

**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°17 – 01/12/2020**

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 30/11/2020**
- Critère de gravité : cas graves et non graves

Critères de requête sur les médicaments : Aucun critère

Critères de requête sur les effets : Aucun critère

Autres critères de requête :

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

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

Les extractions de la BNPV 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 hebdomadaires. Les cas pouvant faire l'objet de mises à jour, les données figurant dans un rapport sont susceptibles d'être modifiées dans les rapports ultérieurs compte tenu des informations figurant dans la mise à jour (médicaments suspectés, gravité...).

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

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

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

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

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

- Critères d'exclusion

Les cas exclus sont ceux concernant des patients non pris en charge dans un contexte de COVID-19 ou non suspects de COVID-19.

b. CAS ENREGISTRES VIA LE QUESTIONNAIRE MESANGE

MESANGE est une étude à l'initiative des Centres Régionaux de Pharmacovigilance de Franche Comté et de Bourgogne qui a été débutée en 2017 ayant pour objectif de mettre en place un système de recueil simple des situations de mésusages constatés en ambulatoire auprès des pharmaciens d'officine. Cette étude a été déployée auprès de toutes les officines de la région Bourgogne Franche Comté. Les cas de mésusages peuvent être déclarés spontanément via un formulaire « papier » ou via un questionnaire électronique à remplir en ligne via le site <https://www.projet-mesange.fr/>.

Au vu du contexte actuel, ce questionnaire en ligne a été ouvert à toute la France via un mail adressé à tous les CRPV le 30 mars 2020.

Le mésusage a été défini comme suit dans la Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance de février 2018 :

« Usage non conforme aux termes de l'autorisation (AMM, ATU, AIP), de l'enregistrement ou d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques, intentionnel dans un but médical et inapproprié. »

Suite à des propos diffamatoires sur un réseau social visant ce mode de signalement des situations de mésusage, des fausses déclarations ont été identifiées entre le 21 et 22 juin et ont été exclues. De plus, dorénavant, toute déclaration faite par ce questionnaire, identifiée comme « fausse » sera exclue.

3. RESULTATS

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

a. Données générales

- Répartition des cas inclus

Au total, **au 30/11/2020, 2450 cas** ont été extraits de la BNPV. Un total de 1206 cas a été exclu, car concernait des patients non pris en charge dans un contexte de COVID-19 ou non suspects d'un COVID-19, et **1244 cas ont été inclus (soit 128 de plus que lors du précédent rapport)**. Parmi ces cas, 98,8% ont été déclarés par des professionnels de santé et 1,2% par des patients.

