

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année : 2023

THESE 2023 TOU3 2049

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

FREYCHE Chloé

LES IMPACTS DE LA PANDÉMIE DE COVID-19 SUR LA
DÉCLARATION DES CAS DE PHARMACOVIGILANCE ET
LES USAGES NON CONFORMES DE LA CEFTRIAXONE

Date de soutenance :
26 juin 2023

Directeur de thèse :
BOUCHENOT Sandrine

JURY

Président : ROUSSIN Anne
1^{er} assesseur : BOUCHENOT Sandrine
2^e assesseur : JOUANJUS Émilie

Personnel enseignant du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé au 20 février 2023

Professeurs Émérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A.	Pharmacie Galénique
(*)	Pharmacognosie
Mme VANSTEELANDT M.	Mathématiques
Mme WHITE-KONING M. (*)	

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique
Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de mes études et qui m'ont aidée lors de la rédaction de cette thèse.

Mes remerciements,

Aux membres du jury,

A Mme Anne Roussin pour avoir immédiatement accepté de présider ce jury de thèse. Je vous en suis profondément reconnaissante.

A Mme Sandrine Bouchenot, ma maîtresse d'apprentissage et directrice de thèse pour sa bienveillance, sa disponibilité et surtout ses précieux conseils pour la rédaction de mon mémoire et de ma thèse.

A Mme Émilie Jouanjus, pour avoir accepté de juger mon travail et pour l'intérêt que vous lui portez, mes sincères remerciements.

A mes collègues et anciens collègues,

A mes anciens collègues d'Universal Medica, pour m'avoir accueillie à bras ouverts durant un an. J'ai beaucoup appris à vos côtés et j'ai surtout trouvé de merveilleux collègues.

A mes collègues de l'ANSM, pour votre accueil et tous nos échanges qui nous apprennent un peu plus chaque jour.

A ma famille,

A mon père, de m'avoir permis de faire ces études et d'avoir toujours cru en moi, même si tu ne le montrais pas souvent. Merci pour ta patience, tu peux enfin voir le point final de cette longue aventure.

A mes grands-parents pour tout leur amour.

A la Freyche team et cette communication un peu bancal qui nous est propre, merci pour votre soutien infailible.

A André, Valérie, Vincent et Thomas, pour votre présence indéfectible en toutes circonstances.

A tous, d'être présents, de près ou de loin.

A mes amis et confrères pharmaciens,

A Julie, Valentin et Laurène pour avoir partagé nos années d'études, pour tous ces fou-rires et belles soirées qui ont fait paraître ces années plus douces. Une pensée toute particulière à Val, pour avoir été mon binôme de choc.

A Sophie F., pour m'avoir entraînée dans l'associatif et le national avec toi, et toutes nos aventures aux 4 coins de la France.

A Dédé et Elo, les paupiettes, sûrement parmi les plus belles rencontres que j'ai pu faire au national, pour toutes vos bêtises, il y en a trop pour les citer.

A mes amis et ex-colocataires, Nicolas, Yosra et Brice, pour les afterworks hebdomadaires en 5A, les repas maisons partagés, les Caravana, les apéros à Choisy-la-street, et autres traquenards.

A Elo (encore), pour ton aide dans la relecture de cette thèse.

A Kévin, pour tes nombreux conseils dans le traitement des données Excel (aka les macro) sans lesquels j'aurais sûrement terminé la rédaction de cette thèse en 2040. Merci pour ton soutien et ta bienveillance.

A mes amis,

A mes amis de toujours, Lucile, Marie C. et Jimmy, pour tout le chemin parcouru à vos côtés et votre amitié à toute épreuve (depuis le haut de nos 3 ans, c'est peu dire).

Aux petits chats et amis de longue date, Marie W., Camille, Émilie, Aurélie, Clémence et Thomas, pour tous ces bons moments et les heures passées à refaire le monde. Je me sens chanceuse de vous avoir à mes côtés.

A Sophie M., nos longues conversations et les moments partagés me sont très précieux.

A tous ceux présents aujourd'hui, je vous remercie d'être là en ce jour si particulier pour moi.

Table des matières

PERSONNEL ENSEIGNANT DU DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE LA FACULTE DE SANTE AU 20 FEVRIER 2023	- 1 -
REMERCIEMENTS	- 3 -
LISTE DES FIGURES	- 7 -
LISTE DES TABLEAUX	- 8 -
LISTE DES IMAGES	- 8 -
LISTE DES ABRÉVIATIONS	- 9 -
INTRODUCTION	- 11 -
CONTEXTE.....	- 11 -
LA CEFTRIAXONE : INDICATIONS, MODE D’ACTION ET USAGES	- 11 -
CONTEXTE EPIDEMIOLOGIQUE DE LA PANDEMIE DE SARS-CoV-2/COVID-19	- 13 -
ÉVOLUTION DE L’EPIDEMIE EN FRANCE.....	- 13 -
ÉVOLUTION DE L’EPIDEMIE EN ESPAGNE.....	- 15 -
DEFINITIONS	- 16 -
EFFET INDESIRABLE (EI)	- 16 -
CAS VALIDE ET NON VALIDE.....	- 16 -
MESUSAGE (MISUSE)	- 16 -
USAGE HORS AMM (OFF-LABEL USE).....	- 16 -
USAGE NON CONFORMES (UNC).....	- 16 -
METHODOLOGIE	- 17 -
RECUPERATION DES DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE EVerEPORT	- 17 -
OUTILS DE L’AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT (EMA, EUROPEAN MEDICINES AGENCY)	- 19 -
RECUPERATION DES DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE EVDAS	- 19 -
MEDDRA : TERMES SOC, HLT, HLT, PT, LLT ET REQUETES STANDARDISEES (SMQ)	- 20 -
ANALYSE DES DONNEES.....	- 21 -
RECHERCHE DANS LA LITTERATURE SCIENTIFIQUE.....	- 23 -
DESCRIPTION DES POPULATIONS ET EVOLUTION DU NOMBRE DE CAS	- 25 -
DESCRIPTION DES POPULATIONS FRANÇAISE ET ESPAGNOLE ISSUES D’EVerEPORT	- 25 -
DESCRIPTION DE LA POPULATION ISSUE D’EVDAS.....	- 25 -
ÉVOLUTION DU NOMBRE DE CAS DE PHARMACOVIGILANCE ISSUS D’EVerEPORT SUR LA PERIODE	- 26 -
CRITERES DE GRAVITE DES CAS.....	- 30 -
TYPES D’EVENEMENTS INDESIRABLES (SOC) SURVENUS SUR LA PERIODE	- 31 -
INDICATIONS (SOC) DE LA CEFTRIAXONE	- 35 -
ANALYSE DES UNC/OFF-LABEL USE DE LA CEFTRIAXONE	- 38 -
LES UNC/OFF-LABEL USE LIES A LA VOIE D’ADMINISTRATION	- 40 -
LES UNC/OFF-LABEL USE LIES AU COVID-19.....	- 41 -
DONNEES ISSUES D’EVDAS	- 43 -
CRITERES DE GRAVITE DES CAS	- 45 -
TYPES D’EI (TERMES SOC) SURVENUS SUR LA PERIODE	- 46 -
INDICATIONS (SOC) DE LA CEFTRIAXONE	- 48 -
DONNEES DE LA LITTERATURE SCIENTIFIQUE SUR L’USAGE DE LA CEFTRIAXONE DANS LE CADRE DU COVID-19	- 50 -

RESULTATS DE L'ANALYSE DE PUBMED	- 50 -
RECOMMANDATIONS EN DEBUT DE PANDEMIE	- 50 -
RECOMMANDATIONS DE LIMITATION DE L'USAGE POUR LIMITER LE RISQUE DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES	- 51 -
DONNEES DE CONSOMMATION DES ANTIBACTERIENS AU NIVEAU EUROPEEN	- 53 -
DISCUSSION	- 55 -
LIMITES	- 62 -
CONCLUSION	- 62 -
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	- 64 -
SERMENT DE GALIEN	- 68 -

Liste des figures

FIGURE 1: STRUCTURE CHIMIQUE DEVELOPPEE DE LA CEFTRIAXONE (2)	- 11 -
FIGURE 2: NOUVEAUX CAS FRANCE CONFIRMES QUOTIDIENS DE COVID-19 PAR MILLION DE PERSONNES (MOYENNE MOBILE SUR 7 JOURS) (13).....	- 14 -
FIGURE 3: ADMISSIONS HOSPITALIERES HEBDOMADAIRES EN FRANCE POUR LE COVID-19 PAR MILLION DE PERSONNES (13).....	- 14 -
FIGURE 4: NOUVEAUX CAS ESPAGNE CONFIRMES QUOTIDIENS DE COVID-19 PAR MILLION DE PERSONNES (MOYENNE MOBILE SUR 7 JOURS) (13).....	- 15 -
FIGURE 5: ADMISSIONS HOSPITALIERES HEBDOMADAIRES EN ESPAGNE POUR LE COVID-19 PAR MILLION DE PERSONNES (13).....	- 15 -
FIGURE 6 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE CAS CEFTRIAXONE FRANCE POUR LE LABORATOIRE REÇUS ET LEUR GRAVITE	- 27 -
FIGURE 7 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE CAS CEFTRIAXONE ESPAGNE POUR LE LABORATOIRE REÇUS ET LEUR GRAVITE	- 28 -
FIGURE 8: ÉVOLUTION DU NOMBRE DE CAS CEFTRIAXONE REÇUS POUR LES LABORATOIRES FRANÇAIS ET ESPAGNOL	- 29 -
FIGURE 9 : CAS DE PHARMACOVIGILANCE DONT UNC REÇUS POUR LE LABORATOIRE FRANÇAIS.....	- 38 -
FIGURE 10 : CAS DE PHARMACOVIGILANCE DONT OFF-LABEL USE REÇUS POUR LE LABORATOIRE ESPAGNOL	- 39 -
FIGURE 11 : POURCENTAGES D'UNC FRANCE ET OFF-LABEL USE ESPAGNE REÇUS POUR LA CEFTRIAXONE SUR LA PERIODE	- 40 -
FIGURE 12: CAS FRANCE D'UNC ET D'UNC LIES A LA VOIE D'ADMINISTRATION REÇUS.....	- 41 -
FIGURE 13: CAS FRANCE D'UNC ET D'UNC LIES AU COVID-19 REÇUS	- 42 -
FIGURE 14: CAS ESPAGNE D'OFF-LABEL USE ET D'OFF-LABEL USE LIES AU COVID-19 REÇUS.....	- 42 -
FIGURE 15 : NOMBRE DE CAS CEFTRIAXONE REÇUS SUR EVDAS ENTRE LE 1ER SEPTEMBRE 2019 ET LE 31 MARS 2021	- 43 -
FIGURE 16 : NOMBRE DE CAS CEFTRIAXONE FRANCE ISSUS D'EVDAS ENTRE LE 1ER SEPTEMBRE 2019 ET LE 31 MARS 2021	- 44 -
FIGURE 17 : NOMBRE DE CAS CEFTRIAXONE ESPAGNE ISSUS D'EVDAS ENTRE LE 1ER SEPTEMBRE 2019 ET LE 31 MARS 2021.....	- 44 -
FIGURE 18 : TENDANCE DE LA CONSOMMATION DU GROUPE ATC J01DD DANS LE SECTEUR HOSPITALIER EN FRANCE ET EN ESPAGNE DE 2017 A 2021 (EXPRIMEE EN DDD* POUR 1000 HABITANTS ET PAR JOUR) (38).....	- 54 -

Liste des tableaux

TABLEAU 1: POPULATION ISSUE DES CAS DE PHARMACOVIGILANCE CEFTRIAXONE FRANCE.....	- 25 -
TABLEAU 2 : POPULATION ISSUE DES CAS DE PHARMACOVIGILANCE CEFTRIAXONE ESPAGNE.....	- 25 -
TABLEAU 3: POPULATION ISSUE DES CAS DE PHARMACOVIGILANCE CEFTRIAXONE D'EVDAS	- 26 -
TABLEAU 4 : CRITERES DE GRAVITE DES CAS DE CEFTRIAXONE POUR LE LABORATOIRE FRANÇAIS ENTRE LE 1ER SEPTEMBRE 2019 ET LE 31 MARS 2021	- 30 -
TABLEAU 5 : CRITERES DE GRAVITE DES CAS DE CEFTRIAXONE POUR LE LABORATOIRE ESPAGNOL ENTRE LE 1ER SEPTEMBRE 2019 ET LE 31 MARS 2021	- 31 -
TABLEAU 6: TERMES SOC MEDDRA DES EVENEMENTS INDESIRABLES DECLARES POUR LA CEFTRIAXONE AUPRES DU LABORATOIRE FRANÇAIS ENTRE LE 1ER SEPTEMBRE 2019 ET LE 31 MARS 2021.....	- 33 -
TABLEAU 7 : TERMES SOC MEDDRA DES EVENEMENTS INDESIRABLES DECLARES POUR LA CEFTRIAXONE AUPRES DU LABORATOIRE ESPAGNOL ENTRE LE 1ER SEPTEMBRE 2019 ET LE 31 MARS 2021	- 34 -
TABLEAU 8 : TERMES SOC MEDDRA DES INDICATIONS DE LA CEFTRIAXONE DANS LES CAS DE PHARMACOVIGILANCE DECLARES AUPRES DU LABORATOIRE FRANÇAIS ENTRE LE 1ER SEPTEMBRE 2019 ET LE 31 MARS 2021	- 36 -
TABLEAU 9 : TERMES SOC MEDDRA DES INDICATIONS DE LA CEFTRIAXONE DANS LES CAS DE PHARMACOVIGILANCE DECLARES AUPRES DU LABORATOIRE ESPAGNOL ENTRE LE 1ER SEPTEMBRE 2019 ET LE 31 MARS 2021	- 37 -
TABLEAU 10 : CRITERES DE GRAVITE DES CAS DE CEFTRIAXONE ISSUS D'EVDAS ENTRE LE 1ER SEPTEMBRE 2019 ET LE 31 MARS 2021	- 45 -
TABLEAU 11 : TERMES SOC MEDDRA DES EVENEMENTS INDESIRABLES DECLARES POUR LA CEFTRIAXONE SUR EVDAS ENTRE LE 1ER SEPTEMBRE 2019 ET LE 31 MARS 2021	- 47 -
TABLEAU 12 : TERMES SOC MEDDRA DES INDICATIONS DE LA CEFTRIAXONE POUR LES CAS DE PHARMACOVIGILANCE ISSUS D'EVDAS ENTRE LE 1ER SEPTEMBRE 2019 ET LE 31 MARS 2021	- 49 -
TABLEAU 13 : SYNTHESE COMPARATIVE DES CAS DE PHARMACOVIGILANCE ISSUS DES 3 BASES DE DONNEES (LABORATOIRES FRANÇAIS ET ESPAGNOL ET EVDAS).....	- 61 -

Liste des images

IMAGE 1 : RECHERCHE AVANCEE DE LITTERATURE SCIENTIFIQUE DANS PUBMED (24).....	- 24 -
---	--------

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAC	Autorisation d'accès compassionnel
AAP	Autorisation d'accès précoce
AEMPS	Agence Espagnole des Médicaments et des Produits de Santé (<i>Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios</i>)
AIP	Autorisation d'importation parallèle
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé
ATC	Anatomique Thérapeutique Chimique
CHMP	Comité des Médicaments à usage Humain (<i>Committee for Medicinal Products for Human use</i>)
Covid-19	CoronaVirus Disease 2019
C3G	Céphalosporines de 3e génération
DCI	Dénomination commune internationale
DDD	Dose journalière définie (<i>Defined daily dose</i>)
ECDC	Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>)
EEE	Espace Économique Européen
EI	Effet indésirable
EMA	Agence Européenne du Médicament (<i>European Medicines Agency</i>)
ESAC	Surveillance européenne de la consommation d'antimicrobiens (<i>European Surveillance of Antimicrobial Consumption</i>)
HCSP	Haut Conseil de Santé Publique
HLGT	High-Level Group Terms
HLT	High-Level Terms
LLT	Lowest Level Terms

MedDRA	Dictionnaire Médical pour les Activités Règlementées (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé (WHO : <i>World Health Organization</i>)
PROA	Programme d'optimisation de l'usage des antimicrobiens (<i>Programas de Optimizacion del Uso de Antimicrobianos (AMSP : antimicrobial stewardship program)</i>)
PT	Preferred Term
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SEFH	Société Espagnole de pharmacie hospitalière (<i>Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria</i>)
SEI	Société Espagnole d'Immunologie (<i>Sociedad Española de Inmunología</i>)
SEIMC	Société Espagnole des Maladies infectieuses et de microbiologie clinique (<i>Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica</i>)
SEMPSPGS	Société Espagnole de médecine préventive, de santé publique et de gestion de la santé (<i>Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública y Gestión Sanitaria</i>)
SEPAR	Société Espagnole de Pneumologie et Chirurgie Thoracique (<i>Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica</i>)
SFAR	Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SF2H	Société Française d'Hygiène Hospitalière
SMQ	Standardized MedDRA Queries
SOC	System Organ Class
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
SPLF	Société de Pneumologie de Langue Française
UE	Union Européenne
UNC	Usage non conforme

INTRODUCTION

Contexte

Durant la pandémie de Covid-19, les antibiotiques comme la ceftriaxone ont été utilisés dans le traitement de certains symptômes de la Covid-19. Dans le cadre de cet usage, un signal potentiel de pharmacovigilance a été détecté, nécessitant des investigations supplémentaires pour valider ou invalider ce signal de sécurité.

Dans ce cadre-là, nous nous sommes intéressés à l'utilisation de la ceftriaxone en France et en Espagne afin d'analyser l'évolution dans le temps de l'usage de cet antibiotique en se focalisant plus particulièrement sur sa voie d'administration et son indication. L'objectif de cette analyse est de voir les impacts de la pandémie de Covid-19 sur la déclaration des cas de pharmacovigilance et les usages non-conformes de la ceftriaxone.

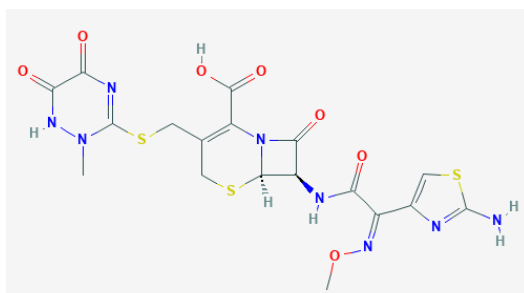


Figure 1: structure chimique développée de la ceftriaxone (2)

La ceftriaxone : indications, mode d'action et usages

La ceftriaxone est un antibiotique appartenant à la famille des β -lactamines. Il s'agit d'une céphalosporine de 3^e génération (C3G). Cette substance active est semi-synthétique et sa structure chimique, représentée dans la Figure 1, lui permet d'être résistante aux β -lactamases, enzymes produites par certaines bactéries et responsables de résistances aux antibiotiques de la famille des β -lactamines.

Le mécanisme d'action de cette famille d'antibiotique est l'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne (1).

C'est un antibiotique à large spectre d'action, agissant à la fois sur des bactéries aérobies Gram + (dont le *Staphylococcus méti-S* et le *Streptococcus pneumoniae*) et Gram – (dont *enterobacter*, *Haemophilus influenzae*) mais aussi certaines bactéries anaérobies (dont *Clostridium perfringens*).

La ceftriaxone peut être administrée par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée.

Elle appartient à la classe Anatomique Thérapeutique Chimique (ATC) J01 que sont les antibiotiques à usage systémique (2), et plus précisément à la classe J01DD qui correspond aux céphalosporines de 3^e génération.

Cette molécule est indiquée dans la prise en charge des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant, y compris le nouveau-né né à terme et ce, à partir de la naissance : méningite bactérienne, pneumonie communautaire, pneumonie nosocomiale, otite moyenne aiguë, infections intra-abdominales, infections urinaires compliquées (pyélonéphrite incluse), infections des os et des articulations, infections compliquées de la peau et des tissus mous, gonorrhée, syphilis, endocardite bactérienne (3).

