

**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°9

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. »

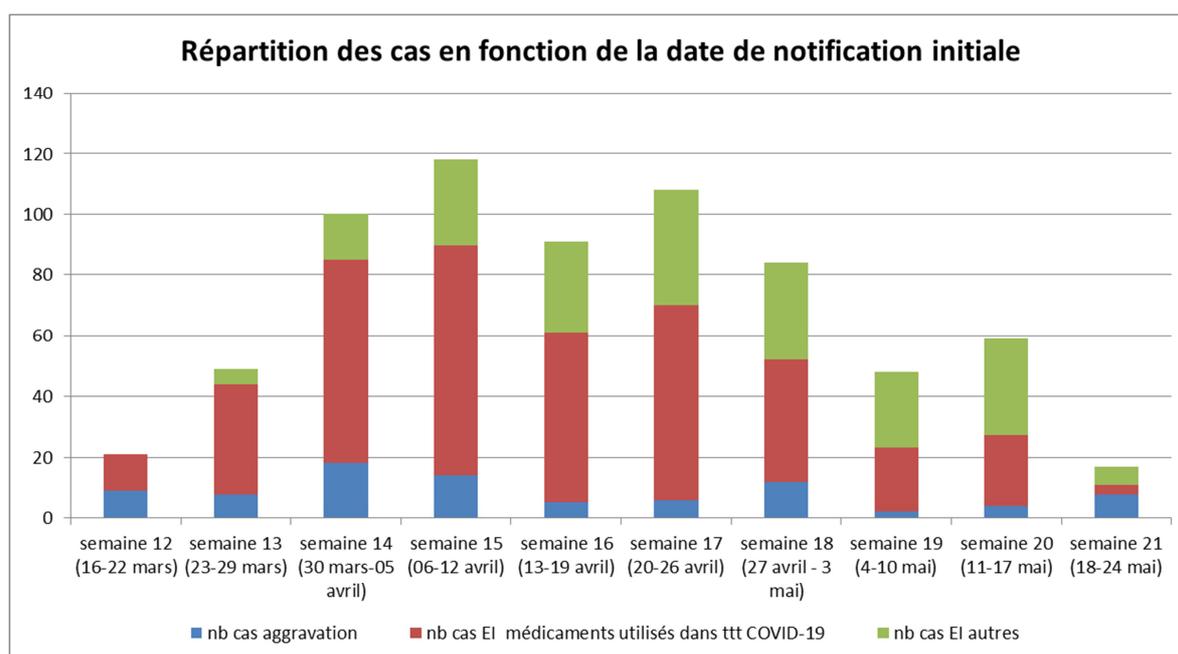
3. RESULTATS

a. Données générales

Au total, au **26/05/2020**, **956 cas** ont été extraits de la BNPV, **soit 95 de plus que dans le précédent rapport hebdomadaire**, et **262 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=694**) est détaillée dans le tableau ci-dessous.

	Nb cas total	Dont nb cas graves (%)	Dont décès
Nombre de cas total*	694 (+55)	534 (77%)	37 (+4)
Cas d'effet indésirable sous médicament utilisé dans le traitement du COVID-19	398 (+13)	301 (76%)	10 (=)
Cas d'aggravation de COVID-19	86 (+9)	84 (98%)	15 (+3)
Cas autres chez des patients COVID-19+ ou suspects de COVID-19	211 (+34)	150 (71%)	12 (+1)

* un cas est compté dans « aggravation » et dans « EI sous médicament utilisé dans le traitement du COVID-19 »



