

**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°8

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 19/05/2020**

- 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 ENREGISTRES VIA LE QUESTIONNAIRE MESANGE

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

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

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

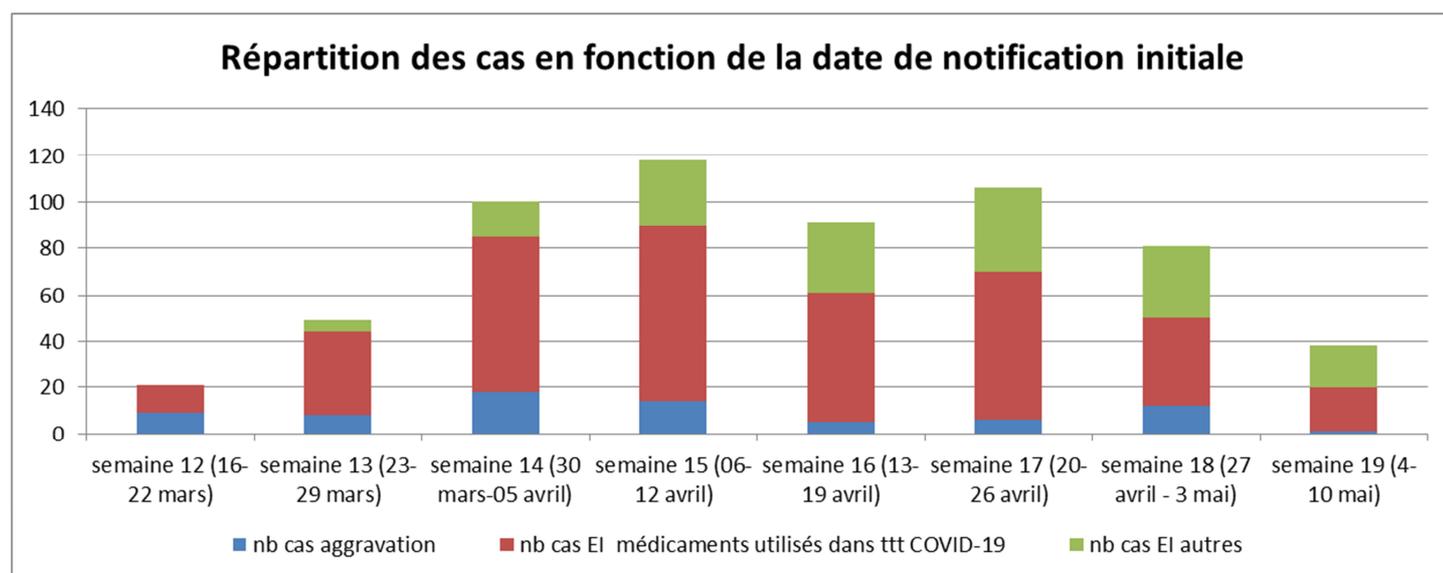
« Usage non conforme aux termes de l'autorisation (AMM, ATU, AIP), de l'enregistrement ou d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques, intentionnel dans un but médical et inapproprié. »

3. RESULTATS

a. Données générales

Au total, au 19/05/2020, 861 cas ont été extraits de la BNPV, soit 137 de plus que dans le précédent rapport hebdomadaire, et 222 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=639) est détaillée dans le tableau ci-dessous.

	Nb cas total	Dont nb cas graves (%)	Dont décès
Nombre de cas total	639 (+77)	501 (78%)	33 (+4)
Cas d'effet indésirable sous médicament utilisé dans le traitement du COVID-19	385 (+37)	295 (77%)	10 (=)
Cas d'aggravation de COVID-19	77 (+8)	75 (97%)	12 (+2)
Cas autres chez des patients COVID-19+ ou suspects de COVID-19	177 (+32)	131 (74%)	11 (+2)



