

**BILAN DES EFFETS INDESIRABLES TRANSMIS PAR LES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE
CHEZ LES PATIENTS PRIS EN CHARGE DANS LE CONTEXTE D'UNE INFECTION A SARS-CoV2
ET DES CAS DE MESUSAGES EN AMBULATOIRE**
Rapport n°7

1. OBJECTIFS

Identification de signaux de sécurité à partir des cas analysés, validés et transmis par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) concernant les patients présentant une infection par le SARS-Cov2 (avérée ou suspectée).

Analyse des déclarations de mésusages en ambulatoire dans ce contexte de pandémie à COVID-19.

2. METHODOLOGIE

a. **CAS ISSUS DE LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE (BNPV)**

- Critères d'inclusion :

Critères de requête sur les cas :

- Origine des cas : CRPV
- Version : dernière version approuvée
- Critère de date :
date de saisie postérieure au 01/01/2020
date de validation du cas **jusqu'au 12/05/2020**
- Critère de gravité : cas graves et non graves

Critères de requête sur les médicaments :

- Aucun critère

Critères de requête sur les effets :

- Aucun critère

Autres critères de requête :

- soit le narratif contient le terme COVID
- soit le narratif contient le terme SARS
- soit un des effets indésirables a pour PT Infection à virus corona
- soit un des médicaments a pour indication un terme dont le PT est Infection à virus corona
- soit un des antécédents est un terme dont le PT est Infection à virus corona

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

Les extractions de la BNPV sont faites quotidiennement par l'ANSM et envoyées quotidiennement au CRPV de Dijon. Les cas pouvant faire l'objet de mises à jour, les données figurant dans un rapport sont susceptibles d'être modifiées dans les rapports ultérieurs compte tenu des informations figurant dans la mise à jour (médicaments suspectés, gravité...).

L'analyse est présentée sous forme de rapport hebdomadaire depuis le 01/04/2020. Les résultats sont présentés de façon cumulative. En rouge sont précisées les données supplémentaires par rapport au précédent rapport hebdomadaire.

Il est à noter que le nombre de cas inclus dans ce rapport peut différer de celui indiqué dans le rapport du CRPV de Nice sur les atteintes cardiaques. En effet, les cas analysés par le CRPV de Nice lui sont envoyés en temps réel par chaque CRPV au moment de l'enregistrement des cas dans la BNPV alors que les cas inclus dans ce rapport sont issus d'une requête faite dans la BNPV après validation des cas par l'ANSM. Ce délai de validation peut être de quelques jours.

- Critères d'exclusion

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

b. CAS ENREGISTRÉS VIA LE QUESTIONNAIRE MESANGE

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

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

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

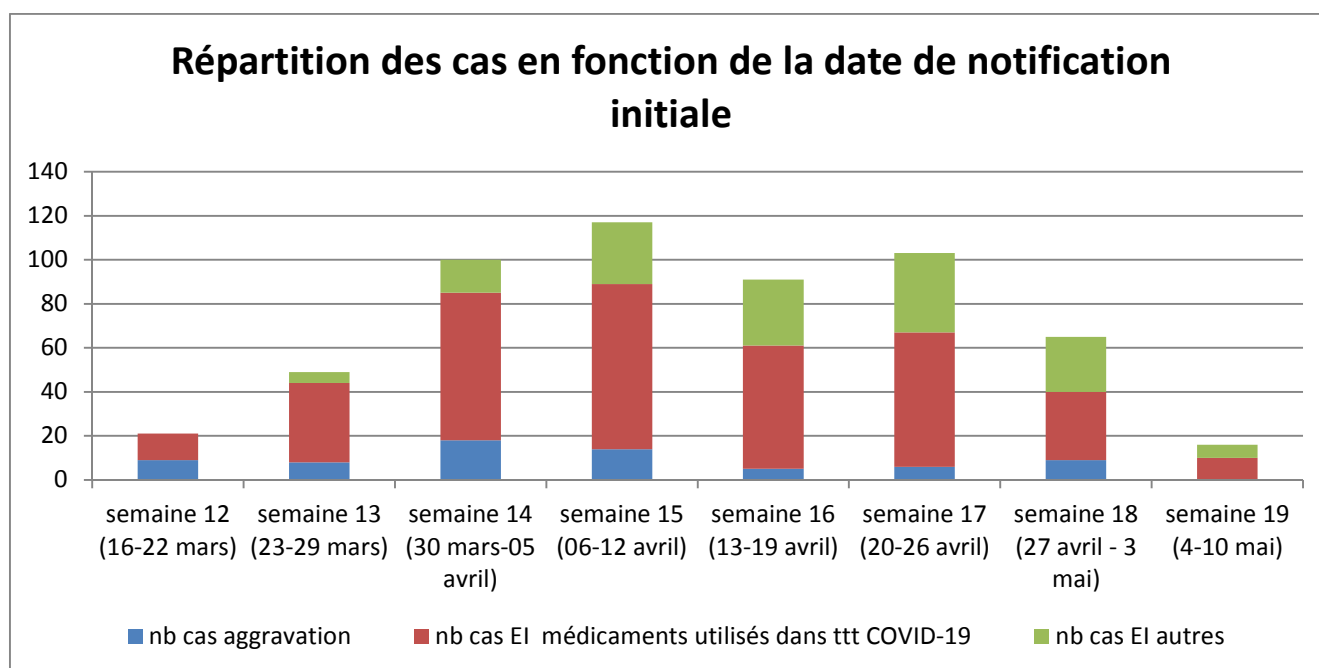
« Usage non conforme aux termes de l'autorisation (AMM, ATU, AIP), de l'enregistrement ou d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques, intentionnel dans un but médical et inapproprié. »