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

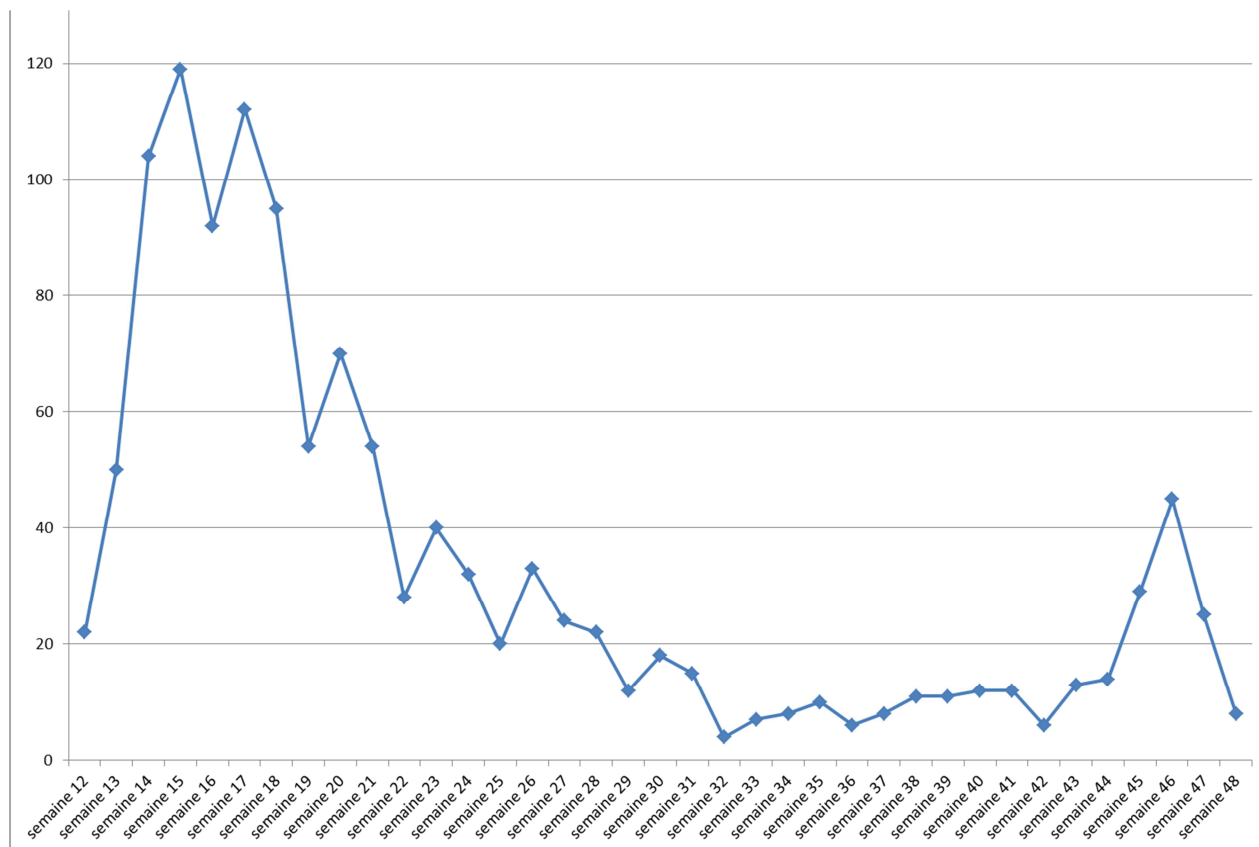


Figure 1 : évolution par semaine du nombre de cas inclus en fonction de la date de notification

Parmi les **1244 cas inclus**, **1062 cas** concernent des effets indésirables survenus entre janvier et juin 2020 (période 1) et **182 cas** des effets indésirables survenus depuis juillet 2020 (période 2). La répartition des cas est détaillée dans le tableau 1.

	Période 1 (janvier-juin 2020)	Période 2 (depuis juillet 2020)	Total (depuis janvier 2020)
Nb de cas inclus total	1062	182	1244
Dont nb cas graves	729	120	849
Dont nb décès	50	7	57
Nb de cas d'effet indésirable des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19	498	58	556
dont nb cas graves	349	26	375
dont nb décès	10	3	13
Nb de cas d'aggravation de la COVID-19	111	11	122
dont nb cas graves	107	11	118
dont nb décès	17	2	19
Nb de cas autres chez les patients COVID-19 +	454	113	567
dont nb cas graves	274	83	357
dont nb décès	23	2	25

Tableau 1 : répartition des cas inclus par période

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

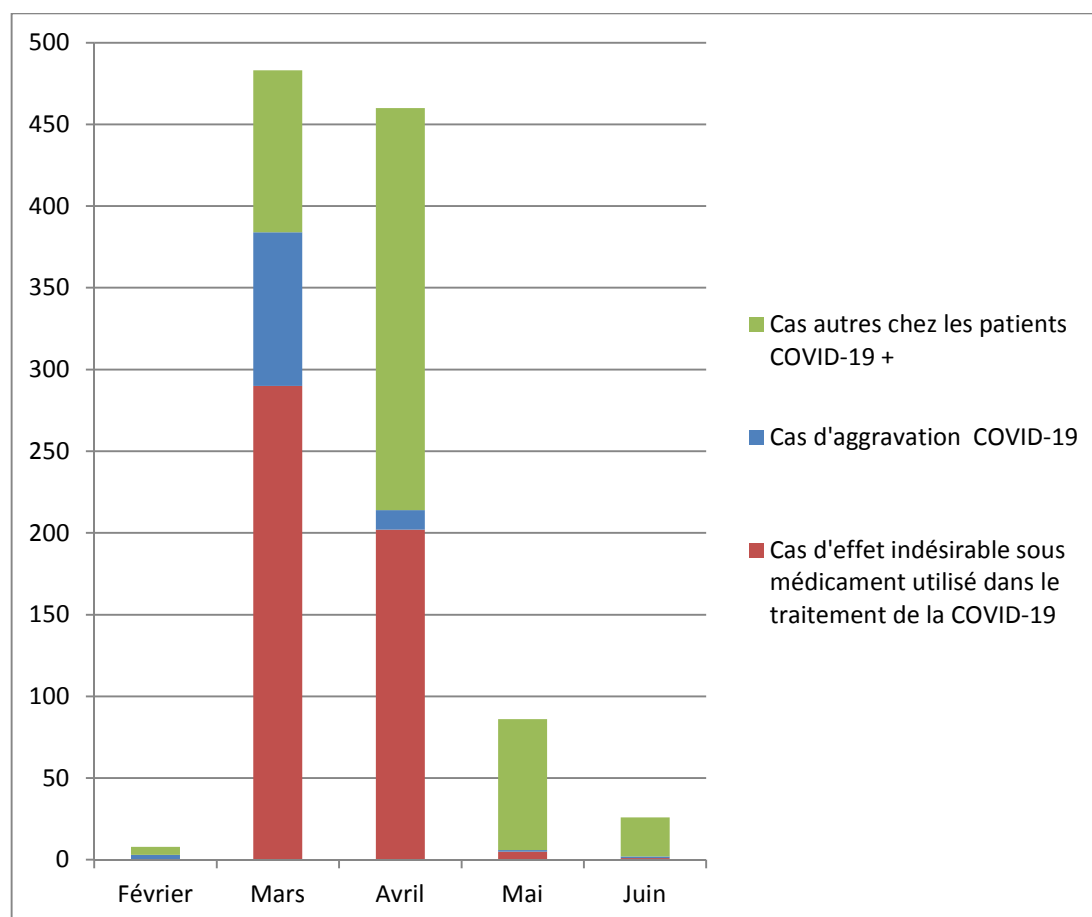


Figure 2 : répartition des cas en fonction du mois de survenue des effets indésirables (période 1)