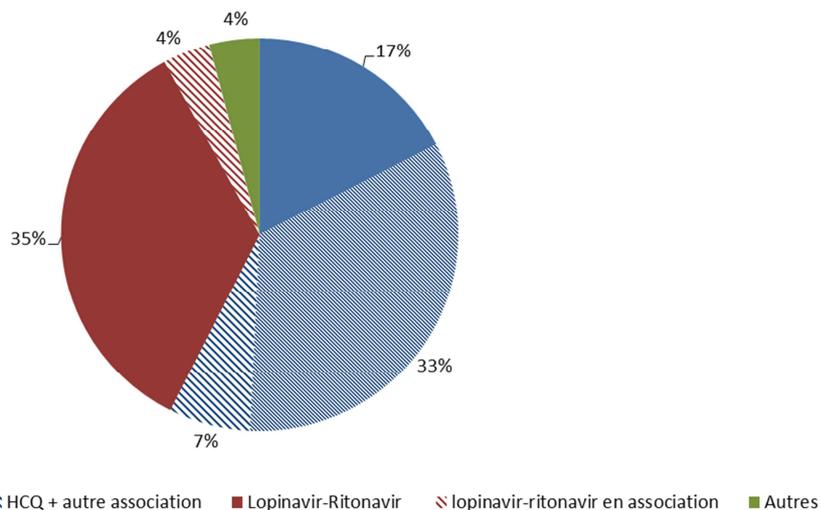
Les 639 cas concernent 615 patients : 20 patients ont en effet fait l'objet de 2 cas chacun et 2 patient a fait l'objet de 3 cas. Les calculs concernant le sexe et l'âge sont réalisés pour les « cas totaux » sur 615 patients, pour les « EI des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 » sur 378 patients, pour les cas « aggravation » sur 77 patients, pour les « Autres cas » sur 171 patients.

	Cas totaux (n=615 patients)	EI des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 (n=378 patients)	Aggravation (n=77 patients)	Autres cas (n=171 patients)
sexe ratio H/F	1,8	2,0	1,6	1,5
âge moyen +/- écart type (ans)	62,4 +/- 16,2	62,3 +/- 14,6	56,3 +/- 18,1	65,3 +/- 17,8
âge médian (ans)	64	63	57	66
âge min-max (ans)	1-99	4-92	7-88	1-99

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	224	192	7
Dont assoc azithromycine	127	117	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 lopi/ritonavir	4	4	0
Dont assoc darunavir/ritonavir	1	1	0
Dont assoc tocilizumab	5	4	0
Lopinavir-ritonavir	150	96	3
Dont assoc hydroxychloroquine	4	4	0
Dont assoc azithromycine	4	4	0
Dont assoc spiramycine	2	2	0
Dont assoc érythromycine	1	1	0
Dont assoc tocilizumab	1	0	0
Dont assoc azithromycine + tocilizumab	1	1	0
Dont assoc hydroxychloroquine + azithromycine	1	1	0
Dont assoc interféron	1	0	0
Chloroquine	2	2	0
Dont assoc clarithromycine	1	1	0
Tocilizumab	11	7	0
Dont assoc hydroxychloroquine	5	4	0
Dont assoc hydroxychloroquine + azithromycine	1	1	0
Dont assoc avec lopinavir/ritonavir	1	0	0
Dont assoc avec lopinavir/ritonavir + azithromycine	1	1	0
Remdesivir	4	4	0
Azithromycine seule	5	4	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