3. RESULTATS

a. Données générales

Au total, au 12/05/2020, **724 cas** ont été extraits de la BNPV, **soit 114 de plus que dans le précédent rapport hebdomadaire**, et **162 ont été exclus** car concernaient des patients non pris en charge dans un contexte de COVID-19 ou non suspects d'un COVID-19. La répartition des cas inclus (**n=562**) est détaillée dans le tableau ci-dessous.

	Nb cas total	Dont nb cas graves (%)	Dont décès
Nombre de cas inclus	562 (+75)	441 (78%)	29 (+5)
Nombre de cas d'effet indésirable sous médicament utilisé le traitement du COVID-19	348 (+42)	264 (76%)	10 (+3)
Nombre de cas d'aggravation de l'infection COVID-19	69 (+6)	67 (97%)	10 (+1)
Nombre de cas autres chez des patients COVID-19+ ou suspect de COVID-19	145 (+27)	110 (76%)	9 (+1)



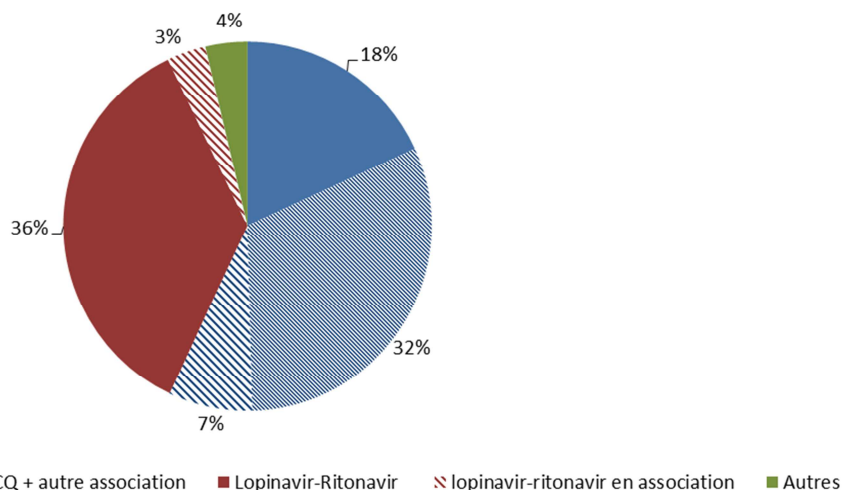
Les 562 cas concernent 544 patients : 16 patients ont en effet fait l'objet de 2 cas chacun et 1 patient a fait l'objet de 3 cas. Les calculs concernant le sexe et l'âge sont réalisés pour les « cas totaux » sur 544 patients, pour les « El des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 » sur 343 patients, pour les cas « aggravation » sur 69 patients, pour les « Autres cas » sur 141 patients.

	Cas totaux (n=544 patients)	El des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 (n=343 patients)	Aggravation (n=69 patients)	Autres cas (n=141 patients)
sexe ratio H/F	1,8	2,0	1,5	1,5
âge moyen +/- écart type (ans)	62,5 +/- 15,9	62,5 +/- 14,3	56,5 +/- 18,3	65,1 +/- 17,5
âge médian (ans)	64	64	57	66
âge min-max (ans)	4-97	4-92	7-88	16-97