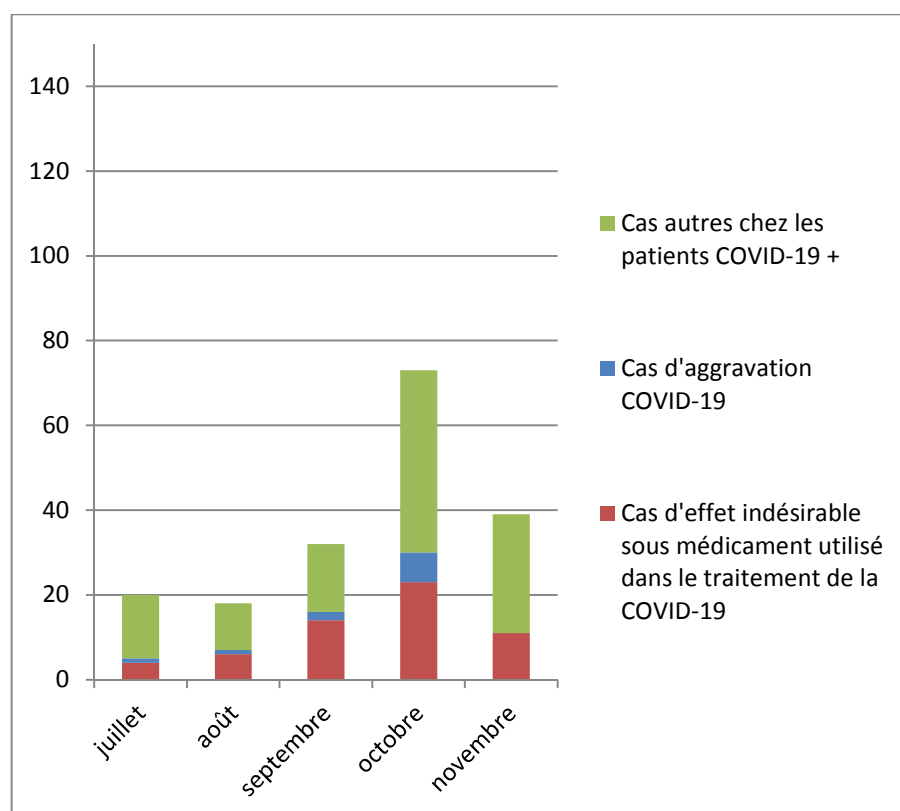


Figure 3 : répartition des cas en fonction du mois de survenue des effets indésirables (période 2)

- Données démographiques

Les 1062 cas de la période 1 concernent 993 patients : 59 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 993 patients, pour les « EI des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 » sur 486 patients, pour les cas « aggravation » sur 111 patients, pour les « Autres cas » sur 422 patients.

Les 182 cas de la période 2 concernent 174 patients : 6 patients ont en effet fait l'objet de 2 cas chacun et 1 patient a fait l'objet de 3 cas. Les calculs concernant le sexe et l'âge sont donc réalisés pour les « cas totaux » sur 174 patients, pour les « EI des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 » sur 58 patients, pour les cas « aggravation » sur 10 patients, pour les « Autres cas » sur 108 patients.

		Période 1				Période 2			
		patients cas totaux n=993	patients EI médic traitement COVID n=486	patients cas aggravation n=111	patients autres cas n=422	patients cas totaux n=174	patients EI médic traitement COVID n=58	patients cas aggravation n=10	patients autres cas n=108
Sexe	Hommes (%)	615 (62%)	314 (65%)	70 (63%)	247 (58%)	112 (64%)	38 (65%)	8 (80%)	67 (62%)
	Femmes	378	172	41	175	62	20	2	41
Âge	moyenne	62,4	62,1	54,4	65,0	65,7	65,3	63,9	66,1
	écart type	17,0	15,0	17,2	18,3	17,5	17,5	14,0	18,0
	médiane	64,0	63,0	55,0	66,0	68,5	67,5	64,5	69,5
	interquartiles	53-74	54-73	41-67,5	56-77	58-78	51,5-79	53-74	60-78
	min-max	1-99	1-96	7-88	1-99	8-96	24-95	44-86	8-96

Tableau 2: données démographiques par période

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

Le tableau 3 et la figure 4 détaillent les médicaments, et associations médicamenteuses, utilisés dans le traitement de la COVID-19 imputés dans la survenue des effets indésirables survenus au cours de la période 1.