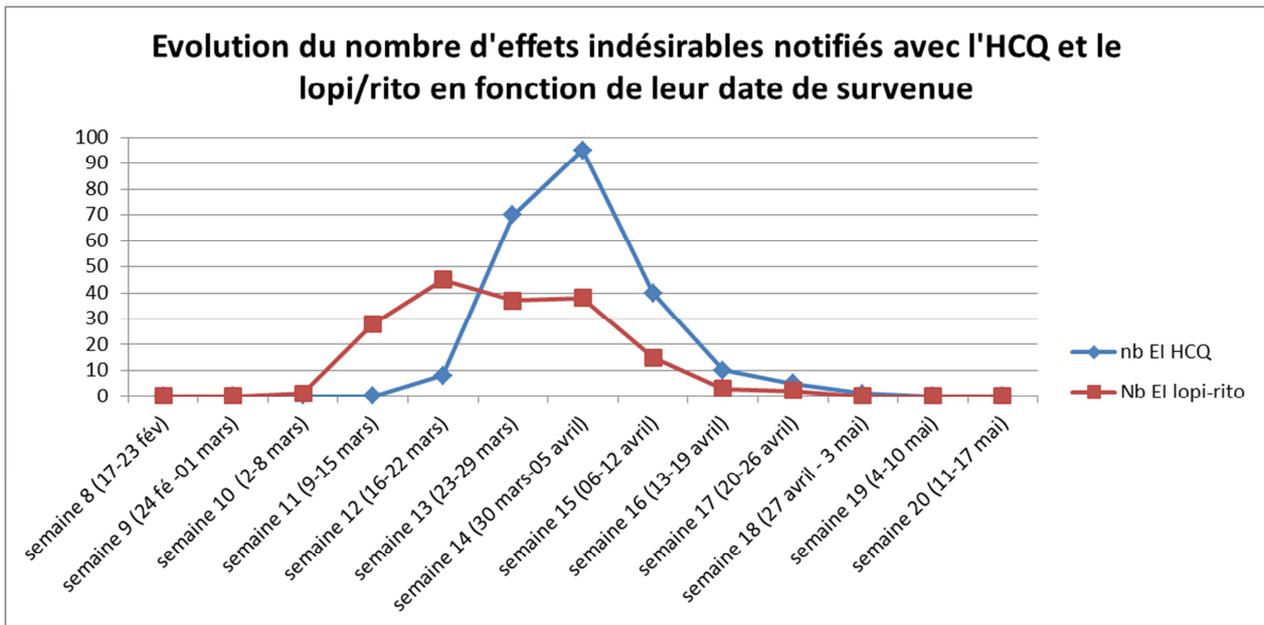
HCQ= hydroxychloroquine

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 4 (22/04/2020)	Rapport 5 (28/04/2020)	Rapport 6 (05/05/20)	Rapport 7 (12/05/20)	Rapport 8 (19/05/2020)	TOTAL Rapports 1 à 8 (01/04 - 19/05/20)
Nb cas inclus total	66	42	49	42	37	385
Dont nb de décès	0	1	2	4	4	10
Dont nb de cas hydroxychloroquine	34	31	25	30	23	224
Dont nb de cas lopinavir-ritonavir	31	10	24	12	11	150
Dont nb de cas chloroquine	0	0	0	- 1*	0	2
Dont nb de cas remdesivir	0	0	0	1	0	4
Dont nb de cas tocilizumab	0	3	4	1	2	11

* 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



HCQ= hydroxychloroquine - lopi/rito=lopinavir/ritonavir - EI=effet indésirable

Rq : 1 cas peut inclure plusieurs types d'effets indésirables, le nombre d'effet est donc supérieur au nombre de cas

Détail des effets indésirables rapportés avec les différents médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 :

➤ **Avec l'hydroxychloroquine n=224 (soit 23 cas de plus que lors du précédent rapport) :**

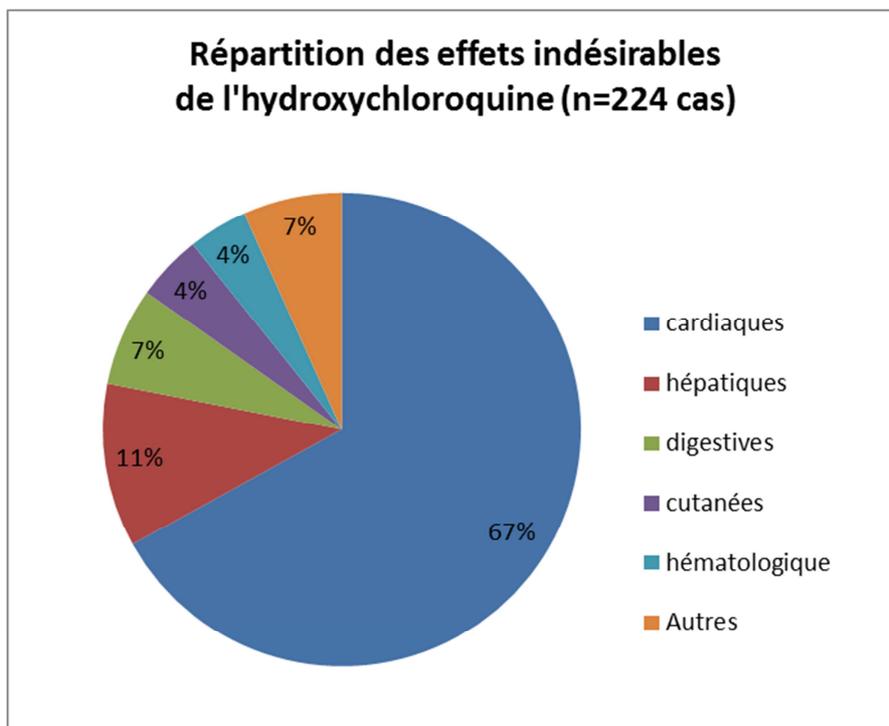
- 150 cas d'atteinte cardiaque (soit 12 de plus) dont 85 (soit 10 de plus) en association avec azithromycine, 14 avec la spiramycine, 4 en association avec le lopinavir/ritonavir. Parmi ces cas, sont retrouvés **7 décès (pas de cas supplémentaire)** => cf rapport du CRPV de Nice
- 25 cas d'atteinte hépatique (soit 5 de plus) de profil majoritairement cytolytique (60% des cas). Une association avec l'azithromycine est retrouvée dans 17 cas, spiramycine dans 1 cas et tocilizumab dans 2 cas
- 15 cas d'atteinte digestive (soit 2 de plus) dont 10 cas en association avec l'azithromycine et 2 cas en association avec la spiramycine (diarrhée, nausées, vomissements)
- 10 cas d'atteinte cutanée dont 1 en association avec azithromycine et 1 en association au tocilizumab. Dans 2 cas sont mentionnés des lésions vésiculeuses (**pas de cas supplémentaire**).
- 9 cas d'atteinte hématologique (soit 2 de plus) dont 8 en association avec l'azithromycine (4 thrombopénie, 1 agranulocytose, 3 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**)
- 4 cas de troubles glycémiques (soit 2 nouveaux cas) avec 3 cas d'hypoglycémie et 1 cas de déséquilibre du diabète. Les 4 patients étaient par ailleurs diabétiques (3 de type 1 et 1 de type 2).
- 3 troubles de la kaliémie (soit 1 nouveau cas) : 2 cas d'hyperkaliémie (en association avec IEC ou sartan) et 1 cas d'hypokaliémie en association avec l'azithromycine (**nouveau cas**)