Elle peut aussi être utilisée dans le traitement :

- Des poussées aiguës de bronchopneumopathie chronique obstructive chez l'adulte,
- De la maladie de Lyme disséminée (en phase précoce et phase tardive) chez l'adulte et l'enfant, y compris chez le nouveau-né à partir de l'âge de 15 jours,
- En prophylaxie préopératoire des infections du site opératoire,
- Pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée,
- Dans le traitement des patients présentant une bactériémie associée ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées ci-dessus.

Le 21 mars 2014, le Comité des Médicaments à usage Humain (CHMP : *Committe for Medicinal Products for Human use*) a souhaité harmoniser les recommandations relatives à l'usage de Rocephin® et les noms commerciaux associés. En effet, les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) déposées par différents laboratoires ont de nombreuses différences notamment entre États membres de l'Union Européenne (3,4). Suite aux décisions du CHMP, la ceftriaxone doit être administrée par injection intraveineuse sur une période de 5 minutes ou par perfusion intraveineuse en 30 minutes minimum ou bien par injection intramusculaire profonde (3). La voie d'administration sous-cutanée n'est plus autorisée car elle est susceptible de provoquer des effets indésirables (EI) au site d'injection (type érythème, rash, douleurs, œdème et, rarement, des nécroses). Cependant, la ceftriaxone peut être encore administrée par cette voie dans certaines situations si le clinicien juge le rapport bénéfice/risque positif. Il s'agit d'une pratique en dehors du cadre de l'AMM (4,5).

Contexte épidémiologique de la pandémie de SARS-CoV-2/Covid-19

Le SARS-CoV-2 est un virus appartenant à la famille des coronavirus qui provoque un syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS). Il est responsable de la maladie Covid-19 (COroNaVirus Disease 2019) (6).

Les principaux symptômes de l'infection par la Covid-19 sont la fièvre ou sensation de fièvre, des signes respiratoires, comme une toux, un essoufflement ou une sensation d'oppression dans la poitrine, des maux de tête, des courbatures, une fatigue inhabituelle, une perte brutale de l'odorat (sans obstruction nasale), une disparition totale du goût, ou une diarrhée.

Dans les formes plus graves, il peut y avoir des difficultés respiratoires pouvant mener jusqu'à une hospitalisation en réanimation voire au décès (7).

L'origine du SARS-CoV-2 n'est pas encore totalement élucidée. Les coronavirus sont fréquents chez certains animaux mais sont transmis à l'Homme seulement de manière exceptionnelle. Ce virus a franchi la barrière d'espèce pour infecter l'Homme mais l'espèce à l'origine de cette transmission est encore inconnue (il pourrait y avoir un hôte intermédiaire) (6,8,9).

Les premiers cas déclarés de la maladie due à ce virus à transmission aéroportée sont apparus en Chine, provoquant une épidémie, qui s'est ensuite propagée en Europe, dont en France et en Espagne, puis dans de très nombreux pays à travers le monde, provoquant la pandémie que l'on connaît aujourd'hui (9).

Évolution de l'épidémie en France

En France, depuis le 10 janvier 2020, un dispositif de surveillance du Covid-19 a été mis en place par les autorités sanitaires. Ce dispositif s'est adapté à l'évolution de la situation épidémique à partir de mars 2020 pour permettre notamment de mesurer l'évolution de l'épidémie à la fois en médecine de ville, dans les collectivités de personnes âgées et à l'hôpital (10,11). Santé Publique France est en charge de la collecte et publication de ces données de manière hebdomadaire (12).

Dans la Figure 2, on peut voir l'évolution du nombre de nouveaux cas de Covid-19 pour 1 million d'habitants entre le 6 février 2020 et le 2 juillet 2021¹ (13). On voit bien les différents pics de la pandémie et, notamment le premier de mars 2020.

La principale conséquence sur le système de santé a été l'augmentation du nombre d'hospitalisation et des patients admis en soins critiques (Figure 3).

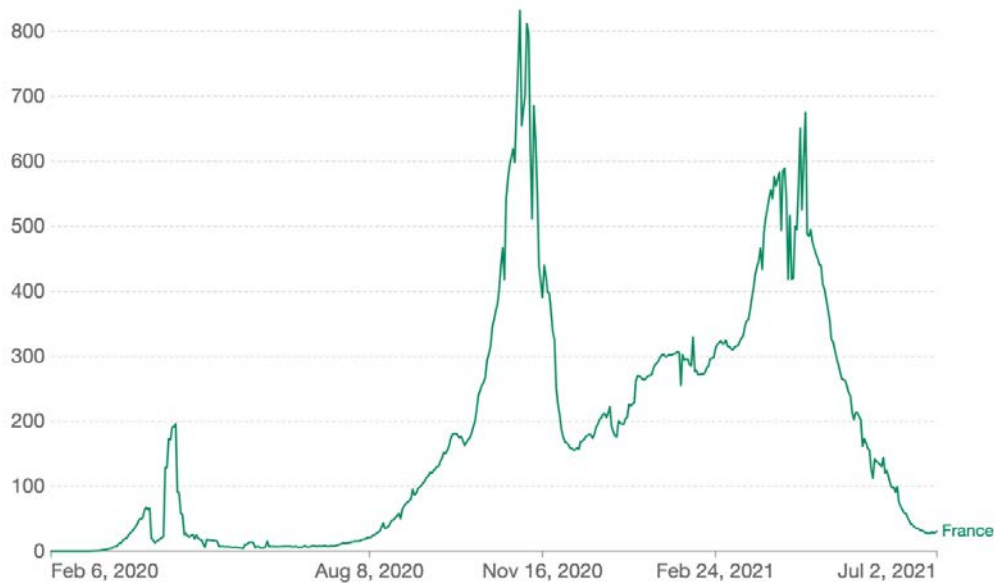


Figure 2: nouveaux cas France confirmés quotidiens de Covid-19 par million de personnes (moyenne mobile sur 7 jours) (13)

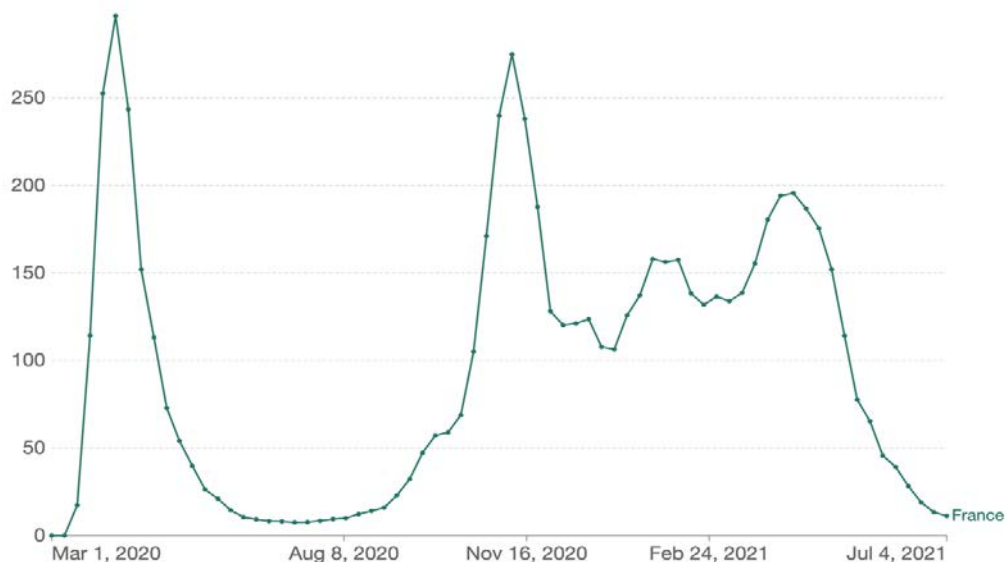


Figure 3: admissions hospitalières hebdomadaires en France pour le Covid-19 par million de personnes (13)

¹ Les données du nombre de nouveaux cas pour l'Espagne n'étant pas disponible avant la date du 6 février 2020, nous avons pris parti d'extraire les données sur des périodes identiques pour la France et l'Espagne, à partir de cette date (les données pour la France étant disponibles qu'à partir du 29/01/2020). Cependant, le nombre de nouveaux cas confirmés quotidiens de Covid-19 par million de personnes en France avant cette date était <0,01. La date de fin correspond à la date des dernières données disponibles au moment de l'extraction des données.

Évolution de l'épidémie en Espagne

En Espagne, sur la même période, il y a eu un nombre plus important de cas lors de la première vague en mars 2020 et un peu moins à l'automne 2020 (Figure 4) (13). En revanche, le pic hivernal a été plus important et plus précoce qu'en France.

Comme en France, on observe une augmentation des admissions à l'hôpital avec les différentes hausses de l'épidémie (Figure 5).

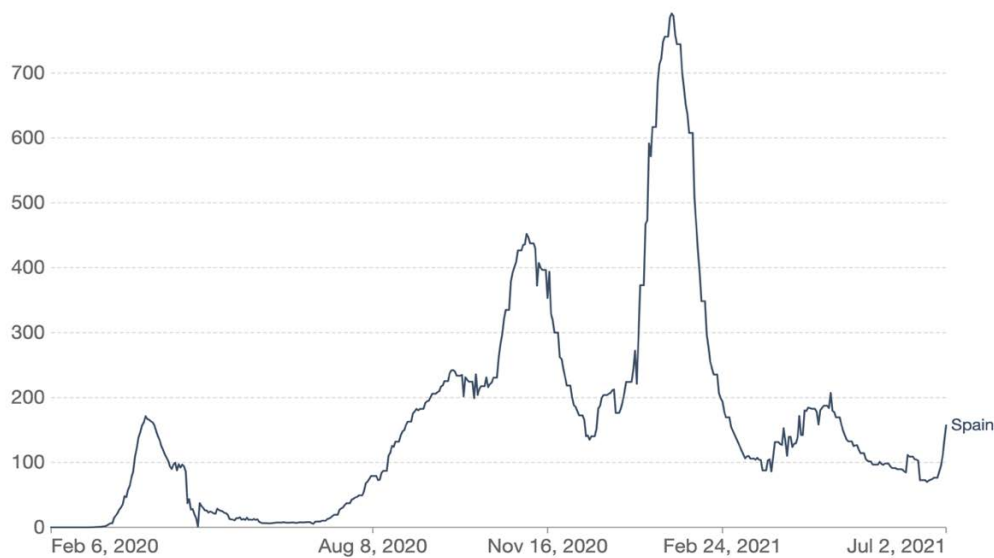


Figure 4: nouveaux cas Espagne confirmés quotidiens de COVID-19 par million de personnes (moyenne mobile sur 7 jours) (13)

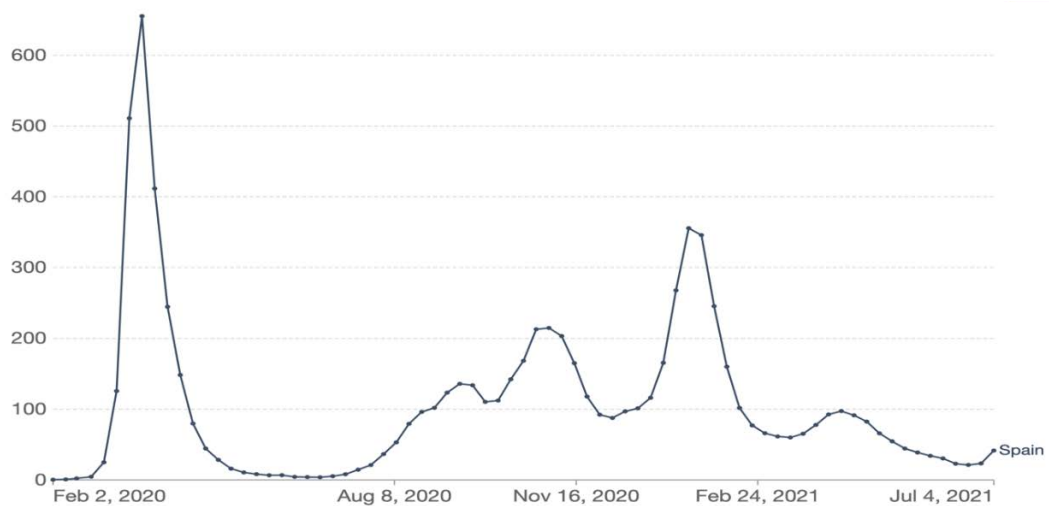


Figure 5: admissions hospitalières hebdomadaires en Espagne pour le Covid-19 par million de personnes (13)

Définitions

Effet indésirable (EI)

Un EI est une « réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament y compris en cas d'usage hors AMM, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle. » (14,15).

Cas valide et non valide

Un cas de pharmacovigilance valide doit contenir les informations suivantes :

- Un déclarant identifiable
- Un patient identifiable
- Un ou des médicaments concernés
- La nature du ou des EI, ou de la situation particulière

Un cas est non valide quand il ne contient pas au moins une de ces informations (14).

Mésusage (*misuse*)

Le mésusage (*misuse*) est un usage intentionnel dans un but médical et inapproprié, non conforme aux termes de l'autorisation (AMM, autorisation d'accès précoce (AAP), autorisation d'importation parallèle (AIP)), de l'enregistrement ou d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques, (14,15).

Usage hors AMM (*off-label use*)

L'usage hors AMM (*off-label use*) est un usage non conforme à une autorisation (AMM, AAC, AIP) ou une AAC ou un enregistrement, intentionnel et approprié au regard des données acquises de la science (14,15).

Usage non conformes (UNC)

Les usages non conformes (UNC) correspondent à l'ensemble des usages non conformes à l'autorisation (14,15). Ils regroupent les situations de mésusage et d'usage hors-AMM.

Méthodologie

Récupération des données de pharmacovigilance eVeReport

Les données ont été extraites à partir de la base de données de pharmacovigilance eVeReport contenant les données des clients. Deux clients commercialisant de la ceftriaxone ont été sélectionnés : un commercialisant la ceftriaxone en France et un en Espagne.

Les exports ont été réalisés en filtrant sur le nom de famille du produit, la caractérisation du produit comme suspect ou en interaction ainsi que sur la date de première réception du cas (*Received date*). Les cas collectés ont été reçus sur la période allant du 01/09/2019 au 31/03/2021 ; date de clôture des données (date de point).

Cela permet que les cas sélectionnés soient tous contrôlés qualitativement et approuvés au moment de l'export réalisé le 16/06/2021 depuis eVeReport.

De plus, cette période permet de comparer les cas reçus durant l'épidémie sur une période de 13 mois.

En plus des filtres de sélection, nous avons choisi de retenir les données suivantes pour chacun des cas exportés :

- L'identifiant unique mondial (*Worldwide Unique ID*)
- Le type de déclaration (*Type of report*)
- Le type de situation spéciale associée au cas (*Special situation*)
- La date de réception de première information du cas (*Received date*) : filtre du 01/09/2019 jusqu'au 31/03/2021
- Les cas nullifiés (Nullification) ont été écartés.
- Données sur le patient : sexe (*Sex*), date de naissance (*Date of birth*), âge (*age*), unité d'âge (*Unit (age)*) et le groupe d'âge (*Patient age group (as per reporter)*)
- Le critère de gravité du cas (*Case seriousness criteria*)
- Le narratif du cas (*Case narrative*)
- Les antécédents médicaux du patient en LLT (*Medical history (LLT)*) et s'ils continuent (*Continuing*) au moment de la dernière information reçue sur le cas
- Les effets rapportés :
 - o Les effets tels que rapportés par le déclarant (*Reaction as reported by primary source in native language*)
 - o Les effets selon le codage MedDRA LLT, PT et SOC (*Reaction in MedDRA terminology : LLT, PT, SOC*)
- L'évolution des événements (*Outcome of reaction-event at the time of last observation*)
- Les critères de gravité de la réaction (*Reaction seriousness criteria*)
- Les produits incriminés :
 - o La caractérisation du rôle du produit : filtré sur les produits suspects et en interaction (*Suspect, interacting*). Les concomitants et non administrés (*concomitant, drug not administered*) n'ont pas été retenus.
 - o Le nom de famille du produit (*Product Family Name*) : filtre sur « ceftriaxone » pour le client dont le produit est commercialisé en France, « ceftriaxona » pour le client dont le produit est commercialisé en Espagne
- Informations supplémentaires sur le produit
 - o La voie d'administration (*Route of administration*)
 - o L'indication : telle que rapportée par le déclarant (*Indication as reported by the primary source*), et en codage MedDRA LLT et SOC ainsi que la version MedDRA utilisée (*Indication for use in the case LLT, SOC and Version*).

Outils de l'Agence Européenne du Médicament (EMA, *European Medicines Agency*)

L'EMA possède la base de données Eudravigilance (module post-marketing) qui regroupe les cas de pharmacovigilance non graves survenus principalement dans l'Espace Économique Européen (EEE), les cas graves mondiaux issus de laboratoires ayant une AMM au sein de l'EEE, ainsi que les cas non graves et graves issus de la littérature (16).

Eudravigilance comporte différents modules dont EudraVigilance WEB (EVWEB) et EudraVigilance Data Analysis System (EVDAS) (17).

EVWEB est le portail permettant la déclaration des cas de pharmacovigilance de manière conforme aux normes en vigueur, notamment pour les structures ne disposant pas de portail de type « Gateway ». Il permet aussi de rechercher, identifier et récupérer les cas de pharmacovigilance déclarés à l'EMA via l'outil ICSR Download.

EVDAS est le système d'analyse des données de l'EMA. Il permet de récupérer et analyser les données de sécurité collectées dans EudraVigilance afin de réaliser la détection de signaux.

Récupération des données de pharmacovigilance EVDAS

D'autre part, nous avons récupéré et analysé les cas de pharmacovigilance associés à la ceftriaxone via le module EVDAS d'EudraVigilance.

Nous avons interrogé la base en filtrant sur le nom du produit en dénomination commune internationale (DCI) « ceftriaxone », la caractérisation du produit comme suspect ou en interaction, ainsi que sur la date de réception du cas (*receipt date*). Comme pour les données issues d'eVeReport, le filtre sur la date de réception du cas a été fait sur la période allant du 01/09/2019 au 31/03/2021.

Les données ont été collectées dans un tableau au format Excel sous la forme d'un line-listing contenant 1 cas de pharmacovigilance déclaré par ligne.

Pour chacun des cas, les données suivantes sont renseignées dans le tableau :

- L'identifiant local (*EU Local Number*)
- L'identifiant (*Worldwide Unique Case Identification*)
- La date de réception (*EV Gateway Receipt Date*)
- Le type de rapport (*Report type*) : déclaration spontanée ou littérature
- La qualification du premier déclarant (*Primary Source Qualification*)
- Le pays d'origine de la déclaration à des fins réglementaires (*Primary Source Country for Regulatory Purposes*)
- Les références de la littérature (*Literature Reference*)
- Le groupe d'âge du patient (*Patient Age Group (as per reporter)*)
- Le sexe du patient (*Patient Sex*)
- Le rapport parent-enfant (*Parent Child Report*)
- La liste des événements survenus (*Reaction List PT (Duration – Outcome – Seriousness)*)
- La liste des médicaments suspects ou en interaction avec le nom du produit, l'indication, l'action prise, la durée de la prise, la dose et la voie d'administration (*Suspect/Interacting Drug List (Drug Char – Indication PT – Action taken – [Duration – Dose – Route])*)
- Le formulaire ICSR (*ICSR Form*)

MedDRA : termes SOC, HLT, HLT, PT, LLT et requêtes standardisées (SMQ)

MedDRA, pour Dictionnaire Médical pour les Activités Réglementées (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), est un dictionnaire médical standardisé et disponible dans de nombreuses langues. Il est issu du Conseil International pour l'Harmonisation (ICH) des exigences techniques pour les produits pharmaceutiques à usage humain. Son but est de faciliter les échanges d'informations réglementaires concernant les produits à usage humain (18). Aujourd'hui, le MedDRA Maintenance and Support Services Organization (MSSO) assure la gestion et la maintenance du service (19).

Cet outil est reconnu par les autorités compétentes : l'agence nationale de la sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) pour la France, l'agence espagnole des médicaments et des produits de santé (*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*, AEMPS) et l'agence européenne du médicament (*European Medicines Agency*, EMA).

Il est utilisé et obligatoire pour le codage des cas de pharmacovigilance dans les bases de données. C'est pour cette raison que nous avons utilisé les termes MedDRA pour sélectionner les termes des événements indésirables ou des indications, en particulier celles et ceux associés à la Covid-19.

