

**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°24 – 08/10/2021**

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 30/09/2021**
- 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 **30/09/2021**, **5787 cas** ont été extraits de la BNPV. Un total de 3598 cas a été exclu, car correspondaient aux critères d'exclusion mentionnés ci-dessus, et **2189 cas ont été inclus**. Parmi ces cas, 98,1% ont été déclarés par des professionnels de santé et 1,9% 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 – 30 septembre 2021).

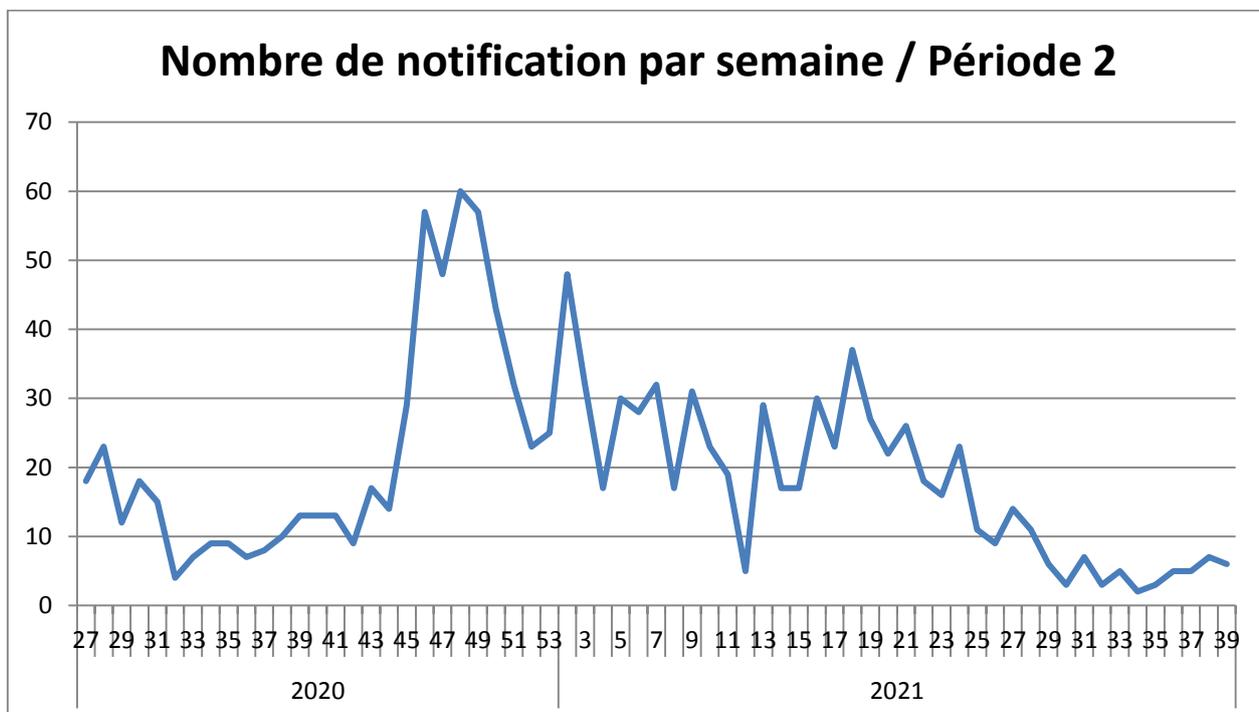


Figure 1 : évolution par semaine du nombre de cas inclus en fonction de la date de notification

Parmi les **2189 cas inclus**, **1114 cas** concernent des effets indésirables (EI) survenus entre janvier et juin 2020 (période 1) et **1072 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	1114 (+2)	1072 (+69)	3 (=)	2189 (+71)
Dont cas graves	766 (+2)	703 (+34)	0	1469 (+36)
Dont décès	53 (=)	60 (+4)	0	113 (+4)
Cas d'effets indésirables reliés aux médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19	521 (=)	216 (+9)	0	737 (+9)
dont cas graves	366 (=)	115 (+6)	0	481 (+6)
dont décès	12 (-)	12 (+2)	0	24 (+2)
Cas d'aggravation de la COVID-19	117 (+1)	49 (+3)	3	170 (+4)
dont cas graves	109 (+1)	40 (+2)	0	150 (+3)
dont décès	18 (=)	12 (+2)	0	30 (+2)
Cas autres chez les patients COVID-19 +	476 (+1)	807 (+57)	0	1284 (+58)
dont cas graves	291 (+1)	548 (+26)	0	840 (+27)
dont décès	24 (=)	36 (-)	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.