Autres effets indésirables :

- 1 cas d'atteinte psychiatrique (avec azithromycine) à type d'anxiété, cauchemar, impossibilité à « tenir en place » (**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 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**)
- **1 cas d'achromotrichie après exposition au cours de la grossesse à PARLODEL® (bromocriptine), hydrocortisone, hydroxychloroquine et azithromycine. La mère était traitée depuis 5 ans pour un adénome hypophysaire. Il s'agit d'une 2^{ème} grossesse après fausse couche précoce, relai DOSTINEX®**

(cabergoline) par PARLODEL® dès le début de la grossesse. Traitement par hydrocortisone à 28 SA et à 35 SA pour suspicion d'apoplexie de microprolactinome. Anosmie en rapport avec une Infection à Covid-19 à 34 SA traitement par hydroxychloroquine et azithromycine (500mg le 1^{er} jour puis 250 pendant 5 jours). Accouchement à 37 SA par césarienne en urgence pour rupture d'adénome. Bonne adaptation néonatale. Présence d'une mèche de cheveu dépigmentée pariétale gauche d'une tache de naissance sur la cuisse droite, pas de fossette sacroccocygienne. Mauvaise prise pondérale initiale. PCR COVID négative. Pas de critère pour une infection maternofoetale. A noter dans ce cas une prescription hospitalière mais une prise ambulatoire. **(nouveau cas)**

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



➤ **Avec lopinavir/ritonavir n=150 cas (soit 11 de plus que lors du précédent rapport)** dont 5 en association avec l'hydroxychloroquine.

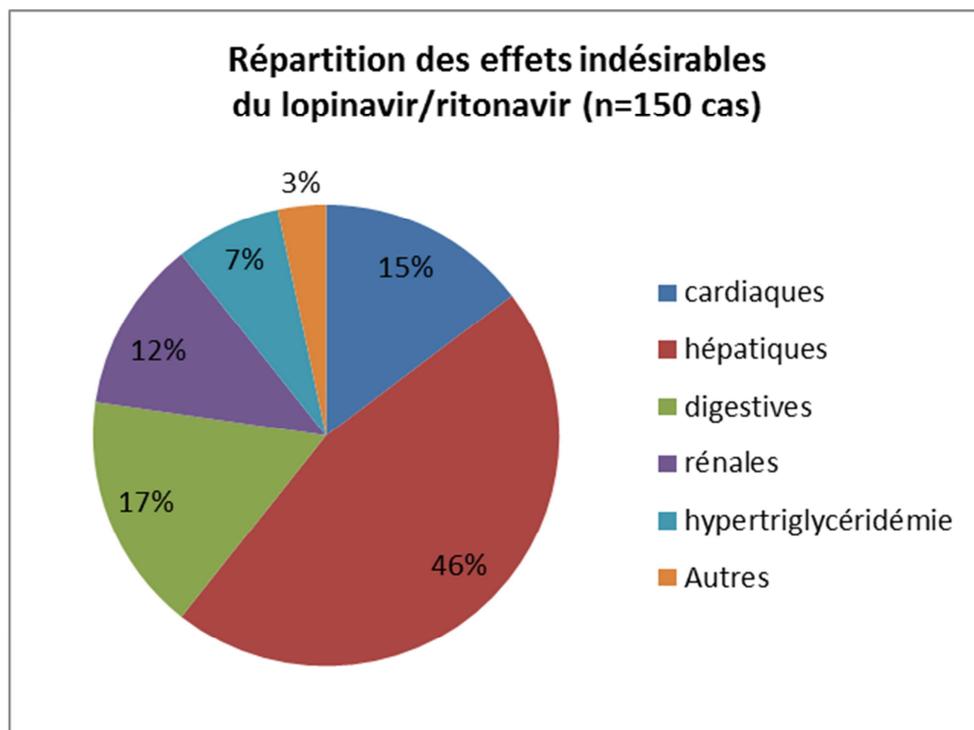
46 cas avec mention d'un surdosage plasmatique en lopinavir +/- en ritonavir