PERIODE 1 (janvier - juin 2020)			
Médicament	Nb cas	Nb cas graves	Dont décès
Hydroxychloroquine	270	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 lopi/ritonavir	8	7	0
Dont assoc darunavir/ritonavir	2	1	0
Dont assoc tocilizumab	8	6	0
Lopinavir-ritonavir	202	117	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
Zinc	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 1

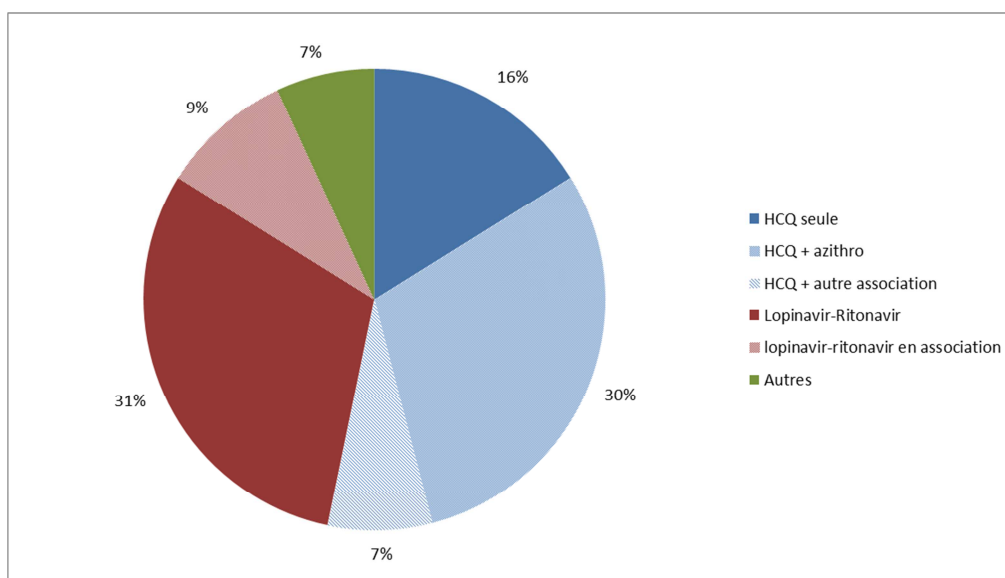


Figure 4 : répartition des principaux médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 imputés dans les effets indésirables survenus au cours de la période 1

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

PERIODE 2 (juillet - en cours)			
Médicament	Nb cas	Nb cas graves	Dont décès
Hydroxychloroquine	8	8	0
Dont assoc azithromycine	4	4	0
Dont assoc azithromycine + zinc	4	4	0
Lopinavir-ritonavir	0	0	0
Tocilizumab	2	2	0
Dont assoc dexaméthasone	1	1	0
Dont assoc dexaméthasone + remdésivir	1	1	0
Remdésivir	7	3	1
Dont assoc dexaméthasone	1	0	0
Dont assoc tocilizumab + dexaméthasone	1	1	0

CORTICOÏDES	37	12	1
Dexaméthasone	36	9	1
Dont assoc remdésivir	1	0	0
Dont assoc tocilizumab + remdésivir	1	1	0
Dont assoc tocilizumab	1	1	0
Méthylprednisolone	3	2	0
Prednisone	1	1	0
Zinc	5	5	0
dont association azithromycine	1	1	0
dont assoc hydroxychloroquine + azithromycine	4	4	0
Azithromycine seule (sans hydroxychloroquine)	3	3	0
dont association zinc	1	1	0
Roxithromycine seule (sans hydroxychloroquine)	1	0	0
Otilimab	1	1	0

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

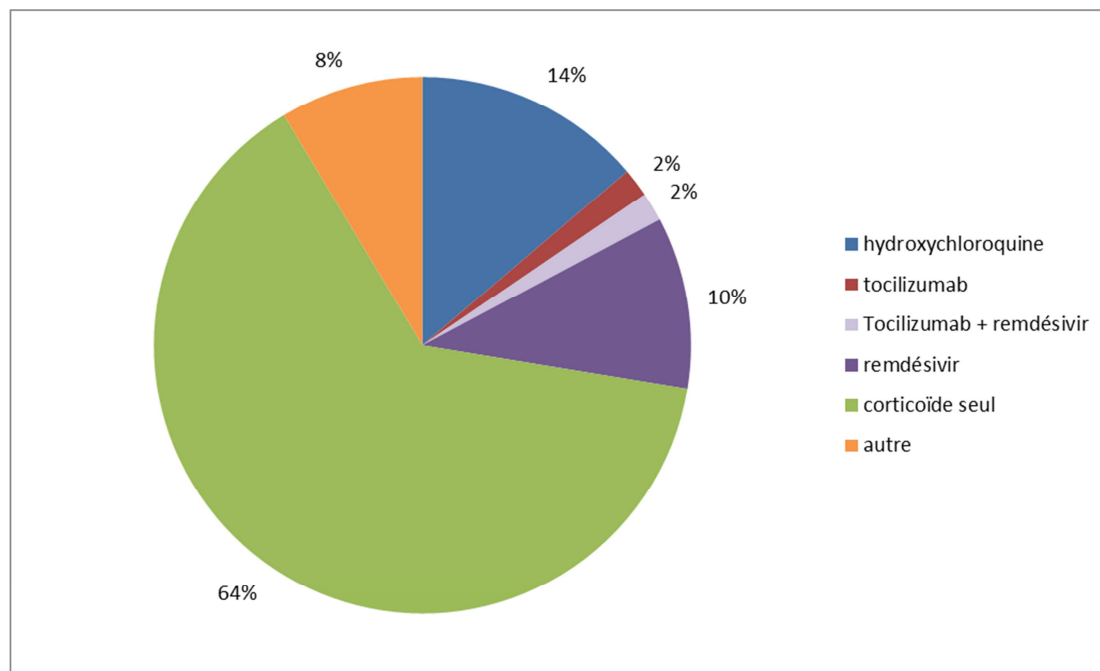


Figure 5: répartition des principaux médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 imputés dans les effets indésirables survenus au cours de la période 2