Le dictionnaire MedDRA est organisé en 5 niveaux hiérarchiques qui regroupent des termes plus ou moins proches (20).

Le SOC (*System Organ Class*) ou classe de système d'organes, est le niveau le plus élevé et le plus large. Il est ensuite divisé en HLT (*High-Level Terms*) ou termes de haut niveau, HLT (*High-Level Terms*) ou termes de haut niveau, PT (*Preferred terms*) ou termes préférés et LLT (*Lowest Level Terms*) ou termes de niveau le plus bas.

MedDRA publie des requêtes standardisées de termes MedDRA (SMQs : *Standardised MedDRA Queries*) regroupant des termes qui sont en général au niveau de PT. Ces termes portent sur une condition médicale définie ou un domaine d'intérêt. Ils peuvent concerner des signes, des symptômes, des diagnostics, des syndromes, des données de laboratoire, etc. Leur but est de faciliter l'identification de cas individuels potentiellement pertinents sur des sujets importants de pharmacovigilance pour la rédaction des rapports de sécurité (21).

En avril 2020, MedDRA a publié la SMQ « Covid-19 » qui a servi de base pour la sélection des termes associés à cette pathologie, aussi bien pour les cas issus de la base eVeReport que EVDAS. Pour cette analyse, nous avons utilisé la version 24.1 actualisée en mars 2021 et disponible sur le site internet de MedDRA (22).

Analyse des données

Nous avons dans un premier temps décrit les populations de nos échantillons : l'âge moyen pour la France et l'Espagne, ainsi que les proportions de femmes et d'hommes et le pourcentage de chaque groupe d'âge pour les données issues d'EVDAS.

Contrairement à eVeReport, l'âge des patients n'est pas disponible dans les line-listings édités via EVDAS. C'est pourquoi nous avons utilisé le groupe d'âge.

Puis, nous avons analysé l'évolution du nombre de cas par mois jusqu'au 31/03/2021 pour la France et pour l'Espagne et nous avons comparé les différences d'évolution entre les deux pays. Pour chaque pays, nous avons plus particulièrement regardé le nombre de cas graves et leur

pourcentage par rapport à l'ensemble des cas ceftriaxone reçus et nous avons analysé les critères de gravité des cas graves déclarés.

Les termes de niveau SOC du dictionnaire MedDRA permettent de classer les EI par type d'organes concernés et d'avoir une vue d'ensemble le type d'évènements survenus. Aussi, nous avons regardé les termes de niveau SOC correspondants aux EI déclarés dans les cas de pharmacovigilance reçus sur la période pour les deux laboratoires, commercialisant la ceftriaxone, étudiés. Pour chaque SOC, nous avons regardé le nombre de cas dans lesquels le terme apparaissait ainsi que le nombre de fois où il apparaissait dans chaque cas de pharmacovigilance. Nous avons regardé le pourcentage de cas graves pour chaque SOC mais aussi la part de chaque terme par rapport au nombre total de termes listés comme EI.

De la même manière, nous nous sommes intéressés aux SOC utilisés pour les indications de la ceftriaxone pour les deux laboratoires. Nous les avons comparés avec les indications du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la ceftriaxone en France et en Espagne.

Par la suite, nous avons analysé l'évolution du nombre de cas d'usage non conforme (UNC) pour le laboratoire commercialisant en France et usages hors-AMM (*off-label use*) pour celui commercialisant en Espagne et avons comparé les résultats pour les 2 pays. Pour cela, nous avons dénombré les UNC/*off-label* reçus chaque mois entre le 01/09/2019 et le 31/03/2021 pour chacun des deux pays et analysé leurs augmentations et diminutions.

Nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux UNC/*off-label use* liés à l'administration sous-cutanée de la ceftriaxone ainsi que l'administration hors-AMM dans les indications du Covid-19 et regardé la part des UNC/*off-label use* liés à ces deux situations particulières pour chacune des sources de données. Pour sélectionner les indications du Covid-19, nous avons utilisé les termes du SMQ MedDRA.

D'autre part, pour mettre en perspective ces données avec une plus grande échelle, nous avons regardé l'évolution du nombre de cas issus d'EVDAS par mois entre le 01/09/2019 et le 31/03/2021. Nous avons aussi filtré sur les cas France et Espagne afin de comparer l'évolution avec les données issues d'eVeReport.

Le nombre de cas graves, leur pourcentage par rapport à l'ensemble des cas ceftriaxone reçus ainsi que les critères de gravité ont été analysés.

Comme pour les données issues des laboratoires, nous avons identifié les termes de niveau SOC pour chaque PT rapporté et regardé le nombre de cas dans lesquels le terme apparaissait et le

nombre de fois où il apparaissait. Nous avons aussi regardé le pourcentage de cas graves pour chaque terme de niveau SOC ainsi que la part de chaque terme par rapport au nombre total de SOC listés comme EI dans les cas de pharmacovigilance d'EVDAS.

Ensuite, nous avons comparé les termes SOC utilisés pour les indications de la ceftriaxone avec les indications du RCP de la ceftriaxone en France et en Espagne.

Recherche dans la littérature scientifique

Notre recherche s'est portée dans un premier temps sur les recommandations de prise en charge émises par les autorités compétentes (ANSM et AEMPS), le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP), le ministère de la santé espagnol, les organisations reconnues comme l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS ou *WHO : World Health Organization*) ou les sociétés savantes comme la SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation), la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française), la SF2H (Société Française d'Hygiène Hospitalière), la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF), la Société Espagnole des Maladies infectieuses et de microbiologie clinique (SEIMC : *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*), Société Espagnole d'immunologie (SEI : *Sociedad Española de Inmunología*) et la Société Espagnole de Pneumologie et Chirurgie Thoracique (SEPAR : *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica*).

Par la suite, nous avons effectué une revue de la littérature scientifique disponible en date du 21 octobre 2022. Pour cela, nous avons utilisé PubMed et EPI-PHARE.

PubMed est une base de données contenant des citations et résumés de la littérature biomédicale. Il permet de rechercher et identifier des articles de revues scientifiques et recense les liens sur lesquels ces articles sont disponibles, gratuitement ou non (23).

Afin de voir quelles étaient les connaissances scientifiques sur les cas d'usage de la ceftriaxone dans l'indication du Covid-19 ou ses conséquences, nous avons effectué une recherche d'articles scientifiques sur PubMed.

Pour cela, nous avons effectué une recherche simple avec les termes « **ceftriaxon** » et « **Covid-19** » associés tels que « **ceftriaxon*AND*Covid-19** », « **ceftriaxone*AND*Covid-19** » ou « **ceftriaxona*AND*Covid-19** ». D'autres recherches ont été effectuées avec les termes « **Covid-19*AND*treatment** ». Nous avons aussi utilisé les outils de recherche avancée de PubMed, PubMed Clinical Queries. Le terme recherché était

« **ceftriaxon** » avec un filtre prédéfini de PubMed sur la catégorie « *Covid-19* » et un filtre sur les traitements (« *treatment* ») comme sur l'Image 1 ci-dessous (24).

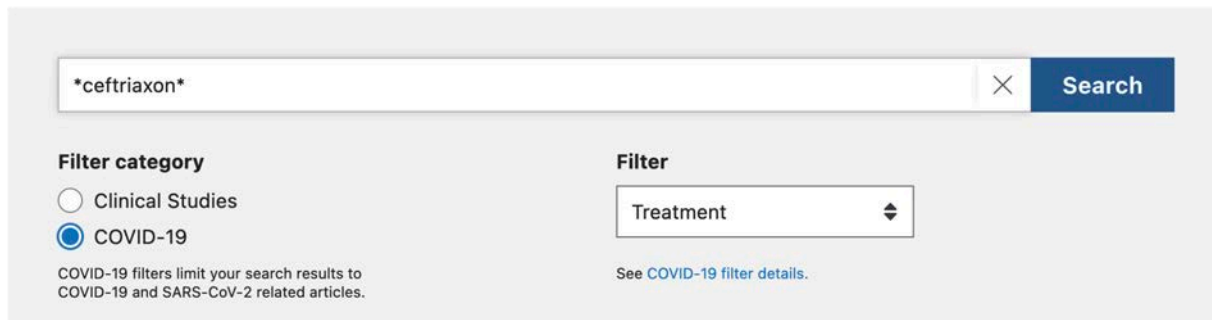


Image 1 : recherche avancée de littérature scientifique dans Pubmed (24)

Les articles sont retenus s'ils portent sur l'utilisation de la ceftriaxone dans le cadre du traitement du Covid-19 ou de certains de ses symptômes.

Enfin, nous avons recherché les données concernant l'usage hospitalier des médicaments au début et/ou durant la pandémie de Covid-19 en France et plus globalement au niveau Européen. EPI-PHARE est un groupement d'intérêt scientifique créé en 2018 par l'ANSM et la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM), en charge de la réalisation, du pilotage et la coordination d'études pharmaco-épidémiologiques à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS). Son rôle est d'apporter une expertise publique et indépendante en matière de sécurité sanitaire (25). Il a notamment publié des rapports sur la thématique du Covid-19, basés sur les données du SNDS et des articles scientifiques.

Pour l'usage des antibiotiques au niveau européen, nous avons consulté le système de surveillance européenne de la consommation d'antimicrobiens, l'ESAC (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption*), mis en place par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC ou *European Centre for Disease Prevention and Control*).

Description des populations et évolution du nombre de cas

Description des populations française et espagnole issues d'eVeReport

Depuis septembre 2019, pour les laboratoires étudiés, 288 patients ont présenté une situation relevant de la pharmacovigilance (cas valide et non valide) concernant la ceftriaxone en France et 181 en Espagne.

Décrites dans les Tableau 1 et Tableau 2, les populations issues des cas de pharmacovigilance ceftriaxone de France et d'Espagne présentent des différences. Le pourcentage de femmes est supérieur dans la population française (54,86% contre 36,46%) et il y a aussi une part plus faible de patients dont le sexe n'est pas connu (0,69% et 1,66%).

La population française est globalement plus âgée que la population espagnole (68,15 ans contre 60,31 ans). Cependant, les sujets de sexe inconnu sont plus jeunes que ceux de la population espagnole (54,70 ans contre 62 ans).

Sexe	Moyenne d'âge (années)	Pourcentage H/F
Femme	69,61	54,86%
Homme	66,87	44,44%
Inconnu	0,09	0,69%
Total général	68,15	100,00%

Tableau 1 : population issue des cas de pharmacovigilance ceftriaxone France

Sexe	Moyenne d'âge (années)	Pourcentage H/F
Femme	62,58	36,46%
Homme	59,49	61,88%
Inconnu	41,33	1,66%
Total général	60,31	100,00%

Tableau 2 : population issue des cas de pharmacovigilance ceftriaxone Espagne

Description de la population issue d'EVDAS

D'après les données issues d'EVDAS, 5120 patients ont présenté un cas de pharmacovigilance concernant la ceftriaxone en Europe entre le 1^{er} septembre 2019 et le 31 mars 2021.

Contrairement à eVeReport, l'âge des patients n'est pas disponible sur EVDAS. Nous nous sommes donc intéressés au groupe d'âge des patients pour cette population.

Cette dernière, décrite dans le Tableau 3, comprend une autant d'hommes (49,57%) que de femmes, contrairement aux populations issues des cas France et Espagne pour les laboratoires étudiés. 38,55% de la population sont des adultes (18-65 ans), 34,45% des personnes âgées (plus de 65 ans), 23,10% ont moins de 18 ans (population pédiatrique) et le groupe d'âge est inconnu pour 3,88% d'entre eux.

	Pourcentage de la population
Femme	47,77%
Adulte	19,28%
Inconnu	1,70%
Personne âgée	17,64%
Population pédiatrique	9,16%
Homme	49,57%
Adulte	19,02%
Inconnu	1,46%
Personne âgée	16,39%
Population pédiatrique	12,70%
Inconnu	2,66%
Adulte	0,25%
Inconnu	0,72%
Personne âgée	0,43%
Population pédiatrique	1,25%
Total général	100,00%

Tableau 3: population issue des cas de pharmacovigilance ceftriaxone d'EVDAS

Évolution du nombre de cas de pharmacovigilance issus d'eVeReport sur la période

Dans la Figure 6, on voit l'évolution du nombre de cas de pharmacovigilance France reçus par le laboratoire concernant la ceftriaxone. Le nombre de cas reçus chaque mois fluctue, il diminue en septembre 2020 puis une forte augmentation est observée entre octobre 2020 et février 2021. Quel que soit le mois, la majorité des cas reçus sont graves. En moyenne, 68,40% des cas reçus sont des cas graves.

Sur la période, 181 cas ceftriaxone ont été déclarés et collectés par le laboratoire espagnol. Les premiers cas ont été reçus fin 2019 avec un premier pic de déclaration en décembre 2019 (Figure 7).

Le nombre reçus chaque mois reste faible au début de 2020 puis il y a une forte augmentation débutant en mai 2020 jusqu'en août 2020. Deux autres pics de déclaration ont suivi, en octobre 2020 et janvier 2021, et un retour à un nombre de cas mensuel assez bas en février et mars 2021. 77,90% des cas déclarés sont graves. Au début du pic, la très grande majorité des cas est grave (97,67% en mai et 92,65% en juin) et la part baisse légèrement en juillet (73,91%).

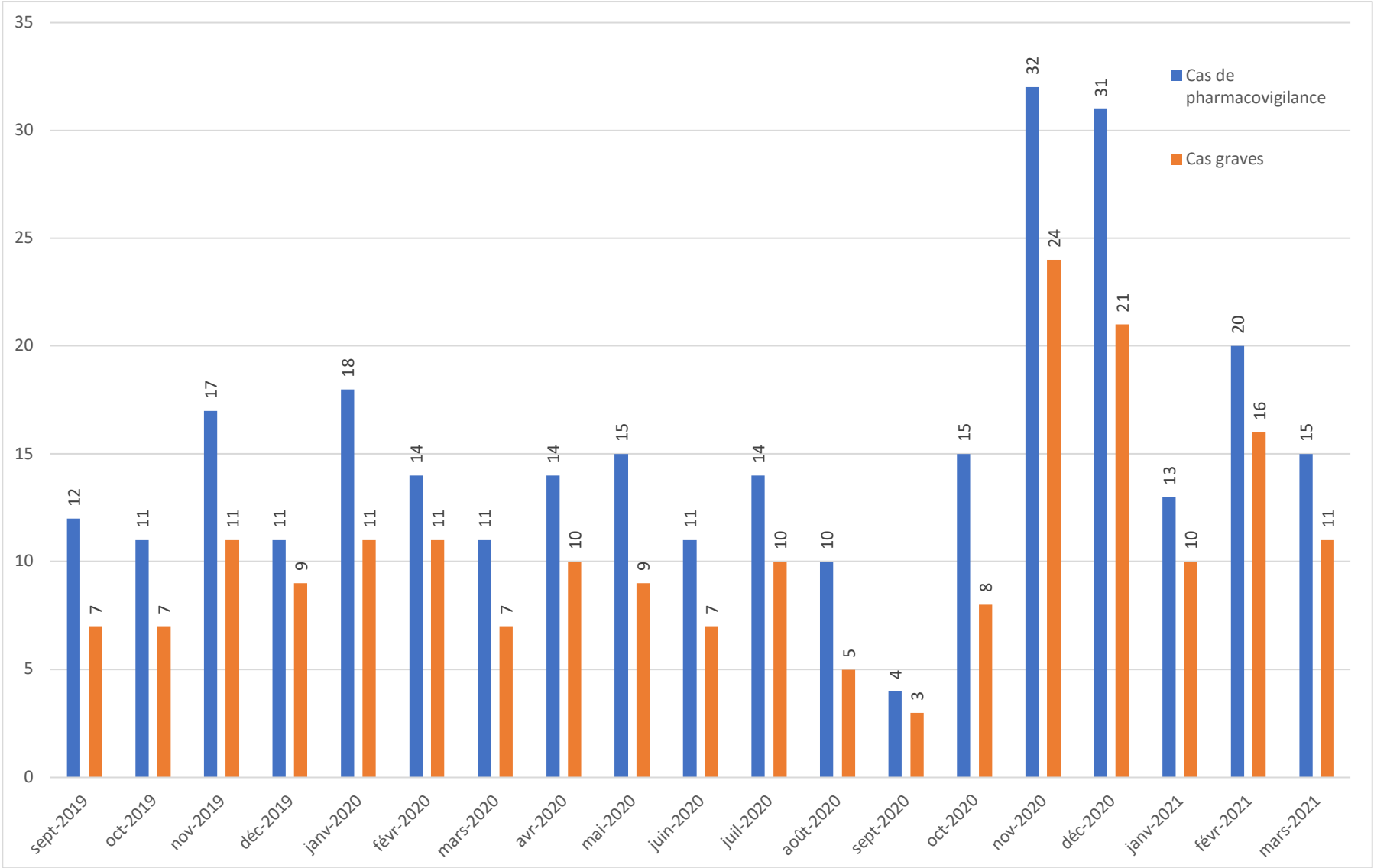


Figure 6 : évolution du nombre de cas ceftriaxone France pour le laboratoire reçu et leur gravité

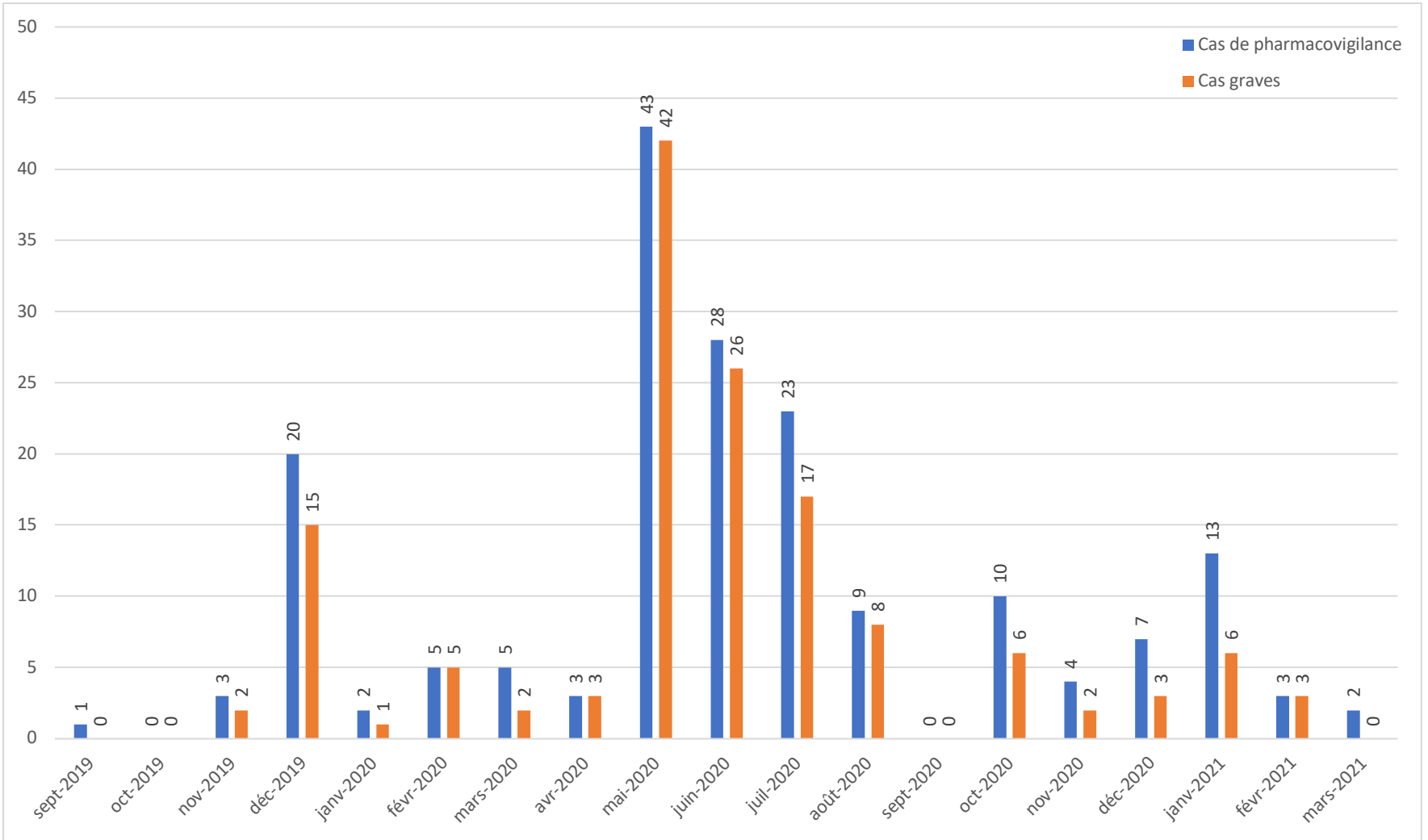


Figure 7 : évolution du nombre de cas ceftriaxone Espagne pour le laboratoire reçus et leur gravité

En superposant les cas de pharmacovigilance de ceftriaxone reçus par les laboratoires français et espagnol sur la période dans la Figure 8, on voit que le nombre de cas déclarés chaque mois est le plus souvent supérieur pour le laboratoire commercialisant la ceftriaxone en France à celui la commercialisant en Espagne.