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

Médicament	Nb cas	Nb cas graves	Dont décès
Hydroxychloroquine	201	174	7
Dont assoc azithromycine	108	101	1
Dont assoc azithromycine + lopinavir/ritonavir	1	1	0
Dont assoc azithromycine + darunavir/ritonavir	1	1	1
Dont assoc azithromycine + tocilizumab	1	1	0
Dont assoc spiramycine	16	13	0
Dont assoc lopinavir/ritonavir	4	4	0
Dont assoc darunavir/ritonavir	1	1	0
Dont assoc tocilizumab	5	4	0
Lopinavir-ritonavir	139	86	3
Dont assoc hydroxychloroquine	5	5	0
Dont assoc azithromycine	4	4	0
Dont assoc spiramycine	1	1	0
Dont assoc érythromycine	1	1	0
Dont assoc tocilizumab	1	0	0
Chloroquine	2	2	0
Dont assoc clarithromycine	1	1	0
Tocilizumab	9	5	0
Dont assoc hydroxychloroquine	6	5	0
Dont assoc avec lopinavir/ritonavir	1	0	0
Remdesivir	4	4	0
Azithromycine seule	3	2	0
Siralumab (essai clinique)	1	0	0
Zinc	1	1	0

Répartition des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 et impliqués dans les effets indésirables



HCQ= hydroxychloroquine

Autres = chloroquine, tocilizumab, remdesivir, azithromycine seule, siralumab, zinc.

Evolution du nombre de cas par rapport hebdomadaire concernant les effets indésirables imputés à des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 :

	Rapport 1 (01/04/2020)	Rapport 2 (08/04/2020)	Rapport 3 (15/04/2020)	Rapport 4 (22/04/2020)	Rapport 5 (28/04/2020)	Rapport 6 (05/05/2020)	Rapport 7 (12/05/2020)	Total
Nb cas inclus total	40	61	48	66	42	49	42	348
Dont nb de décès	3	1	0	0	1	2	4	11
Dont nb de cas hydroxychloroquine	15	31	35	34	31	25	30	201
Dont nb de cas lopinavir-ritonavir	23	29	10	31	10	24	12	139
Dont nb de cas chloroquine	2	0	1	0	0	0	- 1*	2
Dont nb de cas remdesivir	0	1	2	0	0	0	1	4
Dont nb de cas tocilizumab	0	1	0	0	3	4	1	9

* un cas a été mis à jour après résultats des dosages sanguins : le patient n'avait pas pris de la chloroquine en automédication mais de l'hydroxychloroquine

Avec hydroxychloroquine n=201 (soit 30 cas de plus que lors du précédent rapport) :

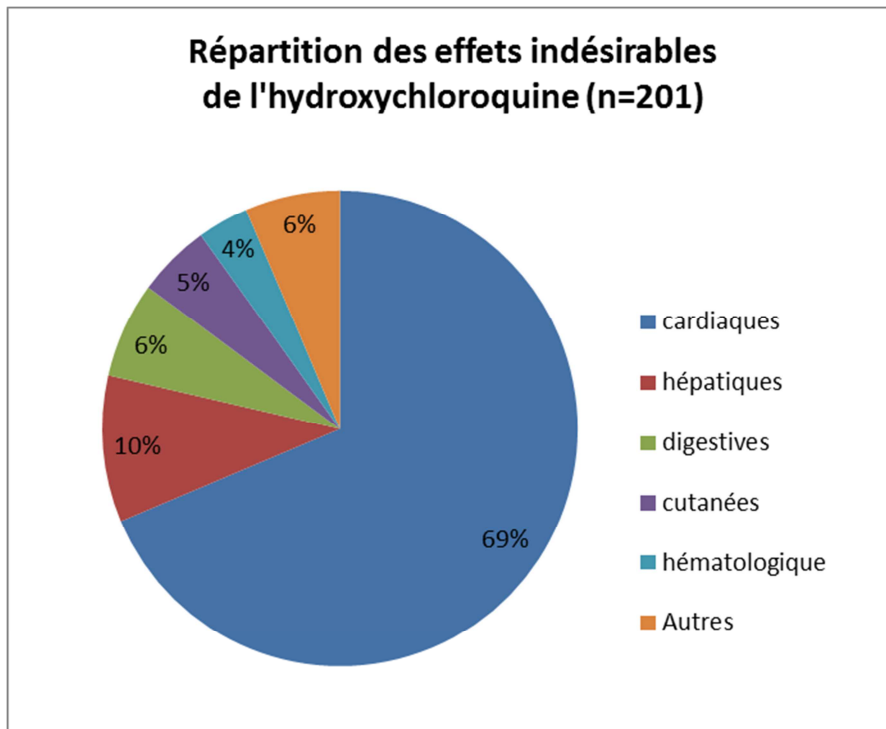
A noter qu'un cas peut inclure plusieurs types d'effets indésirables.