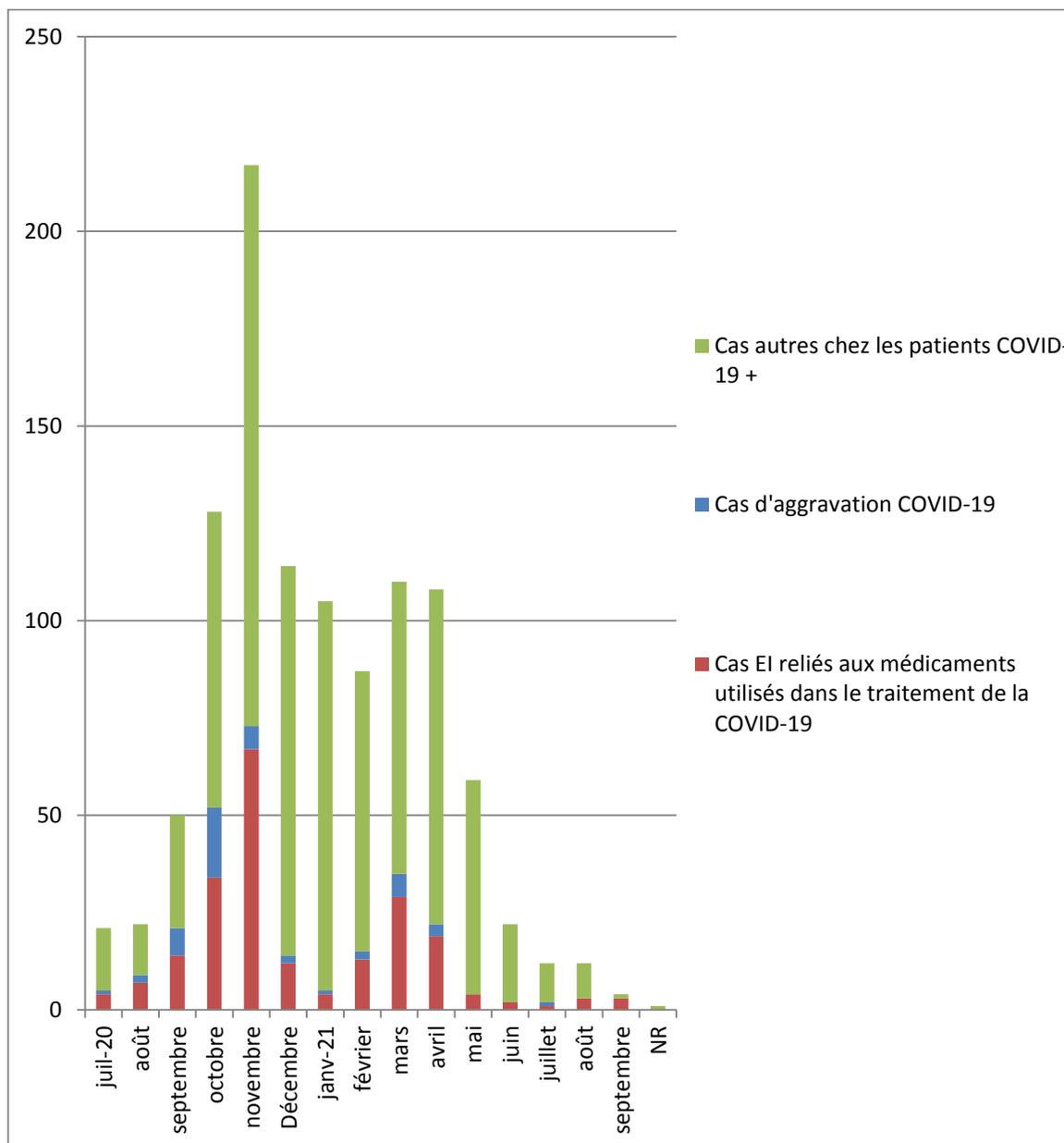


Figure 2 : répartition des cas en fonction du mois de survenue des effets indésirables (période 2)

- Données démographiques

Les 1114 cas de la période 1 concernent 1044 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 1044 patients, pour les « EI des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 » sur 508 patients, pour les cas « aggravation » sur 118 patients, pour les « Autres cas » sur 445 patients.