- 69 cas d'atteinte hépatique (soit 8 de plus) dont 7 cas d'hyperbilirubinémie isolée. Les élévations des enzymes hépatiques ont un profil majoritairement cytolytique. Une augmentation de la bilirubinémie est retrouvée dans 11 cas (9 cas d'atteintes cytolytiques et 2 cas d'atteinte cholestatique). 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 notifiée pour lequel un bas débit hépatique d'origine cardiaque est suspecté. 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.
- 25 cas d'atteinte digestive (soit 2 de plus) (dont 21 cas de diarrhée et 1 cas de panniculite mésentérique).
- 22 cas d'atteinte cardiaque (soit 2 de plus) dont 4 en association avec l'hydroxychloroquine, 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 (pas de nouveau cas) 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 (hypertriglycémie) (**pas de nouveau cas**) dont 1 cas avec une valeur élevée 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.
- 6 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 ?) (**pas de nouveau cas**)
- 1 cas d'agitation, contexte de surdosage en lopinavir et ritonavir d'évolution favorable à l'arrêt du médicament. D'autres causes ont été évoquées chez ce patient : agitation liée à la maladie de Parkinson ou lien avec l'infection elle-même.

A noter parmi ces cas, 7 mentionnant une interaction médicamenteuse (apixaban 1 cas, midazolam 1 cas (somnolence excessive, statine 2 cas, tacrolimus/évérolimus 3 cas) (**soit 1 nouveau cas**).

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



Avec chloroquine n=2 (pas de nouveau cas) :

- 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 (pas de nouveau cas) :

- 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.

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=11 (soit 2 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 (**pas de nouveau cas**).
- 3 cas d'atteinte cardiaque (**soit 1 nouveau cas**). Le nouveau cas est un infarctus du myocarde le jour de la première injection de tocilizumab (patient aux antécédents de SIDA avec charge virale indétectable, BPCO post tabagique, hypertension artérielle, dyslipidémie, syndrome d'apnée du sommeil, tabagisme actif, hérédité coronarienne paternelle). La coronarographie avait retrouvé une cardiopathie ischémique bitronculaire avec athérome coronaire diffus, lésion modérée de l'IVA moyenne et de la première marginale, sténose critique fortement thrombotique de la coronaire droite moyenne. Réalisation d'une angioplastie. Pas de reprise du tocilizumab.
- 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.
- 1 atteinte rénale mais reliée à une possible interaction entre le traitement chronique du patient par tacrolimus et l'association lopinavir/ritonavir (surdosage en tacrolimus), le patient ayant également reçu de l'azithromycine et du tocilizumab (**nouveau cas**).

Avec azithromycine seule n=5 (soit 2 nouveaux cas) :

- 1 cas de colite à Clostridium (prescription ambulatoire).
- 2 cas d'atteinte cardiaque (soit 1 nouveau cas) (allongement de l'intervalle QT) (prescriptions hospitalières).
- 1 cas de manifestations au niveau du visage pouvant faire évoquer des bouffées vasomotrices (prescription ambulatoire).
- 1 cas de rhabdomyolyse consécutif d'une interaction avec une statine (prescription ambulatoire).