- 138 cas d'atteinte cardiaque (soit 24 de plus) dont 75 (soit 9 de plus) en association avec azithromycine, 14 avec la spiramycine (soit 2 de plus), 4 en association avec le lopinavir/ritonavir. Parmi ces cas, sont retrouvés **7 décès (soit 2 de plus)** => cf rapport du CRPV de Nice
- 20 cas d'atteinte hépatique (soit 2 de plus) de profil majoritairement cytolytique (55% des cas). Une association avec l'azithromycine est retrouvée dans 13 cas, spiramycine dans 1 cas et tocilizumab dans 2 cas
- 13 cas d'atteinte digestive dont 8 cas en association avec l'azithromycine et 2 cas en association avec la spiramycine (diarrhée, nausées, vomissements) (**pas de nouveau cas**)
- 10 cas d'atteinte cutanée (soit 2 de plus) dont 1 en association avec azithromycine et 1 en association au tocilizumab. Dans 2 cas sont mentionnés des lésions vésiculeuses.
- 7 cas d'atteinte hématologique (soit 1 de plus) dont 6 en association avec l'azithromycine (3 thrombopénie, 1 agranulocytose, 1 neutropénie, 1 anémie)
- 4 cas d'atteinte oculaire (dont 1 grave) de type vision trouble / troubles de l'accommodation (**pas de nouveau cas**)
- 4 cas d'atteinte neurologique tous en association avec l'azithromycine (**pas de nouveau cas**)

Autres effets indésirables :

- 2 troubles ioniques à type d'hyperkaliémie (en association avec IEC ou sartan) **(pas de nouveau cas)**
- 1 cas d'atteinte psychiatrique (avec azithromycine) **(pas de nouveau cas)**
- 1 cas oppression thoracique (avec atteinte digestive) **(pas de nouveau cas)**
- 1 cas d'embolie pulmonaire (7 médicaments suspectés) **(pas de nouveau cas)**
- 1 cas de surdosage sans effet (étude DISCOVERY) **(pas de nouveau cas)**
- 1 cas de déséquilibre du diabète et 1 cas d'hypoglycémie **(pas de nouveau cas)**
- 1 choc septique en association avec le tocilizumab et la méthylprednisolone. Le patient avait par ailleurs reçu CLAIRYG® dans le cadre d'un essai clinique. **(pas de nouveau cas)**

De façon globale la répartition des effets indésirables avec l'hydroxychloroquine est la suivante :



Avec lopinavir/ritonavir n=139 cas (soit 12 de plus que lors du précédent rapport), dont 5 en association avec l'hydroxychloroquine et 1 en association avec l'hydroxychloroquine et l'azithromycine.

A noter qu'un cas peut inclure plusieurs types d'effets indésirables.

41 cas avec mention d'un surdosage plasmatique en lopinavir +/- en ritonavir

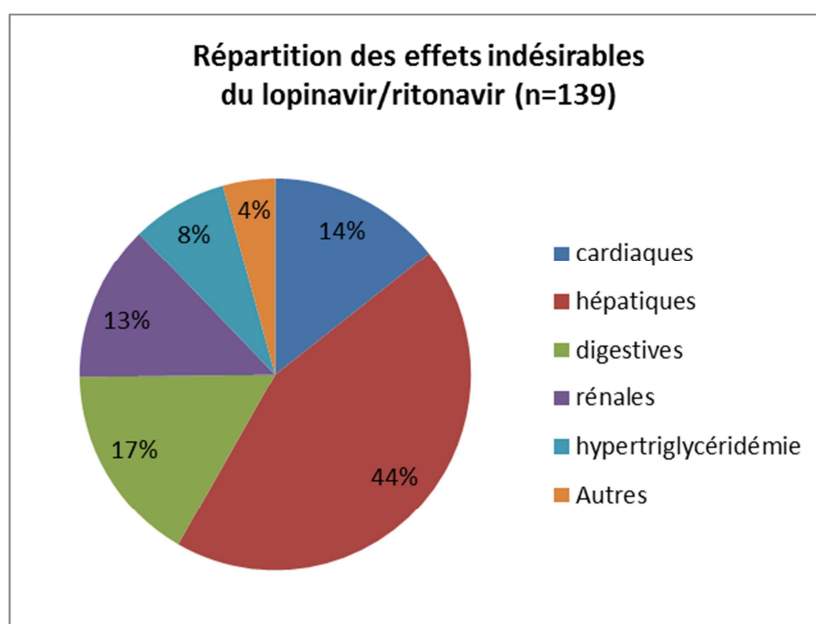
- **61 cas d'atteinte hépatique (soit 6 de plus dont 1 décès)** dont 6 cas d'hyperbilirubinémie isolée. Les élévations des enzymes hépatiques ont un profil majoritairement cytolytique (6 cas ayant une mention d'hyperbilirubinémie associée). A noter 2 cas d'atteinte hépatique cytolytique avec augmentation de la bilirubine conjuguée (à 11 mg/L dans un cas et à 173 mg/L dans l'autre) et diminution du TP, d'évolution favorable à l'arrêt du lopinavir/ritonavir. De la céfotaxime était co-suspectée dans les 2 cas. **Un cas d'hépatite cytolytique d'évolution fatale a été notifié. Toutefois, ce cas concerne un patient, admis pour suspicion de myocardite dans un contexte de COVID-19 avec une cardiopathie dilatée hypokinétique avec fraction d'éjection évaluée à 20%. Il est retrouvé une séquelle de nécrose myocardique. L'évolution sera marquée par la survenue d'un AVC ischémique, d'une dégradation respiratoire sur pneumopathie à COVID-19. Dans ce contexte est notée une élévation des transaminases alors que le patient avait été mis sous lopinavir/ritonavir. Les valeurs rapportées montrent une valeur d'ASAT 5 x supérieure à la valeur d'ALAT et des transaminases à un peu plus de 2000 UI/L le jour du décès, le patient étant alors en état de choc mixte, cardiogénique et septique avec décision de ne pas entreprendre de réanimation invasive. Les valeurs de GGT, PAL, bilirubine et TP sont restées normales. Au vu de ces éléments, nous suspectons une cytolyse sur bas débit hépatique d'origine cardiaque. La cause du décès est un choc cardiogénique**