Les 1072 cas de la période 2 concernent 1040 patients : 23 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 1040 patients, pour les « EI des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 » sur 212 patients, pour les cas « aggravation » sur 48 patients, pour les « Autres cas » sur 784 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		1044	508	118	445	1040	212	48	784
Sexe	Hommes	651	331	73	263	628	132	26	471
	% Hommes	62,4	65,2	61,9	59,1	60,4	62,3	54,2	60,1
	Femmes	393	177	45	182	412	80	22	313
Age	moyenne	62,7	62,5	54	65,2	65,9	65,1	52,7	67,0
	écart type	16,9	14,8	17,2	18,3	17,1	17,1	16,7	16,8
	médiane	64,0	64,0	55,0	66,0	68,0	66,0	53,0	69,0
	interquartiles	53-74	54-73	41-67	56-79	57-78	55-77	43-65	58-78
	min-max	1-99	4-96	7-88	1-99	8-100	16-95	15-86	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 737 cas depuis le début de l'enquête est représentée par la figure 3.

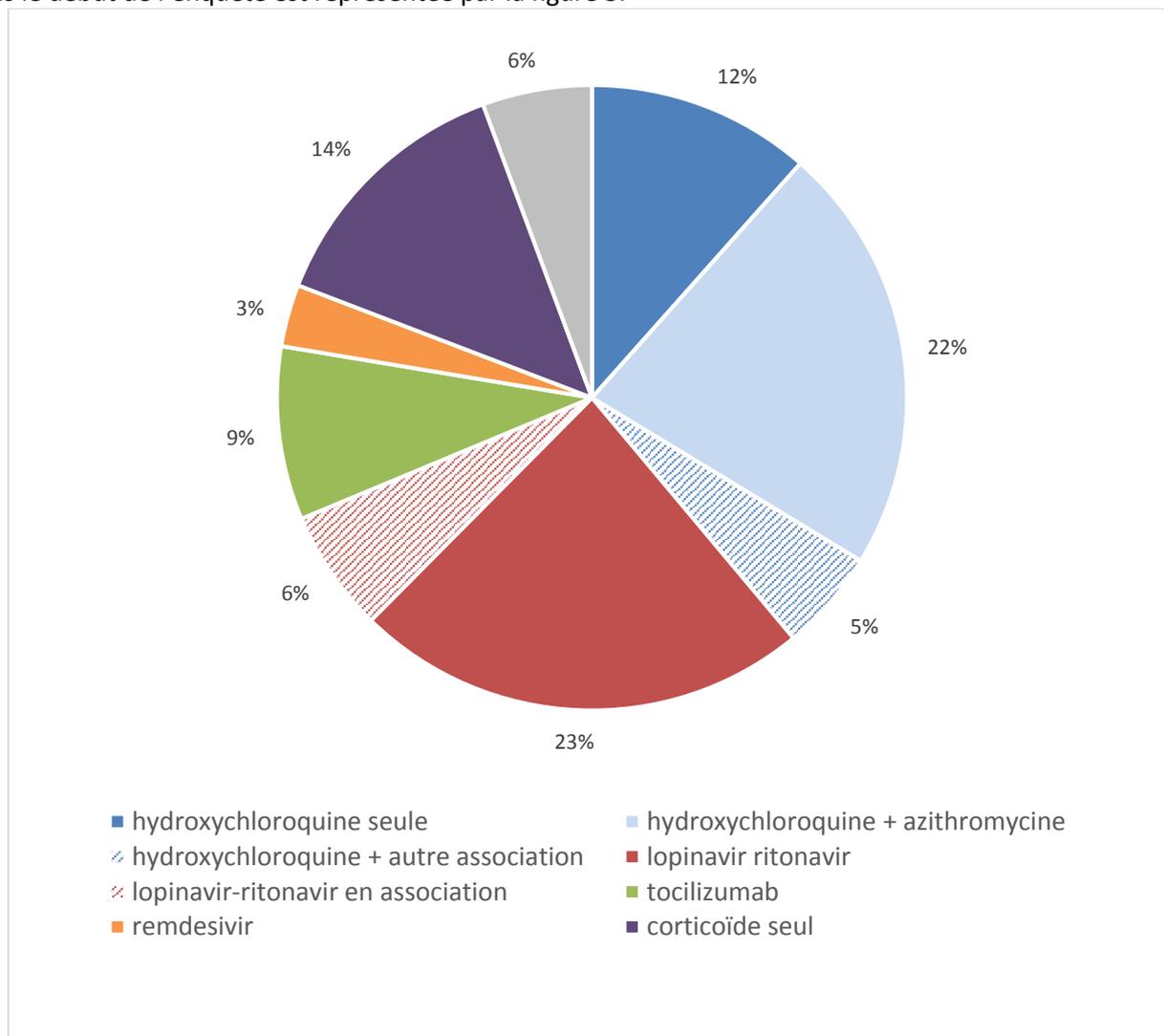


Figure 3 : répartition des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 imputés dans les effets indésirables depuis le début de l'enquête (n=737 cas)

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	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	63	47	6
Dont assoc corticoïde	17	16	2
Dont assoc corticoïde + Anticorps monoclonaux	1	1	0
Dont assoc corticoïde + remdésivir	1	1	0
Dont assoc azithromycine	1	0	0
Dont assoc ivermectine	2	0	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	124	52	5
Dexaméthasone	113	42	3
Dont assoc remdésivir	5	3	0
Dont assoc tocilizumab + remdésivir	1	1	0
Dont assoc tocilizumab + anticrops monoclonaux	1	1	0
Dont assoc tocilizumab	16	15	1
Dont assoc hydroxychloroquine	1	1	0
Méthylprednisolone	6	5	0
Dont assoc tocilizumab	1	1	1
Autre (prednisone, prednsiolone, bethaméthasone)	5	5	1
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)	15	10	0
Azithromycine	12	9	0
dont association colchicine	1	1	0
dont association zinc	2	2	0
dont association prednisolone	1	1	0
dont association tocilizumab	1	0	0
Roxithromycine	1	0	0
Clarithromycine	2	1	0
Otilimab	1	1	0
Anakinra	1	1	0

dont association tocilizumab	1	1	0
Cotrimoxazole	1	1	0
Ivermectine	2	0	0
Dont assoc tocilizumab	2	0	0
Vitamine D	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