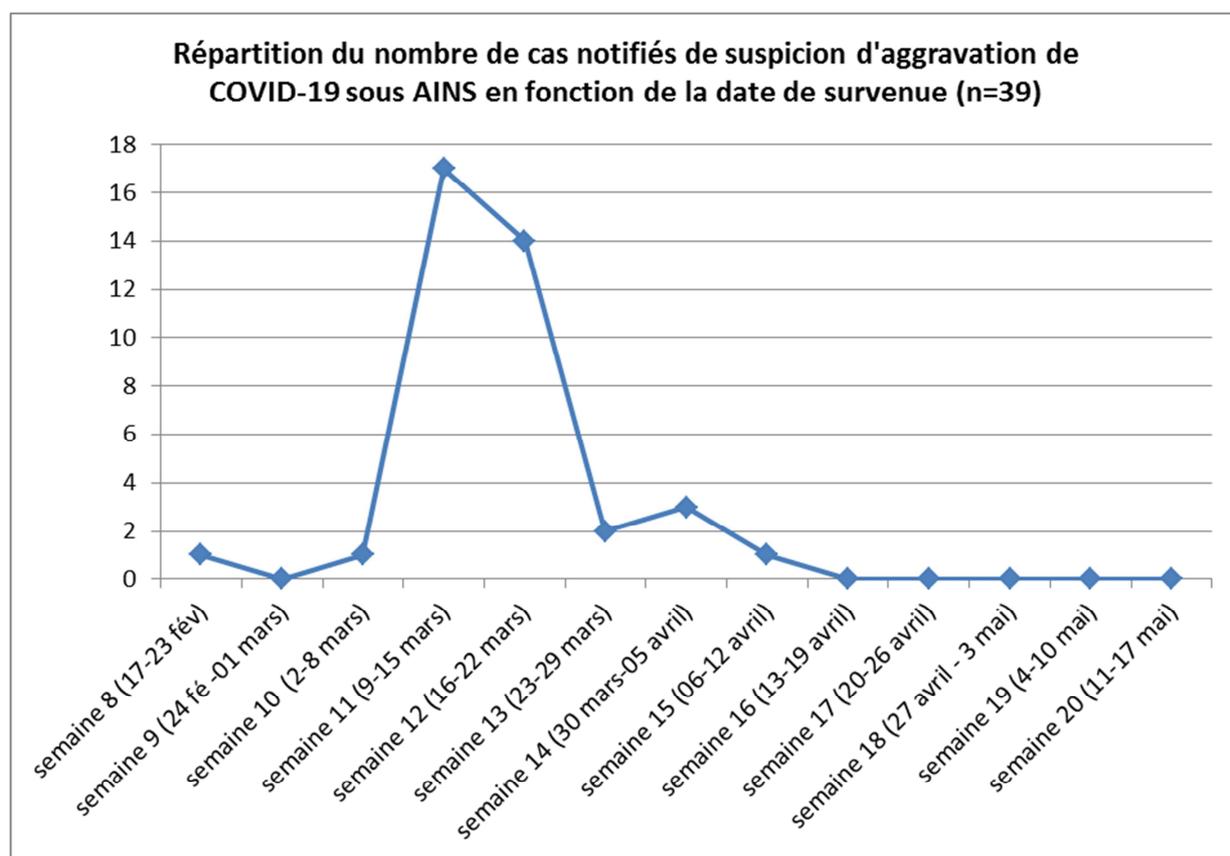
Avec du zinc n= 1 (pas de nouveau cas) :

- 1 cas d'urticaire et malaise suite à la prise d'EFFIZINC® (zinc gluconate) et TUSSIDANE® (dextrométorphan) 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 de suspicion d'aggravation de l'infection à COVID-19 par des médicaments, n=77 (soit 8 de plus que lors du précédent rapport)

Médicaments	Nb cas	Dont cas graves	Dont décès
AINS	33 (+3)	32	3
Corticoïde	17 (+1)	17	4
AINS + corticoïde	4	4	2
corticoïde + immunosuppresseur/antiTNF	8 (+2)	8	1
AINS + immunosuppresseur/antiTNF	2	2	0
Immunosuppresseurs	6 (+1)	5	0
sitagliptine	6	6	1
lopinavir-ritonavir / hydroxychloroquine	1 (+1)	1	1

La figure ci-dessous montre la répartition des cas notifiés de suspicion d'aggravation de COVID-19 sous AINS en fonction de la date de l'infection et de la date de notification du cas au CRPV (n=39 cas).