Au sein de chaque cas, plusieurs types d'effet indésirable peut être rapporté, aussi la somme des effets indésirables peut être supérieure au nombre de cas. Le détail est présenté ci-dessous, par médicament. Les données cumulatives réparties par période de survenue des effets indésirables sont également précisées.

➤ HYDROXYCHLOROQUINE

Au cours de la période couverte par ce rapport, 3 cas supplémentaires d'effets indésirables liés à l'hydroxychloroquine ont été inclus, dont 1 cas grave d'atteinte cardiaque survenu en mars 2020 et 2 cas graves en association avec l'azithromycine et le zinc survenus au cours de la période 2 (dont 1 cas de prescription hospitalière avec prise ambulatoire) avec pour un cas une atteinte cutanée et digestive et une neutropénie pour le second cas.

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	1	176 (+1)	7 décès. Cf rapport CRPV de Nice
Atteintes hépatiques	32	0	32	profil majoritairement cytolytique (60% des cas)
Atteintes digestives	24	1	25 (+1)	diarrhée, nausées, vomissements
Atteintes cutanées	20	4	24 (+1)	dont 1 cas d'érythème polymorphe
Atteintes hématologiques	9	2	11 (+1)	5 thrombopénies, 1 agranulocytose, 4 neutropénies, 1 anémie
Atteintes oculaires	5	0	5	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	0	4	3 hyperkaliémies, 1 hypokaliémie
Atteintes neurologiques	4	1	5	Confusion, céphalées, vertiges, mouvements anormaux, crise tonico-clonique
Embolie pulmonaire	1	0	1	
Acouphène	1	0	1	
choc septique	1	0	1	En association avec tocilizumab et méthylprednisolone
trouble psychiatrique	1	0	1	anxiété
Atteinte rénale	1	0	1	
Oppression thoracique	1	0	1	
anomalie congénitale	1	0	1	achromotrichie
Surdosage sans effet indésirable	1	0	1	

➤ CHLOROQUINE

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

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

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

➤ LOPINAVIR/RITONAVIR

Au cours de la période couverte par ce rapport, 1 cas supplémentaire d'effet indésirable lié à l'association lopinavir/ritonavir a été inclus. Il s'agit d'un cas non grave d'atteinte digestive survenu en mars 2020, en association avec l'azithromycine.

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

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Atteintes hépatiques	98	0	98	profil cytolytique (70% des cas). 3 cas avec baisse TP et élévation bilirubine. 1 décès (non directement relié à l'atteinte hépatique)
Atteintes digestives	40	0	40 (+1)	Diarrhées majoritairement
Atteintes cardiaques	26	0	26	Cf rapport CRPV de Nice
Atteinte rénale	16	0	16	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	
augmentation INR	1	0	1	

➤ DARUNAVIR/RITONAVIR

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

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

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

➤ REMDÉSIVIR

Au cours de la période couverte par ce rapport, 4 cas supplémentaire d'effet indésirable lié au remdésivir ont été inclus, tous survenus au cours de la période 2, dont 1 cas grave en association au tocilizumab et dexaméthasone (rhabdomyolyse) et 1 cas non grave en association à la dexaméthasone (atteinte cutanée). Les 2 autres cas sont non graves et concernent une atteinte cutanée pour laquelle d'autres médicaments sont suspectés (notamment des antibiotiques) et un cas d'atteinte hépatique de profil cytolytique.

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

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Atteinte rénale	4	0	4	
réaction site/membre injection	1	1	2	
Cutanée	0	2	2 (+2)	érythèmes, non graves
Atteinte hépatique	1	2	3 (+1)	profil cytolytique sans signe de sévérité
Hyperkaliémie	2	0	2	
pancréatite aiguë	1	0	1	furosémide co-suspect
Musculosquelettique	0	1	1 (+1)	rhabdomyolyse (assoc tocilizumab et dexaméthasone)
augmentation LDH, facteur V, TP	0	1	1	bilan hépatique normale. Décès dans contexte atteinte critique COVID

➤ TOCILIZUMAB

Au cours de la période couverte par ce rapport, 1 cas grave supplémentaire d'effet indésirable lié au tocilizumab a été inclus, survenu au cours de la période 2, en association au remdésivir et à la dexaméthasone (rhabdomyolyse).