réfractaire, sepsis pulmonaire sur pneumopathie d'inhalation et défaillance multiviscérale, donc non reliée directement à l'atteinte hépatique.

- 23 cas d'atteinte digestive (soit 3 de plus) (dont 19 cas de diarrhée et 1 cas de panniculite mésentérique).
- 20 cas d'atteinte cardiaque (soit 1 de plus) dont 4 en association avec, 3 en association avec l'azithromycine et 1 avec l'érythromycine => cf rapport du CRPV de Nice
- 18 cas d'atteinte rénale dont 12 d'insuffisance rénale aiguë (**soit 1 de plus**) et 6 cas d'oligurie sans augmentation de la créatininémie. L'évolution était favorable à l'arrêt du traitement dans la majorité des cas. Dans 3 cas une hémodialyse a été entreprise. Dans 2 de ces cas, au moins un antibiotique était co-suspect. Un cas de décès a été rapporté (cf détail dans le rapport précédent). Parmi les cas d'IRA, 7 sont avec la forme buvable, 4 avec la forme comprimé et 1 cas non renseigné.
- 11 cas d'atteinte endocrinienne (hypertriglycéridémie) (**pas de nouveau cas**) dont 1 cas avec une valeur élevé à 17 g/L suivie 9 jours plus tard d'une pancréatite aiguë d'évolution fatale (cf rapport précédent). Dans ce cas complexe un syndrome de perfusion au propofol (PRIS) était également suspecté.
- 7 cas de surdosage en lopinavir sans effet indésirable (pas de nouveau cas)
- 3 cas d'atteinte pancréatique biologique (hyperlipasémie) et 1 cas de pancréatite aiguë d'évolution fatale (cf ci-dessus et rapport précédent) (**pas de nouveau cas**)
- 3 cas d'atteinte musculosquelettique = rhabdomyolyse dont 2 en interaction avec une statine (**pas de nouveau cas**)
- 2 cas d'atteinte neurologique : 1 cas de dysesthésies en association avec l'interféron (étude DISCOVERY) dans un cas et 1 cas de céphalées dans un contexte d'interaction avec tacrolimus et évérolimus (**pas de nouveau cas**)
- 2 cas d'atteinte hématologique (neutropénie) dont 1 en association avec l'hydroxychloroquine (**pas de nouveau cas**)
- 1 cas de sensation de malaise non grave (**pas de nouveau cas**)
- 1 cas de goutte (**pas de nouveau cas**)
- 1 cas d'ischémie périphérique (des 2 pouces). L'imputabilité médicamenteuse est douteuse (lien également possible avec la pose de cathéters artériels ?) (**nouveau cas**)

A noter parmi ces cas, 6 mentionnant une interaction médicamenteuse (apixaban 1 cas, midazolam 1 cas, statine 2 cas, tacrolimus/évérolimus 2 cas) (**pas de nouveau cas**)

De façon globale la répartition des effets indésirables avec l'association lopinavir/ritonavir est la suivante :



Avec chloroquine n=2 (1 cas de moins suite à la réception d'informations complémentaires) :

- 2 cas d'atteinte cardiaque (1 seul suspect, 1 association clarithromycine) => cf rapport du CRPV de Nice
- Un cas a été mis à jour après résultats des dosages sanguins : le patient n'avait pas pris de la chloroquine en automédication mais de l'hydroxychloroquine

Avec remdesivir n=4 (soit 1 cas de plus que lors du précédent rapport) :