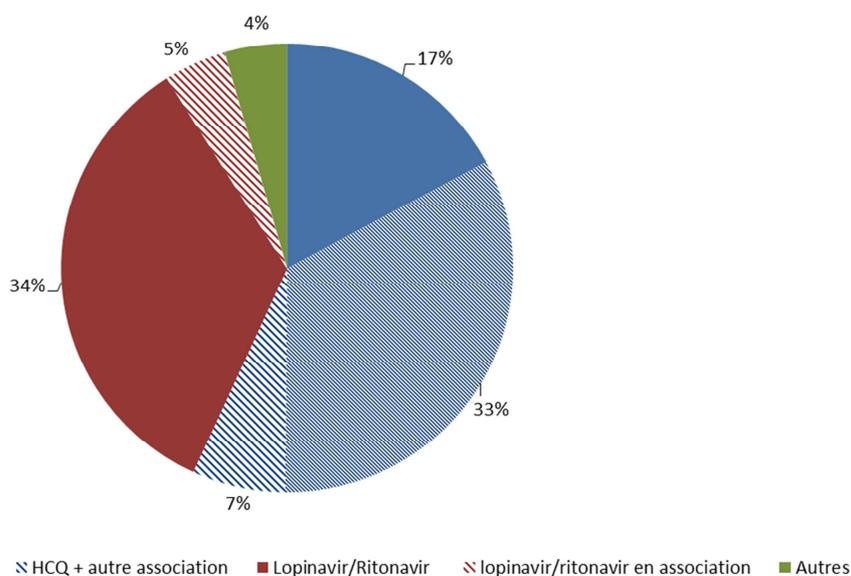
Les 694 cas concernent 666 patients : 24 patients ont en effet fait l'objet de 2 cas chacun et 2 patient a fait l'objet de 3 cas. Les calculs concernant le sexe et l'âge sont réalisés pour les « cas totaux » sur 666 patients, pour les « El des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 » sur 391 patients, pour les cas « aggravation » sur 86 patients, pour les « Autres cas » sur 202 patients.

	Cas totaux (n=666 patients)	El des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 (n=391 patients)	Aggravation (n=86 patients)	Autres cas (n=202 patients)
sexe ratio H/F	1,8	1,9	1,8	1,5
âge moyen +/- écart type (ans)	62,4 +/- 16,0	62,3 +/- 14,6	56,0 +/- 17,7	65,2 +/- 17,0
âge médian (ans)	64	63	57	65
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	Dont cas graves	Dont décès
Hydroxychloroquine	229	194	7
Dont assoc azithromycine	130	119	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	17	13	0
Dont assoc lopi/ritonavir	4	4	0
Dont assoc darunavir/ritonavir	1	1	0
Dont assoc tocilizumab	5	4	0
Lopinavir-ritonavir	156	98	3
Dont assoc hydroxychloroquine	4	4	0
Dont assoc azithromycine	5	5	0
Dont assoc spiramycine	4	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	6	5	0
Siralumab	1	0	0
Zinc	1	1	0
Eculizumab	1	1	0