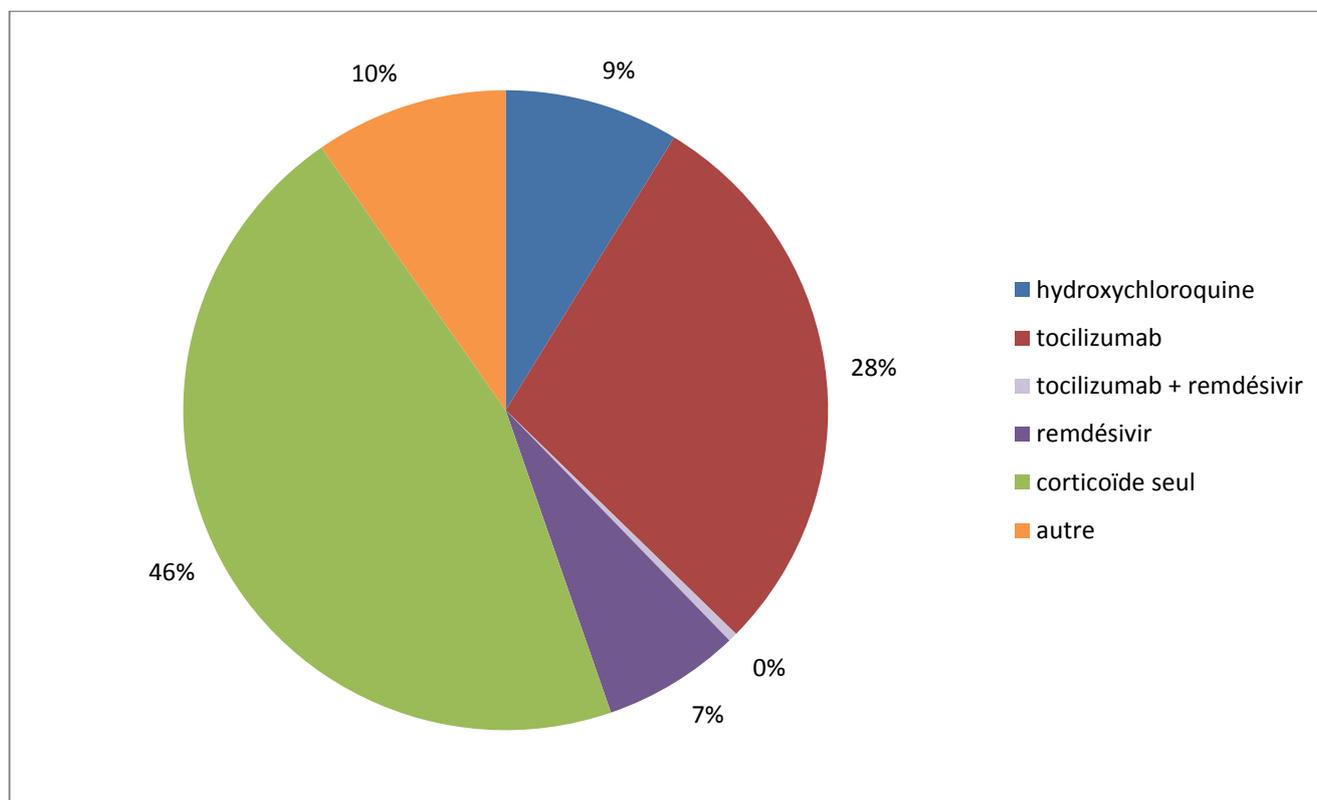


Figure 4: répartition des principaux médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 imputés dans les effets indésirables survenus au cours de la période 2

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.

➤ TOCILIZUMAB

Au cours de la période couverte par ce rapport, 8 cas impliquant le tocilizumab ont été rapportés dont 6 graves, incluant 1 décès.

Ce cas concerne un patient (entre 30 et 35 ans) hospitalisé pour COVID sévère ayant présenté une pneumonie abcédée documentée à *Pseudomonas aeruginosa* d'évolution fatale. Le médecin a signalé une possible augmentation du risque avec le tocilizumab (administration également de dexaméthasone mais dates non précisées).

Le second cas de type « infection » est une aggravation de la COVID-19 malgré le traitement par tocilizumab associé à la dexaméthasone et à l'association CASIRIVIMAB ET IMDEVIMAB avec court passage en réanimation.

Une atteinte hématologique est retrouvée dans 4 cas dont 3 neutropénie et 1 cas d'éosinophilie mais non bilantée et de découverte fortuite à distance de l'administration du tocilizumab (2 mois). Evolution inconnue.

Une atteinte hépatique est retrouvée dans 3 cas, avec un profil cytolytique sans signe de sévérité.

Enfin l'atteinte cutanée concernant une patiente (entre 85 et 90 ans) ayant également présenté une atteinte hématologique (bicytopénie) et hépatique pour lesquels le tocilizumab est plus particulièrement suspecté dans le cadre d'une réaction retardée (effets indésirables apparus 15 jours après son administration). La chronologie dans ce cas paraît douteuse.