- 1 cas d'aggravation d'une atteinte hépatique (transaminases) (contexte d'erreur médicamenteuse avec surdosage en remdesivir administré)
- 2 cas d'hyperkaliémie inexpliquée (autres médicaments suspects = héparine, macrogol)
- 1 cas de pancréatite aiguë chez un patient traité par remdesivir prescrit dans le cadre d'un essai clinique. La pancréatite a été également reliée à la prise de furosémide. A l'arrêt de ces 2 médicaments, la lipasémie s'est améliorée. Le patient est décédé par la suite d'une défaillance multiviscérale dans un contexte de CIVD sur sepsis. L'évolution de la pancréatite a été notée comme favorable et le décès en lien avec l'infection à COVID. (nouveau cas)

Avec sarilumab n=1 (pas de nouveau cas) :

- 1 cas d'erreur médicamenteuse sans effet indésirable (erreur de patient) avec ce médicament utilisé dans le cadre d'un essai clinique

Avec tocilizumab n=9 (soit 1 cas de plus) :

- 5 cas d'atteinte hépatique (profil cytolytique) dont 2 en association avec l'hydroxychloroquine et 1 en association avec le lopinavir/ritonavir (nouveau cas)
- 2 cas d'atteinte cardiaque
- 1 atteinte cutanée en association avec l'hydroxychloroquine (patient ayant également présenté une atteinte hépatique).
- 1 choc septique en association avec l'hydroxychloroquine et la méthylprednisolone. Le patient avait par ailleurs reçu CLAIRYG® dans le cadre d'un essai clinique.

Avec azithromycine seule n=3 (pas de nouveau cas) :

- 1 cas de colite à Clostridium (prescription ambulatoire)
- 1 atteinte cardiaque (allongement de l'intervalle QT) (prescription hospitalière)
- 1 cas de manifestations au niveau du visage pouvant faire évoquer des bouffées vasomotrices (prescription ambulatoire)

Avec du zinc n= 1 (pas de nouveau cas) :

- 1 cas d'urticaire et malaise suite à la prise d'EFFIZINC® (zinc gluconate) et TUSSIDANE® (dextrométorphane) prescrit en ambulatoire avec de l'azithromycine et LOVENOX® (énoxaparine), qui n'avaient pas encore été débutés au moment de l'effet indésirable (cas remonté grâce au questionnaire MESANGE).

c. **Cas d'aggravation de l'infection à COVID-19, n=69 (soit 6 de plus que lors du précédent rapport)**

Médicaments	Nb cas	Nb cas graves	Dont décès
AINS	30 (+3)	29	3
Corticoïde	16 (+1)	16	4
AINS + corticoïde	4	4	2
corticoïde + immunosuppresseur/anti TNF	7	7	0
AINS + immunosuppresseur	1	1	0
Immunosuppresseurs	5 (+1)	4	0
sitagliptine	6 (+1)	6	1

d. Autres cas d'effets indésirables chez des patients pris en charge pour COVID-19 avéré ou suspecté, n=145 (soit 27 de plus que lors du précédent rapport)

Parmi ces 145 cas, 9 décès sont identifiés, **soit 1 de plus que lors du précédent rapport**, qui concerne un patient de 75 ans décédé dans les suites d'un AVC ischémique survenu malgré un traitement par ELIQUIS® (apixaban). Contexte de suspicion de COVID-19 malgré des prélèvements revenus négatifs.

Ce cas s'ajoute aux 8 cas de décès précédemment décrit : 3 cas d'hémorragie sous héparine, 1 cas de détresse respiratoire sur un surdosage en pholcodine, 1 cas de détresse respiratoire sur réaction immédiate sous VIALEBEX® (albumine), cas de pneumopathie interstitielle avec fibrose suspectée sous amiodarone, 1 cas de détresse respiratoire sur suspicion de réaction d'hypersensibilité sous FASENRA® (benralizumab) avec diagnostic concomitant de COVID-19 et 1 cas de dégradation respiratoire chez une patiente ayant présentée un surdosage en tacrolimus associé à une insuffisance rénale aiguë et à une anémie + thrombopénie.

Un total de 43 cas (**soit 12 de plus**) concerne les anticoagulants et a fait l'objet d'une analyse particulière. Il en ressort :