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



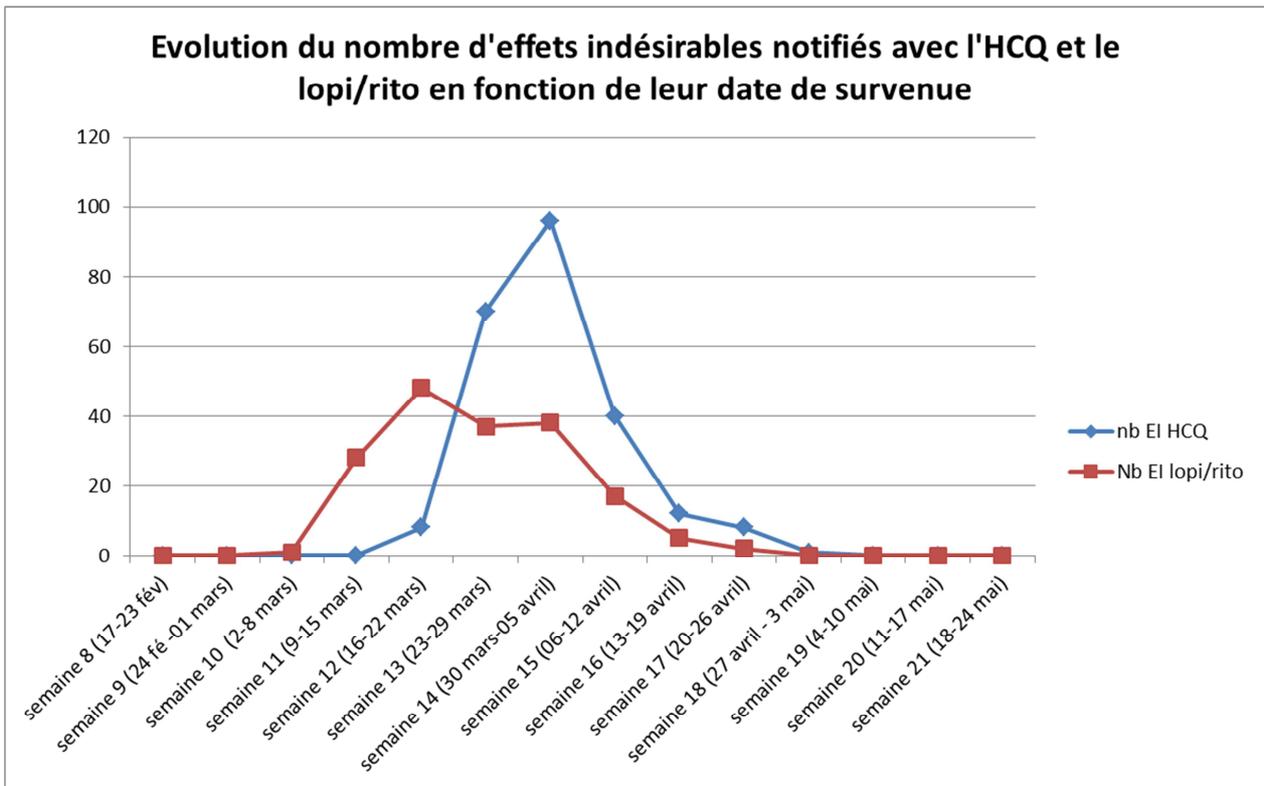
HCQ= hydroxychloroquine

Autres = chloroquine, tocilizumab, remdesivir, azithromycine seule, siralumab, eculizumab, 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 5 (28/04/2020)	Rapport 6 (05/05/20)	Rapport 7 (12/05/20)	Rapport 8 (19/05/2020)	Rapport 9 (26/05/2020)	TOTAL Rapports 1 à 8 (01/04 - 19/05/20)
Nb cas inclus total	42	49	42	37	13	398
Dont nb de décès	1	2	4	4	0	10
Dont nb de cas hydroxychloroquine	31	25	30	23	5	229
Dont nb de cas lopinavir/ritonavir	10	24	12	11	6	156
Dont nb de cas chloroquine	0	0	- 1*	0	0	2
Dont nb de cas remdesivir	0	0	1	0	0	4
Dont nb de cas tocilizumab	3	4	1	2	0	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=229 (soit 5 cas de plus que lors du précédent rapport) :**

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

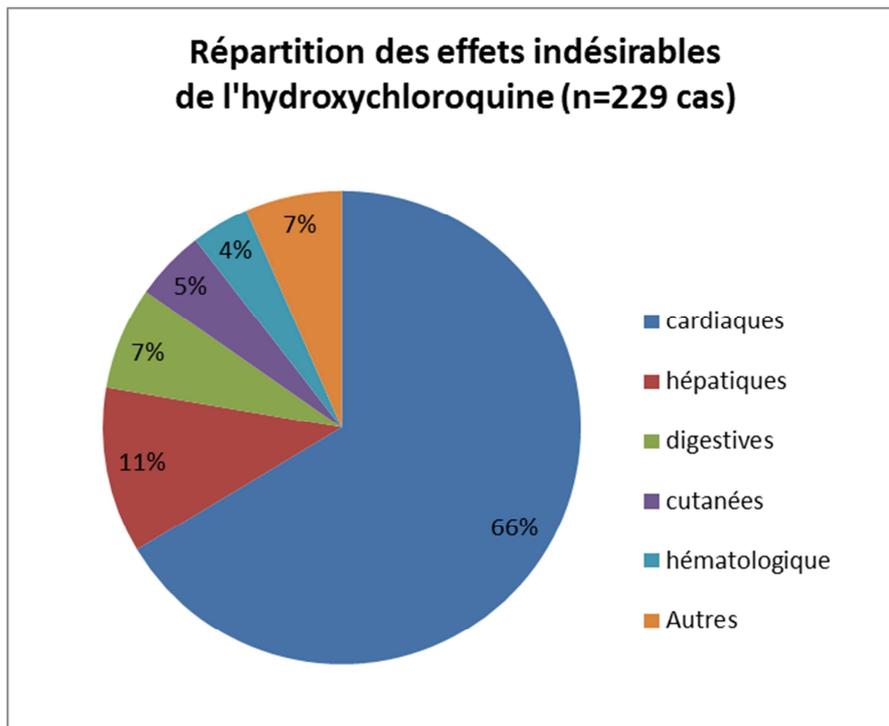
- 152 cas d'atteinte cardiaque (soit 2 de plus) dont 87 (soit 2 de plus) en association avec azithromycine, 14 avec la spiramycine, 4 en association avec le lopinavir/ritonavir. Parmi ces cas, sont retrouvés **7 décès (pas de cas supplémentaire)** => cf rapport du CRPV de Nice
- 26 cas d'atteinte hépatique (soit 1 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
- 16 cas d'atteinte digestive (soit 1 de plus) dont 10 cas en association avec l'azithromycine et 2 cas en association avec la spiramycine (diarrhée, nausées, vomissements)
- 11 cas d'atteinte cutanée (soit 1 de plus) dont 1 en association avec azithromycine et 1 en association au tocilizumab. Dans 2 cas sont mentionnés des lésions vésiculeuses.
- 9 cas d'atteinte hématologique (pas de nouveau cas) 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 (pas de nouveau 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).
- 4 troubles de la kaliémie (soit 1 nouveau cas) : 3 cas d'hyperkaliémie (en association avec IEC ou sartan) et 1 cas d'hypokaliémie en association avec l'azithromycine