En revanche, l'augmentation du nombre de cas lors de la première vague de l'épidémie de Covid-19 est bien plus marquée pour le laboratoire commercialisant en Espagne. Sur les mois de mai à juillet 2020, le nombre de cas déclarés pour le laboratoire commercialisant en Espagne est nettement supérieur à celui commercialisant en France. Entre septembre 2019 et avril 2020, il y a en moyenne 8,63² cas de plus déclarés mensuellement pour le laboratoire français comparé au laboratoire espagnol. Entre mai et août 2020, à l'inverse, 13,25² cas de plus ont été déclarés mensuellement en moyenne pour le laboratoire espagnol. A partir de septembre 2020, on retrouve à nouveau un nombre moyen de cas déclarés mensuellement supérieur pour le laboratoire français.

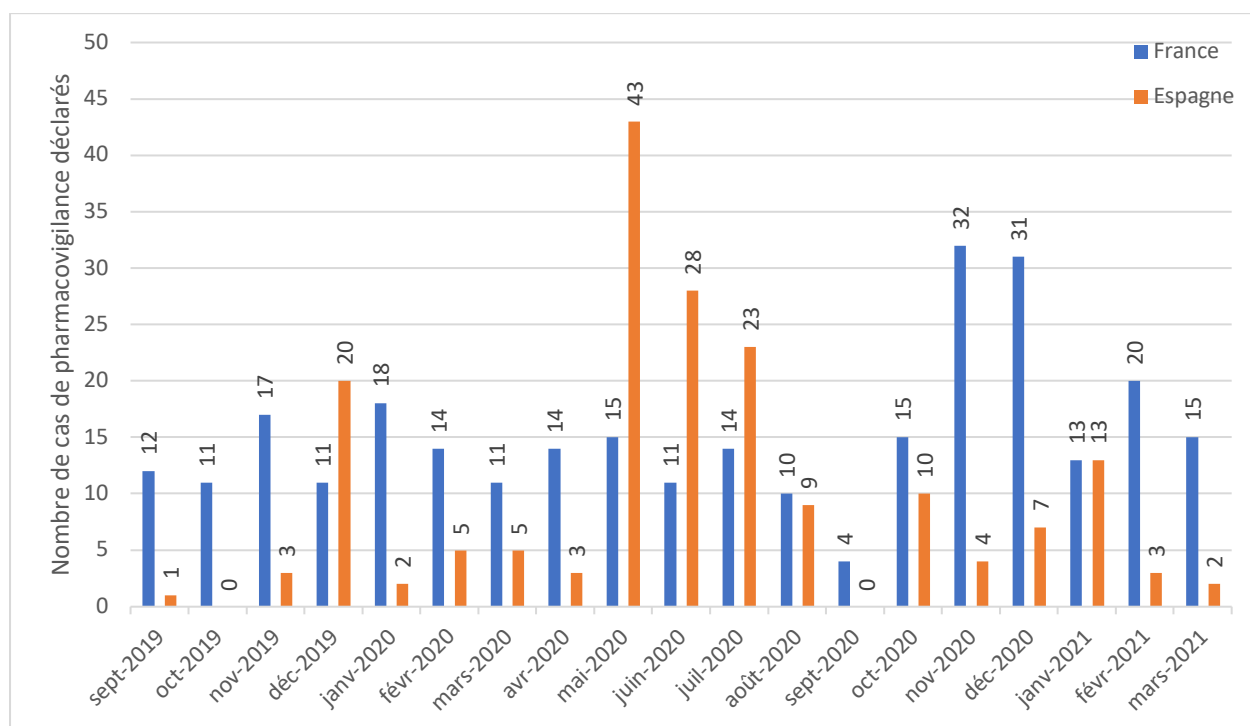


Figure 8: évolution du nombre de cas ceftriaxone reçus pour les laboratoires français et espagnol

²Cette moyenne a été obtenue par le calcul de la différence mensuelle entre le nombre de cas France et Espagne déclarés, divisée par le nombre de mois de la période (8 mois et 4 mois respectivement).

Critères de gravité des cas

Les critères de gravité d'un cas peuvent être le décès (*Death*), la mise en jeu du pronostic vital (*Life threatening*), l'hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation préexistante (*Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation*), une invalidité / incapacité persistante ou importante (*Persistent or significant Disability / Incapacity*), une autre condition médicale importante (*Other medically important condition*) ou une anomalie congénitale (*congenital anomaly*).

Nous avons analysé les critères de gravité pour les 197 cas graves reçus par le laboratoire commercialisant la ceftriaxone en France (Tableau 4). Le critère de gravité principal est *Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation préexistante*, présent dans 73,60% des cas graves (145 cas). Il y a ensuite le critère *Autre condition médicale importante* dans 21,83% des cas graves (43 cas), la *Mise en jeu du pronostic vital* dans 7,11% des cas graves (14 cas) et le *Décès* dans 4,57% des cas (9 cas). Le critère d'*Invalidité/ Incapacité persistante ou importante* lui ne représente que 1,52% des cas graves (3 cas).

Critères de gravité	Nombre de cas (%)
Décès	9 (4,57%)
Mise en jeu du pronostic vital	14 (7,11%)
Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation préexistante	145 (73,60%)
Invalidité / Incapacité persistante ou importante	3 (1,52%)
Anomalie congénitale	0 (0,00%)
Autre condition médicale importante	43 (21,83%)
Total	197 (68,40%)

Tableau 4 : critères de gravité des cas de ceftriaxone pour le laboratoire français entre le 1er septembre 2019 et le 31 mars 2021

Pour les critères de gravité des 141 cas graves reçus par le laboratoire commercialisant la ceftriaxone en Espagne (Tableau 5), le critère de gravité principal est *Autre condition médicale importante*, présent dans 65,25% des cas graves (92 cas). Il y a ensuite l'*Hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation préexistante* dans 32,62% des cas graves (46 cas) et la *Mise en jeu du pronostic vital* dans 4,96% des cas graves (7 cas). Le *Décès* lui ne représente que 2,84% des cas graves (4 cas).

Critères de gravité	Nombre de cas (%)
Décès	4 (2,84%)
Mise en jeu du pronostic vital	7 (4,96%)
Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation préexistante	46 (32,62%)
Invalidité / Incapacité persistante ou importante	0 (0,00%)
Anomalie congénitale	0 (0,00%)
Autre condition médicale importante	92 (65,25%)
Total	141 (77,90%)

Tableau 5 : critères de gravité des cas de ceftriaxone pour le laboratoire espagnol entre le 1er septembre 2019 et le 31 mars 2021

Types d'évènements indésirables (SOC) survenus sur la période

Le SOC du dictionnaire MedDRA permet de classer les évènements indésirables par type d'organes concernés et permet donc d'avoir une vue d'ensemble le type d'évènements survenus. Le dictionnaire MedDRA répertorie 29 SOC différents, présentés ci-après dans l'ordre international :

- Infections et infestations (*Infections and infestations*)
- Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) (*Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)*)
- Affections du système sanguin et lymphatique (*Blood and lymphatic system disorders*)
- Affections du système immunitaire (*Immune system disorders*)
- Affections endocriniennes (*Endocrine disorders*)
- Troubles du métabolisme et de la nutrition (*Metabolism and nutrition disorders*)
- Affections psychiatriques (*Psychiatric disorders*)
- Affections du système nerveux (*Nervous system disorders*)
- Affections oculaires (*Eye disorders*)
- Affections de l'oreille et du labyrinthe (*Ear and labyrinth disorders*)
- Affections cardiaques (*Cardiac disorders*)
- Affections vasculaires (*Vascular disorders*)
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*)
- Affections gastro-intestinales (*Gastrointestinal disorders*)
- Affections hépatobiliaires (*Hepatobiliary disorders*)
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané (*Skin and subcutaneous tissue disorders*)
- Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif (*Musculoskeletal and connective tissue disorders*)

- Affections du rein et des voies urinaires (*Renal and urinary disorders*)
- Affections gravidiques, puerpérales et périnatales (*Pregnancy, puerperium and perinatal conditions*)
- Affections des organes de reproduction et du sein (*Reproductive system and breast disorders*)
- Affections congénitales, familiales et génétiques (*Congenital, familial and genetic disorders*)
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (*General disorders and administration site conditions*)
- Investigations (*Investigations*)
- Lésions, intoxications et complications d'interventions (*Injury, poisoning and procedural complications*)
- Actes médicaux et chirurgicaux (*Surgical and medical procedures*)
- Caractéristiques socio-environnementales (*Social circumstances*)
- Problèmes de produit (*Product issues*)

Quand on s'intéresse aux SOC utilisés dans les cas de pharmacovigilance reçus pour le laboratoire commercialisant la ceftriaxone en France, entre le 1er septembre 2019 et le 31 mars 2021 (Tableau 6), on voit que celui des *affections de la peau et du tissu sous-cutané* est celui qui ressort le plus souvent ; 33,79% des PT appartiennent à cette classe. On retrouve ensuite les *affections du système sanguin et lymphatique*, qui représentent 18,26% des PT, et les *affections hépatobiliaires*, 8,22% des PT.

Pour ces 3 SOC, la majorité des cas sont graves et représentent respectivement 75,42%, 69,57% et 55,17% des cas appartenant à ce SOC.

Il est à noter que les PT appartenant au SOC des *affections de la peau et du tissu sous-cutané* sont retrouvés dans 40,97% des cas de pharmacovigilance reçus sur la période les *troubles du système sanguin et lymphatique* dans 23,96% des cas.

Termes SOC MedDRA	Nombre de cas avec ce SOC	Nombre de cas graves avec ce SOC (%)	Part des EI de ce SOC (vs autres EI)*
Infections et infestations	13	8 (61,54%)	3,42%
Affections du système sanguin et lymphatique	69	48 (69,57%)	18,26%
Affections du système immunitaire	18	12 (66,67%)	4,34%
Affections endocriniennes	1	0 (0,00%)	0,23%
Troubles du métabolisme et de la nutrition	2	2 (100,00%)	0,46%
Affections psychiatriques	5	2 (40,00%)	1,37%
Affections du système nerveux	16	9 (56,25%)	4,57%
Affections de l'oreille et du labyrinthe	2	1 (50,00%)	0,46%
Affections cardiaques	5	4 (80,00%)	1,14%
Affections vasculaires	6	4 (66,67%)	1,37%
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	4	2 (50,00%)	1,14%
Affections gastro-intestinales	17	11 (64,71%)	3,88%
Affections hépatobiliaires	29	16 (55,17%)	8,22%
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	118	89 (75,42%)	33,79%
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	4	0 (0,00%)	1,37%
Affections du rein et des voies urinaires	13	11 (84,62%)	3,42%
Affections congénitales, familiales et génétiques	1	0 (0,00%)	0,23%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	19	13 (68,42%)	5,02%
Investigations	14	9 (64,29%)	3,20%
Lésions, intoxications et complications d'interventions	11	9 (81,82%)	4,11%
Total	288	197 (68,4%)	100,00%

* Pour chaque cas de pharmacovigilance déclaré, plusieurs EI peuvent être renseignés et appartenir à des SOC différents ou identiques.

Tableau 6: termes SOC MedDRA des événements indésirables déclarés pour la ceftriaxone auprès du laboratoire français entre le 1er septembre 2019 et le 31 mars 2021

Les SOC utilisés dans les cas de pharmacovigilance reçus pour le laboratoire commercialisant la ceftriaxone en Espagne, sur la période (Tableau 7), on voit que ce sont les *affections hépatobiliaires* qui ressortent le plus souvent avec 30,65% des PT. On retrouve ensuite les *affections du système sanguin et lymphatique* et les *troubles des tissus cutanés et sous-cutanés* qui représentent chacun 10,73% des PT.

Pour ces 3 SOC aussi, la majorité des cas sont graves et représentent respectivement 96,10%, 62,50% et 56,52% des cas appartenant à ces SOC.

Il est à noter que les PT appartenant au SOC *des affections hépatobiliaires* sont retrouvés dans 42,54% des cas de pharmacovigilance reçus sur la période et *affections du système sanguin et lymphatique* dans 13,26% des cas.

Terme SOC MedDRA	Nombre de cas avec ce SOC	Nombre de cas graves (%)	Part des EI de ce SOC (vs autres EI) *
Infections et infestations	5	4 (80,00%)	1,92%
Affections du système sanguin et lymphatique	24	15 (62,50%)	10,73%
Affections du système immunitaire	4	2 (50,00%)	1,53%
Troubles du métabolisme et de la nutrition	11	10 (90,91%)	4,60%
Affections psychiatriques	4	4 (100,00%)	1,92%
Affections du système nerveux	4	3 (75,00%)	1,53%
Affections oculaires	2	1 (50,00%)	0,77%
Affections de l'oreille et du labyrinthe	2	2 (100,00%)	0,77%
Affections cardiaques	15	15 (100,00%)	6,51%
Affections vasculaires	1	1 (100,00%)	0,38%
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	1	1 (100,00%)	0,38%
Affections gastro-intestinales	20	14 (70,00%)	9,20%
Affections hépatobiliaires	77	74 (96,10%)	30,65%
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	23	13 (56,52%)	10,73%
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	2	2 (100,00%)	0,77%
Affections du rein et des voies urinaires	5	5 (100,00%)	1,92%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	16	11 (68,75%)	6,13%
Investigations	8	7 (87,50%)	3,45%
Lésions, intoxications et complications d'interventions	15	6 (40,00%)	6,13%
Total	181	141 (77,9%)	100,00%

* Pour chaque cas de pharmacovigilance déclaré, plusieurs EI peuvent être renseignés et appartenir à des SOC différents ou identiques.

Tableau 7 : termes SOC MedDRA des événements indésirables déclarés pour la ceftriaxone auprès du laboratoire espagnol entre le 1er septembre 2019 et le 31 mars 2021

Indications (SOC) de la ceftriaxone

Nous avons par la suite, regardé les termes SOC des indications de la ceftriaxone dans les cas de pharmacovigilance reçus sur la période pour le laboratoire commercialisant la ceftriaxone en France (Tableau 8). Il n'y a aucun cas pour lesquels l'indication n'est pas renseignée.

Les indications qui ressortent le plus sont les *infections et infestations* avec 64,01% des indications de la ceftriaxone dans les cas de pharmacovigilance (184 cas). Ensuite, il y a les *actes médicaux et chirurgicaux* qui représentent 14,53% des indications (42 cas) et les *affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* 10,03% des indications (29 cas).

Pour ces 3 SOC, la majorité des cas sont graves et représentent respectivement 71,74%, 54,76% et 68,97% des cas appartenant à ces SOC.

Il est à noter que les indications du SOC *infections et infestations* sont retrouvées dans 63,89% des cas de pharmacovigilance reçus sur la période.

Termes SOC MedDRA	Nombre de cas avec cette indication SOC	Nombre de cas graves avec ce SOC (%)	Part de cette indications (vs autres indications) *
Infections et infestations	184	132 (71,74%)	64,01%
Affections du système sanguin et lymphatique	1	0 (0,00%)	0,35%
Affections vasculaires	1	0 (0,00%)	0,35%
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	29	20 (68,97%)	10,03%
Affections gastro-intestinales	5	2 (40,00%)	1,73%
Affections hépatobiliaires	5	5 (100,00%)	1,73%
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	1	0 (0,00%)	0,35%
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	2	2 (100,00%)	0,69%
Affections du rein et des voies urinaires	1	1 (100,00%)	0,35%
Affections des organes de reproduction et du sein	3	2 (66,67%)	1,04%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	8	6 (75,00%)	2,77%
Investigations	3	3 (100,00%)	1,04%
Lésions, intoxications et complications d'interventions	3	1 (33,33%)	1,04%
Actes médicaux et chirurgicaux	42	23 (54,76%)	14,53%
Total	288	197 (68,40%)	100,00%

* Pour chaque cas, la ceftriaxone peut avoir une ou plusieurs indications.

Tableau 8 : termes SOC MedDRA des indications de la ceftriaxone dans les cas de pharmacovigilance déclarés auprès du laboratoire français entre le 1er septembre 2019 et le 31 mars 2021

L'indication la plus répandue demeure également celle des *infections et infestations* pour le laboratoire commercialisant en Espagne (79,45% des indications) (Tableau 9). On retrouve ensuite les *actes médicaux et chirurgicaux* dans 10,05% des indications. Les indications non renseignées quant à elles représentent 8,22% des indications (9,94% des cas n'ont pas d'indication renseignée). Les autres SOC sont faiblement représentés dans les indications (<1%).

Pour ces SOC, la majorité des cas sont graves et représentent respectivement 83,33% et 50,00% et 72,22% des cas dont l'indication n'est pas renseignée sont graves.

Comme pour les indications de la ceftriaxone des cas France, les indications du *SOC infections et infestations* sont retrouvées dans une grande majorité des cas déclarés (76,24%).

Termes SOC MedDRA	Nombre de cas avec cette indication SOC	Nombre de cas graves avec ce SOC (%)	Part de cette indications (vs autres indications) *
Infections et infestations	138	115 (83,33%)	79,45%
Affections gastro-intestinales	1	1 (100,00%)	0,46%
Affections des organes de reproduction et du sein	2	2 (100,00%)	0,91%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1	0 (0,00%)	0,46%
Lésions, intoxications et complications d'interventions	1	1 (100,00%)	0,46%
Actes médicaux et chirurgicaux	22	11 (50,00%)	10,05%
Non renseignée	18	13 (72,22%)	8,22%
Total	181	141 (78,14%)	100,00%

* Pour chaque cas, la ceftriaxone peut avoir une ou plusieurs indications.

Tableau 9 : termes SOC MedDRA des indications de la ceftriaxone dans les cas de pharmacovigilance déclarés auprès du laboratoire espagnol entre le 1er septembre 2019 et le 31 mars 2021

Analyse des UNC/off-label use de la ceftriaxone

Sur les 288 cas France reçus par le laboratoire depuis septembre 2019, 39 sont des UNC, soit 13,54% des cas totaux.

Sur la Figure 9, on observe un doublement des UNC en mai, juillet et août 2020, parallèlement à la première vague de l'épidémie de Covid-19, sans que le nombre de cas de pharmacovigilance pour la ceftriaxone n'augmente. Il y a ensuite, une diminution des UNC avec une nouvelle augmentation en novembre 2020 lors de la 2^e vague. Cependant, le nombre de cas de pharmacovigilance déclarés pour cet antibiotique double sur la même période. Le nombre d'UNC déclarés s'est à nouveau stabilisé par la suite avec une autre augmentation en mars 2021 et un retour à un nombre de cas de pharmacovigilance mensuel similaire à avant la pandémie.