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	0	6	dont 4 avec HCQ ou LOPI/RITO
Atteinte cardiaque	4	0	4	dont 3 avec HCQ
Atteinte cutanée	2	0	2	dont 2 avec HCQ
Atteinte hématologique	1	0	1	rituximab co-suspect
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 (+1)	rhabdomyolyse (assoc remdésivir et dexaméthasone)

➤ ECULIZUMAB

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

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

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

➤ SARILUMAB

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

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

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

➤ OTILIMAB

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

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

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

➤ DEXAMETHASONE

Au cours de la période couverte par ce rapport, 27 cas supplémentaires d'effets indésirables liés à la dexaméthasone ont été inclus, tous survenus au cours de la période 2. Un cas a été déjà cité car il associe à la dexaméthasone du tocilizumab et du remdésivir (cas grave de rhabdomyolyse), un autre cas est associé au remdésivir (cas non grave d'atteinte cutanée).

Les autres cas concernent 1 cas grave d'atteinte cutanée de type nécrose au site de perfusion de différents médicaments, dont la dexaméthasone et 1 cas non grave de rhabdomyolyse, pour lequel plusieurs médicaments sont suspectés (anesthésiques, antibiotiques, inhibiteur de la pompe à proton).

Enfin, 23 cas concernent une hyperglycémie, dont 2 sont identifiés comme grave avec un cas ayant pu contribuer au décès. Ce cas concerne un patient hospitalisé initialement pour décompensation cardiaque globale. Il est

initialement diagnostiqué COVID-19 asymptomatique, mais va présenter 10 jours plus tard une dégradation respiratoire révélant une atteinte pulmonaire sévère. Une corticothérapie est initiée avec de la dexaméthasone 6mg/j puis augmentée transitoirement à 20 mg/j. Dès les premiers jours de traitement par dexaméthasone, il présente une décompensation sévère hypoosmolaire de son diabète traité par insuline IVSE. Il présente par ailleurs une insuffisance rénale aiguë. L'évolution sera défavorable puisque le patient décède 14 jours après l'introduction de la dexaméthasone, dans un contexte de défaillance multi-viscérale sur COVID-19 sévère.

Au total, à ce jour, ont été rapportés 27 cas d'hyperglycémie sous dexaméthasone. Tous ont été enregistrés par le même CRPV et obtenus par collecte via une identification proactive des effets indésirables par le CRPV dans les dossiers des patients hospitalisés pour COVID-19 dans leur CHU. Les caractéristiques de ces cas sont les suivantes :

- ✓ 18 hommes et 9 femmes, d'âge moyen 73,1 ans
- ✓ L'indice de masse corporelle est connu pour 15 cas, il est en moyenne de 28,2 kg/m²,
- ✓ 14 cas concernent des hyperglycémies de novo, c'est-à-dire chez des patients ne présentant pas d'antécédent de diabète, et 13 cas sont des décompensations de diabète préexistant,
- ✓ Le délai de survenue médian est de 2 jours,
- ✓ La posologie est de 6 mg/j dans 26 cas. Dans un cas, la posologie était de 20 mg/j (ce cas est survenu au mois d'avril, avant les recommandations établies en octobre par le HCSP)
- ✓ Voie orale dans 19 cas et voie IV dans 8 cas,
- ✓ Dans 7 cas, un traitement concomitant par Remdésivir était rapporté,
- ✓ Dans 24 cas, l'évolution est favorable après traitement hypoglycémiant et après arrêt de la dexaméthasone ; dans 1 cas l'évolution est inconnue ; dans 1 cas il est noté une guérison avec séquelle (car introduction d'un traitement au long cours pour un diabète induit) et 1 cas d'effet ayant pu entraîner le décès (cf détail ci-dessus).

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

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Hyperglycémie	1	26	27 (+22)	dont 2 grave et 1 ayant pu contribuer au décès
Atteinte cutanée	0	3	3 (+2)	dont 1 remdésivir d'avantage suspect
Atteinte hématologique	0	1	1	plusieurs médicaments suspectés (dont antibiotiques)
Méléna	0	1	1	anticoagulant et antiagrégant co-suspects
Choc septique	0	1	1	
Atteinte hépatique	0	1	1	profil cytolytique
Hypertension artérielle	0	1	1	
Rhabdomyolyse	0	2	2 (+2)	plusieurs médicaments suspectés

➤ METHYLPREDNISOLONE

Au cours de la période couverte par ce rapport, 3 cas d'effets indésirables liés à la méthylprednisolone administrée pour traiter une COVID-19 ont été inclus, tous survenus au cours de la période 2. Il s'agit d'un cas grave d'atteinte cutanée mais pour lequel plusieurs médicaments sont suspects, notamment des antibiotiques ; un cas grave d'agranulocytose avec également plusieurs médicaments suspectés, notamment des antibiotiques et 1 cas non grave d'hallucinations visuelles, là encore avec plusieurs médicaments suspectés, notamment des antibiotiques et un hypnotique.

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

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total	Commentaires
Psychiatrique	0	1	1	plusieurs médicaments suspectés
Cutanée	0	1	1	plusieurs médicaments suspectés
hématologique	0	1	1	agranulocytose, plusieurs médicaments suspectés

➤ PREDNISONE

Au cours de la période couverte par ce rapport, 1 cas d'effet indésirable lié à la prednisone administrée pour traiter une COVID-19 a été inclus, survenu au cours de la période 2. Il s'agit d'un cas grave d'hyperglycémie chez un patient sans antécédent de diabète, ayant un IMC à 31. La posologie était de 90 mg/j (cf 1 mg/kg). Le délai de survenue de l'hyperglycémie est de 3 jours. L'évolution était en cours au moment de la déclaration. Pour mémoire, la dose recommandée par le HCSP est de 40 mg/j pendant 10 j^[1].