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. (**pas de nouveau cas**)

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



➤ **Avec lopinavir/ritonavir n=156 cas (soit 6 de plus que lors du précédent rapport)** dont 5 en association avec l'hydroxychloroquine.

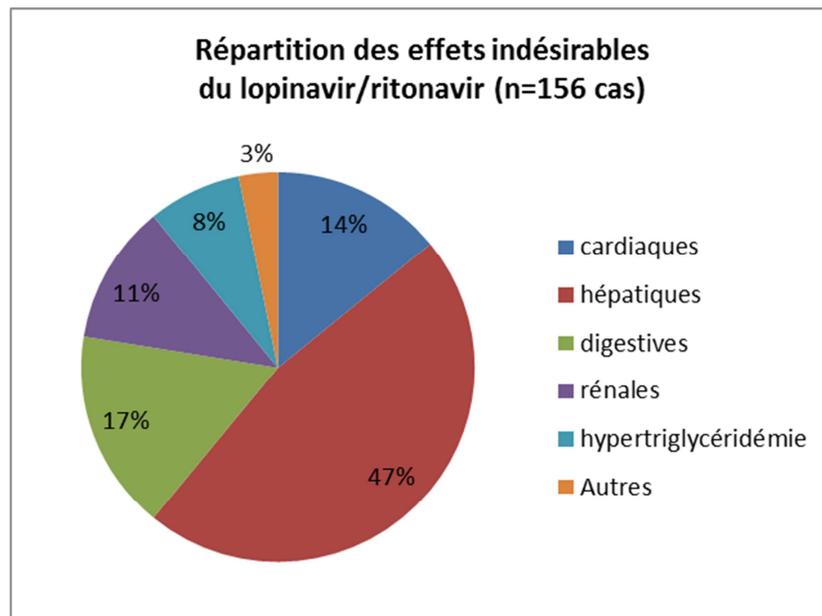
48 cas avec mention d'un surdosage plasmatique en lopinavir +/- en ritonavir

- 73 cas d'atteinte hépatique (soit 4 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 12 cas (10 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.
- 26 cas d'atteinte digestive (soit 1 de plus) (dont 21 cas de diarrhée et 1 cas de panniculite mésentérique).
- 22 cas d'atteinte cardiaque (pas de nouveau cas) 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.
- 12 cas d'atteinte endocrinienne (hypertriglycéridémie) (**soit 1 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.

- 6 cas de surdosage en lopinavir sans effet indésirable (pas de nouveau cas)
- 4 cas d'atteinte pancréatique biologique (hyperlipasémie) et 1 cas de pancréatite aigüe d'évolution fatale (cf ci-dessus et rapport précédent) (**soit 1 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.
- 1 cas de trouble ionique à type d'hypermagnésémie (**nouveau cas**) dans un contexte d'atteinte hépatique concomitante.

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) (**pas de 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) :**