- 19 cas d'hémorragie (44%) dont 9 cas sous héparine de bas poids moléculaire (HBPM), 6 sous héparine non fractionnée (HNF), 2 sous antivitamine K (AVK), 1 sous argatroban et 1 sous anticoagulant oral direct (AOD). Trois cas d'évolution fatale sont retrouvés (les 3 sous HNF).
- 15 cas de thrombopénie (35 %) dont 12 cas de thrombopénie induite par l'héparine immunologique (TIH de type 2) confirmée par des tests biologiques (anticorps antiPF4), **soit 3 cas supplémentaires**. Ces cas sont survenus alors que les patients étaient sous HNF dans 11 cas et sous HBPM dans 1 cas, dans 5 cas, avant l'HNF, les patients avaient reçus une HBPM. Les délais d'apparition sous l'anticoagulant en cours au moment de la TIH, étaient compris entre 5 et 9 jours. Dans les autres cas de thrombopénie, nous retrouvons 1 avec des tests biologiques négatifs, 1 cas pour lequel l'HBPM était poursuivie et 1 cas ayant une chronologie peu évocatrice d'une TIH de type 2.
- Parmi les autres cas, nous notons un AVC ischémique sous AOD (cf ci-dessus, patient décédé), 3 cas de variations d'activité antiXa sans effet indésirable (cluster de 4 cas dont 1 avec hémorragie notifié par le même établissement, contexte par ailleurs de changement de spécialité d'héparine sodique), 2 atteintes cutanées (1 sous AOD et 1 sous HBPM), 1 cas d'hyperkaliémie sous HBPM, 1 atteinte hépatique sous AOD et 1 surdosage sous AVK sans hémorragie.

En ce qui concerne les posologies retrouvées pour les anticoagulants injectables (HBPM, HNF et argatroban), n=36/43, elles étaient curatives dans 75 % des cas, soit sur thromboembolie avérée soit au vu des facteurs de risques du patient et des recommandations actuelles dans le COVID-19.

Parmi les autres cas, les antiinfectieux sont les plus souvent retrouvés imputés dans des effets indésirables attendus, surtout cutanés et hématologiques.

Un cas d'hypotension artérielle a été rapporté sous curare, mais les éléments sémiologiques n'étaient pas en faveur d'une origine immunoallergique.

Pas élément pertinent à souligner à ce jour concernant les autres effets indésirables et médicaments notifiés.

e. Mésusage en ambulatoire

Nous dénombrons toujours au total 5 cas concernant une auto-prescription chez des professionnels de santé : un cas de troubles psychiatriques sous hydroxychloroquine + azithromycine, un cas de syncope sous hydroxychloroquine et azithromycine, 1 cas de tachyarythmie, collapsus cardiovasculaire sous chloroquine + clarithromycine, un cas d'allongement de l'intervalle QT sous hydroxychloroquine + azithromycine et un cas de douleur thoracique + douleur abdominale sous hydroxychloroquine + azithromycine. Pas de cas de décès. **Pas de nouveau cas.**

Dans 3 cas il est signalé une automédication : 1 cas pour l'azithromycine, 1 cas pour hydroxychloroquine et 1 cas pour une association hydroxychloroquine + azithromycine. **Pas de nouveau cas. Cas modifié chloroquine -> hydroxychloroquine.**

Enfin, dans 4 cas une prescription d'hydroxychloroquine faite en ville est retrouvée : 1 fois pour de l'hydroxychloroquine seule, 3 fois pour une association hydroxychloroquine + azithromycine. **Pas de nouveau cas.**

Parmi les déclarations recueillies par le biais du questionnaire de l'étude MESANGE, **2 nouvelles déclarations ont été faite cette semaine**, donc **un total de 39** en lien avec le contexte de pandémie à COVID-19 issues de 8 régions :

- 5 Auvergne-Rhône Alpes
- 7 de Grand Est
- 10 de Bourgogne Franche Comté
- 4 des Pays de Loire
- 3 de Nouvelle Aquitaine
- 5 d'Ile de France (**soit 2 de plus**)
- 3 d'Occitanie
- 2 des Hauts-de-France

Cinq déclarations proviennent des Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) informés des falsifications ou suspicions de falsification d'ordonnances (PLAQUENIL® + azithromycine 2 fois, PLAQUENIL® seul 1 fois, azithromycine seul 1 fois, NIVAQUINE® 1 fois)

Les 2 nouvelles déclarations font état d'une prescription par un médecin généraliste d'une association TAMIFLU® (oseltamivir) et RULID® (roxithromycine) pendant 15 jours pour une suspicion de COVID-19 et une prescription de ZITHROMAX® (azithromycine) a priori pour cette même indication.

Au total :

- 19 déclarations faisant état d'un mésusage concernant l'hydroxychloroquine dont 15 en association avec l'azithromycine et 2 concernant la chloroquine en association avec l'azithromycine
- 1 prescription falsifiée de NIVAQUINE® (chloroquine)
- 6 cas signalant la prescription d'azithromycine pour infection COVID-19 + et de plus l'existence pour 1 patient d'une contre-indication avec de la colchicine prise au long cours
- 1 mentionnant une interaction entre l'amitriptyline prise au long cours par le patient et l'hydroxychloroquine et l'azithromycine prescrite dans un contexte de COVID-19.
- 1 interaction azithromycine + simvastatine (+ remontée du mésusage de l'azithromycine dans le contexte COVID sans autre indication par ailleurs)
- 2 ordonnances avec STROMECTOL® (ivermectine)
- 2 ordonnances avec SINGULAIR® (montelukast) en début de suspicion d'infection et 1 après sortie de l'hôpital pour traiter les lésions pulmonaires dues au COVID-19,
- 2 ordonnances de zinc (EFFIZINC® ou RUBOZINC®)
- 1 association ZECLAR® (clarithromycine) + OROKEN® (céfixime) pour suspicion COVID-19 sans autre indication par ailleurs
- 1 remontée par l'URPS Pharmacien d'une région concernant l'utilisation des substituts nicotiniques en prévention du COVID-19 chez des non-fumeurs
- 1 prescription de TAMIFLU® + RULID®.