Par ailleurs, un cas déjà analysé dans le rapport n°22 et rapportant des complications infectieuses potentiellement favorisée par le tocilizumab et la dexaméthasone (mucormycose rhino-cérébrale, aspergillose pulmonaire invasive et réactivation HSV-1) a été mis à jour avec 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	18 (+3)	24	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	10	10	1 AVC ischémiques, 4 ischémies périphériques, 2 embolies pulmonaires, 1 microangiopathie thrombotique
Atteinte cutanée	2	7 (+1)	9	dont 1 DRESS, autres médicaments suspects le plus souvent
Atteinte hématologique	1	20 (+4)	21	rituximab co-suspect dans 1 cas, anakinra dans 1 cas, antibiotiques dans 1 cas. neutropénie/agranulocytose surtout
Troubles de la coagulation	0	5	5	3 CIVD, 1 hypofibrinogénémie
infection / choc septique	1	4 (+2)	5	1 cas avec HCQ et méthylprednisolone, 3 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	amidarone cosuspect
oculaire	0	1	1	épisclérite

➤ CORTICOIDES (DEXAMETHASONE)

Au cours de la période couverte par ce rapport, 3 cas imputant de la dexaméthasone sont rapportés dont 2 imputant également le tocilizumab (1 cas d'atteinte hépatique et 1 cas de suspicion d'inefficacité avec aggravation de la COVID).

Le 3^{ème} cas est non grave et concerne un patient de 77 ans ayant présenté une agitation psychomotrice 24h après l'introduction de la dexaméthasone motivant son arrêt.