- d. Autres cas d'effets indésirables chez des patients pris en charge pour COVID-19 avéré ou suspecté, n=177 (soit 32 de plus que lors du précédent rapport)

Parmi ces 177 cas, 74% sont graves et 11 décès sont identifiés, **soit 2 de plus que lors du précédent rapport.**

Le premier cas concerne un patient ayant présenté une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) après 10 jours de traitement par héparine sodique à posologie curative sur COVID-19 avec facteurs de risque. Les tests biologiques étaient revenus positifs. L'évolution avait été favorable sous argatroban, mais le décès est survenu rapidement sur détresse respiratoire sur une pneumopathie COVID-19. L'évolution de la TIH a été codée comme ayant pu contribuer au décès.

Le second cas concerne un décès dans les suites d'une hémorragie cérébrale survenue sous LOVENOX® (énoxaparine) 4000 Ulx2/j et ASPIRINE PROTECT® (acide acétylsalicylique) 100 mg/j pris tous deux au long cours (indication non connue).

Ce cas s'ajoute aux 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 52 cas (**soit 9 de plus**) concerne les anticoagulants et a fait l'objet d'une analyse particulière. Il en ressort :

- **21 cas d'hémorragie** (40%) (**soit 2 de plus**) dont 10 cas sous héparine de bas poids moléculaire (HBPM), 7 sous héparine non fractionnée (HNF), 2 sous antivitamine K (AVK), 1 sous argatroban et 1 sous anticoagulant oral direct (AOD). Quatre cas d'évolution fatale sont retrouvés (3 sous HNF, 1 sous HBPM + antiagrégant plaquettaire).
- **18 cas de thrombopénie** (35 %) dont 16 cas de thrombopénie induite par l'héparine immunologique (TIH de type 2) confirmée par des tests biologiques (anticorps antiPF4), soit **4 cas supplémentaires**. Ces cas sont survenus alors que les patients étaient sous HNF dans 15 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 14 jours. Dans les autres cas de thrombopénie, nous retrouvons 1 avec des tests biologiques négatifs et pour lequel l'HBPM était reprise et 1 cas ayant une chronologie peu évocatrice d'une TIH de type 2.
- Parmi les autres effets indésirables hématologiques, nous retrouvons 1 cas de thrombocytose asymptomatique et un cas d'agranulocytose
- 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), 4 atteintes cutanées (**soit 2 de plus**) (1 sous AOD et 3 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=45/52, elles étaient curatives dans 73 % 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 concernant un nourrisson a été rapporté et concerne une réaction post vaccinale avec COVID-19 suspecté 1,5 mois avant la vaccination.

Une observation d'allongement de l'intervalle QT sous hydroxychloroquine a été comptabilisée ici après discussion avec le CRPV de Nice car l'hydroxychloroquine avait une indication clairement rhumatologique et avait été poursuivie pendant l'hospitalisation du patient pour la prise en charge d'un COVID-19. L'effet indésirable a été relié à une possible interaction avec la lévofloxacine.

Un nouveau cas été rapporté avec le voriconazole, mais sans notion de surdosage (hépatite cholestatique).

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.**

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.**

Il n'a pas été retrouvé de nouvelle déclaration par le biais du questionnaire de l'étude MESANGE, qui regroupe donc toujours **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
- 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)

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=385/639, soit 60%) avec une majorité de cas grave (n=501/639, soit 78%).

Parmi ces 385 cas figurent d'avantage de cas imputés à l'hydroxychloroquine (224 cas, soit 58%) puis à l'association lopinavir/ritonavir (150 cas, soit 39%).

Le nombre de cas notifié a tendance à la baisse depuis le début du mois de mai.

Par ailleurs, l'évolution du nombre de cas en fonction de la date de survenue de l'effet indésirable tend à montrer que les effets indésirables pour le lopinavir/ritonavir apparaissent dès la semaine 11, reflétant probablement le rapport du Haut Conseil de la Santé Publique du 5 mars mentionnant alors ce traitement comme un candidat potentiel au traitement de cette maladie (pas encore de mention pour l'hydroxychloroquine). Les effets indésirables de l'hydroxychloroquine apparaissent plutôt vers la semaine 12, date des premières médiatisations de l'utilisation de ce médicament. Il est par ailleurs observé un pic situé semaine 15 et une décroissance franche depuis jusqu'à ce jour, pour ce médicament et pour l'association lopinavir/ritonavir. Toutefois, ces données sont à interpréter au regard du nombre d'hospitalisation pour COVID-19 en réanimation qui a également fait l'objet d'une diminution depuis la semaine 15 et une diminution des admissions en hospitalisation de façon globale en baisse depuis la semaine 16 (<https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/carte-et-donnees>).

