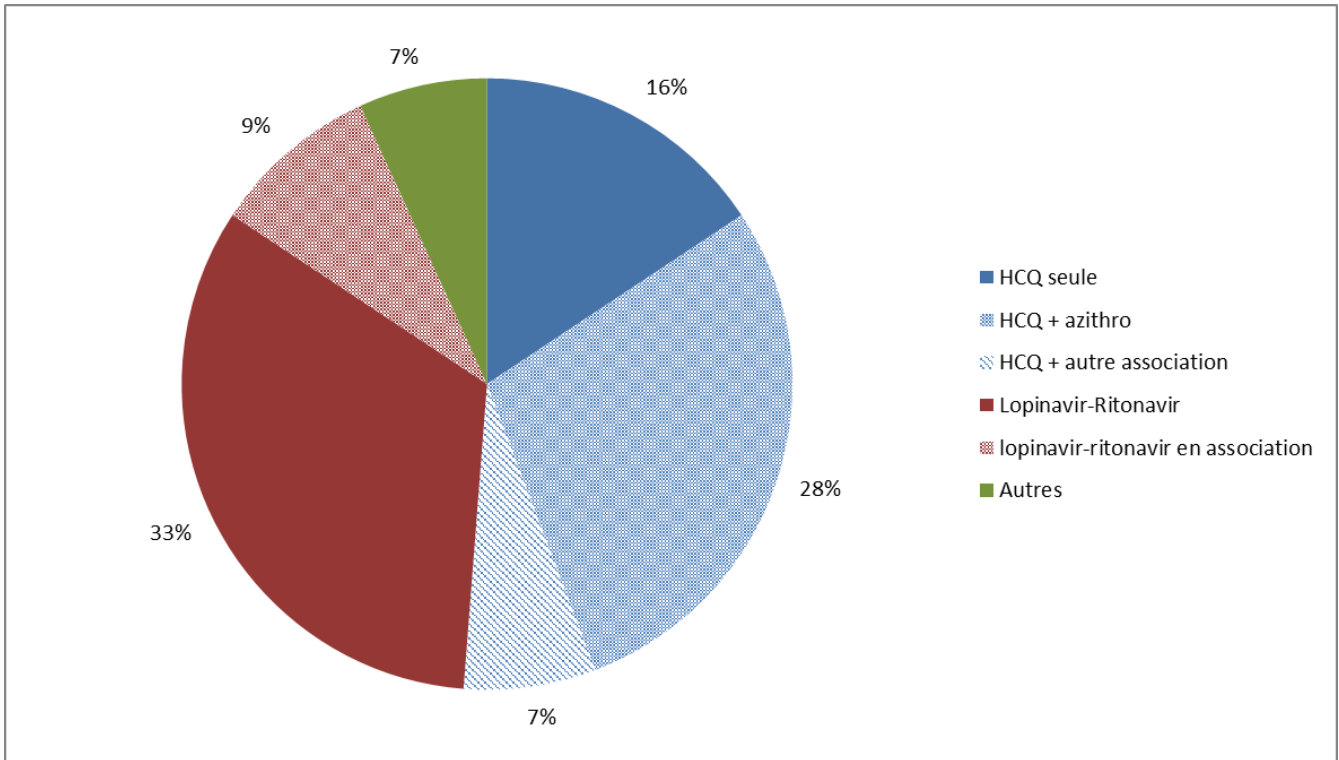
Analyse des cas d'effets indésirables cardiaques effectuée par le CRPV de Nice

Pas de nouveau cas d'atteinte cardiaque au cours de la période couverte par ce rapport.

ANNEXE 2

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

| PERIODE 1 (janvier 2020 - juin 2020) | | | |
|---|---------------|----------------------|-------------------|
| Médicament | Nb cas | Nb cas graves | Dont décès |
| Hydroxychloroquine | 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.

➤ LOPINA VIR/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 |

➤ METHYLPREDNISOLONE

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

➤ 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 | 2 |
| anthracycline | doxorubicine | 1 |
| anti-BLyS | belimumab | 1 |
| anti-CD20 | ocrélizumab | 6 |
| | rituximab | 12 |
| 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-inégrine | védolizumab | 1 |
| anti-IL6 | tocilizumab | 1 |
| antimétabolite | fludarabine | 2 |
| | fluorouracile | 1 |
| | mercaptopurine | 1 |
| | méthotrexate | 19 |
| anti-PDE4 | aprémilast | 1 |
| anti-TNF | adalimumab | 4 |
| | étanercept | 3 |
| | certolizumab | 1 |
| | golimumab | 2 |
| inhibiteur calcineurine | tacrolimus | 5 |
| | ciclosporine | 3 |
| inhibiteur du complément | éculizumab | 1 |
| inhibiteur Janus Kinases (JAK) | tofacitinib | 1 |
| inhibiteur mTOR | évérolimus | 2 |
| 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 | 3 |
| interféron | peginterferon beta1a | 1 |
| | | |
| immunomodulateur | glatiramère | 1 |
| poison du fuseau | vincristine | 4 |

| | | |
|--------------------------------|--------------|---|
| taxane | docétaxel | 1 |
| autre immunosuppresseur | azathioprine | 1 |
| | légalidomide | 3 |