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

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

➤ AZITHROMYCINE SEULE (sans hydroxychloroquine ou lopinavir/ritonavir)

Au cours de la période couverte par ce rapport, 4 cas supplémentaires d'effets indésirables liés à l'azithromycine administrée sans hydroxychloroquine ou lopinavir/ritonavir, pour traiter une COVID-19 ont été inclus, 1 survenu au cours de la période 1 et 3 survenus au cours de la période 2. Il s'agit de 2 cas grave d'atteinte cutanée, dont 1 en association avec du zinc (RUBOZINC®), 1 erreur médicamenteuse non grave sans effet indésirable et 1 cas d'interaction avec la warfarine conduisant à une augmentation de l'INR (cas non grave).

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	0	6	cf rapport CRPV Nice
Atteinte cutanée	2	3	5 (+2)	dont 1 PEAG
Atteinte digestive	2	0	2	
Rhabdomyolyse	1	0	1	interaction avec statine
Signes généraux	1	0	1	Céphalées, myalgies, paresthésies, fatigue, difficultés respiratoires associés au cas d'atteinte digestive
Augmentation INR	0	1	1 (+1)	interaction avec AVK
Erreur sans effet indésirable	0	1	1 (+2)	

➤ ROXITHROMYCINE SEULE

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

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

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

➤ ZINC

Au cours de la période couverte par ce rapport, 3 cas supplémentaires d'effets indésirables liés au zinc ont été inclus, tous survenus au cours de la période 2, tous graves. Dans 2 cas, il était associé à l'hydroxychloroquine et à l'azithromycine (1 atteinte cutanée et digestive et 1 neutropénie) et dans un cas il était associé à l'azithromycine (atteinte cutanée). Il s'agissait de RUBOZINC® dans les 3 cas.

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	3	4	dont 2 en association avec HCQ et AZI et 1 avec AZI
Hématologique	0	1	1	en association avec HCQ et AZI
Dyskinésie	0	1	1	en association avec HCQ et AZI
Digestif	0	1	1	en association avec HCQ et AZI

¹ <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=935>

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

Au cours de la période couverte par ce rapport, 7 cas supplémentaires de suspicion d'aggravation de COVID-19 par des médicaments ont été inclus. Tous sont survenus au cours de la période 2 et tous sont graves et 2 sont d'évolution fatale (tous 2 sous corticoïde + autres immunosuppresseurs indiqués pour une greffe d'organe).

Le cas concernant l'aggravation par un corticoïde concerne une situation de mésusage, car il apparaît que CELESTENE® (bétaméthasone) ait été prescrit pour un patient identifié comme cas-contact et qui était asymptomatique. Il s'agit du même patient qui a présenté par la suite une aggravation sous AINS (ibuprofène), prescrit pour les symptômes de la COVID-19.

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

	Période 1 (janvier - juin 2020)	Période 2 (depuis juillet 2020)
Médicaments	Nb cas (% cas graves)	Nb cas (% cas graves)
AINS	38 (97%)	2 (100%) (+1)
Corticoïde	16 (100%)	1 (100%) (+1)
Autre immunosuppresseur	28 (89%)	4 (100%) (+2)
AINS + corticoïde	5 (100%)	0
AINS + autre immunosuppresseur	4 (100%)	1 (100%) (+1)
corticoïde + autre immunosuppresseur	11 (100%)	3 (100%) (+2)
sitagliptine	6 (100%)	0
lopinavir-ritonavir + hydroxychloroquine	1 (100%)	0
hydroxychloroquine	1 (100%)	0
Remdésivir	1 (100%)	0
TOTAL	111 (96%)	11 (100%)

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

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

Au cours de la période couverte par ce rapport, 81 cas supplémentaires d'effet indésirables médicamenteux survenus chez des patients pris en charge pour une maladie COVID-19 suspectée ou avérée, dont 54 cas graves incluant 1 décès (pneumopathie interstitielle diffuse sous infliximab).

A noter parmi ces cas, 2 cas supplémentaire de thrombopénie induite par l'héparine, 1 cas survenu au cours de la période 1 et 1 cas survenu au cours de la période 2. Les 2 cas se sont compliqués d'un événement thrombotique. Le total à ce jour est de 47 cas de TIH avérées depuis le début de cette enquête, un seul rapporté au cours de la période 2.

Les autres effets indésirables particuliers sont :

- 2 cas de surdosage biologique avec un anticoagulant injectable (1 cas avec une HBPM et 1 cas avec une HBPM et une héparine non fractionnée sodique),
- 1 cas grave d'inefficacité de PROPOVEN® (propofol) importé,

- 2 cas de réaction post vaccination antigrippale chez des patients diagnostiqués COVID peu après. Ces cas étaient non graves et consistaient en des effets indésirables attendus (signes généraux à type de fièvre, céphalées, syndrome grippal).