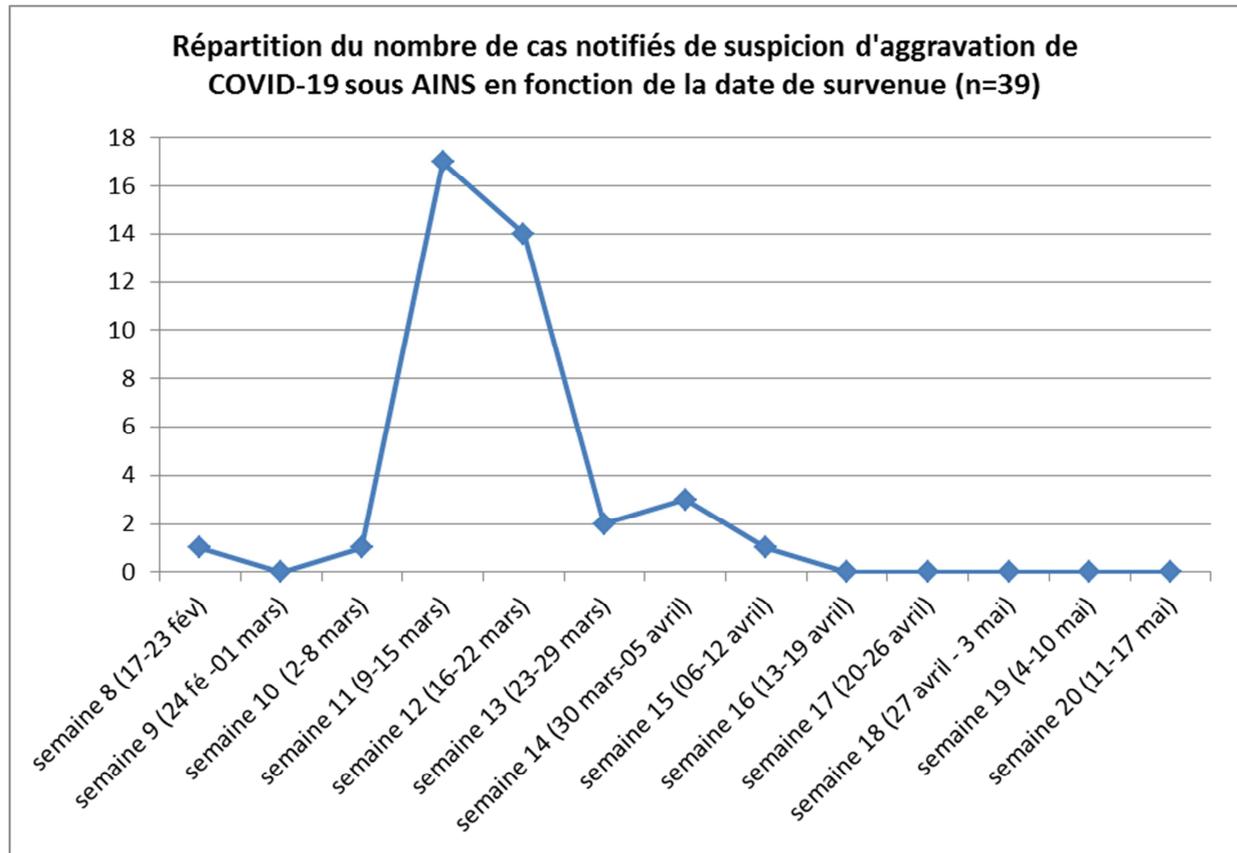
- 1 cas d'aggravation d'une atteinte hépatique (transaminases) (contexte d'erreur médicamenteuse avec surdosage en remdesivir administré).
- 2 cas d'hyperkaliémie inexpliquée (autres médicaments suspects = héparine, macrogol).

- 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 (pas de nouveau cas) :**
 - 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 (**pas de nouveau cas**).
 - 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 (**pas de nouveau cas**).
- **Avec azithromycine seule n=6 (soit 1 nouveau cas) :**
 - 1 cas de colite à Clostridium (prescription ambulatoire).
 - 3 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® (dextrométoprane) 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).
- **Avec l'éculizumab n=1 (nouveau cas)**
 - 1 cas d'atteinte hépatique cholestatique avec PAL à 2 fois la norme et hyperbilirubinémie. L'éculizumab était prescrit hors AMM en compassionnel. Le médicament est également suspecté dans une aggravation du COVID-19 (compté dans les cas d'aggravation).

c. Cas de suspicion d'aggravation de l'infection à COVID-19 par des médicaments, n=86 (soit 9 de plus que lors du précédent rapport)

Médicaments	Nb cas	Dont cas graves	Dont décès
AINS	33 (=)	32	3
Corticoïde	17 (=)	17	4
AINS + corticoïde	4 (=)	4	2
corticoïde + immunosuppresseur/antiTNF	10 (+2)	10	2
AINS + immunosuppresseur/antiTNF	2 (=)	2	0
Immunosuppresseurs	13 (+7)	12	1
sitagliptine	6 (=)	6	2
lopinavir-ritonavir / hydroxychloroquine	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=211 (soit 34 de plus que lors du précédent rapport)

Parmi ces 211 cas, 71% sont graves et 12 décès sont identifiés, **soit 1 de plus que lors du précédent rapport**. Il s'agit d'un patient décédé dans les suites d'une détresse respiratoire sur pneumopathie interstitielle. Le scanner est très évocateur de pneumopathie de type COVID-19 avec une atteinte critique, mais les PCR virales à SARS-cov-2 étaient revenues négatives à deux reprises. Une origine médicamenteuse est également suspectée (nivolumab, cisplatine, cétuximab).