Il a été noté 2 nouveaux cas chez des patients ayant reçu du tocilizumab dont 1 cas d'infarctus du myocarde. Les effets indésirables cardiovasculaires de ce type ne sont pas mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ROACTEMRA® mais le risque potentiel d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires fait partie des risques potentiels identifiés dans le Plan de Gestion des Risques de ce médicament dans le cadre de son autorisation de mise sur le marché (indications rhumatologiques dans la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite juvénile idiopathique systémique). En effet, des modifications lipidiques et des hypertensions artérielles ont été retrouvées avec ce médicament pouvant impacter le profil de risque cardiovasculaires des patients exposés, et notamment ceux atteints de polyarthrite rhumatoïde déjà à risque augmenté d'événements cardiovasculaires. Les principales études disponibles à ce jour comparent le tocilizumab aux autres traitements antirhumatismaux et plus particulièrement les anti-TNF, et ne retrouvent pas de sur-risque significatif (Castagné 2019, Xie 2019, Giles 2020). D'un point de vue pharmacologique, le tocilizumab est un anti-IL6 et pourrait ainsi avoir un effet plutôt bénéfique dans les situations d'infarctus du myocarde, l'IL6 étant suspectée notamment comme facteur contributif à la formation de la plaque d'athérosclérose, à l'activation de la cascade de la coagulation, à l'hypertrophie et fibrose cardiaque.

Signal cardiovasculaire à suivre.

Pas de cas signalé avec d'autres médicaments prescrits pour le traitement du COVID-19 cette semaine en dehors de 2 cas concernant l'azithromycine administrée seule dans une indication COVID-19.

Trente-trois cas de décès sont répertoriés depuis le début de l'enquête, soit 4 de plus que dans le précédent rapport, mais aucun avec les médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19.

En ce qui concerne les nouvelles observations avec l'hydroxychloroquine (n=23), il s'agit surtout d'atteintes cardiaques (n=12), comme lors des analyses précédentes, et hépatiques (n=5). Pas de nouveau signal cette semaine parmi les autres effets indésirables rapportés.

La majorité des effets indésirables rapportés à ce jour (67%) est toujours d'ordre cardiaque, dont 7 décès (analyse par le CRPV de Nice). Les effets indésirables rapportés sont globalement attendus (c'est-à-dire listés dans le résumé des caractéristiques du produit de PLAQUENIL®).

En ce qui concerne les cas de l'association lopinavir/ritonavir, nous dénombrons cette semaine 11 nouveaux cas qui sont surtout des atteintes hépatiques, mais également 2 nouveaux cas d'atteinte cardiaque. De manière globale, les effets indésirables rapportés sont attendus, mais la sévérité des certains cas et le nombre des cas d'atteinte cardiaque constituent un signal déjà souligné dans les rapports précédents.

Les cas de suspicions d'aggravation de COVID-19 par des médicaments concernent principalement les AINS (impliqués dans 51% des cas). Cette classe médicamenteuse a fait l'objet de communications concernant leur utilisation dans le COVID-19 dès la mi-mars 2020 (message d'alerte de la DGS le 14 mars 2020 – n° 2020-REC-12). L'évolution du nombre de cas notifiés en fonction de la date de survenue de l'infection tend à montrer une quasi-disparition des cas depuis le début du mois d'avril (semaine 15). Ces éléments concordent avec la diminution des chiffres de vente de tous les AINS (-60% en semaine 13), et de l'ibuprofène en particulier (baisse de plus de 80% en semaines 14, 15 et 16) (référence : *Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de Covid-19 – point de situation après 5 semaines de confinement (jusqu'au 19 avril 2020) – EPIPHARE – 30 avril 2020*). Toutefois, là encore, ces données sont également à interpréter au regard de la diminution des hospitalisations.

Pas de nouveau signalement en lien avec des mésusages en ville.

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 8^{ème} analyse hebdomadaire cumulative des cas issus de la notification spontanée faite aux CRPV montre que :

- 60% des cas déclarés concerne des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 avec une majorité de cas graves (77%) 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, en dehors d'un cas d'infarctus du myocarde sous tocilizumab.

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.