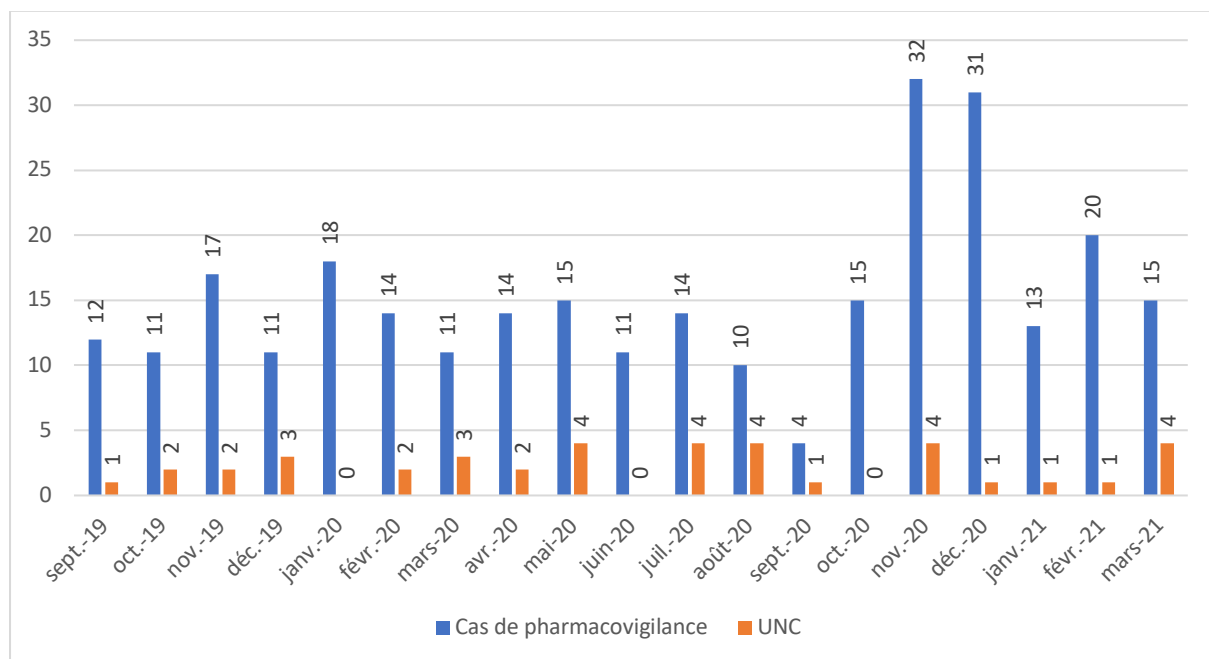


Figure 9 : cas de pharmacovigilance dont UNC reçus pour le laboratoire français

Sur les 181 cas Espagne reçus par le laboratoire depuis septembre 2019, 98 sont des *off-label use* soit 53,85% des cas totaux.

Les premiers *off-label use* Espagne ont été déclarés en mai 2020 et 78 ont été déclarés entre mai et juillet 2020, soit 78,79% des *off-label use* qui ont été déclarés pendant la première vague de l'épidémie de Covid-19.

Dans la Figure 10, on voit clairement un pic d'*off-label use* au début de l'épidémie, qui décroît puis chute à la fin de la première vague.

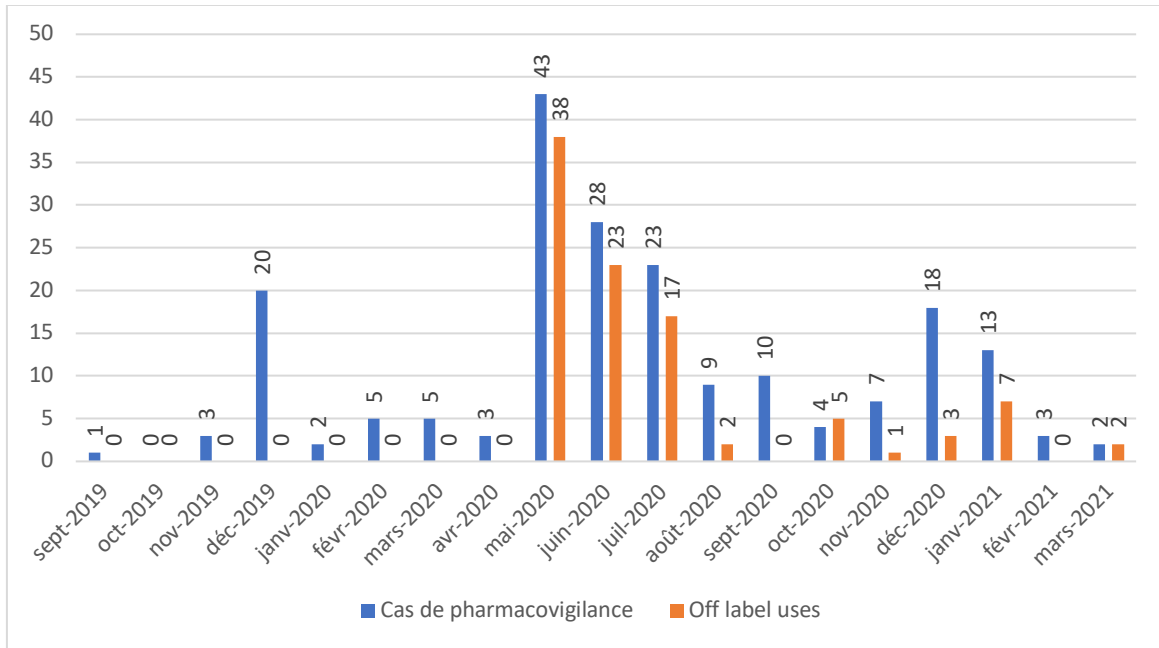


Figure 10 : cas de pharmacovigilance dont off-label use reçus pour le laboratoire espagnol

En comparant le pourcentage d'UNC reçus par le laboratoire français avec celui des off-label use reçus par le laboratoire espagnol pour la ceftriaxone, Figure 11, on voit que la part d'UNC reçus représente entre 0 et 40% des cas reçus mensuellement.

Les *off-label use* reçus par le laboratoire espagnol présentent une forte augmentation lors de la première vague de Covid-19 en passant de 0 à 88% des cas de pharmacovigilance reçus pour la ceftriaxone. Leur part chute à 22% avant de remonter en fin d'année 2020.

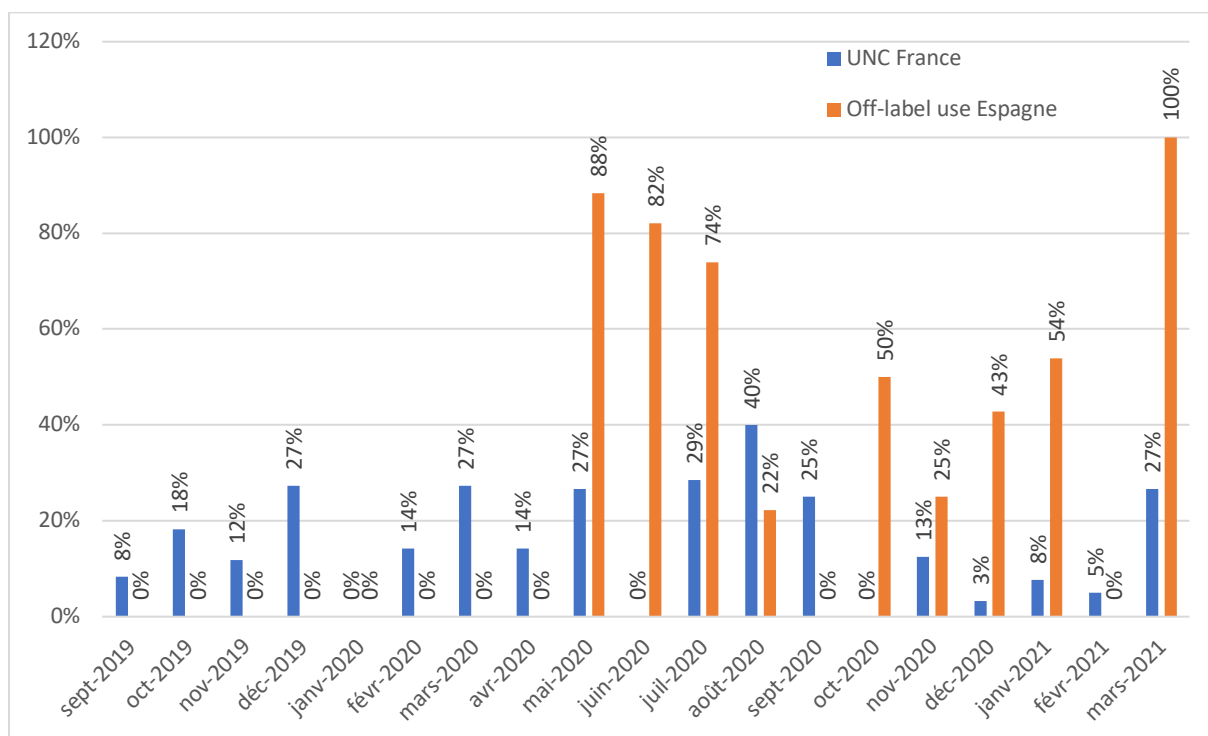


Figure 11 : pourcentages d'UNC France et Off-label use Espagne reçus pour la ceftriaxone sur la période

Les UNC/off-label use liés à la voie d'administration

Quand on s'intéresse plus particulièrement aux UNC liés à la voie d'administration sous-cutanée (Figure 12), on voit qu'ils concernent la majorité des cas d'UNC France reçus par le laboratoire. Sur les 39 UNC déclarés, 26 sont liés à une administration par voie sous-cutanée de la ceftriaxone, soit en moyenne 67% des UNC.

A l'automne 2019, parmi les 2 UNC reçus par le laboratoire commercialisant la ceftriaxone en France, 1 est lié à la voie d'administration sous-cutanée. En décembre, leur nombre augmente à 2 avant de baisser à nouveau. En mars 2020, les UNC liés à la voie d'administration sous-cutanée ré-augmentent et représentent la totalité des UNC reçus. Leur nombre diminue à nouveau en avril. Trois autres augmentations sont observées en mai, juillet et novembre 2020.

En Espagne, aucun des cas collectés par le laboratoire ne concerne une administration sous-cutanée de la ceftriaxone. 15 cas ont une voie d'administration inconnue ou non précisée.

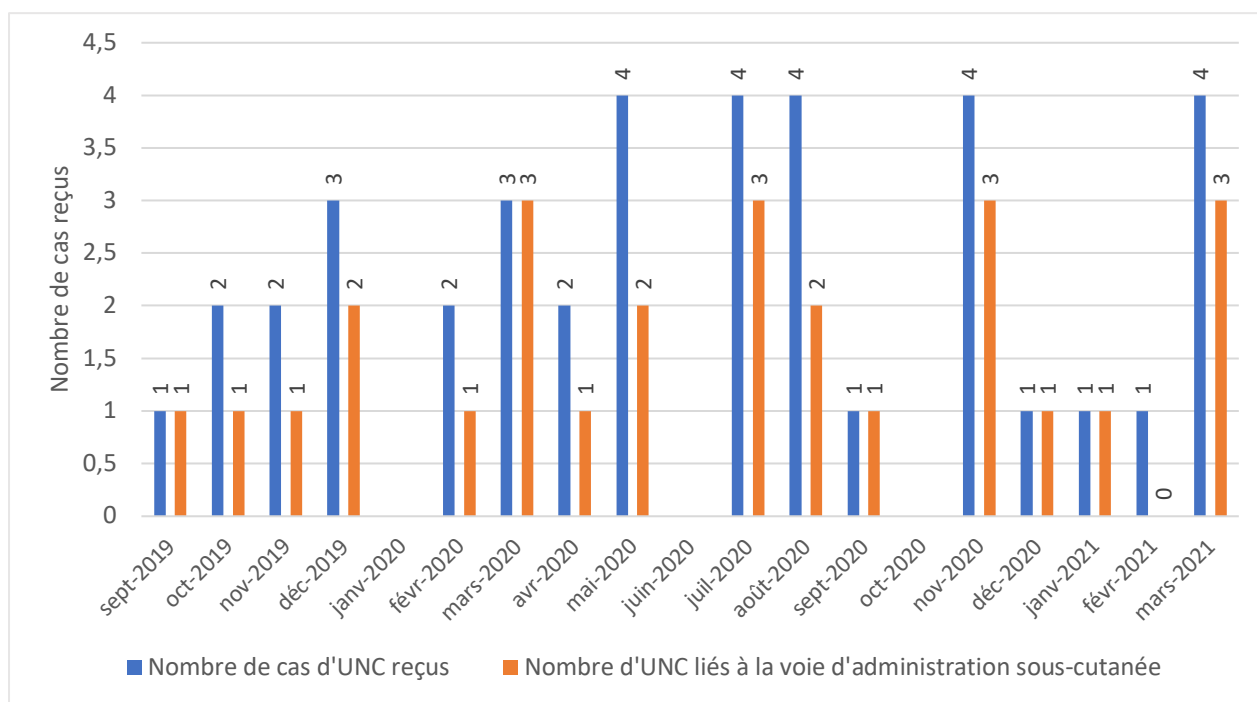


Figure 12: cas France d'UNC et d'UNC liés à la voie d'administration reçus

Les UNC/off-label use liés au Covid-19

Pour le laboratoire français, peu d'UNC sont liés à une indication de la ceftriaxone dans le traitement du Covid-19 (le SMQ « Covid-19 » MedDRA a été utilisé pour sélectionner les indications).

Seuls 17,94% des UNC (7 sur 39) sont liés à une indication Covid-19 (Figure 13). Ces cas ont été déclarés principalement pendant la première vague de la pandémie (en mai, juillet et août 2020).

En revanche, la quasi-totalité des *off-label use* Espagne reçus par le laboratoire sont liés au Covid-19 (96,93%) (Figure 14). 35 des 38 *off-label use* reçus en mai 2020 sont liés à une indication Covid-19, soit 92,11%.

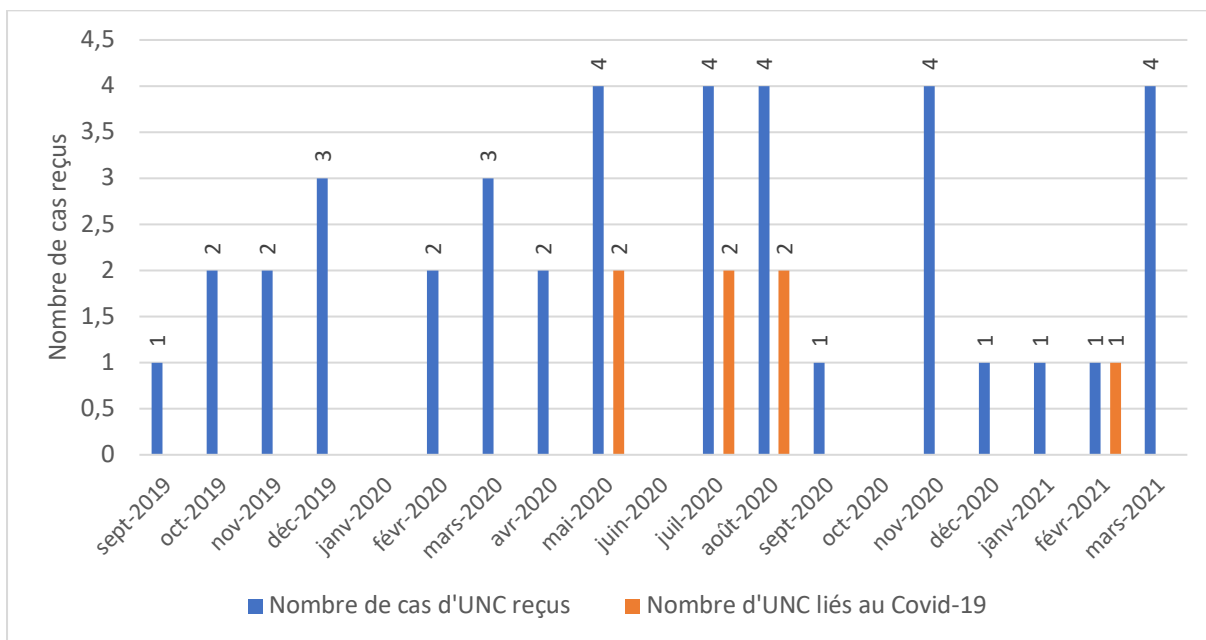


Figure 13: cas France d'UNC et d'UNC liés au Covid-19 reçus

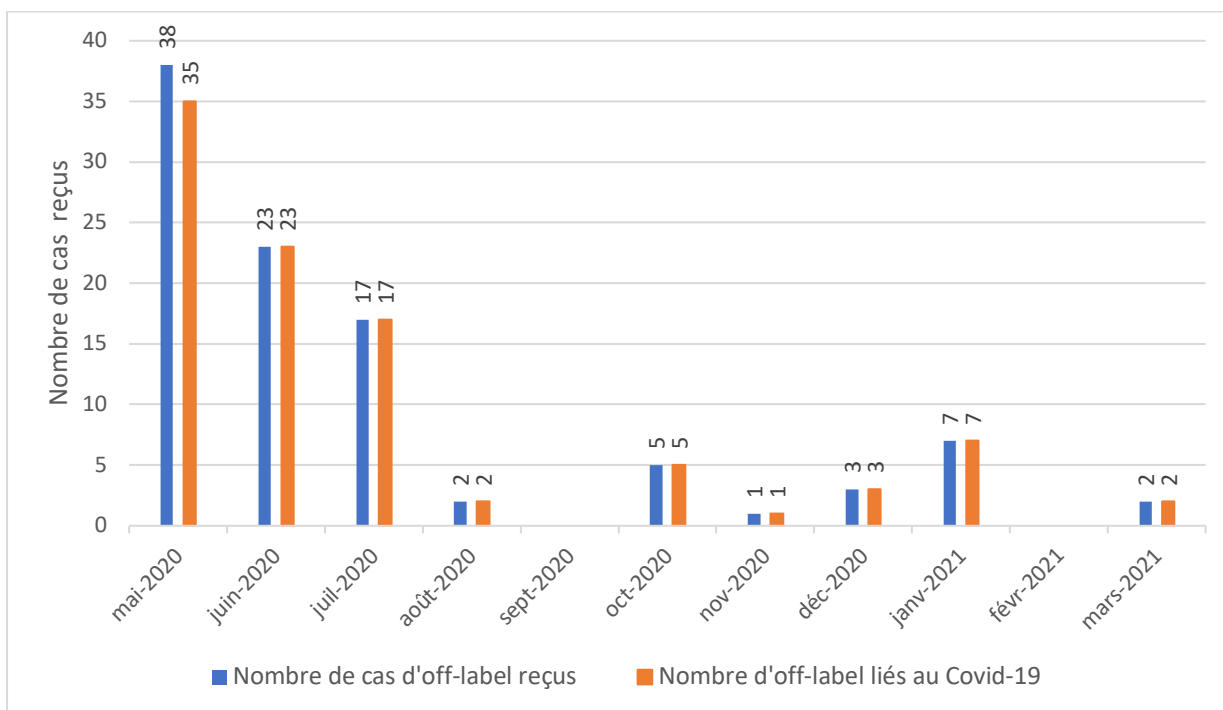


Figure 14: cas Espagne d'off-label use et d'off-label use liés au Covid-19 reçus

Données issues d'EVDAS

La base de données EVDAS nous a permis de collecter les cas de pharmacovigilance avec tous les produits contenant de la ceftriaxone, à la fois des princeps et des génériques, reçus sur la période en Europe.

Quand on regarde les 5120 cas de pharmacovigilance issus d'EVDAS reçus entre le 1^{er} septembre 2019 et le 31 mars 2021 (Figure 15), on voit une légère augmentation du nombre de cas à partir d'avril 2020. Par la suite, il y a une légère baisse au mois de juillet 2020 puis une nouvelle augmentation à l'automne avec un pic en décembre 2020 et enfin, une baisse en février 2021.

Au total, 5120 cas ceftriaxone ont été collectés sur la période et 84,73 % sont graves. 19 cas de pharmacovigilance sont associés à un EI du SMQ « Covid-19 ». Tous les termes retrouvés sont des termes exacts du SMQ « Covid-19 » (MedDRA SMQ Level 1 Narrow).