Dans tous les cas, le mésusage a pour origine la prescription : 21 fois par un médecin généraliste, 8 fois par un médecin spécialiste, 2 fois par un dentiste, 3 cas non renseigné et 5 falsifications ou suspicion de falsification d'ordonnance.

Dans 20 cas l'ordonnance n'a pas été délivrée et dans 3 cas elle a été modifiée avant délivrance.

4. DISCUSSION

Parmi les cas d'effets indésirables notifiés chez des patients atteints (ou suspectés de l'être) par le COVID-19 sont retrouvés principalement des cas concernant les médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 (n=348/562 soit 62%) avec une majorité de cas grave (78%).

Parmi ces 348 cas figurent d'avantage de cas imputés à l'hydroxychloroquine (201 cas, soit 58%) puis l'association lopinavir/ritonavir (139, soit 40%).

Un cas signalé initialement sous chloroquine a été mis à jour suite à un dosage sanguin ayant révélé que le patient avait en fait pris de l'hydroxychloroquine et non pas de la chloroquine en automédication, aussi le nombre de cas sous chloroquine est aujourd'hui de 2.

Un cas supplémentaire a été signalé avec le remdesivir, administré dans le cadre d'un essai clinique (pancréatite aiguë) et un cas supplémentaire a été rapporté avec le tocilizumab, en association au lopinavir/ritonavir (cas non grave d'atteinte hépatique). Pas de signal particulier à ce jour.

Pas de cas avec d'autres médicaments prescrits pour le traitement du COVID-19 cette semaine.

Vingt-neuf cas de décès sont répertoriés depuis le début de l'enquête, soit 5 de plus que dans le précédent rapport, et notamment 2 de plus sous hydroxychloroquine (atteinte cardiaque, cf rapport du CRPV de Nice) et 1 sous lopinavir/ritonavir dans un contexte de cytolysé hépatique mais pour laquelle l'origine médicamenteuse semble peu probable au vu du contexte clinique.

En ce qui concerne les observations avec l'hydroxychloroquine, les nouveaux cas sont surtout cardiaques. Pas de nouveau signal cette semaine parmi les autres effets indésirables rapportés.

La majorité des effets indésirables rapportés à ce jour (69%) est toujours d'ordre cardiaque, dont 7 décès (analyse par le CRPV de Nice). Les effets indésirables rapportés sont globalement attendus.

En ce qui concerne les cas de l'association lopinavir/ritonavir, nous dénombrons cette semaine 12 nouveaux cas (qui sont surtout des atteintes hépatiques et digestives). De manière globale, les effets indésirables rapportés sont attendus (c'est-à-dire listé dans le résumé des caractéristiques du produit), mais la sévérité des certains cas et le nombre des cas d'atteinte cardiaque constituent un signal déjà souligné dans les rapports précédents.

En ce qui concerne le mésusage en ville, pas de nouveau signal cette semaine en dehors d'une prescription de TAMIFLU® et RULID®.

Pour rappel, les données analysées dans ce rapport sont issues des notifications spontanées effectuées par les professionnels de santé et les patients auprès des CRPV. Elles ne sont pas exhaustives par définition (sous notification importante) mais sont le fondement de la pharmacovigilance et permettent la détection de signaux de sécurité.

5. CONCLUSION

Au total, cette 7^{ème} analyse hebdomadaire des cas issus de la notification spontanée faite aux CRPV montre que :

- 62% des cas déclarés concerne des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 avec une majorité de cas graves (76%) et plus particulièrement impliquant l'hydroxychloroquine (58%).
- Les effets indésirables rapportés avec les médicaments utilisés dans cette indication à ce jour sont attendus pour la très grande majorité.

Il n'est pas retrouvé de nouveau signal cette semaine.

Les effets indésirables cardiaques constituent toujours un signal de sécurité. Ces effets indésirables sont étroitement suivis et analysés par le CRPV de Nice.

Les effets indésirables hépatiques et rénaux avec l'association lopinavir/ritonavir sont toujours étroitement surveillés tout comme les cas notifiés sous tocilizumab.

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