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)
Trouble coagulation		1	1	hypofibrinogénémie en association avec tocilizumab
hémorragique	0	2	2	anticoagulant / antiagrégant co-suspects
infection/choc septique	0	4 (+1)	4	2 avec tocilizumab

Atteinte hépatique	0	14 (+1)	14	profil cytolytique, dont 1 avec remdésivir, 6 avec tocilizumab ; autres cosuspects
Atteinte cardiaque	0	1	1	
Hypertension artérielle	0	1	1	
Thrombo-embolie	0	4	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	4 (+1)	4	dont 2 graves (1 anxiété, 2 agitations)
Respiratoire	0	1	1	1 cas de gêne respiratoire après administration IV
divers	0	1	1	syndrome polyruo-polydypsique

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

Au cours de la période couverte par ce rapport, 4 nouveaux cas ont été rapportés dont 2 avec des anti-TNF dans le traitement d'un psoriasis (dont 1 décès), 1 avec l'ocrelizumab dans le traitement d'une sclérose en plaque (décès) et 1 cas suspectant un vaccin, GARDASIL® (vaccin papillomavirus humain 9-valent).

Ce cas concerne un adolescent (entre 15 et 17 ans) qui a bénéficié d'un 1^{er} rappel de GARDASIL® au printemps 2021. Dans les jours suivants ce rappel, il est testé positif au COVID mais contexte de circulation familiale ; tous les membres de la famille testés et positifs. L'adolescent a fait un COVID long dans les suites avec perte goût et odorat. Quatre mois plus tard, il reçoit une nouvelle injection de GARDASIL®. Le lendemain, il présente fièvre à 39.6°C avec frissons, épistaxis massif, épisode convulsif. Le bilan retrouve des anticorps positifs et une PCR SARSCoV2 positive lors de cet épisode fébrile. Le laboratoire de ville évoque une réactivation de COVID dans un contexte de vaccination par GARDASIL®. Autre étiologie non écartée : Infection (réinfection ? réactivation à COVID 19).

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)		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	4	4		
autre immunosuppresseur	32	25	30	23	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		
Vaccin	0	0	1	0		
TOTAL	117	109	50	41	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 58 nouveaux cas, il n'a pas été retrouvé de signal particulier. Pas de décès.

e. Mésusage en ambulatoire

Depuis le dernier rapport, 3 signalements ont été enregistrés via le questionnaire MESANGE, les 3 concernent l'ivermectine.

Une pharmacie de la région Centre Val de Loire a signalé la prescription par un médecin généraliste d'ivermectine dans le contexte COVID (sans précision si l'indication est la prévention ou le traitement). La pharmacie n'a pas délivré le produit.

Les 2 autres signalements ont été réalisés par un CRPV suite à la remontée par une pharmacie la région Pays de la Loire de plusieurs (3-4) prescriptions quotidiennes d'ivermectine par des médecins généralistes dans la prévention de la COVID ou dans le traitement (+/- associé à RUBOZINC®). Là encore, refus de délivrance de la pharmacie. Une remontée similaire a été également faite par un CRPV d'une troisième région.

4. DISCUSSION

Les cas inclus dans cette enquête concernent une majorité de cas graves (67.1%). Parmi ces cas, 50.9% concernent des effets indésirables survenus au cours de la période 1, entre janvier et juin 2020 et 48.9 % 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 et s'accroît depuis juin 2021, sans rebond cet été malgré la hausse de positivité des tests COVID-19 en juillet et août (données Santé Publique France).

La répartition des cas est la suivante : 34% concerne des effets indésirables induits par des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 (stable depuis le précédent rapport), 58% 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.

Les effets indésirables des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 concernent très majoritairement le tocilizumab, sans nouvel élément par rapport aux rapports précédents.

Des remontées de prescription hors AMM de l'ivermectine dans le traitement ou la prévention de la COVID ont été faites dans 2 régions françaises. Les prescriptions sont issues de médecins généralistes et ne semblent pas être délivrées par les pharmacies qui ont rapporté ces mésusages.

Une surveillance des chiffres de vente de l'ivermectine est réalisée par l'ANSM sans signal confirmé à ce jour.

Un cas inattendu de réactivation de COVID suite à une vaccination par GARDASIL® a été rapporté sans élément dans la littérature étayant ce risque à notre connaissance (vaccins en général).