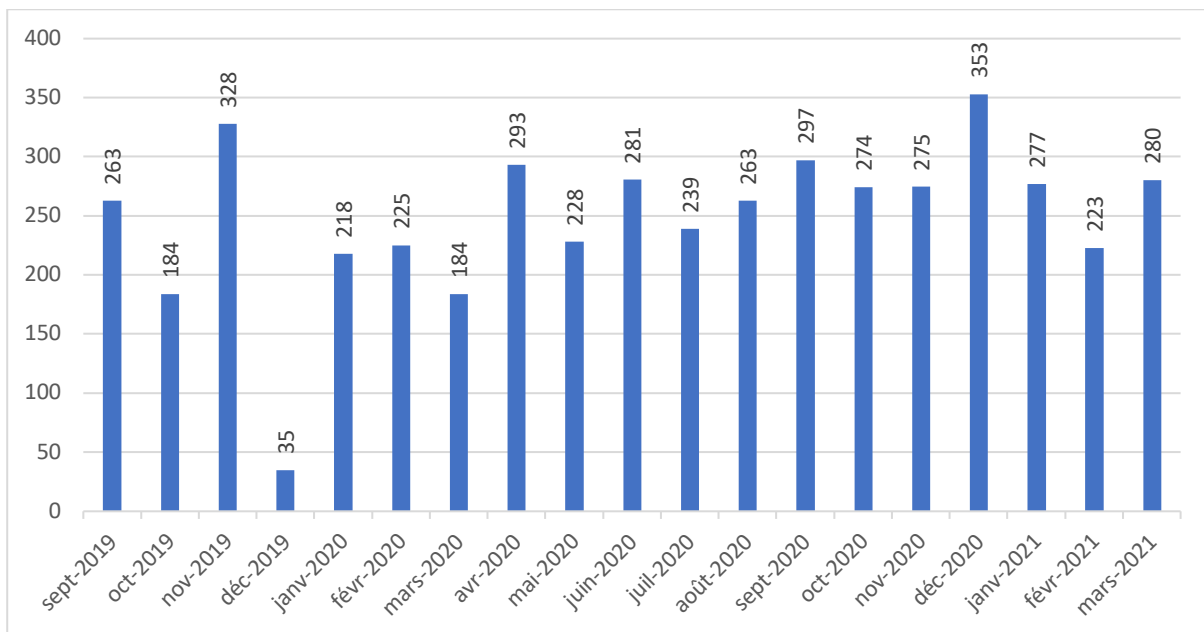


Figure 15 : nombre de cas ceftriaxone reçus sur EVDAS entre le 1^{er} septembre 2019 et le 31 mars 2021

En s'intéressant plus précisément aux cas ceftriaxone France issus d'EVDAS, on en dénombre 824 sur la même période (Figure 16). Il y a une augmentation du nombre de cas déclarés fin 2019 avec une forte baisse en janvier 2020, qui remonte en février et avril 2020 et diminue au début de l'été. On voit aussi une nette hausse en août 2020 puis une baisse progressive du nombre de cas.

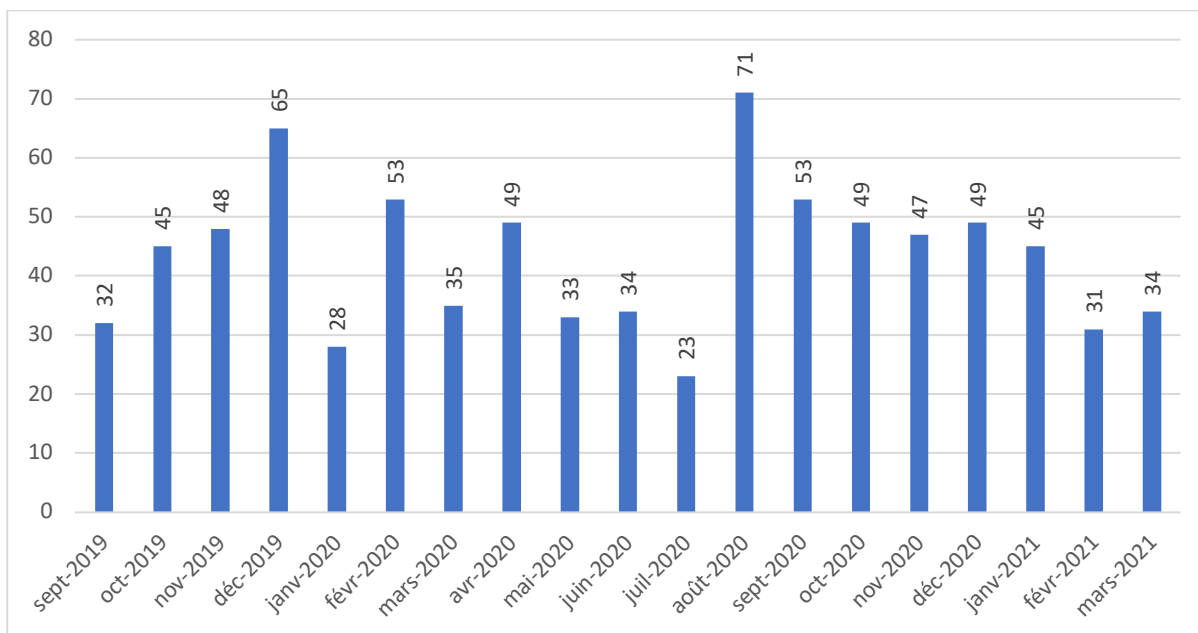


Figure 16 : nombre de cas ceftriaxone France issus d'EVDAS entre le 1er septembre 2019 et le 31 mars 2021

Le nombre de cas ceftriaxone Espagne issus d'EVDAS reçus dont on voit l'évolution sur la Figure 17 est plus faible : 217 au total. Il y a une forte augmentation de mars à juin 2020 suivie d'une baisse puis un nouveau pic en décembre 2020.

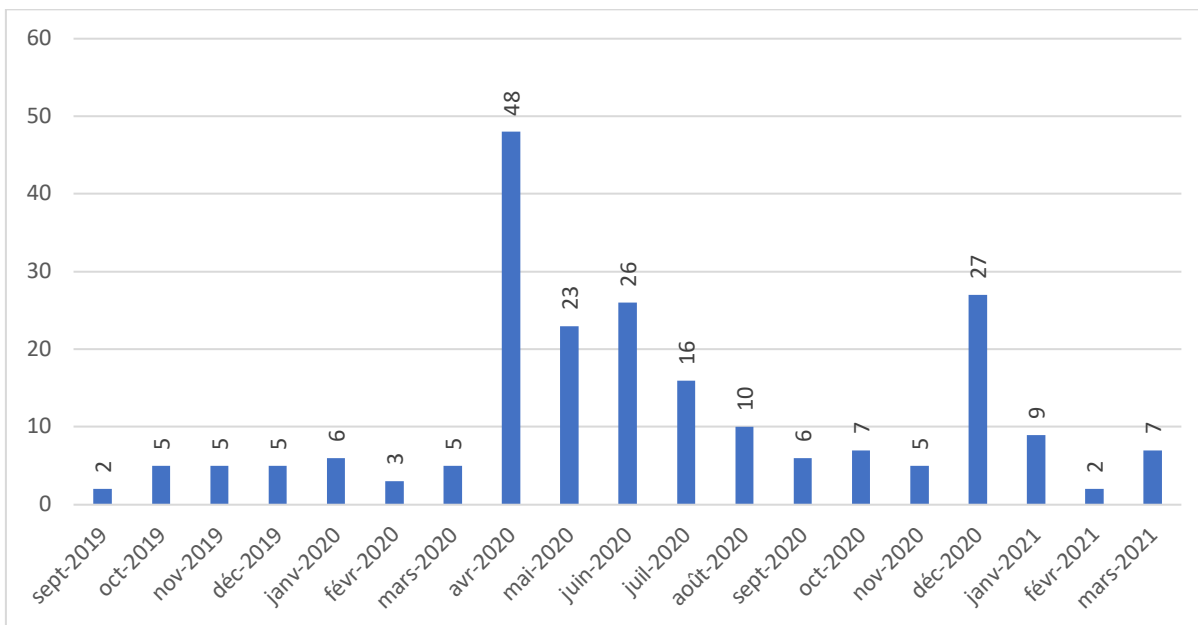


Figure 17 : nombre de cas ceftriaxone Espagne issus d'EVDAS entre le 1er septembre 2019 et le 31 mars 2021

Critères de gravité des cas

Parmi les cas issus de cette requête, seuls 782 cas sont non graves et 4338 sont graves (84,73%). Les cas graves contiennent, pour au moins un des EI, un critère de gravité énoncé précédemment : provoquant le décès (*result in death*), mise en jeu du pronostic vital (*life threatening*), provoque ou prolonge une hospitalisation (*caused/prolonged hospitalisation*), autre condition médicale importante (*other medically important condition*), invalidant (*disabling*) et anomalies congénitales (*congenital anomaly*).

Les critères de gravité pour les 4338 cas graves issus d'EVDAS sont indiqués dans le Tableau 10. Le critère de gravité principal est *Autre condition médicale importante*, présent dans 63,39% des cas (2750 cas). Il y a ensuite le critère *Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation préexistante* dans 36,56% des cas (1586 cas), la *Mise en jeu du pronostic vital* dans 9,22% des cas (400 cas) et le *Décès* dans 5,56% des cas (241 cas). Les critères d'*Invalidité/ Incapacité persistante ou importante* et d'*Anomalie congénitale* eux ne sont présents respectivement que dans 61 (1,98% des cas) et 16 cas (0,83% des cas).

Critère de gravité	Nombres de cas avec ce critère (%)
Décès	241 (5,56%)
Mise en jeu du pronostic vital	400 (9,22%)
Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation préexistante	1586 (36,56%)
Invalidité / Incapacité persistante ou importante	61 (1,98%)
Anomalie congénitale	16 (0,83%)
Autre condition médicale importante	2750 (63,39%)
Total	4338 (84,73%)

Tableau 10 : critères de gravité des cas de ceftriaxone issus d'EVDAS entre le 1er septembre 2019 et le 31 mars 2021

Types d'EI (termes SOC) survenus sur la période

Concernant les SOC utilisés dans les cas de pharmacovigilance reçus via EudraVigilance (module EVDAS), entre le 1er septembre 2019 et le 31 mars 2021 (Tableau 11), les types d'EI qui ressortent le plus appartiennent aux SOC des *affections de la peau et du tissu sous-cutané*, 24,54% des EI appartiennent à cette classe. On retrouve ensuite les *troubles généraux et anomalies au site d'administration*, qui représentent 10,76% des EI, et les *investigations*, 8,18% des EI.

Pour ces 3 SOC, la majorité des cas sont graves et représentent respectivement 80,35%, 87,02% et 91,95% des cas appartenant à ce SOC.

Il est à noter que les EI (PT) appartenant au SOC *des affections immunologiques* sont retrouvés dans plus de cas que ceux des *investigations* (661 contre 609 cas) mais sont moins présents en nombre total (671 contre 1021 fois). Ils représentent toutefois 5,37% des EI.

Si on regarde la part des cas dans lesquels les EI (PT) de chaque SOC sont présents, les EI du SOC *affections de la peau et du tissu sous-cutané* sont présents dans 42,05% des cas, ceux des *troubles généraux et anomalies au site d'administration* 18,36% des cas et les *investigations* dans 11,89% des cas.

Termes SOC MedDRA	Nombre de cas avec ce SOC	Nombre de cas graves avec ce SOC (%)	Part de ces EI (vs autres EI) *
Infections et infestations	449	423 (94,21%)	5,36%
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	16	15 (93,75%)	0,19%
Affections du système sanguin et lymphatique	536	482 (89,93%)	5,30%
Affections du système immunitaire	661	621 (93,95%)	5,37%
Affections endocriniennes	9	8 (88,89%)	0,10%
Troubles du métabolisme et de la nutrition	116	115 (99,14%)	1,19%
Affections psychiatriques	128	117 (91,41%)	1,38%
Affections du système nerveux	370	328 (88,65%)	4,24%
Affections oculaires	136	125 (91,91%)	1,29%
Affections de l'oreille et du labyrinthe	35	32 (91,43%)	0,29%
Affections cardiaques	197	195 (98,98%)	1,92%
Affections vasculaires	322	299 (92,86%)	2,91%
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	476	440 (92,44%)	5,81%
Affections gastro-intestinales	596	505 (84,73%)	7,40%
Affections hépatobiliaires	534	487 (91,20%)	5,12%
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	2153	1730 (80,35%)	24,54%
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	106	99 (93,40%)	1,29%
Affections du rein et des voies urinaires	178	174 (97,75%)	1,78%
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	58	54 (93,10%)	0,59%
Affections des organes de reproduction et du sein	15	11 (73,33%)	0,13%
Affections congénitales, familiales et génétiques	31	30 (96,77%)	0,28%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	940	818 (87,02%)	10,76%
Investigations	609	560 (91,95%)	8,18%
Lésions, intoxications et complications d'interventions	393	331 (84,22%)	4,13%
Actes médicaux et chirurgicaux	26	25 (96,15%)	0,26%
Caractéristiques socio-environnementales	14	13 (92,86%)	0,12%
Problèmes de produit	8	7 (87,50%)	0,06%
Total	5120	4338 (84,73%)	100,00%

* Pour chaque cas de pharmacovigilance déclaré, plusieurs EI peuvent être renseignés et appartenir à des SOC différents ou identiques.

Tableau 11 : termes SOC MedDRA des événements indésirables déclarés pour la ceftriaxone sur EVDAS entre le 1er septembre 2019 et le 31 mars 2021

Indications (SOC) de la ceftriaxone

Les termes SOC des indications de la ceftriaxone dans les cas de pharmacovigilance issus d'EVDAS entre le 1^{er} septembre 2019 et le 31 mars 2021 sont classés dans le Tableau 12 selon le nombre de cas contenant chaque indication et la part de cette indication par rapport aux autres. Il est à noter qu'aucune indication n'est renseignée pour 7,34% des cas³ (376 cas). Pour les 92,66% restant, au moins une indication pour la ceftriaxone est renseignée (4744 cas). Les indications qui ressortent le plus appartiennent au SOC *infections et infestations* avec 59,79% des indications (3105 cas). Ensuite, il y a le SOC *actes médicaux et chirurgicaux* qui représentent 18,68% des indications (1045 cas).

Pour ces 2 SOC et les indications non renseignées, la majorité des cas sont graves et représentent respectivement 85,86%, 89,38% et 72,07% des cas appartenant à ce SOC.

Il est à noter que les indications du SOC *infections et infestations* sont retrouvées dans plus de deux tiers (60,64%) des cas de pharmacovigilance reçus sur la période⁴.

³ La ceftriaxone peut avoir une ou plusieurs indications pour un même cas. 6,80% des indications ne sont pas renseignées et 7,34% des cas n'ont aucune indication renseignée.

⁴ Plusieurs indications étant possibles, le SOC *infection et infestations* représente 59,09% des indications et cette indication concerne 60,64% des cas de pharmacovigilance reçus.

Termes SOC MedDRA des EI	Nombre de cas avec cette indication SOC	Nombre de cas graves avec ce SOC (%)	Part de cette indication (vs autres indications) *
Infections et infestations	3105	2166 (85,86%)	59,79%
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	6	6 (100,00%)	0,11%
Affections du système sanguin et lymphatique	32	29 (90,63%)	0,59%
Affections du système immunitaire	2	1 (50,00%)	0,04%
Affections endocriniennes	1	0 (0,00%)	0,02%
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1	1 (100,00%)	0,02%
Affections psychiatriques	2	2 (100,00%)	0,04%
Affections du système nerveux	22	20 (90,91%)	0,39%
Affections oculaires	1	1 (100,00%)	0,02%
Affections cardiaques	4	4 (100,00%)	0,07%
Affections vasculaires	8	7 (87,50%)	0,16%
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	319	251 (78,68%)	5,84%
Affections gastro-intestinales	98	85 (86,73%)	1,80%
Affections hépatobiliaires	61	49 (80,33%)	1,23%
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	13	11 (84,62%)	0,23%
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	25	19 (76,00%)	0,48%
Affections du rein et des voies urinaires	16	15 (93,75%)	0,30%
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	2	2 (100,00%)	0,04%
Affections des organes de reproduction et du sein	18	15 (83,33%)	0,34%
Affections congénitales, familiales et génétiques	5	5 (100,00%)	0,09%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	99	83 (83,84%)	1,76%
Investigations	45	40 (88,89%)	0,80%
Lésions, intoxications et complications d'interventions	21	17 (80,95%)	0,37%
Actes médicaux et chirurgicaux	1045	934 (89,38%)	18,68%
Caractéristiques socio-environnementales	1	0 (0,00%)	0,02%
Non renseignée	376	271 (72,07%)	6,80%
Total	5120	4338 (84,73%)	100,00%

* Pour chaque cas, la ceftriaxone peut avoir une ou plusieurs indications.

Tableau 12 : termes SOC MedDRA des indications de la ceftriaxone pour les cas de pharmacovigilance issus d'EVDAS entre le 1er septembre 2019 et le 31 mars 2021

Données de la littérature scientifique sur l'usage de la ceftriaxone dans le cadre du Covid-19

Résultats de l'analyse de PubMed

Les résultats de la recherche bibliographique dans PubMed (*PubMed Clinical Queries*) ont fait ressortir 129 articles scientifiques potentiellement pertinents (dernière requête le 29/04/2023) et, parmi eux, 11 résumés ont été analysés.

Deux articles potentiellement pertinents concernaient l'usage des antibiotiques dans le cadre du traitement de la Covid-19 dans au moins un pays de l'UE. Le premier article concernait l'utilisation d'antibiotiques dans l'unité de soins intensifs Covid-19 d'un hôpital spécialisé dans les maladies infectieuses du nord-est de la Roumanie et s'est intéressé aux différents traitements et leur durée ainsi qu'au taux de mortalité des patients (26). Le deuxième article concernait une cohorte multinationale sur l'utilisation de nouveaux médicaments et de médicaments adjuvants chez les patients hospitalisés atteints de l'infection à COVID-19 (Etats-Unis, Espagne, Chine et Corée du Sud) et s'est intéressé aux données disponibles sur les molécules les plus utilisées comme traitement ou traitement adjuvant de la Covid-19 (27). Ces deux articles étaient principalement axés sur les données de consommation cumulées sur des périodes de temps très courtes et aucun ne permettait de comparer avec nos données pour les laboratoires français, espagnol et/ou les données d'EVDAS. De plus, ils ne contenaient pas non plus de données sur la sécurité et la surveillance des EI de la ceftriaxone (ou des autres traitements) et ils n'ont pas été retenus.

Après les différentes recherches dans PubMed, aucun article pertinent concernant l'usage de la ceftriaxone dans un contexte de traitement de la Covid-19 n'a pu être mis en évidence.

Recommandations en début de pandémie

Le HCSP est un groupe de conseil d'expertise multidisciplinaire au service de la santé publique qui contribue notamment à l'élaboration de la Stratégie nationale de santé, et fournit aux pouvoirs publics, en lien avec les agences sanitaires, une expertise dans la gestion des risques sanitaires et l'évaluation des politiques et stratégies de prévention et de sécurité sanitaire.

Le 5 mars 2020, le HCSP a émis un avis relatif à la prise en charge des cas confirmés d'infection au virus SARS-CoV2, en accord avec les recommandations de la SPILF et la SPLF (28).

Dans cet avis, il est indiqué que l'antibiothérapie probabiliste peut s'inspirer des recommandations émises pour le traitement des pneumonies post-grippales de la SPILF, la

SPLF et l'ANSM de 2010 et des recommandations émises par la SFAR et la SRLF sur les pneumonies associées aux soins de réanimation de 2017 (29,30). L'antibiothérapie probabiliste initiale, pour les formes graves comporte des C3G injectables (céfotaxime) et, plus ou moins, macrolide ou fluoroquinolone (levofloxacin). Pour les formes très graves, il s'agit de C3G (céfotaxime) avec du linézolide et macrolide ou fluoroquinolone. La documentation de l'agent infectieux par la suite permettra d'adapter le traitement.

Il est aussi question de débiter rapidement une antibiothérapie similaire au traitement de pneumonie communautaire (C3G + macrolides) pour les patients présentant un choc septique associé.