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

	Période 1	Période 2	Total
Nb de cas autres chez les patients COVID-19 +	454 (+13)	114 (+68)	568 (+81)
dont nb cas graves	274 (+7)	83 (+47)	357 (+54)
dont nb décès	23	2 (+1)	25 (+1)

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

e. Mésusage en ambulatoire

Un nouveau cas de mésusage signalé par un pharmacien d'officine a été collecté par le questionnaire MESANGE et concerne une prescription par un médecin généraliste de PLAQUENIL® pour COVID-19. L'ordonnance n'a pas été délivrée.

Parmi les cas d'effet indésirable, nous retrouvons un nouveau cas de prise ambulatoire d'hydroxychloroquine.

4. DISCUSSION

Les cas inclus dans cette enquête concernent une majorité de cas graves (68%) et 85% des cas concernent des effets indésirables survenus au cours de la période 1, entre janvier et juin 2020.

La répartition des cas est la suivante : 45% concerne des effets indésirables induits par des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19, 45% concerne des effets indésirables d'autres médicaments administrés chez des patients prise en charge pour COVID-19 et 10% concerne des médicaments suspectés avoir aggravé une maladie COVID-19.

Nous notons une franche augmentation du nombre de cas notifiés aux CRPV depuis la semaine 45, soit depuis début novembre.

A ce jour, la répartition homme / femme est similaire entre les 2 périodes. Les patients inclus au cours de la période 2, soit depuis le mois de juillet 2020, semblent présenter une moyenne d'âge plus élevée que ceux de la période 1, le recul est toutefois encore peu important et la différence du nombre de patient notable. La différence est plus marquée pour les cas d'aggravation de COVID-19, mais le nombre de cas inclus dans la période 2 est très inférieur à la période à 1. Par ailleurs, le profil des médicaments est différent avec davantage des médicaments de type corticoïdes et autres immunosuppresseurs.

Parmi les nouveaux cas signalés figurent 2 nouveau cas concernant l'hydroxychloroquine prescrite au cours de la période 2, ne respectant pas les recommandations actuelles.

Nous retrouvons 4 nouveaux cas avec le Remdésivir concernant des effets indésirables majoritairement attendus (c'est-à-dire listés dans le résumé des caractéristiques du produit de ce médicament) sauf un cas de rhabdomyolyse mais pour lequel d'autres médicaments étaient suspectés. Ce cas suspecte en effet également le Tocilizumab et la Dexaméthasone. Cet effet indésirable n'est pas listé avec ces médicaments. Quelques cas de rhabdomyolyse chez des patients atteints de la COVID-19 ont été publiés^[2].

² Meegada S, Muppidi V, Wilkinson DC 3rd, Siddamreddy S, Katta SK. Coronavirus Disease 2019-Induced Rhabdomyolysis. *Cureus*. 2020;12(8):e10123. Published 2020 Aug 29. doi:10.7759/cureus.10123

Nous notons par ailleurs 4 cas supplémentaires d'effets indésirables liés à l'Azithromycine administrée sans hydroxychloroquine ou lopinavir/ritonavir pour traiter une COVID-19, dont trois dans la période 2. Les effets indésirables sont globalement attendus.

Enfin, la majorité des cas notifiés au cours de la période couverte par ce rapport concerne les corticoïdes utilisés dans le traitement de la Covid-19, et plus particulièrement la Dexaméthasone avec 27 cas supplémentaires, 3 cas la Méthylprednisolone et 1 cas avec la Prednisone, tous au cours de la période 2.

Les cas concernant la dexaméthasone et la prednisone sont majoritairement des hyperglycémies, avec un total de 27 cas avec la dexaméthasone. Tous proviennent d'un même CRPV en lien avec le mode de recueil mis en place. Les hyperglycémies sont des effets indésirables attendus avec les corticoïdes. Dans la moitié des cas rapportés, l'effet est apparu chez des patients sans antécédent de diabète. La posologie était le plus souvent celle recommandée. L'évolution était très majoritairement favorable sauf dans deux cas : 1 diabète nécessitant un traitement oral à distance et un déséquilibre majeur d'un diabète préexistant ayant pu favoriser la dégradation de l'état général du patient et son décès. La gravité de ces effets indésirables est à surveiller.

5. CONCLUSION

Cette 17^{ème} analyse cumulative des cas issus des notifications faites au CRPV ne modifient pas les conclusions déjà portée lors des précédents rapports.

Il est noté une augmentation importante des cas notifiés avec la Dexaméthasone, concernant principalement des cas d'hyperglycémies, le plus souvent non grave. Tous proviennent d'un même CRPV. Cet effet est attendu avec ce type de molécule, mais la gravité potentielle est à surveiller.

Il convient par ailleurs de rester attentif aux mésusages au vu de cas d'effets indésirables graves liés à la prescription d'hydroxychloroquine encore signalés, médicament qui n'est pourtant plus recommandé depuis le mois de mai 2020.

La surveillance des effets indésirables déclarés chez les patients dans le contexte de pandémie à SARS-Cov2 et des mésusages en ambulatoire se poursuit.