5. CONCLUSION

Cette 24^{ème} analyse cumulative des cas issus des notifications faites au CRPV ne modifie pas les conclusions des précédents rapports. Le nombre de cas est en baisse nette depuis quelques mois.

Les cas signalés avec le tocilizumab ne constituent pas de nouveau signal à ce jour.

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

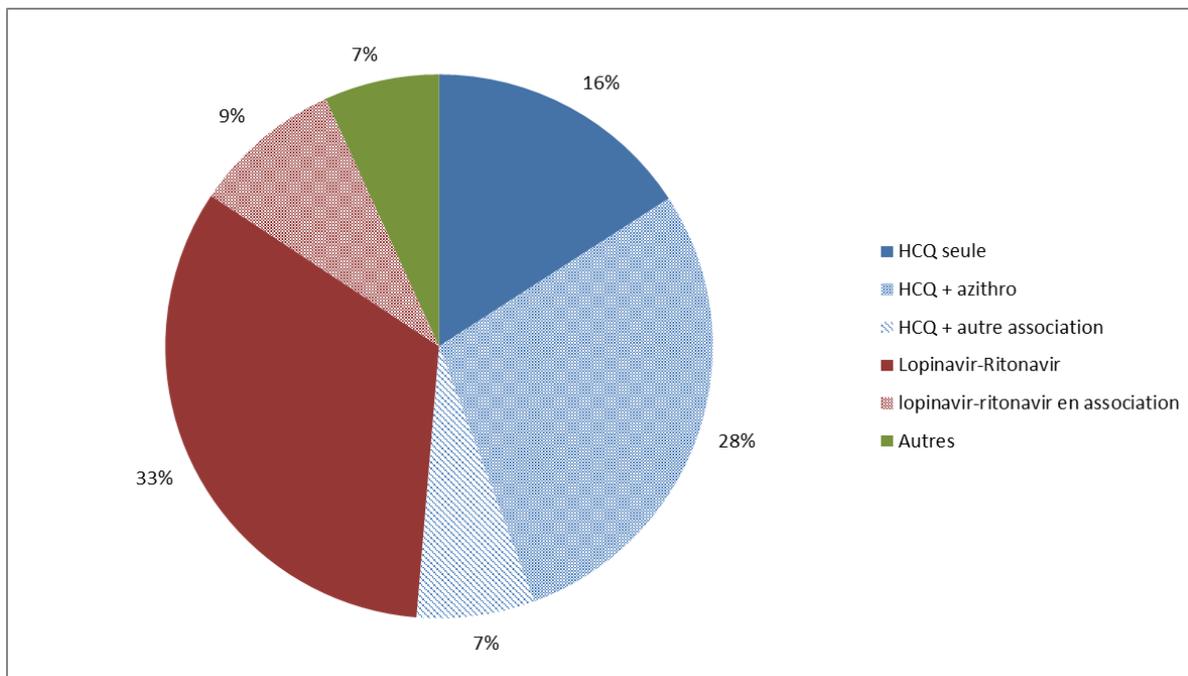
Analyse des cas d'effets indésirables cardiaques effectuée par le CRPV de Nice

Pas de nouveau cas 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	272	220	8
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
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	0
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.

➤ HYDROXYCHLOROQUINE

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	176	3	179	8 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	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	

➤ 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	

➤ REMEDSIVIR

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.
------------------	---	---	---	---

➤ 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 + bétaméthasone
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

➤ AZITHROMYCINE SEULE (sans hydroxychloroquine ou lopinavir/ritonavir)

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	6	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 cosuspect pholcodine
Hépatique	0	2	2	Profil cytolytique
Erreur sans effet indésirable	0	1	1	

➤ CLARITHROMYCINE SEULE

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

➤ 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	

➤ ZINC

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Atteinte cutanée	1	4	5	dont 2 association avec AZI
Atteinte digestive	0	1	1	

➤ IVERMECTINE

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	0	1	1	en association au tocilizumab
Atteinte cutanée	0	1	1	en association au tocilizumab

➤ VITAMINE D

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
Hypercalcémie	0	1	1	prise chronique en surdosage

➤ 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	7
	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	5
	étanercept	4
	certolizumab	1
	infiximab	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	1
	beta1a	
immunomodulateur	glatiramère	1

poison du fuseau	vincristine	4
taxane	docétaxel	1
autre immunosuppresseur	azathioprine	1
	lénalidomide	3