De la même manière, en juin 2020, le ministère de la santé espagnol recommandait, selon la sévérité clinique des patients, et en cas de suspicion de surinfection bactérienne, l'utilisation d'une antibiothérapie par ceftriaxone intraveineuse toutes les 24h et d'adapter ensuite le traitement aux résultats microbiologiques (31). En cas de suspicion de pneumonie nosocomiale, le traitement antibiotique empirique recommandé à l'hôpital sont des C3G (ceftriaxone ou céfotaxime) avec de l'azithromycine ou de la clarythromycine. En unité de soins intensifs, ils recommandent aussi des C3G (ceftriaxone, céfotaxime ou ceftaroline) en association avec d'autres antibiotiques (azithromycine, clarythromycine, levofloxacin ou moxifloxacin). Ces recommandations ont été rédigées en collaboration avec les sociétés savantes espagnoles telles que la SEIMC, la SEI ou la SEPAR.

Recommandations de limitation de l'usage pour limiter le risque de résistance aux antibiotiques

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS ou WHO, *World Health Organization*) a publié le 27 mai 2020 sur son site internet des recommandations actualisées pour la prise en charge clinique du Covid-19 (la dernière version actualisée date du 13 janvier 2023) (32). L'avis d'experts issus du groupe de développement des guidelines de l'OMS a été sollicité sur le sujet. Dans les parties portant sur le traitement symptomatique des cas modérés de Covid-19, l'OMS recommande de ne pas utiliser de traitement ou prophylaxie antibiotique car leur usage élargi serait susceptible d'induire une augmentation de la résistance aux antibiotiques. De plus, cela permettrait d'éviter de potentiels EI des antibiotiques.

Dans la prise en charge de la pneumonie, ils ne devraient être utilisés qu'en cas de suspicion d'infection d'origine bactérienne.

Ces arguments sont appuyés par une méta-analyse des co-infections bactérienne chez des patients Covid-19 à l'hôpital effectuée par Kariyawasam et al. (33). Cette dernière montre que chez les patients ayant une co-infection bactérienne identifiée avec celle du Covid-19, 4,4% d'entre eux avaient déjà une infection au moment de l'admission à l'hôpital. De plus, seulement 8,2% des patients (95%CI 6.3-10.7% ; n=30805) auraient développé une infection bactérienne secondaire à l'hôpital. Le risque d'infection bactérienne nosocomiale des patients atteints de Covid-19 est bas.

D'autres études ont des résultats similaires, comme celle de Hughes & al. au Royaume-Uni avec 3,2% des patients (27 sur 836) qui avaient un isolat bactérien confirmé précocement (0 à 5 jours après l'admission) puis 6,1% (51 sur 836) tout au long de l'admission (34). Parmi les 643 patients Covid-19 pour lesquels des hémocultures ont été obtenues, 60 avaient une hémoculture positive identifiée (9,3%).

Chez ces 643 patients atteints de SARS-CoV-2, des pathogènes ont été identifiés chez 21 (3,2%) d'entre eux.

Une bactériémie résultant d'une infection respiratoire a été confirmée dans 2 cas. Une bactériémie liée aux cathéters a été identifiée chez 3 patients et les 16 autres bactériémies nosocomiales étaient dues à des infections non respiratoires et sans rapport avec leur infection à Covid-19.

Une autre étude, réalisée aux Pays-Bas conclue que les patients atteints du Covid-19 contractent peu d'infections respiratoires bactériennes nosocomiales (35). Ils ont évalué pour 281 patients Covid-19 la probabilité d'une co-infection bactérienne nosocomiale par CT-scan et culture bactériologique. Seulement 3 patients (1,1%) avaient une infection bactérienne probable, 35 (12,4%) une infection possible et l'infection était exclue pour 233 (82,9%) patients. Il est à noter que 81% des patients de la population et 78% des patients ayant une co-infection, peu probablement bactérienne, ont reçu des antibiotiques.

Dans le cadre d'une thématique la résistance bactérienne aux antibiotiques, Santé Publique France (SPF) publie un rapport dans lequel l'institut analyse les données produites notamment par SPF, l'ANSM, l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) et l'Assurance Maladie (36).

Dans ce rapport intitulé « antibiotique et résistance bactérienne : pistes d'action pour ancrer les progrès en 2020 », SPF rapporte une augmentation de la consommation d'antibiotiques à large spectre en établissements de santé. Sur les 1092 établissements de santé ayant transmis des

données de consommation d'antibiotiques en établissements de santé en 2019 et 2020, la consommation d'antibiotiques a progressé de 2,1% en 2020, malgré une réduction de 8% de l'activité en nombre de journée d'hospitalisation. Elle est passée de 300 à 306 doses définies journalières (DDD ou *Defined daily dose*) pour 1000 journées d'hospitalisation. Cette progression était notamment plus importante que la progression moyenne annuelle des 2 dernières années pour la classe des C3G à laquelle appartient la ceftriaxone (+10% vs +0,8%).

En 2012, en Espagne, la SEIMC, avec la Société Espagnole de pharmacie hospitalière (SEFH : *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*) et la Société Espagnole de médecine préventive, de santé publique et de gestion de la santé (SEMPSPGS : *Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública y Gestión Sanitaria*), ont établi un document consensuel de recommandations dans le cadre du programme d'optimisation de l'usage des antimicrobiens (PROA : *Programas de Optimización del Uso de Antimicrobianos* ou AMSP : *antimicrobial stewardship program*). Ce document inclue notamment des recommandations pour les hôpitaux en Espagne et a été mis à jour en juillet 2022 (37).

Les recommandations concernant l'usage d'antimicrobiens pour les pneumonies nosocomiales sont notamment la mise en place de protocoles concernant les traitements empiriques des pneumonies nosocomiales, selon la gravité des patients et de l'épidémiologie locale ainsi que des traitements de courte durée.

A noter aussi que dans les recommandations concernant le mode d'administration pour les antibiotiques pour perfusion intraveineuse, ils considèrent que certains antibiotiques avec une dose journalière unique, comme la ceftriaxone, quand la voie intraveineuse n'est pas accessible, ou dans les situations de soins palliatifs, la voie sous-cutanée peut être une bonne alternative.

Données de consommation des antibactériens au niveau européen

Au niveau européen, le système de surveillance européenne de la consommation d'antimicrobiens, l'ESAC, publie les données de consommation hospitalières et de ville d'antimicrobiens de l'union européenne (UE) et de l'Espace Économique Européen (EEE), et notamment la consommation journalière pour 1000 habitants en DDD pour tous les antibiotiques, selon les classes ATC, ainsi que par pays (38).

La Figure 18 permet de voir l'évolution de la consommation hospitalière (tendance) de la classe ATC J01DD (C3G) à laquelle appartient la ceftriaxone entre 2017 et 2021 au sein de la population de l'UE/EEE, en France et en Espagne. Ainsi, on voit que la consommation

européenne n'a pas cessé d'augmenter depuis 2017 alors qu'en France elle est stable depuis 2018. En Espagne, un pic est observé en 2020, ce qui correspond au début de l'épidémie de Covid-19. De manière générale, la France est plus consommatrice que l'Espagne pour cette classe d'antibiotiques.

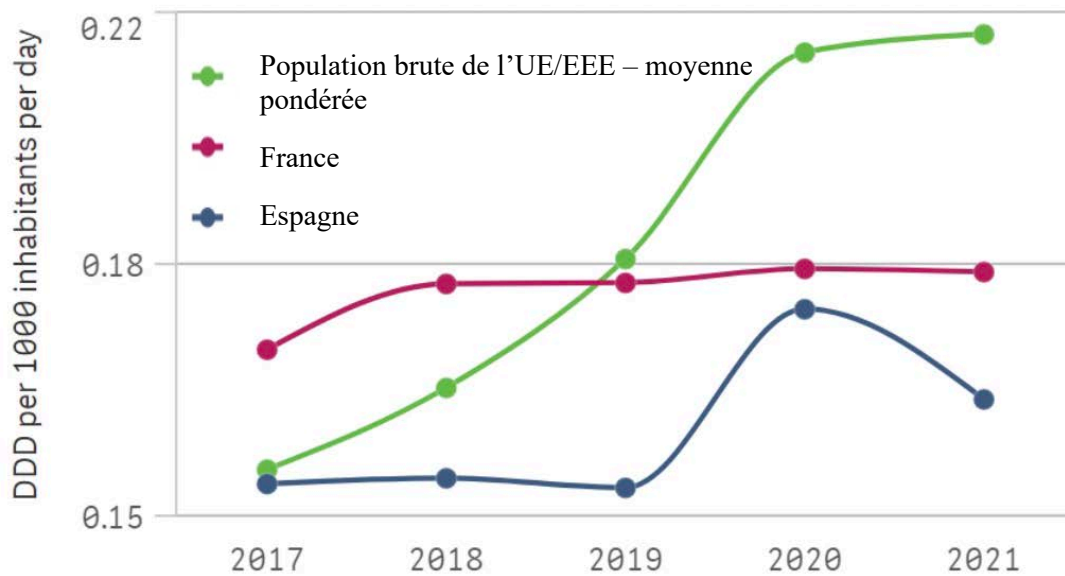


Figure 18 : tendance de la consommation du groupe ATC J01DD dans le secteur hospitalier en France et en Espagne de 2017 à 2021 (exprimée en DDD* pour 1000 habitants et par jour) (38)

Discussion

En France, la première vague de la pandémie de Covid-19, n'induit pas d'augmentation du nombre d'EI liés à la ceftriaxone malgré son utilisation, souvent dans un cadre hospitalier, de par sa forme injectable. En revanche, l'augmentation du nombre de cas est plus importante lors de la deuxième vague. Fin 2020 et début 2021, l'augmentation du nombre de cas pourrait être expliquée par une nouvelle vague de Covid-19.

L'évolution du nombre de cas en France est à mettre en parallèle des données de SPF sur les antibiotiques et la résistance bactérienne qui montre une augmentation de la consommation des céphalosporines en 2019 et 2020 (36). L'augmentation de la consommation n'a pas induit une augmentation des cas de pharmacovigilance.

Au contraire, pour le laboratoire commercialisant en Espagne, l'augmentation est plus importante lors de la première vague. Cette nette augmentation pourrait être une conséquence de son utilisation dans le cadre du Covid-19 ou une augmentation du volume des ventes de la ceftriaxone du laboratoire. Cependant, les recommandations d'utilisation étaient similaires en France et en Espagne, comme a été vu plus haut dans les données de la littérature (28,31,39).

A l'automne 2020, on retrouve aussi une augmentation, plus faible, qui est parallèle à la 2^e vague espagnole.

Dans la population issue d'EVDAS, hormis une faible augmentation du nombre de cas en décembre 2020, le nombre de cas ceftriaxone reçu chaque mois est stable. La pandémie de Covid-19 n'a pas d'impact sur le nombre de cas de pharmacovigilance liés à la ceftriaxone.

Il faut cependant noter que les cas issus d'EVDAS sont extraits par date de déclaration et non date de réception (*Received date*) comme sur eVeReport. Cela implique un potentiel décalage de 15 jours pour les cas graves et 90 jours pour les cas non graves et induit un biais mais qui est limité compte-tenu que la majorité des cas ceftriaxone issus d'EVDAS sont graves.

Quand on regarde l'évolution des cas France issus d'EVDAS les fluctuations sont moins nettes que les cas reçus par le laboratoire français sur la base eVeReport.

Comme pour les cas globaux issus d'EVDAS, la pandémie de Covid-19 n'a pas d'impact sur le nombre de cas de pharmacovigilance liés à la ceftriaxone. Les variations du nombre de cas France issus d'eVeReport pourraient être une spécificité du client. Ces variations pourraient par exemple être dues par des fluctuations des volumes de ventes.

Au contraire, en Espagne, l'évolution du nombre de cas issus d'EVDAS est très similaire à celle des cas issus d'eVeReport pour le client étudié.

Les augmentations, assez nettes du nombre de cas reçus en Espagne seraient difficilement expliquées par une simple fluctuation des données. L'évolution suit l'évolution de l'épidémie de Covid-19 et pourrait être une particularité nationale. Les deux hypothèses (utilisation dans le cadre du Covid-19 ou une augmentation du volume des ventes) sont envisageables.

Concernant les UNC/*off-label use*, leurs augmentations et la chute avec la fin de la première vague sont d'autant plus marquées pour les cas Espagne qu'aucun cas de *off-label use* n'a été déclaré avant mai 2020 dans la base de données. Leurs apparitions en pleine première vague de l'épidémie de Covid-19 interrogent donc sur un potentiel lien avec des usages dans une indication pour traiter le Covid-19 ou des symptômes associés. Cela est conforté par le nombre d'UNC/*off-label use* en lien avec le Covid-19 reçus par le laboratoire espagnol.

De plus, on note une fluctuation plus importante des *off-label use* dans le temps en Espagne, comparé aux UNC en France, ainsi qu'un ordre de grandeur du nombre de cas déclarés différent. En effet, le nombre d'UNC pour le laboratoire français reste faible tandis que les *off-label use* pour le laboratoire espagnol, sont 4 à 9,5 fois plus importants en nombre lors de la première vague de Covid-19.

Pour les deux laboratoires, les critères pour enregistrer sur leur base de données les cas issus d'EudraVigilance sont identiques et ne pourraient expliquer la différence du nombre de cas ceftriaxone reçus. En effet, tous les cas où la substance active était « ceftriaxone » ou « ceftriaxona » étaient retenus, même en l'absence de nom commercial associé.

Cependant, plusieurs hypothèses pourraient expliquer les différences et variations observées pour les cas de pharmacovigilance et notamment les UNC/*off-label use*.

Il y a peut-être une sous-déclaration des cas de pharmacovigilance de manière générale en Espagne. L'absence de cas dans la base de données avant septembre 2019 pourrait en être une illustration. L'étude européenne de K.J. Belton sur la déclaration des EI par les professionnels de santé va dans ce sens. Le pourcentage de répondants ayant déjà déclaré des suspicions d'EI dû à des médicaments est nettement supérieur en France (74,4% en France contre 44,1% en Espagne) (40).

Il est aussi possible que la population de patients pour ces deux laboratoires soit un peu différente et que les patients présentent plus souvent des contre-indications aux voies d'administration autorisées en France, conduisant ainsi à un nombre d'UNC plus important.

Les pratiques hospitalières françaises sont peut-être différentes des pratiques hospitalières espagnoles, conduisant à un nombre d'UNC plus élevé pour le laboratoire commercialisant en France. Les données de la SEIMC recommandant la voie sous-cutanée quand la voie intraveineuse n'est pas accessible n'est cependant pas en accord avec cette hypothèse.

D'autre part, les volumes de ventes pour ces deux clients sont probablement différents et expliquent potentiellement le nombre de cas et d'UNC/*off-label use* déclarés plus importants en France.

Pour les 19 cas de pharmacovigilance issus d'EVDAS associés à un EI du SMQ « Covid-19 », l'hypothèse la plus probable serait un codage erroné du Covid-19 comme EI alors qu'il s'agit d'un des motifs de traitement médicamenteux.

En effet, dans 13 des 19 cas, on retrouve le Covid-19 comme indication d'au moins un médicament suspect/en interaction. Pour les 6 autres cas, l'indication n'est pas renseignée pour aucun des médicaments codés. Pour 5 d'entre eux, on peut suspecter une infection à Covid-19 comme motif de traitement compte-tenu de la présence d'autres traitements anti-infectieux, antiviraux et/ou antibiotiques, souvent utilisés dans l'indication du Covid-19, notamment en début de pandémie tels de l'hydroxychloroquine et/ou l'azithromycine (4 cas avec azithromycine et hydroxychloroquine et 1 cas avec seulement de l'azithromycine) (28–31). Pour le dernier cas, on ne retrouve pas ce type de traitement et cela laisse donc supposer que le Covid-19 considéré comme EI constitue une infection opportuniste contractée par le patient lors de son hospitalisation.

A l'exception de ce dernier cas, pour les 18 autres cas associés à un EI du SMQ « Covid-19 », le codage du Covid-19 comme EI pourrait donc représenter une surinfection bactérienne des patients atteints de Covid-19 ou bien des approximations dans le codage des EI.

La part de cas graves sur la totalité des cas de pharmacovigilance déclarés pour la ceftriaxone est légèrement supérieure pour le laboratoire commercialisant la ceftriaxone en Espagne (11,38% de plus) par rapport à celui la commercialisant en France. Cependant, l'ordre des critères de gravité est similaire comme le montre le tableau synthétique (Tableau 13).

La part de cas graves pour les cas issus d'EVDAS est légèrement supérieure à celle des deux laboratoires : 84,73% contre 68,12% pour les cas France et 79,5% pour les cas Espagne.

La base de données contient notamment les cas graves mondiaux pour les produits ayant une AMM en Europe et ce nombre important de cas graves pourrait avoir un impact sur la part des cas graves dans EVDAS.

D'autre part, il n'est pas exclu que dans d'autres pays de l'EEE il existe une part de cas graves déclarés plus importante qu'en France ou en Espagne. L'ordre des critères de gravité est cependant similaire entre les 3 bases de données.

L'*hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation préexistante*, arrive en 1^{er} pour la France et en 2^e pour l'Espagne et EVDAS, l'*autre condition médicale importante* arrive en 2^e pour la France et en 1^{er} pour l'Espagne et EVDAS. Pour les 3 bases de données, la *mise en jeu du pronostic vital* arrive en 3^e position et le *décès* en 4^e. Enfin, en 5^e position, l'*invalidité/incapacité persistence ou importante* arrive en 5^e position pour la France et EVDAS mais ne figure pas dans les critères pour l'Espagne. En dernière position, se rajoute l'*anomalie congénitale* pour les cas issus d'EVDAS qui ne figure pas dans les cas reçus par les deux laboratoires.

Ces légères différences pourraient être dues à une sensibilité à la survenue des EI plus marquée en Espagne, avec une tendance à hospitaliser ou prendre en charge de manière plus importante en Espagne mais cela pourrait aussi être dû à de simples fluctuations dans les déclarations.

Quand on regarde les EI déclarés pour les deux laboratoires, on s'aperçoit que les termes SOC qui ressortent le plus sont identiques pour la France et l'Espagne mais avec un ordre différent (Tableau 13). On trouve les *affections de la peau et du tissu sous-cutané* en 1^{er} pour la France et en 3^e pour l'Espagne, les *affections du système sanguin et lymphatique*, en 2^e pour les deux pays et les *affections hépatobiliaires*, en 3^e pour la France et en 1^{er} pour l'Espagne.

Cependant, les termes SOC des EI des cas reçus via EudraVigilance diffèrent de ceux reçus pour les deux laboratoires. En effet, on retrouve par ordre de grandeur décroissant les *affections de la peau et du tissu sous-cutané*, les *troubles généraux et anomalies au site d'administration*, et les *investigations*.

Les *affections de la peau et du tissu sous-cutané* sont un SOC commun retrouvé en majorité quelle que soit la base de données utilisée.

Cependant, la part des *affections du système sanguin et lymphatique* et les *affections hépatobiliaires* retrouvée dans une part importante des cas reçus par les laboratoires est moindre dans les données issues d'EudraVigilance.

Quand on compare les principaux termes SOC des EI des deux laboratoires avec les EI connus présents dans les RCP de la ceftriaxone (41–46), on s'aperçoit qu'ils représentent tous les 3 des EI connus de la ceftriaxone. Dans le RCP de la ceftriaxone pour le laboratoire français, ces EI sont rares ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$) à fréquents ($\geq 1/100$; $< 1/10$) tandis que dans le RCP pour le laboratoire espagnol, ils sont rares à peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$; $< 1/100$).

De manière générale, les EI rapportés le plus fréquemment avec la ceftriaxone sont l'éosinophilie (SOC *affections du système sanguin et lymphatique*), la leucopénie (SOC *affections du système sanguin et lymphatique*), la thrombopénie (SOC *affections du système sanguin et lymphatique*), les diarrhées (SOC *affections gastro-intestinales*), les éruptions cutanées (SOC *affections de la peau et du tissu sous-cutané*) et l'augmentation des enzymes hépatiques (SOC *affections hépatobiliaires*) (41–48). A l'exception des diarrhées qui font partie du SOC des *affections gastro-intestinales*, les autres EI décrits appartiennent tous aux 3 SOC cités ci-dessus.

Les EI de ces SOC font partie des types d'EI les plus fréquents de la ceftriaxone et reflètent les EI figurant dans les RCP français et espagnol (41–48).

La différence principale pour les EI les plus rapportés pour les laboratoires est la place des *affections hépatobiliaires* (en 1^{er} pour l'Espagne, en 3^e pour la France). Elle pourrait s'expliquer par une taille différente des échantillons entre la France et l'Espagne (288 cas contre 181).