Ce cas s'ajoute aux cas de décès précédemment décrit : 3 cas d'hémorragie sous héparine, 1 AVC hémorragique sous héparine et aspirine, 1 cas dans les suites d'une thrombopénie induite par l'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 66 cas (**soit 14 de plus**) concerne les anticoagulants et a fait l'objet d'une analyse particulière. Il en ressort :

- 26 cas de thrombopénie (40 %) dont 24 cas de thrombopénie induite par l'héparine immunologique (TIH de type 2) confirmée par des tests biologiques (anticorps antiPF4), soit **8 cas supplémentaires**. Ces cas sont survenus alors que les patients étaient sous HNF dans 23 cas et sous HBPM dans 1 cas. Dans 8 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 17 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.

- **23 cas d'hémorragie (35%) (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).
- Parmi les autres effets indésirables hématologiques, nous retrouvons 1 cas de thrombocytose asymptomatique, 1 cas d'agranulocytose, 1 cas d'hyperéosinophilie (**nouveau cas**).
- 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), 7 atteintes cutanées (**soit 3 de plus**) (1 sous AOD et 6 sous HBPM), 1 cas d'hyperkaliémie sous HBPM, 1 atteinte hépatique sous AOD et 1 surdosage sous AVK sans hémorragie.

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

Pas d'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 Centres 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 STROMEKTOL® (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 nicotiques 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.

Par ailleurs, cette semaine, le CRPV de Nice a été informé par le Centre Antipoison et Toxicovigilance de leur région de 2 cas dont 1 question concernant l'argent colloïdal en prévention du COVID-19 :

- patient ayant pris des granions d'argent en prévention du COVID-19 et s'inquiétant des effets indésirables lus sur internet. Asymptomatique au moment de l'appel.
- patient ayant pris Biofloral argent colloïdal 20 ppm (produit cosmétique) en prévention du COVID-19. Plusieurs inhalations au cours de la journée réalisées avec apparition en fin de journée de céphalées et nausées.

Ces cas ne sont pas enregistrés en BNPV car ne sont pas des cas de pharmacovigilance.

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=398/694, soit 57%) avec une majorité de cas grave (n=534/694, soit 77%).

Parmi ces 398 cas figurent d'avantage de cas imputés à l'hydroxychloroquine (229 cas, soit 57,5%) puis à l'association lopinavir/ritonavir (156 cas, soit 39%).

Le nombre de cas notifié a tendance à la baisse depuis le début du mois de mai plus marquée cette semaine, notamment sur les cas d'effets indésirables imputés à des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19. Cette diminution est à mettre en parallèle de la baisse des hospitalisations pour COVID-19.

Il a été noté 1 cas avec un médicament utilisé dans le traitement du COVID-19 non encore identifié dans cette enquête, il s'agit du sarilumab. Ce médicament était utilisé dans ce cas hors AMM, en compassionnel. Dans le COVID-19, il est utilisé dans le cadre d'essais cliniques. Des élévations des enzymes hépatiques et de la bilirubine sont rapportées avec ce médicament sans hépatite clinique décrite.

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

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

Les nouveaux cas notifiés avec l'hydroxychloroquine et le lopinavir/ritonavir ne changent pas le profil de sécurité déjà discuté dans les rapports précédents.

Remontée de 2 cas par un CAP d'utilisation d'argent colloïdal en prévention du COVID-19 en lien avec les propriétés antivirales qui lui sont conférées. Plusieurs sites internet en font la promotion.

Les thrombopénies induites par l'héparine chez les patients hospitalisés pour COVID-19 sont à surveiller au vu du nombre de cas notifiés.

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

- 57% 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 (57,5%).
- Les effets indésirables rapportés avec les médicaments utilisés dans cette indication à ce jour sont attendus pour la très grande majorité.

Le nombre de cas notifiés diminue de façon notable depuis 2 semaines, parallèlement à la diminution des hospitalisations pour COVID-19.

Il n'est pas retrouvé de nouveau signal cette semaine avec les traitements utilisés dans le traitement du COVID-19, en dehors d'un cas rapporté avec l'éculizumab utilisé hors AMM et hors essai clinique. Recours à l'argent colloïdal à surveiller.

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.

Les thrombopénies induites par l'héparine chez les patients hospitalisés pour COVID-19 sont à surveiller au vu du nombre de cas notifiés.

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