Cependant, il est à noter que les EI de ce SOC pourraient aussi être une conséquence des infections à Covid-19. En effet, plusieurs études observent des anomalies du bilan biologique hépatique chez les patients atteints de Covid-19. La cause de ces anomalies pourrait être attribuable à l'infection tout comme aux modifications des modes de vie durant cette période (consommation d'alcool, mauvaise alimentation, ...) (49). Ces *affections hépatobiliaires* sont décrites chez 15 à 65% des patients Covid-19 selon les études (50–55). Elle sont aussi décrites, et notamment des élévations des enzymes hépatiques, comme conséquences d'une infection par le Covid-19 dans le guide de prise en charge du Covid-19 du ministère de la santé espagnol de juin 2020 (31).

En France, et pour EVDAS, ce sont les *affections de la peau et du tissu sous-cutané* qui arrivent en 1^e position et n'arrivent qu'en 3^e position en Espagne. Là encore, la différence de taille des bases pourrait en être une explication.

D'autre part, une exposition plus courante de la population française aux antibiotiques de la famille des β -lactamines et donc une sensibilisation préalable plus forte, serait plus à même d'expliquer cette différence dans la fréquence de survenue des EI. Les données de l'ESAC concordent avec une consommation moins importante de cette classe d'antibiotique en Espagne comparé au reste de l'UE/EEE (38).

Quant aux EI des SOC *troubles généraux et anomalies au site d'administration et investigations*, retrouvés plus fréquemment dans la base de données EVDAS, ce sont des EI peu fréquents, de fréquence rare ou indéterminée dans les RCP français et espagnol (41–48).

Ils correspondent par exemple à des phlébites, des douleurs au site d'injection ou de la fièvre (pyrexie) pour le SOC *troubles généraux et anomalies au site d'administration* ou encore à des augmentations de la créatinine sanguine pour le SOC *investigations*.

Les EI de ces SOC sont des termes généraux ne caractérisant pas un organe en particulier. Ils correspondent le plus souvent à des résultats d'examen anormaux ou des symptômes qui se rapportent à un organe spécifique. C'est le cas pour la fièvre, qui est un signe d'infection et se rapporte indirectement au SOC *infections et infestations* ou de l'augmentation de la créatinine, marqueur d'une altération de la fonction rénale et qui se rapporte indirectement au SOC *affections du rein et des voies urinaires*. Les phlébites, elles, se rapportent à des EI appartenant au SOC *affections du système sanguin et lymphatique* et les douleurs au site d'administration ne se rapportent pas à un organe en particulier mais sont des EI fréquents des médicaments administrés par voie injectable.

Finalement, ces EI non spécifiques se rapportent à des SOC d'EI connus et attendus de la ceftriaxone selon les RCP français et espagnol.

Concernant les indications de la ceftriaxone, les cas de pharmacovigilance déclarés pour les laboratoires français, espagnol et EVDAS sont similaires (Tableau 13). Les indications appartenant au SOC *infections et infestations* sont majoritaires quelle que soit la base de donnée, ce qui correspond aux principales indications de la ceftriaxone. Arrivent ensuite, les indications du SOC *actes médicaux et chirurgicaux* (entre 10 et 20% des cas). Ces termes généraux correspondent à des interventions thérapeutiques sur les différentes classes d'organes et on peut supposer que les indications de la ceftriaxone appartenant à ce SOC correspondent à une prophylaxie préopératoire, indication figurant dans le RCP.

Il est à noter que les indications non renseignées arrivent en 3^e position pour le laboratoire espagnol (9,94% des cas) et EVDAS alors que l'indication est systématiquement renseignée pour le laboratoire français. Elles sont possiblement dues à un défaut de transmission d'information. L'origine de ce manque pourrait provenir d'un manque de communication de l'indication par les hôpitaux ou les déclarants. Cependant, aucun élément dans ce sens étant disponible, il est difficile d'en tirer des conclusions.

Enfin, pour le laboratoire français en 3^e position et EVDAS en 4^e position, on retrouve des indications du SOC *affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* qui correspondent aussi à des indications fréquentes de la ceftriaxone.

Base de données	France	Espagne	EVDAS
Cas graves	68,12%	79,50%	84,73%
Critères de gravité	1. Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation préexistante	1. Autre condition médicale importante	1. Autre condition médicale importante
	2. Autre condition médicale importante	2. Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation préexistante	2. Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation préexistante
	3. Mise en jeu du pronostic vital	3. Mise en jeu du pronostic vital	3. Mise en jeu du pronostic vital
	4. Décès	4. Décès	4. Décès
	5. Invalidité/incapacité persistance ou importante	5. -	5. Invalidité/incapacité persistance ou importante
	6. -	6. -	6. Anomalie congénitale
Termes SOC des EI les plus fréquents	1. Affections de la peau et du tissu sous-cutané	1. Affections hépatobiliaires	1. Affections de la peau et du tissu sous-cutané
	2. Affections du système sanguin et lymphatique	2. Affections du système sanguin et lymphatique	2. Troubles généraux et anomalies au site d'administration
	3. Affections hépatobiliaires	3. Affections de la peau et du tissu sous-cutané	3. Investigations
Termes SOC des indications les plus fréquentes	1. Infections et infestations	1. Infections et infestations	1. Infections et infestations
	2. Actes médicaux et chirurgicaux	2. Actes médicaux et chirurgicaux	2. Actes médicaux et chirurgicaux
	3. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	3. Indication non renseignée	3. Indication non renseignée
Indications non renseignées	0,00%	9,94%	7,34%

Tableau 13 : synthèse comparative des cas de pharmacovigilance issus des 3 bases de données (laboratoires français et espagnol et EVDAS)

Limites

Les cas France et Espagne ne sont pas exhaustifs car les données extraites de la base de données concernaient seulement 2 clients : 1 commercialisant la ceftriaxone en France et 1 la commercialisant en Espagne. Ces données ne représentent pas la totalité des ceftriaxone commercialisées dans ces deux pays.

De plus, il aurait été intéressant d'avoir les volumes de ventes de ces deux clients ainsi que leurs parts de marché, afin de juger si le nombre de cas déclarés dans le temps sont dus à une différence de quantité de produits consommés ou bien à des pratiques hospitalières différentes entre les deux pays.

Enfin, une analyse statistique des données aurait permis de consolider ces résultats.

Conclusion

L'évolution du nombre de cas de pharmacovigilance liés à la ceftriaxone paraît liée à la pandémie de Covid-19 en Espagne pour le laboratoire étudié. En France, pour l'autre laboratoire, cette évolution parallèlement à la pandémie est moins nette.

A plus grande échelle, avec la base de données EVDAS, les fluctuations du nombre de cas de pharmacovigilance liés à la ceftriaxone en France sont gommées. En revanche, la tendance se confirme pour l'Espagne.

La part des cas graves est importante pour les 3 bases de données utilisées et l'ordre des critères de gravité est similaire. Les légères différences en termes de pourcentage de cas graves pourraient être expliquées par le fait qu'EVDAS contient des cas graves mondiaux mais aussi des sensibilités plus ou moins marquées pour la survenue des EI selon les pays ou par des fluctuations des déclarations.

D'autre part, les UNC/*off-label use*, que ce soit en France, comme en Espagne ont augmenté. En France, ces UNC sont majoritairement liés à une administration sous-cutanée de la molécule, malgré le fait que cette voie ne soit plus recommandée.

En Espagne, ce problème ne semble pas exister et les *off-label use* sont majoritairement liés à une utilisation dans l'indication non appropriée de traitement du Covid-19.

Les termes SOC les plus fréquents des EI survenus sur la période sont similaires pour les deux laboratoires mais quelques différences sont à noter pour les cas issus d'EVDAS. Toutefois,

quelle que soit la base de données, les termes SOC les plus fréquemment rapportés correspondent aux EI les plus fréquents d'après les RCP de la ceftriaxone.

Les termes SOC des indications sont cohérents de manière générale avec les indications figurant dans le RCP de la ceftriaxone aussi bien pour les données issues des deux laboratoires que les données issues d'EVDAS.

Les recommandations des autorités, États ou sociétés savantes sont en faveur d'un usage de la ceftriaxone uniquement en cas d'infection bactérienne confirmée, afin de ne pas augmenter le risque de résistance aux antibiotiques. Cependant, les résultats issus des différentes bases de données pourraient montrer que ces recommandations n'ont pas toujours été respectées, notamment en début de pandémie en Espagne. Les données de consommation de l'ESAC pour l'Espagne concordent avec cette hypothèse et un impact sur la déclaration des cas de pharmacovigilance pour la ceftriaxone.

Par la suite, nous pourrions analyser les données des cas de pharmacovigilance déclarés sur EVDAS selon les autres pays européens afin de comparer les éventuelles différences, en tenant compte des pratiques et recommandations nationales, pour déterminer si les résultats concordent ou diffèrent de celles déjà constatées entre la France et l'Espagne.

Références bibliographiques

1. Ceftriaxone : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 17 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
2. Ceftriaxone : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ceftriaxone-6723.html>
3. questions-answers-rocephin-associated-names-ceftriaxone-250-mg-500-mg-1-g-2-g-powder-solution_fr.pdf [Internet]. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-rocephin-associated-names-ceftriaxone-250-mg-500-mg-1-g-2-g-powder-solution_fr.pdf
4. Information de sécurité - Ceftriaxone (Rocéphine® et génériques - ANSM [Internet]. [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/ceftriaxone-rocephine-r-et-generiques-rappel-sur-les-voies-dadministration>
5. Ceftriaxone par voie sous-cutanée: complément d'info - Actualités - [Internet]. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: https://www.infectiologie.com/fr/actualites/ceftriaxone-par-voie-sous-cutanee-complement-d-info_-n.html
6. Coronavirus et Covid-19 [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 22 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov>
7. Covid-19 : reconnaître la maladie et ses symptômes, adopter les bons gestes [Internet]. [cité 22 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/covid-19/comprendre-la-covid-19-se-proteger/covid-19-reconnaitre-la-maladie-et-ses-symptomes-adopter-les-bons-gestes>
8. WHO-2019-nCoV-Clinical-2022.2-eng.pdf [Internet]. [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/362783/WHO-2019-nCoV-Clinical-2022.2-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
9. 2020_06_11_origine_evolutio_SARSCOV2.pdf [Internet]. [cité 21 août 2021]. Disponible sur: https://www.academie-sciences.fr/pdf/rapport/2020_06_11_origine_evolutio_SARSCOV2.pdf
10. Surveillance épidémiologique de la COVID-19 [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/covid-19-notre-action/articles/surveillance-epidemiologique-de-la-covid-19>
11. Surveillance épidémiologique du COVID-19 [Internet]. [cité 22 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2020/surveillance-epidemiologique-du-covid-19>
12. [santepubliquefrance.fr/recherche/#search=COVID-19:%20epidemiological%20update&sort=date](https://www.santepubliquefrance.fr/recherche/#search=COVID-19:%20epidemiological%20update&sort=date) [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/recherche/#search=COVID-19:%20epidemiological%20update&sort=date>
13.  World [Internet]. CovidTracker. [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: <https://covidtracker.fr/covidtracker-world/>
14. bppv-fevrier-2018.pdf [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/01/06/bppv-fevrier-2018.pdf>
15. 20210702-reforme-acces-derogatoire-2.pdf [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/07/02/20210702-reforme-acces-derogatoire-2.pdf>
16. presentation-preparing-simplified-reporting-suspected-adverse-reactions-european-union-training_en.pdf [Internet]. [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-preparing-simplified-reporting-suspected-adverse-reactions-european-union-training_en.pdf

17. presentation-eudravigilance-components-functionality-introduction-training-module-phv-m2_en.pdf [Internet]. [cité 4 août 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-eudravigilance-components-functionality-introduction-training-module-phv-m2_en.pdf
18. English | MedDRA [Internet]. [cité 4 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english>
19. History | MedDRA [Internet]. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.meddra.org/about-meddra/history>
20. 000594_intguide_24_1.pdf [Internet]. [cité 29 mars 2022]. Disponible sur: https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/000594_intguide_%2024_1.pdf
21. SMQ_intguide_23_0_English.pdf [Internet]. [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/SMQ_intguide_23_0_English.pdf
22. Standardised MedDRA Queries (SMQs) | MedDRA [Internet]. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.meddra.org/how-to-use/tools/smq>
23. About [Internet]. PubMed. [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>
24. Clinical Queries [Internet]. PubMed. [cité 30 avr 2023]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/clinical/?term=*ceftriaxon*&filter_category=covid-19&clinical_study_category=therapy&covid_category=treatment&clinical_study_scope=broad
25. EPI-PHARE : qui sommes-nous ? [Internet]. EPI-PHARE. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/qui-sommes-nous/>
26. Văță A, Roșu FM, Dorneanu OS, Lehaci AE, Luca Ș, Loghin II, et al. Antibiotic Usage in the COVID-19 Intensive Care Unit of an Infectious Diseases Hospital from Nord-Eastern Romania. *Medicina (Kaunas)*. 24 mars 2023;59(4):645.
27. Prats-Urbe A, Sena AG, Lai LYH, Ahmed WUR, Alghoul H, Alser O, et al. Use of repurposed and adjuvant drugs in hospital patients with covid-19: multinational network cohort study. *BMJ*. 11 mai 2021;373:n1038.
28. Covid-19 : prise en charge des cas confirmés [Internet]. [cité 1 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=771>
29. Chidiac C. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. *Pneumonie aiguë communautaire. Exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive. Médecine et Maladies Infectieuses*. mai 2011;41(5):221-8.
30. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche JD, Combes A, Dreyfuss D, et al. Management of early Acute Respiratory Distress Syndrome in adults.
31. Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf [Internet]. [cité 31 déc 2022]. Disponible sur: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf
32. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020 [Internet]. World Health Organization; 2020 [cité 19 mars 2023]. Report No.: WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>
33. Kariyawasam RM, Julien DA, Jelinski DC, Larose SL, Rennert-May E, Conly JM, et al. Antimicrobial resistance (AMR) in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis (November 2019-June 2021). *Antimicrob Resist Infect Control*. 7 mars 2022;11(1):45.
34. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK

- secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect.* oct 2020;26(10):1395-9.
35. Coenen S, de la Court JR, Buis DTP, Meijboom LJ, Schade RP, Visser CE, et al. Low frequency of community-acquired bacterial co-infection in patients hospitalized for COVID-19 based on clinical, radiological and microbiological criteria: a retrospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 30 oct 2021;10:155.
36. SPF. Antibiotiques et résistance bactérienne : pistes d'actions pour ancrer les progrès de 2020. [Internet]. [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/antibiotiques-et-resistance-bacterienne-pistes-d-actions-pour-ancrer-les-progres-de-2020>
37. seimc-dc-2022-PROA2.pdf [Internet]. [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/seimc-dc-2022-PROA2.pdf>
38. AMC | European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: https://qap.ecdc.europa.eu/public/extensions/AMC2_Dashboard/AMC2_Dashboard.html#country-comparison-tab
39. Recommandations-dexperts-COVID-19-10-Mars-2020.pdf [Internet]. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2020/03/Recommandations-dexperts-COVID-19-10-Mars-2020.pdf>
40. Belton KJ. Attitude survey of adverse drug-reaction reporting by health care professionals across the European Union. The European Pharmacovigilance Research Group. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;52(6):423-7.
41. FICHA TECNICA CEFTRIAXONA LDP TORLAN 1 G POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE INTRAVENOSA EFG [Internet]. [cité 21 avr 2022]. Disponible sur: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63250/FT_63250.html
42. FICHA TECNICA CEFTRIAXONA LDP TORLAN 1 G POLVO Y SOLUCION PARA SOLUCION INYECTABLE INTRAMUSCULAR EFG [Internet]. [cité 21 avr 2022]. Disponible sur: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63252/FichaTecnica_63252.html
43. FICHA TECNICA CEFTRIAXONA LDP TORLAN 1 G POLVO Y SOLUCION PARA SOLUCION INYECTABLE INTRAMUSCULAR EFG [Internet]. [cité 21 avr 2022]. Disponible sur: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63252/FT_63252.html
44. FICHA TECNICA CEFTRIAXONA LDP TORLAN 250 MG POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE INTRAVENOSA EFG [Internet]. [cité 21 avr 2022]. Disponible sur: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71057/FT_71057.html
45. Fiche info - CEFTRIAXONE GERDA 1 g, poudre pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 mars 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64915021>
46. Fiche info - CEFTRIAXONE GERDA 1 g/10 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IV) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 mars 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63009087>
47. Fiche info - CEFTRIAXONE BIOGARAN 1 g/3,5 mL, poudre et solvant pour solution injectable (IM) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 mars 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68437953>
48. Fiche info - CEFTRIAXONE BIOGARAN 1 g/10 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IV) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 mars 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61901618>
49. Marjot T, Webb GJ, Barritt AS, Moon AM, Stamataki Z, Wong VW, et al. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* mai

2021;18(5):348-64.

50. Sultan S, Altayar O, Siddique SM, Davitkov P, Feuerstein JD, Lim JK, et al. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology*. juill 2020;159(1):320-334.e27.

51. Hundt MA, Deng Y, Ciarleglio MM, Nathanson MH, Lim JK. Abnormal Liver Tests in COVID-19: A Retrospective Observational Cohort Study of 1,827 Patients in a Major U.S. Hospital Network. *Hepatology*. oct 2020;72(4):1169-76.

52. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 avr 2020;382(18):1708-20.

53. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 11 juin 2020;382(24):2372-4.

54. Youssef M, H Hussein M, Attia AS, M Elshazli R, Omar M, Zora G, et al. COVID-19 and liver dysfunction: A systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *J Med Virol*. oct 2020;92(10):1825-33.

55. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 26 mai 2020;323(20):2052-9.

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens - De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date

Signature de l'étudiant et du Président du jury

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018

THE IMPACT OF THE COVID-19 PANDEMIC ON PHARMACOVIGILANCE REPORTING AND NON-COMPLIANT USES OF CEFTRIAXONE

KEYWORDS : Antibiotics - Pharmacovigilance - Covid-19 - Off-label use / Non-compliant use

ABSTRACT :

During the Covid-19 pandemic, ceftriaxone was used for the treatment of certain symptoms of Covid-19. Ceftriaxone post-marketing reports and off-label use / improper use were analyzed using data from two laboratories marketing ceftriaxone (in France and Spain) as well as data available on EVDAS. The evolution of the number of cases seems to be linked to the pandemic for the Spanish laboratory but not for the French laboratory or EVDAS. The indications and adverse effects correspond to those of the RCP. National recommendations are similar but not always respected, especially in Spain. An analysis of the cases reported on EVDAS according to other European countries could be carried out, to determine if the differences observed between France and Spain exist elsewhere.

LES IMPACTS DE LA PANDÉMIE DE COVID-19 SUR LA DÉCLARATION DES CAS
DE PHARMACOVIGILANCE ET LES USAGES NON CONFORMES DE LA
CEFTRIAXONE

RESUME :

Durant la pandémie de Covid-19, la ceftriaxone a été utilisée dans le traitement de certains symptômes de la Covid-19. Les déclarations de pharmacovigilance de la ceftriaxone ainsi que les *off-label use*/usages non conformes ont été analysés à partir des données de deux laboratoires commercialisant la ceftriaxone (en France et en Espagne) ainsi que celles disponibles sur EVDAS. L'évolution du nombre de cas paraît liée à la pandémie pour le laboratoire espagnol mais pas pour le laboratoire français ou EVDAS. Les indications et les effets indésirables correspondent à ceux des RCP. Les recommandations nationales sont similaires mais pas toujours respectées, notamment en Espagne. Une analyse des cas déclarés sur EVDAS selon les autres pays européens pourrait être réalisée, pour déterminer si les différences constatées entre la France et l'Espagne existent ailleurs.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

MOTS-CLES : Antibiotiques - Pharmacovigilance – Covid-19 – Off-label use / Usage Non Conforme

TITRE ET RESUME EN ANGLAIS : voir au recto de la dernière page de la thèse.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier Toulouse III
Faculté des sciences pharmaceutiques
35 chemin des maraichers
31062 Toulouse Cedex 9, France

DIRECTEUR DE THESE : BOUCHENOT Sandrine